



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 576**

51 Int. Cl.:
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07788197 .7**
96 Fecha de presentación : **03.08.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2054421**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.05.2009**

54 Título: **Pirazolopirimidinas, un proceso para su preparación y su uso como medicamento.**

30 Prioridad: **04.08.2006 US 835820 P**
28.12.2006 US 877544 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.04.2011

73 Titular/es: **MERZ PHARMA GmbH & Co. KGaA**
Eckenheimer Landstrasse 100
60318 Frankfurt am Main, DE

72 Inventor/es: **Danysz, Wojciech;**
Dekundy, Andrzej;
Hechenberger, Mirko;
Henrich, Markus;
Jatzke, Claudia;
Nagel, Jens;
Parsons, Christopher Graham Raphael;
Weil, Tanja;
Fotins, Juris;
Gutcaits, Aleksandra;
Kalvinsh, Ivars;
Zemribo, Ronalds y
Kauss, Valerjans

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 356 576 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Pirazolopirimidinas, un proceso para su preparación y su uso como medicamento.

La presente invención se relaciona con derivados novedosos de pirazolopirimidina, que pueden actuar como moduladores del receptor de glutamato metabotrópico (mGluR), métodos para su síntesis y su uso como un medicamento para el tratamiento de varias enfermedades y/o prevención de trastornos, por ejemplo trastornos neurológicos, mediante la administración de tales sustancias.

Los estímulos neuronales se transmiten por el sistema nervioso central (SNC) a través de la interacción de un neurotransmisor liberado por una neurona, cuyo neurotransmisor tiene un efecto específico sobre un neurorreceptor de otra neurona. Se considera que el ácido L- glutámico es el principal neurotransmisor excitador en el SNC del mamífero, por consiguiente cumple una función crítica en un gran número de procesos fisiológicos. Los receptores de estímulos dependientes de glutamato se dividen en dos grupos principales. El primer grupo comprende canales de iones controlados por ligandos mientras que el otro comprende receptores de glutamato metabotrópico (mGluR). Los receptores de glutamato metabotrópico son una subfamilia de los receptores acoplados a la proteína G (GPCR). Hay una creciente evidencia de una función secundaria de ambos receptores de glutamato metabotrópico e ionotrópico al exterior del SNC por ejemplo, en estados de dolor crónico.

En la actualidad, se conocen ocho miembros diferentes de estos mGluR. Sobre la base de los parámetros estructurales tales como homología de secuencia, el segundo sistema mensajero utilizado por estos receptores y su diferente afinidad con compuestos de bajo peso molecular, estos ocho receptores se pueden dividir en tres grupos. El mGluR1 y mGluR5 pertenecen al Grupo I que se acopla positivamente a la fosfolipasa C y su activación conduce a una movilización de los iones de calcio intracelular. El mGluR2 y mGluR3 pertenecen al Grupo II y el mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8 pertenecen al Grupo III, ambos se acoplan negativamente a adenilil ciclasa, es decir, su activación origina una reducción en un segundo cAMP mensajero y así una amortiguación de la actividad neuronal.

Se han mostrado que los moduladores de mGluR5 modulan los efectos del glutamato del neurotransmisor liberado de forma presináptica a través de mecanismos postsinápticos. Más aún, ya que estos moduladores pueden ser ambos moduladores de mGluR5 positivos y/o negativos, tales moduladores pueden incrementar o inhibir los efectos mediados a través de estos receptores de glutamato metabotrópico.

De particular interés son aquellos moduladores que son moduladores de mGluR5 negativos. Tales moduladores disminuyen los efectos mediados a través de los receptores de glutamato metabotrópico. Debido a que se considera que una variedad de procesos fisiológicos y estados de enfermedad que afectan el SNC se relacionan con la neurotransmisión de glutamato anormal, y se muestra que los receptores de mGluR5 se expresan en varias áreas del SNC, los moduladores de estos receptores pueden ser terapéuticamente benéficos en el tratamiento de enfermedades del SNC.

De acuerdo con la presente invención, se pueden administrar moduladores de mGluR5 positivos o negativos para proporcionar neuroprotección y/o modificación de la enfermedad en las siguientes afecciones patológicas crónicas o agudas o para proporcionar un efecto sintomatológico en las siguientes afecciones:

enfermedad de Alzheimer, síndrome/enfermedad de Creutzfeld-Jakob, encefalopatía esponjiforme bovina (BSE), infecciones relacionadas con priones, enfermedades que involucran disfunción de mitocondria, enfermedades que involucran β -amiloide y/o tauopatía, síndrome de Down, encefalopatía hepática, enfermedad de Huntington, enfermedades neuronales motrices, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), atrofia olivoponto cerebelosa, déficit cognitivo post- operativo (POCD), lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, Lipofuscinosis Ceroides Neuronales, ataxias cerebelosas neurodegenerativas, enfermedad de Parkinson, demencia de Parkinson, deterioro cognitivo leve, déficits cognitivos en varias formas de deterioro cognitivo leve, déficits cognitivos en varias formas de demencia, demencia pugilística, demencia de lóbulo frontal y vascular, deterioro cognitivo, deterioro del aprendizaje, lesiones en los ojos, enfermedades de los ojos, trastornos en los ojos, glaucoma, retinopatía, degeneración macular, lesiones de cabeza, cerebro o de la médula espinal, trauma de cabeza, cerebro o de la médula espinal, trauma, hipoglucemia, hipoxia, hipoxia perinatal, isquemia, isquemia que resulta de paro cardíaco o apoplejía o trasplantes u operaciones relacionados con derivaciones, convulsiones, convulsiones epilépticas, epilepsia, epilepsia del lóbulo temporal, epilepsia mioclónica, lesión del oído interno, lesión del oído interno en acúfeno, acúfeno, lesión del oído interno inducido por fármaco o sonido, acúfeno por fármaco o sonido, discinesias inducidas por 1-dopa, discinesias inducidas por 1-dopa en terapia de enfermedad de Parkinson, discinesias, discinesia en enfermedad de Huntington, discinesias inducidas por fármaco, discinesias inducidas por neurolepticos, discinesias inducidas por haloperidol, discinesias inducidas por dopaminomiméticos, corea, corea de Huntington, atetosis, distonia, estereotipia, balismo, discinesias tardías, trastorno de tics, tortícolis espasmódica, blefaroespasmos, distonia focal y generalizada, nistagmo, ataxias cerebelosas hereditarias, degeneración corticobasal, temblor, temblor esencial, abuso, adicción, adicción a nicotina, abuso de nicotina, adicción a alcohol,

abuso de alcohol, adición a opio, abuso de opio, adición a cocaína, abuso de cocaína, adición a Anfetamina, abuso de Anfetamina, trastornos de ansiedad, trastornos de pánico, trastornos de ansiedad y pánico, trastorno de ansiedad social (SAD), trastorno de hiperactividad y déficit de atención (ADHD), síndrome de déficit de atención (ADS), síndrome de las piernas inquietas (RLS), hiperactividad en los niños, autismo, demencia, demencia en enfermedad de Alzheimer, demencia en síndrome de Korsakoff, síndrome de Korsakoff, demencia vascular, demencia relacionada con infecciones por VIH, encefalopatía por VIH-1, encefalopatía por SIDA, complejo de demencia por SIDA, demencia relacionada con SIDA, trastorno depresivo mayor, depresión mayor, depresión, depresión que resulta de infección por virus Borna, depresión mayor que resulta de infección por virus Borna, trastorno maniaco-depresivo bipolar, tolerancia a fármaco, tolerancia a fármaco para opioides, trastornos del movimiento, síndrome X frágil, síndrome del intestino irritable (IBS), migraña, esclerosis múltiple (MS), espasmos musculares, dolor, dolor crónico, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor neuropático diabético (DNP), dolor relacionado con artritis reumatoide, alodinia, hiperalgesia, dolor nociceptivo, dolor por cáncer, trastorno por estrés postraumático (PTSD), esquizofrenia, síntomas cognitivos o positivos o negativos de esquizofrenia, espasticidad, síndrome de Tourette, incontinencia urinaria, vómitos, afecciones pruriginosas, prurito, trastornos del sueño, trastornos de micción, trastorno neuromuscular en el tracto urinario inferior, enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), disfunción gastrointestinal, enfermedad del esfínter esofágico inferior (LES), trastornos gastrointestinales funcionales, dispepsia, regurgitación, infección de las vías respiratorias, bulimia nerviosa, laringitis crónica, asma, asma relacionada con reflujo, enfermedad del pulmón, trastornos alimenticios, obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, obesidad mórbida, adición al alimento, trastornos por atracón, agorafobia, trastorno por ansiedad generalizado, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, trastorno por estrés postraumático, fobia social, trastornos fóbicos, trastorno por ansiedad inducido por sustancias, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno sicótico inducido por sustancias, o delirio.

También se administran los moduladores negativos o positivos mGluR5 para proporcionar inhibición del crecimiento celular de tumor, migración, invasión, adhesión y toxicidad en los tejidos periféricos, sistema nervioso periférico y SNC. Se pueden administrar los moduladores de mGluR5 para proporcionar intervención terapéutica en neoplasia, hiperplasia, displasia, cáncer, carcinoma, sarcoma, cáncer oral, carcinoma epidermoide (SCC), carcinoma epidermoide oral (SCC), carcinoma broncopulmonar, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer de colon, carcinoma colorectal, rhabdomiosarcoma, tumor de cerebro, tumor de un tejido nervioso, glioma, glioma maligno, astroglioma, neuroglioma, neuroblastoma, glioblastoma, meduloblastoma, cáncer de células de la piel, melanoma, melanoma maligno, neoplasma epitelial, linfoma, mieloma, enfermedad de Hodgkin, linfoma de Burkitt, leucemia, timoma, y otros tumores.

Indicaciones adicionales para los moduladores negativos o positivos de mGluR5 incluyen aquellas indicaciones en donde una afección particular no existe necesariamente pero en donde se puede mejorar un parámetro fisiológico particular a través de la administración de los compuestos actuales, por ejemplo mejora cognitiva, deterioro del aprendizaje y/o neuroprotección.

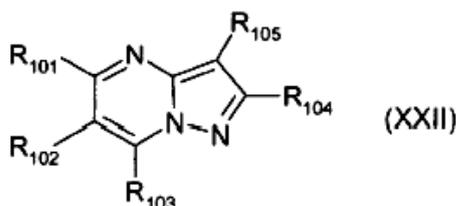
Los moduladores positivos pueden ser particularmente útiles en el tratamiento de síntomas positivos y negativos en esquizofrenia y déficits cognitivos en varias formas de demencia y deterioro cognitivo leve.

En la bibliografía, ya se han descrito varios tipos de los moduladores de mGluR5.

Adicionalmente, se han descrito varios tipos de compuestos de pirazolopirimidina en la técnica anterior.

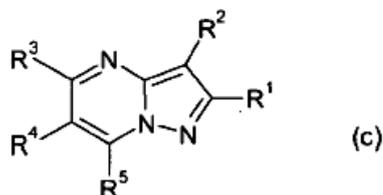
Se conocen varios métodos para preparar derivados sustituidos de pirazolopirimidina, por ejemplo Science of Synthesis 109, 613-678 (2002) y de Laura Bettinetti (Ph. D. Thesis, University of Erlangen, Alemania, 2004).

En la WO 2004/087153 se describen varias pirazolopirimidinas de la fórmula (XXII), que pueden actuar como potenciadores inmunes de molécula pequeña (SMIP) y que se pueden utilizar por ejemplo para el tratamiento del cáncer.

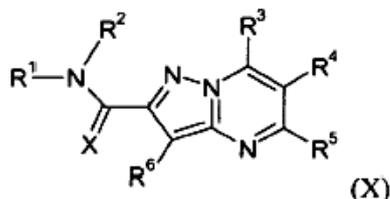


Adicionalmente, en la WO 2004/089471, se describe el uso de pirazolo [1,5-a] pirimidinas sustituidas o profármacos o sales de los mismos para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos y enfermedades donde es deseable modular la actividad de la enzima 11 β HSD1 o inhibir el 11 β HSD1. En

el documento WO 2004/089471, se describen derivados de pirazolo (1,5-a) pirimidina de la siguiente fórmula general (C):



5 En la WO 2003/037900, compuestos específicos adicionales de pirazolopirimidina se describen como inhibidores de los canales de ión en células humanas. En este documento se describen los compuestos que tienen la siguiente fórmula general (X):



en donde

R¹ es por ejemplo alquilo; R² es por ejemplo hidrógeno o alquilo; o

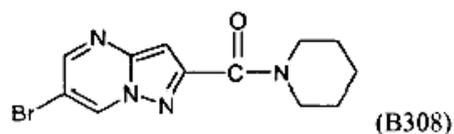
10 R¹ y R² tomados juntos con el átomo de nitrógeno al que ellos se unen opcionalmente para formar un anillo heterocicloarilo de 4 a 8 miembros;

R³ es por ejemplo hidrógeno, alquilo, halo, amino o arilo;

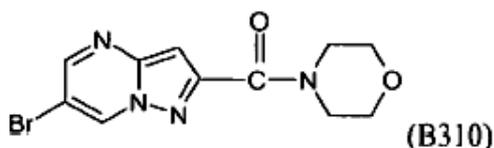
R⁴ es por ejemplo hidrógeno, halo, alquilo o arilo; y

15 R⁵ es un miembro seleccionado de alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; R⁶ es por ejemplo hidrógeno, halo o arilo; y X es un miembro seleccionado de O y S.

20 Varios compuestos de pirazolopirimidina de acuerdo con la presente invención, sin embargo se ha probado que se encuentra que no son significativamente activos como inhibidores de canales de ión en células humanas. En este documento WO 2003/037900, los compuestos de las dos siguientes estructuras se mencionan como compuestos (B308) y (B310) de ejemplo, que sin embargo no han mostrado actividad particular como moduladores de receptor de glutamato metabotrópico (mGluR5):

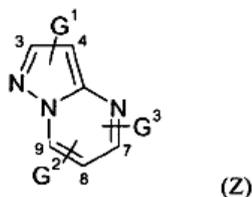


(6-Bromopirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-piperidin-1-il- metanona



25 (6-Bromopirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-morfolin-4-il- metanona.

En la WO 2003/101993 se describen varios tipos de compuestos de pirazolopirimidina y su uso para el tratamiento de infecciones por hepatitis. La WO 2003/101993 trata con los compuestos de la siguiente fórmula general (Z)



5 en donde:

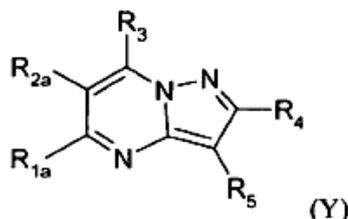
G¹ se selecciona por ejemplo del grupo de -OH, ciano, -C(O)-OH, -C(O)-NR²R³, donde R² y R³ tomados juntos de un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o heteroaromático de 5 o 6 miembros o

G² se selecciona independientemente del grupo que consiste de por ejemplo alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, radical heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, trifluorometilo,

10 G³ puede estar ausente o se selecciona independientemente del grupo que consiste de por ejemplo alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, radical heterocíclico saturado o parcialmente insaturado,

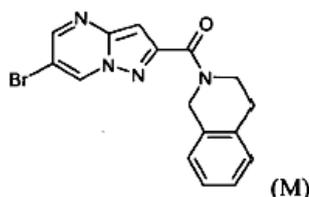
G² y G³, colectivamente, se adhieren en cualesquiera de dos de las posiciones C7, C8 y C9 del anillo pirimidina, la posición restante se sustituye opcionalmente con alquilo, alqueno, alquino, halo, fluoroalquilo, hidroxilo, alcoxi, o ciano; en donde la porción del anillo de cualquiera de dicho cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, o radical heterocíclico en G¹, G² o G³ se pueden sustituir opcionalmente.

15 En el documento WO 2003/091256 se describen derivados de pirazolopirimidina particulares que tienen una actividad inhibidora de NADPH- oxidasa. Los compuestos tienen la siguiente fórmula general (Y)



20 en donde R_{1a}, R_{2a}, R₃-R₅ representan hidrógeno, halógeno, alquilo inferior que puede ser sustituido, alqueno inferior que puede ser sustituido, alquino inferior que puede ser sustituido, cicloalquilo que puede ser sustituido, cicloalqueno que puede ser sustituido, cicloalquino que puede ser sustituido, arilo que puede ser sustituido, grupo heterocíclico que puede ser sustituido, hidroxilo, alcoxi que puede ser sustituido, ariloxi que puede ser sustituido, heterocíclico oxi que puede ser sustituido, acilo que puede ser sustituido, carboniloxi monosustituido que puede ser sustituido, carbamilo que puede ser sustituido, diazo, amidino que puede ser sustituido, azido, nitroso, nitro, amino que puede ser sustituido, imino que puede ser sustituido, ciano, mercapto, sulfonilo monosustituido que puede ser sustituido, sulfonilo monosustituido que puede ser sustituido, sulfo, o sililo trisustituido, y cualesquier combinaciones de R_{1a}, R_{2a}, R₃-R₅ pueden juntas formar una estructura de anillo.

25 Un compuesto de pirazolopirimidina adicional que ya se ha descrito en la bibliografía (ver ChemBridge Corporation; Registro Nr. 833441-66-0; de Febrero 18, 2005), tiene la siguiente estructura (M):



30

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2-il)- metanona.

Este compuesto, sin embargo tiene solo una actividad limitada como modulador del receptor de glutamato metabotrópico (mGluR5) y adicionalmente no es selectivo.

5 En la WO 2006/015737 se describen compuestos heterocíclicos adicionales que pueden contener una función amida de ácido carboxílico que tienen una actividad en los receptores de dopamina y que se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades del SNC. Como una estructura de ejemplo, se mencionan las pirazolopirimidinas.

En la WO 2002/088088 se describe la síntesis de los compuestos de tetrahidro- isoquinolina que pueden servir como intermediarios para la síntesis de compuestos farmacéuticamente activos.

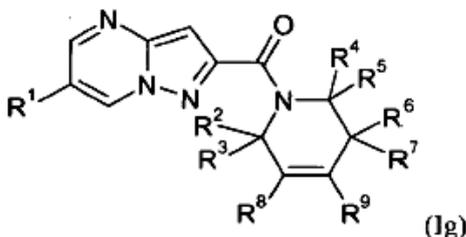
10 Ahora se ha encontrado que ciertos derivados de pirazolopirimidina que difieren en su estructura de las pirazolopirimidinas conocidas, son potentes moduladores de MGLuR5. Por lo tanto, estas sustancias pueden ser benéficas terapéuticamente en el tratamiento de afecciones que involucran neurotransmisión de glutamato anormal o en las que la modulación de los receptores de mGluR5 resulta en beneficio terapéutico. Estas sustancias se administran preferiblemente en la forma de una composición farmacéutica, en donde ellas están presentes juntas con uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables, portadores, o excipientes.

15 Es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos farmacéuticos novedosos que son moduladores de mGluR5 y composiciones farmacéuticas de los mismos. Es un objeto adicional de la invención proporcionar un método novedoso para tratar, eliminar, aliviar, paliar, o mejorar trastornos del SNC indeseables que involucran la neurotransmisión de glutamato anormal al emplear un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que contiene el mismo.

20 Un objeto adicional de la invención es la disposición de los procesos para producir los derivados de pirazolopirimidina.

La invención trata en general con:

Un compuesto seleccionado de aquellos de la fórmula (Ig)



25 en donde

R¹ representa cloro o bromo;

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷, que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, amino, hidroxilo, halógeno, o trifluorometilo;

R⁸ representa hidrógeno, o alquilo C₁₋₆;

30 R⁹ representa arilo o heteroarilo, en donde el grupo arilo o heteroarilo se puede sustituir opcionalmente por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2, o 3), que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados independientemente de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, di-N,N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquileno C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterocíclico, y cicloalquilo C₃₋₁₂;

40 o R⁸ y R⁹ juntos con los átomos de carbono a los cuales ellos se adhieren pueden formar un sistema de anillo cíclico insaturado que contiene 5 a 7 (es decir 5, 6 o 7) átomos de carbono, en donde 0 a 4 (es decir 0, 1, 2, 3 o 4) de los átomos de carbono del sistema de anillo formado por R⁸ y R⁹ se pueden reemplazar por heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y en donde el sistema de anillo se puede sustituir opcionalmente por uno o más (por ejemplo, 1, 2, o 3) sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, independientemente seleccionados de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, diN,N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆,

alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilenodioxi C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₁₂;

5 e isómeros ópticos, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, y polimorfos de los mismos; se entiende que: el compuesto de la Fórmula Ig no representa: (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (3,4-dihidro-1H-isoquinolin- 2-il)- metanona.

Adicionalmente, un compuesto de la Fórmula (Ig), en donde

R⁸ representa hidrógeno o metilo;

R¹ representa cloro o bromo;

10 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷, que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, amino, hidroxilo, halógeno, o trifluorometilo;

15 R⁹ representa arilo o heteroarilo, en donde el grupo arilo o heteroarilo se puede sustituir opcionalmente por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2, o 3), que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados independientemente de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, di-N,N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilenodioxi C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₁₂;

20 o R⁸ y R⁹ juntos con los átomos de carbono a los cuales ellos se adhieren pueden formar un sistema de anillo cíclico insaturado que contiene 5 a 7 (es decir 5, 6 o 7) átomos de carbono, en donde 0 a 4 (es decir 0, 1, 2, 3 o 4) de los átomos de carbono del sistema de anillo formado por R⁸ y R⁹ se pueden reemplazar por heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y en donde el sistema de anillo se puede sustituir opcionalmente por uno o más (por ejemplo, 1, 2, o 3) sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, independientemente seleccionados de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, diN,N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilenodioxi C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₁₂.

Tal un compuesto de la Fórmula (Ig), en donde

30 R⁹ representa fenilo o heteroarilo monocíclico, en donde el anillo heteroarilo contiene de 1 a 4 (es decir 1, 2, 3 o 4) heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno y en donde el anillo fenilo o heteroarilo se puede sustituir opcionalmente por uno a tres sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados independientemente de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, diN, N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilenodioxi C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₁₂;

R¹ representa cloro o bromo;

35 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷, que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, amino, hidroxilo, halógeno, o trifluorometilo; y

R⁸ representa hidrógeno, o metilo.

Tal un compuesto de la Fórmula (Ig), en donde

R⁸ representa hidrógeno;

40 R⁹ representa fenilo, opcionalmente sustituido por uno a dos sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados independientemente de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, di-N,N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆, y alquilcarbonilamino C₁₋₆;

R¹ representa cloro o bromo; y

45 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷, que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, amino, hidroxilo, halógeno, o trifluorometilo.

Tal un compuesto de la Fórmula (Ig), en donde

R⁸ representa hidrógeno;

5 R⁹ representa fenilo, opcionalmente sustituido por uno a dos sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados independientemente de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N- alquilaminocarbonilo C₁₋₆, di-N,N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆, y alquilcarbonilamino C₁₋₆;

R¹ representa cloro o bromo;

R², R³, R⁴ y R⁵, que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno independientemente representa hidrógeno o metilo; y

10 R⁶ y R⁷ representan hidrógeno.

Tal un compuesto de la Fórmula (Ig), en donde

R⁸ representa hidrógeno;

15 R⁹ representa fenilo, opcionalmente sustituido por uno a dos sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados independientemente de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, Nalquilaminocarbonilo C₁₋₆, di-N,N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆, y alquilcarbonilamino C₁₋₆;

R¹ representa cloro o bromo;

R⁶ y R⁷ representan hidrógeno; y

uno de R², R³, R⁴ y R⁵ representa metilo y el resto de R², R³, R⁴ y R⁵ representan hidrógeno.

20 Tal un compuesto de la Fórmula (Ig), en donde

25 R⁸ y R⁹ juntos con los átomos de carbono a los cuales ellos se adhieren forman un sistema de anillo cíclico insaturado que contiene 6 átomos de carbono, en donde 0 a 2 (es decir 0, 1 o 2) de los átomos de carbono del sistema de anillo formado por R⁸ y R⁹, se pueden reemplazar por un heteroátomo independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre y en donde el sistema de anillo se puede sustituir opcionalmente por uno o más (por ejemplo, 1, 2, o 3) sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, independientemente seleccionados de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, di-N,N- alquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilenodioxo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterocíclico, y cicloalquilo C₃₋₁₂;

30 R¹ representa cloro o bromo; y

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷, que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, amino, hidroxilo, halógeno, o trifluorometilo.

Tal compuesto de la Fórmula (Ig), en donde

35 R⁸ y R⁹ juntos con los átomos de carbono a los cuales ellos se adhieren forman un sistema de anillo de benceno opcionalmente sustituido por uno a dos sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, independientemente seleccionados de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, di-N,N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆ y alquilcarbonilamino C₁₋₆;

R¹ representa cloro o bromo; y

40 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷, que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, amino, hidroxilo, halógeno, o trifluorometilo.

Tal compuesto de la Fórmula (Ig), en donde

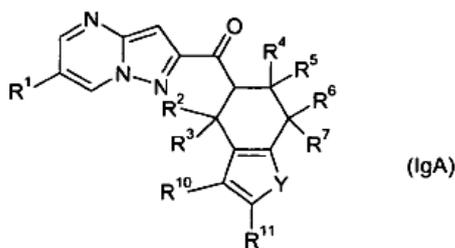
- 5 R^8 y R^9 juntos con los átomos de carbono a los cuales ellos se adhieren forman un sistema de anillo de benceno opcionalmente sustituido por uno a dos sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, independientemente seleccionados de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , di-N,N-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilcarboniloxi C_{1-6} y alquilcarbonilamino C_{1-6} ;
- R^1 representa cloro o bromo;
- R^2 , R^3 , R^4 y R^5 , que pueden ser los mismos o diferentes, independientemente representan hidrógeno o metilo; y
- R^6 y R^7 representan hidrógeno.
- 10 Adicionalmente, un compuesto de la Fórmula (Ig), en donde
- R^8 y R^9 juntos con los átomos de carbono a los cuales ellos se adhieren forman un sistema de anillo de benceno opcionalmente sustituido por uno a dos sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, independientemente seleccionados de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , di-N,N-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilcarboniloxi C_{1-6} y alquilcarbonilamino C_{1-6} ;
- 15 R^1 representa cloro o bromo;
- R^2 , R^3 , R^4 y R^5 , que pueden ser los mismos o diferentes, independientemente representan hidrógeno o etilo o trifluorometilo; y
- R^6 y R^7 representan hidrógeno.
- 20 Tal compuesto de la Fórmula (Ig), en donde
- R^8 y R^9 juntos con los átomos de carbono a los cuales ellos se adhieren forman un sistema de anillo de benceno opcionalmente sustituido por uno a dos sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, independientemente seleccionados de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , di-N,N-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilcarboniloxi C_{1-6} y alquilcarbonilamino C_{1-6} ;
- 25 R^1 representa cloro o bromo;
- R^6 y R^7 representan hidrógeno; y
- uno de R^2 y R^3 representa metilo y el resto de R^2 y R^3 , y R^4 y R^5 , representan hidrógeno.
- Adicionalmente, un compuesto de la Fórmula (Ig), en donde
- 30 R^8 y R^9 juntos con los átomos de carbono a los cuales ellos se adhieren forman un sistema de anillo de benceno opcionalmente sustituido por uno a dos sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, independientemente seleccionados de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , di-N,N-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilcarboniloxi C_{1-6} y alquilcarbonilamino C_{1-6} ;
- 35 R^1 representa cloro o bromo;
- R^6 y R^7 representan hidrógeno; y
- uno de R^2 y R^3 representa etilo o trifluorometilo y el resto de R^2 y R^3 , y R^4 y R^5 , representan hidrógeno.
- Tal un compuesto de la Fórmula (Ig), en donde
- 40 R^8 y R^9 juntos con los átomos de carbono a los cuales ellos se adhieren forman un sistema de anillo cíclico insaturado que contiene 5 átomos de carbono, en donde 0 a 3 (es decir 0, 1, 2 o 3) de los átomos de carbono del anillo formado por R^8 y R^9 se pueden reemplazar por un heteroátomo independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre y en donde el sistema de anillo se puede sustituir opcionalmente por uno o dos sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, independientemente seleccionados de halógeno, amino,

hidroxi, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, di-N,N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcocarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilenodioxo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₁₂;

5 R¹ representa cloro o bromo; y

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷, que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, amino, hidroxi, halógeno, o trifluorometilo.

Tal un compuesto de la Fórmula (Ig), que se selecciona de aquellos de la Fórmula (IgA),



(IgA)

10 en donde

Y representa NH, S, o O;

R¹⁰ y R¹¹, que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno independientemente representa hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, di-N,N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆, o alquilcarbonilamino C₁₋₆;

15 R¹ representa cloro o bromo; y

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷, que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, amino, hidroxi, halógeno, o trifluorometilo.

Tal un compuesto de la Fórmula IgA, en donde

Y representa NH, S, o O;

20 R¹⁰ y R¹¹, que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno independientemente representa hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, di-N,N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆, o alquilcarbonilamino C₁₋₆; R¹ representa cloro o bromo;

25 R², R³, R⁴ y R⁵, que pueden ser los mismos o diferentes, independientemente representan hidrógeno o metilo; y

R⁶ y R⁷ representan hidrógeno.

Tal un compuesto de la Fórmula (IgA), en donde

Y representa NH, S, o O;

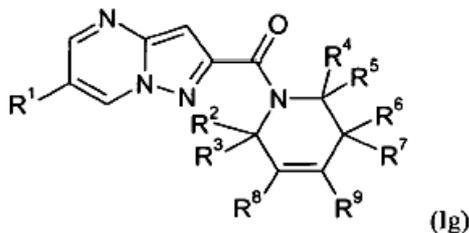
30 R¹⁰ y R¹¹, que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno independientemente representa hidrógeno, halógeno, amino, hidroxi, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, di-N,N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆, o alquilcarbonilamino C₁₋₆;

R¹ representa cloro o bromo;

R⁶ y R⁷ representan hidrógeno; y

uno de R² y R³ representa metilo y el resto de R² y R³, y R⁴ y R⁵, representan hidrógeno.

Adicionalmente, un compuesto seleccionado de aquellos de la Fórmula (Ig)



en donde

R¹ representa cloro o bromo;

5 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷, que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, amino, hidroxilo, halógeno, o trifluorometilo;

R⁸ representa hidrógeno, o alquilo C₁₋₆;

10 R⁹ representa arilo o heteroarilo, en donde el grupo arilo o heteroarilo se puede sustituir opcionalmente por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2, o 3), que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados independientemente de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, di-N,N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilenodioxo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₁₂;

15 o R⁸ y R⁹ juntos con los átomos de carbono a los cuales ellos se adhieren pueden formar un sistema de anillo cíclico insaturado que contiene 5 a 7 (es decir 5, 6 o 7) átomos de carbono,

20 en donde 0 a 4 (es decir 0, 1, 2, 3 o 4) de los átomos de carbono del sistema de anillo formado por R⁸ y R⁹ se pueden reemplazar por heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y en donde el sistema de anillo se puede sustituir opcionalmente por uno o más (por ejemplo, 1, 2, o 3) sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, independientemente seleccionados de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, di-N,N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilenodioxo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₁₂;

o un isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o polimorfo del mismo para uso como un medicamento.

25 En los compuestos de la invención R¹ definido por la Fórmula (Ig) y la Fórmula (IgA) puede representar bromo. Alternativamente, R¹ definido por la Fórmula (Ig) y la Fórmula (IgA) puede representar cloro. Será evidente para aquellos expertos en la técnica que la invención también incluye isómeros ópticos, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, y polimorfos de los compuestos descritos. Los compuestos de la Fórmula (Ig) y la Fórmula (IgA) ya se han descrito en detalle en las solicitudes de patente prioritarias a esta solicitud de patente.

30 Más aún la invención trata con una composición farmacéutica que comprende, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables o vehículos, por lo menos un compuesto de la fórmula (Ig) o de la fórmula (IgA), en donde los sustituyentes son como se definió anteriormente, o isómeros ópticos, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, y polimorfos de los mismos.

35 Más aún, un método para tratar o prevenir una afección o enfermedad asociada con neurotransmisión de glutamato anormal o un método para modular los receptores de mGluR5 para lograr beneficio terapéutico, o un método para mejorar la cognición, tal método comprende la etapa de administrar a un animal vivo, que incluye un humano, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto seleccionado de aquellos de la fórmula (Ig) o fórmula (IgA).

40 Adicionalmente, la preparación de y los usos de un compuesto de la fórmula (Ig) o fórmula (IgA) o isómeros ópticos, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, y polimorfos de los mismos o la fabricación o preparación de un medicamento son parte de la invención.

La invención en particular se relaciona con un compuesto de pirazolo- pirimidina de la fórmula (I)

heterocicliheteroarilamino-carbonilo, alquilsulfinilo C₁₋₆, cicloalquilsulfinilo C₃₋₇, alquensulfinilo C₂₋₆, alquilsulfinilo C₂₋₆, arilsulfinilo, heteroarilsulfinilo, heterocicilsulfinilo, alquilsulfinilo C₁₋₆, cicloalquilsulfinilo C₃₋₇, alquensulfinilo C₂₋₆, alquilsulfinilo C₂₋₆, arilsulfinilo, heteroarilsulfinilo, heterocicilsulfinilo, alquilsulfinilamino C₁₋₆, o arilsulfinilamino ; y

- 5 R¹² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, acilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilamino C₁₋₆-carbonilo, di-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, arilsulfinilo o heteroarilsulfinilo;

e isómeros ópticos, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, y polimorfos de los mismos.

- 10 La invención en particular se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), en donde Y² denota CR¹⁰ e Y³ denota CR¹¹ o en donde Y² e Y³ juntos denotan un grupo R¹⁰C = CR¹¹.

La invención en particular se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) en donde Y² e Y³ juntos denotan un grupo R¹⁰C = CR¹¹ y en donde Y¹ es un grupo CR¹¹, NR¹², S o O. de particular interés son las pirazolopirimidinas que en la parte amino de la molécula tienen un sistema de anillo dihidrotieno (3,2-c) piridina o un sistema dihidro-4H-furo (3,2-c) piridina.

- 15 La invención en particular se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), en donde uno de los grupos Y¹, Y² e Y³ denota un grupo CR¹⁰ y uno de los grupos Y¹, Y² e Y³ denota un grupo CR¹¹ en donde uno de los dos radicales R¹⁰ y R¹¹ representa hidrógeno y el otro representa un grupo de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆.

La invención en particular se relaciona con un compuesto de la fórmula (1), en donde

- 20 R¹ representa cloro o bromo:

R² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o trifluorometilo;

R³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o trifluorometilo;

R⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o trifluorometilo;

R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o trifluorometilo;

- 25 R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o trifluorometilo; y

R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o trifluorometilo.

La invención en particular se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), en donde

R¹ representa cloro o bromo;

R² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o trifluorometilo;

- 30 R³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o trifluorometilo;

R⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o trifluorometilo;

R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o trifluorometilo;

R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o trifluorometilo; y

R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o trifluorometilo.

- 35 Una realización preferida de la invención se relaciona con compuestos de la fórmula (I), en donde R¹⁰ y R¹¹ independientemente representan los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heteroarilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, cicloalquilamino C₃₋₇, alquilo C₁₋₆ -cicloalquilamino C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, aril-alquilamino C₁₋₆, heteroarilamino, heteroaril- alquilamino C₁₋₆, heterociclamino, heterocicli-
- 40

5 alquilamino C₁₋₆, acilo, aciloxi, acilamino, alcoxicarbonilo C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₇- carbonilo, heterociclioxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilamino C₁₋₆-carbonilo, di-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, cicloalquilaminocarbonilo C₃₋₇, arilaminocarbonilo, aril-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, aril-alquilaminocarbonilo C₂₋₆, heteroarilaminocarbonilo, heterocicliaminocarbonilo, heterocicli-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino C₁₋₆ y arilsulfonilamino.

En una realización adicional de la invención, R¹² denota hidrógeno, metilo, etilo, acilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilamino C₁₋₆-carboni o di-alquilamino C₁₋₆-carbonilo.

La invención en particular se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), en donde R², R³, R⁴ y R⁵ independientemente representan hidrógeno, metilo, etilo o trifluorometilo; y R⁶ y R⁷ representan hidrógeno o metilo.

10 La invención en particular se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), en donde R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ independientemente representan hidrógeno, metilo o etilo.

La invención en particular se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), en donde R² y R³ independientemente representan hidrógeno, metilo o etilo.

15 La invención en particular se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), en donde R² representan metilo o etilo y R³ representan hidrógeno y que tiene por lo menos un átomo de carbono quiral. Se pueden preparar estos compuestos como mezclas racémicas o como compuestos enantioméricos específicos. Los compuestos que tienen solo un átomo quiral se pueden aislar como isómeros configurados R o isómeros configurados S, que a menudo no tienen la misma actividad. Los compuestos que tienen dos o más átomos quirales se pueden preparar como mezclas de isómeros o se pueden preparar como compuesto estereoisomérico sencillo.

20 La invención en particular se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), en donde uno de los grupos Y² e Y³ denota un grupo CR¹⁰ y uno de los grupos Y² e Y³ denota un grupo CR¹¹ en donde R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, fluoro, bromo, tri-fluoro-metilo y fenilo, y en donde Y¹ es un grupo CR¹¹, NH, S o O; preferiblemente O o S.

25 La invención en particular se relaciona con un compuesto de la fórmula (1), en donde R¹ denota cloro. La invención en particular se relaciona también con un compuesto de la fórmula (I) en donde R¹ denota bromo.

La invención en particular se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) en donde Y¹ representa O, S o NR¹², preferiblemente O, S o NH.

30 La invención en particular se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) en donde Y¹ representa O o S, e Y² e Y³ juntos denotan un grupo R¹⁰C=CR¹¹ o R¹⁰C=N. Aquí, Y² e Y³ juntos preferiblemente denotan un grupo R¹⁰C=CR¹¹ y R¹⁰ y R¹¹ a menudo ambos son hidrógeno.

La invención en particular se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) en donde R², R³, R⁴ y R⁵ independientemente representan hidrógeno, metilo, etilo o trifluorometilo; R⁶ y R⁷ representan hidrógeno o metilo y R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, fluoro, bromo, trifluorometilo o fenilo.

35 La invención en particular se relaciona con compuestos de la fórmula (I) seleccionados de los siguientes compuestos (o sales de los mismos):

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona

40 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6-metil-6,7- dihidro-4H-tieno [3,2-] piridin-5-il)- metanona

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6-metil-6,7- dihidro-4H-tieno [3,2-] piridin-5-il)- metanona

- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-etil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-etil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-trifluorometil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-trifluorometil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- 5 6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- 6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (3,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- 10 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,3,4-trimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,3,4-trimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2-fluoro-4-metil-6,7- dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2-fluoro-4-metil-6,7- dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (3-fluoro-4-metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- 15 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (3-fluoro-4-metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,3-difluoro-4- metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,3-difluoro-4- metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- 20 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-2-trifluorometil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-2-trifluorometil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-6,7-dihidro-4H-furo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- 25 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-6,7-dihidro-4H-furo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6,7-dihidro-4H-furo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6,7-dihidro-4H-furo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6-metil-6,7-dihidro-4H-furo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6-metil-6,7-dihidro-4H-furo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- 30 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-furo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-furo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1,4,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1,4,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona

- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (8-metil-5,8-dihidro-6H-[1,7] naftiridin-7-il)- metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (8-metil-5,8-dihidro-6H-[1,7] naftiridin-7-il)- metanona
- 5 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1-metil-3,4-dihidro-1H-[2,7] naftiridin-2-il)- metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1-metil-3,4-dihidro-1H-[2,7] naftiridin-2-il)- metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1-metil-3,4-dihidro-1H-[2,6] naftiridin-2-il)- metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1-metil-3,4-dihidro-1H-[2,6] naftiridin-2-il)- metanona
- 10 5-[(6-Bromopirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)carbonil] -3-fenil-4,5,6,7-tetrahidroisozazolo[4,5-c] piridina;
- 5-[(6-Bromopirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)carbonil] -3-fenil-4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo [4,5-c] piridina;
- 6-Bromo-2-[(4-metil-6,7-dihidrotieno [3,2-c] piridin-5 (4H)-il)carbonil] pirazolo [1,5-a] pirimidina;
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona;
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (3,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona;
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona;
- 15 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-etil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona;
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-etil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona;
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona;
- 6-Cloro-2-[(4-metil-6,7-dihidrofuro [3,2-c] piridin-5 (4H)-il)carbonil] pirazolo [1,5-a] pirimidina;
- 6-Cloro-2-[(2,3,4-trimetil-6,7-dihidrotieno [3,2-c] piridin-5 (4H)-il)carbonil] pirazolo- [1,5-a] pirimidina;
- 20 6-Bromo-2-[(4-metil-6,7-dihidrofuro [3,2-c] piridin-5 (4H)-il)carbonil] pirazolo [1,5-a] pirimidina;
- 6-Bromo-2-[(2,3,4-trimetil-6,7-dihidrotieno [3,2-c] piridin-5 (4H)-il)carbonil] pirazolo- [1,5-a] pirimidina;
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona;
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona;
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6-metil-6,7- dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona;
- 25 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-trifluorometil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona;
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6-metil-6,7- dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona;
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-furo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona;
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-furo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona;
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-6,7-dihidro-4H-oxazolo [4,5-c] piridin-5-il)- metanona;
- 30 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2-fluoro-4-metil-6,7-dihidro-4H-oxazolo [4,5-c] piridin-5-il)- metanona;

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2-cloro-4-metil-6,7-dihidro-4H-oxazolo-[4,5-c] piridin-5-il)- metanona;

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-oxazolo [4,5-c] piridin-5-il)- metanona;

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-oxazolo [4,5-c] piridin-5-il)- metanona;

5 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2-metoxi-4-metil-6,7-dihidro-4H-oxazolo-[4,5-c] piridin-5-il)- metanona;

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1-metil-1,3,4,5-tetrahidro- [2]pirindin-2-il)- metanona;

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1-metil-1,3,4,7-tetrahidro- [2]pirindin-2-il)- metanona;

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1-metil-1,3,4,5-tetrahidro- [2]pirindin-2-il)- metanona;

10 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1-metil-1,3,4,7-tetrahidro- [2]pirindin-2-il)- metanona;

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro- [2]pirindin-2-il)- metanona;

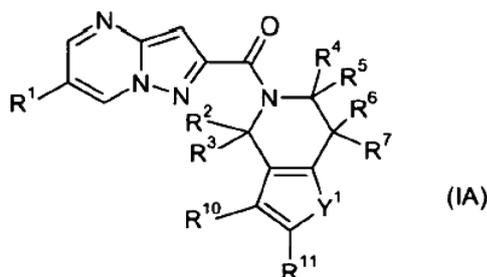
(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1,7,7-trimetil-1,3,4,7-tetrahidro- [2]pirindin-2-il)- metanona;

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro- [2]pirindin-2-il)- metanona;

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1,7,7-trimetil-1,3,4,7-tetrahidro- [2]pirindin-2-il)- metanona;

15 y los isómeros ópticos, polimorfos y sales de adición ácida o básica farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos.

La invención en particular se relaciona con un compuesto que tiene la siguiente fórmula (IA),



en donde

20 Y¹ representa NH, S, o O; en particular S o O;

R¹ representa cloro o bromo;

R² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, amino, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo;

R³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, amino, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo;

R⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, amino, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo;

25 R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, amino, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo;

R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, amino, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo; R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, amino, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo y

R¹⁰, R¹¹ independientemente representan hidrógeno, halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.

y los isómeros ópticos, polimorfos y sales de adición ácida o básica farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos.

5 La invención en particular se relaciona con un compuesto, en donde R^2 , R^3 , R^4 y R^5 independientemente representan hidrógeno o metilo; y R^6 y R^7 representan hidrógeno; y R^{10} , R^{11} independientemente representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o alquilo C_{1-6} .

A menudo, los radicales R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 independientemente representan hidrógeno, metilo, etilo, flúor o trifluorometilo; preferiblemente ellos representan hidrógeno o metilo.

La invención en particular se relaciona con un compuesto en donde los radicales R^2 , R^3 , R^4 y R^5 independientemente representan hidrógeno o metilo y R^6 y R^7 representan hidrógeno.

10 La invención también se relaciona con compuestos de la fórmula (I) o de la fórmula (Ia) que se marcan por isótopos radioactivos. Los compuestos típicos incluyen aquellos donde uno o más hidrógenos se sustituyen por tritio, donde uno o más C^{12} se sustituyen por C^{14} , donde uno o más átomos de flúor se sustituyen por F^{18} u otros isótopos. Estos se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades (por ejemplo cáncer) pero también para propósitos de diagnóstico. Los átomos radioactivos intercambiados en la molécula son a menudo isótopos de carbono, hidrógeno, halógeno, azufre o fósforo.

15 La invención en general se relaciona con el uso de un modulador del receptor de glutamato metabotrópico (y en particular de un modulador de mGluR5) para la preparación de un medicamento y para el tratamiento de varias enfermedades como se menciona a continuación en un mamífero, que incluye humanos.

20 En particular, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de la fórmula (I) o de la fórmula (Ia) como se definió anteriormente o un isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o polimorfo del mismo para la preparación de un medicamento y para el tratamiento de un mamífero, que incluye humanos.

25 La invención en particular se relaciona con el uso de un compuesto para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una afección o enfermedad asociada con neurotransmisión de glutamato anormal. La invención en particular se relaciona con el uso de un compuesto para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de una afección o enfermedad en un animal que incluye un ser humano cuya afección o enfermedad se afecta o se facilita por el efecto modulador negativo de los moduladores de mGluR5.

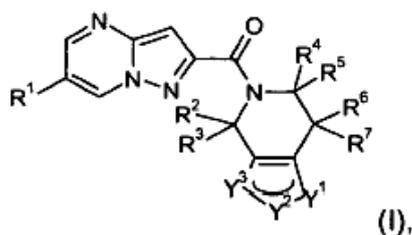
La invención trata con el uso de un modulador de mGluR5 y en particular un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), para la preparación de un medicamento, preferiblemente para las afecciones o enfermedades seleccionadas de aquellas mencionadas anteriormente en la descripción.

30 La invención en particular se relaciona con el uso de un modulador de mGluR5, en particular un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en donde la afección asociada con neurotransmisión de glutamato anormal se selecciona de aquellas mencionadas anteriormente en la descripción.

35 La invención en particular se relaciona con el uso de un compuesto en donde la afección asociada con neurotransmisión de glutamato anormal se selecciona de: dolor neuropático, dolor neuropático diabético (DNP), dolor por cáncer, dolor relacionado con artritis reumatoide, dolor inflamatorio, discinesias tardías e inducidas por 1-dopa, enfermedad de Parkinson, trastornos de ansiedad, corea de Huntington, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, síntomas positivos y negativos de esquizofrenia, deterioro cognitivo, reflujo, migraña o para la mejora cognitiva y/o neuroprotección.

40 La invención en particular se relaciona con una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo por lo menos un compuesto de la fórmula (I) como se definió anteriormente o un isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o polimorfo del mismo, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La invención también se relaciona con el proceso para la síntesis o preparación de un compuesto de la fórmula (I)



en donde

Y^1, Y^2 e Y^3 son independientemente $CR^{10}, CR^{11}, CR^{10}R^{11}, NR^{12}, S$ o O , por lo cual por lo menos uno de Y^1, Y^2 e Y^3 denota CR^{10} ;

5 o Y^1 e Y^2 juntos denotan un grupo $R^{10}C=N; R^{10}C=CR^{11}; R^{10}R^{11}C-C(=O)$ o $R^{12}N-(C=O)$;

o Y^2 e Y^3 juntos denotan un grupo $R^{10}C=N; R^{10}C=CR^{11}; R^{10}R^{11}C-C(=O)$ o $R^{12}N-(C=O)$;

R^1 representa cloro o bromo;

R^2 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o trifluorometilo;

R^3 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o trifluorometilo; o

10 R^2 y R^3 junto con el átomo de carbono del anillo representan un grupo carbonilo

R^4 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o trifluorometilo;

R^5 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o trifluorometilo; o

R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono del anillo representan un grupo carbonilo;

R^6 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o trifluorometilo;

15 R^7 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o trifluorometilo; o

R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono del anillo representan un grupo carbonilo;

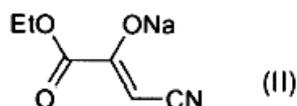
R^2 o R^3 junto con R^6 o R^7 pueden formar un radical bivalente de tipo CH_2-CH_2 o CH_2-O ;

R^{10}, R^{11} independientemente representan hidrógeno, halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alquenoiloxi C_{2-6} , alquinoxilo C_{2-6} , heteroarilo, heterocicilo, ariloxi, heteroariloxi, heterociciloxi, alquilamino C_{1-6} , di-alquilamino C_{1-6} , cicloalquilamino C_{3-7} , di-cicloalquilamino C_{3-7} , alquilo C_{1-6} -cicloalquilamino C_{3-7} , alquenoilamino C_{2-6} , alquinoilamino C_{2-6} , di-alquenoilamino C_{2-6} , di-alquinoilamino C_{2-6} , alquilo C_{1-6} -alquenoilamino C_{2-6} , alquilo C_{1-6} -alquinoilamino C_{2-6} , alquenoilo C_{2-6} -cicloalquilamino C_{3-7} , alquinoilo C_{2-6} -cicloalquilamino C_{3-7} , alquenoilo C_{2-6} -alquinoilamino C_{2-6} arilamino, diarilamino, aril-alquilamino C_{1-6} , aril-alquenoilamino C_{2-6} , aril-alquinoilamino C_{2-6} , aril-cicloalquilamino C_{3-7} , heteroarilamino, diheteroarilamino, heteroaril-alquilamino C_{1-6} , heteroaril-alquenoilamino C_{2-6} , heteroaril-alquinoilamino C_{2-6} , heteroaril-cicloalquilamino C_{3-7} , heteroarilarilamino, heterocicilamino, diheterocicilamino, heterocicil-alquilamino C_{1-6} , heterocicil-alquenoilamino C_{2-6} , heterocicil-alquinoilamino C_{2-6} , heterocicil-cicloalquilamino C_{3-7} , heterocicilarilamino, heterocicilheteroarilamino, acilo, aciloxi, acilamino, alcoxicarbonilo C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-7} -carbonilo, alquenoiloxicarbonilo C_{2-6} , alquinoxicarbonilo C_{2-6} , ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, heterociciloxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilamino C_{1-6} -carbonilo, di-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , cicloalquilaminocarbonilo C_{3-7} , di-cicloalquilaminocarbonilo C_{3-7} , alquilo C_{1-6} -cicloalquilaminocarbonilo C_{3-7} , alquenoilo C_{2-6} -aminocarbonilo, alquinoilaminocarbonilo C_{2-6} , di-alquenoilaminocarbonilo C_{2-6} , di-alquinoilaminocarbonilo C_{2-6} , alquilo C_{1-6} -alquenoilaminocarbonilo C_{2-6} , alquilo C_{1-6} -alquinoilaminocarbonilo C_{2-6} -aminocarbonilo, alquenoilo C_{2-6} -cicloalquilaminocarbonilo C_{3-7} , alquinoilo C_{2-6} -cicloalquilaminocarbonilo C_{3-7} , alquenoilo C_{2-6} -alquinoilaminocarbonilo C_{2-6} , arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, aril-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , aril-alquenoilaminocarbonilo C_{2-6} , aril-alquinoilaminocarbonilo C_{2-6} , aril-cicloalquilaminocarbonilo C_{3-7} heteroarilaminocarbonilo, diheteroarilaminocarbonilo, heteroaril-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , heteroaril-alquenoilaminocarbonilo C_{2-6} , heteroaril-alquinoilaminocarbonilo C_{2-6} , heteroaril-cicloalquilaminocarbonilo C_{3-7} , heteroarilarilaminocarbonilo, heterocicilaminocarbonilo, diheterocicilaminocarbonilo, heterocicil-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , heterocicil-alquenoilamino C_{2-6} -carbonilo,

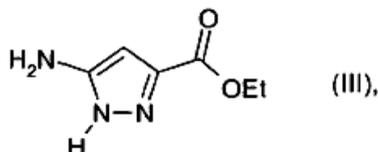
5 heterociclil- alquilaminocarbonilo C₂₋₆, heterociclil- cicloalquilo C₃₋₇- aminocarbonilo, heterocicliarilaminocarbonilo, heterocicliiheteroarilamino- carbonilo, alquilsulfinilo C₁₋₆, cicloalquilsulfinilo C₃₋₇, alquilsulfinilo C₂₋₆, alquilsulfinilo C₂₋₆, arilsulfinilo, heteroarilsulfinilo, heterocicliisulfinilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilsulfonilo C₃₋₇, alquilsulfonilo C₂₋₆, alquilsulfonilo C₂₋₆, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heterocicliisulfonilo, alquilsulfonilamino C₁₋₆, o arilsulfonilamino; y

R¹² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, acilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilamino C₁₋₆- carbonilo, di- alquilamino C₁₋₆- carbonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo o heteroarilsulfonilo;

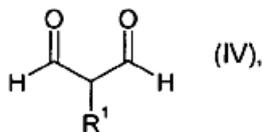
10 e isómeros ópticos, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, y polimorfos de los mismos, en donde un compuesto de la fórmula (II)



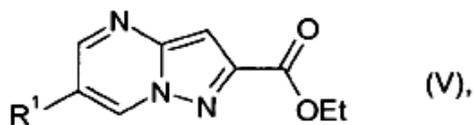
se suspende en una mezcla de etanol y agua y se trata con ácido clorhídrico, seguido por reacción con H₂NNHCOOCH₃ para producir un compuesto de la fórmula (III)



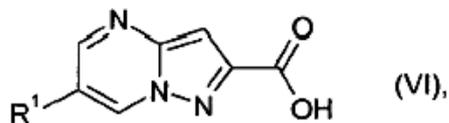
15 que luego se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (IV)



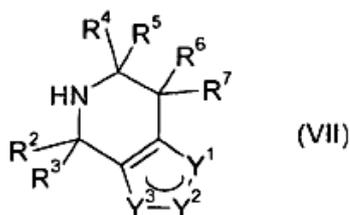
para producir un compuesto de parazolopirimidina de la fórmula (V)



que se hidroliza bajo condiciones ácidas para producir un compuesto de la fórmula (VI)

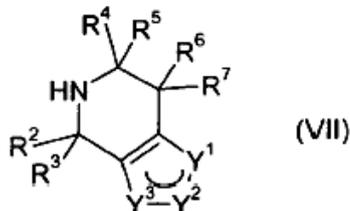


20 que luego se trata con una amina de la fórmula (VII)



preferiblemente en la presencia de un agente de condensación, para producir un compuesto de la Fórmula (I), que se convierte, si se desea, a una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o polimorfo.

Los compuestos amino de la fórmula (VII), sirven como intermedios:



5 en donde los radicales tienen los siguientes significados:

Y^1 , Y^2 e Y^3 son independientemente CR^{10} , CR^{11} , $CR^{10}R^{11}$, NR^{12} , S o O,

por lo cual por lo menos uno de Y^1 , Y^2 e Y^3 denota CR^{10} ;

o Y^1 e Y^2 juntos denotan un grupo $R^{10}C=N$; $R^{10}C=CR^{11}$; $R^{10}R^{11}C-C(=O)$ o $R^{12}N-C(=O)$;

o Y^2 e Y^3 juntos denotan un grupo $R^{10}C=N$; $R^{10}C=CR^{11}$; $R^{10}R^{11}C-C(=O)$ o $R^{12}N-C(=O)$;

10 R^1 representa cloro o bromo;

R^2 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o trifluorometilo;

R^3 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o trifluorometilo; o

R^2 y R^3 junto con el átomo de carbono del anillo representan un grupo carbonilo;

R^4 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o trifluorometilo;

15 R^5 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o trifluorometilo; o

R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono del anillo representan un grupo carbonilo;

R^6 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o trifluorometilo;

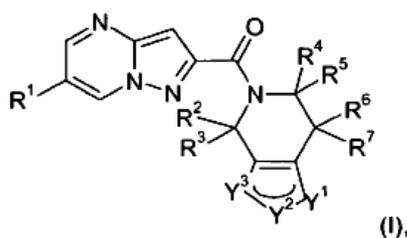
R^7 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o trifluorometilo; o

R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono del anillo representan un grupo carbonilo;

20 R^2 o R^3 junto con R^6 o R^7 pueden formar un radical bivalente de tipo CH_2-CH_2 o CH_2-O .

Los radicales de los intermedios preferidos de la fórmula (VII) son como se definió anteriormente.

La invención en particular se relaciona con un proceso adicional para la síntesis de un compuesto seleccionado de aquellos de la fórmula (I)



25 en donde

Y^1 , Y^2 e Y^3 son independientemente CR^{10} , CR^{11} , $CR^{10}R^{11}$, NR^{12} , S o O,

por lo cual por lo menos uno de Y^1 , Y^2 e Y^3 denota CR^{10} ;

o Y^1 e Y^2 juntos denotan un grupo $R^{10}C=N$; $R^{10}C=CR^{11}$; $R^{10}R^{11}C-C(=O)$ o $R^{12}N-(C=O)$;

o Y^2 e Y^3 juntos denotan un grupo $R^{10}C=N$; $R^{10}C=CR^{11}$; $R^{10}R^{11}C-C(=O)$ o $R^{12}N-(C=O)$;

5 R^1 representa cloro o bromo;

R^2 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o trifluorometilo;

R^3 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o trifluorometilo; o

R^2 y R^3 junto con el átomo de carbono del anillo representan un grupo carbonilo

R^4 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o trifluorometilo;

10 R^5 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o trifluorometilo; o

R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono del anillo representan un grupo carbonilo;

R^6 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o trifluorometilo;

R^7 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o trifluorometilo;

R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono del anillo representan un grupo carbonilo;

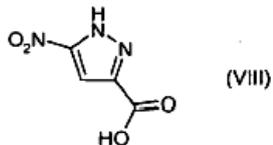
15 R^2 o R^3 junto con R^6 o R^7 pueden formar un radical bivalente de tipo CH_2-CH_2 o CH_2-O ;

R^{10} , R^{11} independientemente representan hidrógeno, halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , heteroarilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, heterociclo, alquilamino C_{1-6} , di-alquilamino C_{1-6} , cicloalquilamino C_{3-7} , di-cicloalquilamino C_{3-7} , alquilo C_{1-6} -cicloalquilamino C_{3-7} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , di-alqueno C_{2-6} , di-alquino C_{2-6} , alquilo C_{1-6} -alqueno C_{2-6} , alquilo C_{1-6} -alquino C_{2-6} , alqueno C_{2-6} -cicloalquilamino C_{3-7} , alquino C_{2-6} -cicloalquilamino C_{3-7} , alqueno C_{2-6} -alquino C_{2-6} , arilamino, diarilamino, aril-alquilamino C_{1-6} , aril- alqueno C_{2-6} , aril- alquino C_{2-6} , aril- alqueno C_{2-6} , aril- alquino C_{2-6} , heteroarilamino, diheteroarilamino, heteroaril- alquilamino C_{1-6} , heteroaril- alqueno C_{2-6} , heteroaril- alquino C_{2-6} , heteroaril- cicloalquilamino C_{3-7} , heteroarilarilamino, heterociclamino, diheterociclamino, heterocicli- alquilamino C_{1-6} , heterocicli- alqueno C_{2-6} , heterocicli- alquilamino C_{2-6} , heterocicli- cicloalquilamino C_{3-7} , heterocicliarilamino, heterociclihetero- arilamino, acilo, acilo, acilamino, alcocarbonilo C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-7} carbonilo, alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, heterociclioxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilamino C_{1-6} -carbonilo, di- alquilaminocarbonilo C_{1-6} , cicloalquilaminocarbonilo C_{3-7} , di-cicloalquilaminocarbonilo C_{3-7} , alquilo C_{1-6} -cicloalquilaminocarbonilo C_{3-7} , alqueno C_{2-6} -aminocarbonilo, alquino C_{2-6} -aminocarbonilo C_{2-6} , di-alqueno C_{2-6} -aminocarbonilo C_{2-6} , di-alquino C_{2-6} -aminocarbonilo C_{2-6} , alquilo C_{1-6} -alqueno C_{2-6} -aminocarbonilo, alqueno C_{2-6} -aminocarbonilo C_{3-7} , alquino C_{2-6} -cicloalquilaminocarbonilo C_{3-7} , alqueno C_{2-6} -alquino C_{2-6} -aminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, aril- alquilaminocarbonilo C_{1-6} , aril- alqueno C_{2-6} , aril- alquino C_{2-6} , aril- cicloalquilaminocarbonilo C_{3-7} heteroarilaminocarbonilo, diheteroarilaminocarbonilo, heteroaril- alquilaminocarbonilo C_{1-6} , heteroaril- alqueno C_{2-6} , heteroaril- alquino C_{2-6} , heteroaril- cicloalquilaminocarbonilo C_{3-7} , heteroarilarilaminocarbonilo, heterocicliaminocarbonilo, diheterocicliaminocarbonilo, heterocicli- alquilaminocarbonilo C_{1-6} , heterocicli- alqueno C_{2-6} - carbonilo, heterocicli- alquino C_{2-6} -aminocarbonilo, heterocicliarilaminocarbonilo, heterocicliheteroarilamino- carbonilo, alquilsulfino C_{1-6} , cicloalquilsulfino C_{3-7} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilsulfino, heteroarilsulfino, heterociclisulfino, alquilsulfono C_{1-6} , cicloalquilsulfono C_{3-7} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilsulfono, heteroarilsulfono, heterociclisulfono; alquilsulfonamino C_{1-6} o arilsulfonamino; y

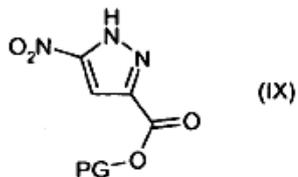
45 R^{12} representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , acilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, alquilamino C_{1-6} - carbonilo, di- alquilamino C_{1-6} - carbonilo, alquilsulfono C_{1-6} , arilsulfono o heteroarilsulfono;

e isómeros ópticos, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, y polimorfos de los mismos,

en donde un compuesto de la Fórmula (VIII)

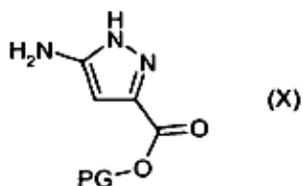


se disuelve en un disolvente alcohólico y se trata con un facilitador de esterificación (por ejemplo cloruro de tionilo) para producir un compuesto de la Fórmula (IX)

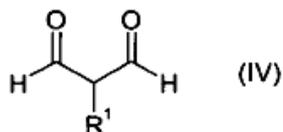


5

en donde PG representa un grupo protector, en particular un grupo alquilo C₁₋₆, que se reduce bajo condiciones estándar para producir un compuesto de la Fórmula (X)

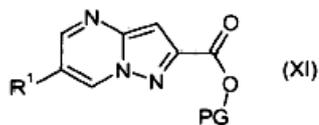


que luego se hace reaccionar con un compuesto de la Fórmula (IV)

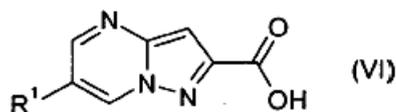


10

para producir un compuesto de pirazolopirimidina de la Fórmula (XI)

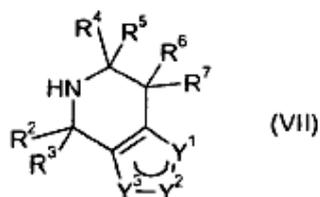


(VI) que luego se hidroliza (preferiblemente bajo condiciones ácidas) para producir un compuesto de la Fórmula



15

que luego se trata con una amina de la Fórmula (VII)



preferiblemente en la presencia de un agente de condensación, para producir un compuesto de la Fórmula (I), que se convierte, si se desea, a una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o polimorfo.

Más aún, se espera que los moduladores de mGluR como se describió anteriormente tengan una alta actividad cuando se administran en combinación con otras sustancias que exhiben efectos neurológicos a través de diferentes mecanismos.

La invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende por lo menos dos ingredientes activos diferentes, que contienen por lo menos un compuesto de la fórmula (I) como se definió anteriormente, y adicionalmente que contienen por lo menos un antagonista de NMDA, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Se pueden utilizar estas composiciones para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el SNC, mejora cognitiva y para neuro-protección.

La administración simultánea de los moduladores de mGluR del Grupo I y antagonistas del receptor de NMDA también se ha mostrado por proporcionar neuroprotección en modelos animales (ver por ejemplo Zieminska et al. *Neurochemistry International*, 2006, 66, 301-309; Zieminska et al. *Neurochemistry International*, 2003, 43, 481-492; Zieminska et al. *Neurochemistry International*, 2006, 48, 491-497).

Con respecto a los compuestos específicos como se describió anteriormente, la terapia combinada exhibe un mayor efecto neuroprotector que la monoterapia con ya sea un modulador de mGluR o un antagonista del receptor de NMDA. Como antagonista del receptor de NMDA particularmente activo, se puede nombrar el compuesto Memantina, que también se conoce como 1-amino-3,5- dimetiladamantano (ver US 4,122,193; US 4,273,774; y US 5,061,703).

Adicionalmente, el compuesto Neramexano, que también se conoce como 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, es un antagonista del receptor de NMDA activo adicional y se describe en detalle en la US 6,034,134 y US 6,071,966. La Memantina y el Neramexano son antagonistas del receptor de NMDA no competitivos sistémicamente activos que tienen afinidad moderada para el receptor. Ellos exhiben fuerte voltaje dependiendo de las características y cinéticas rápidas de bloqueo/desbloqueo (ver por ejemplo Görtelmeyer et al., *Arzneim-Forsch/Drug Res.*, 1992, 42:904-913; Winblad et al., *Int. J. Geriat. Psychiatry*, 1999, 14:135-146; Rogawski, *Amino Acids*, 2000, 19: 133-49; Danysz et al., *Curr. Pharm. Des.*, 2002, 8:835-43; Jirgensons et. al. *Eur. J. Med. Chem.*, 2000, 35: 555-565).

Se puede realizar la combinación de antagonistas de NMDA con moduladores de mGluR5 en una composición farmacéutica sencilla (como se describe principalmente en la técnica anterior) que comprende un modulador de mGluR5 de la presente invención y un antagonista del receptor de NMDA, en una formulación farmacéutica, o en dos composiciones o formulaciones farmacéuticas, una comprende un modulador de mGluR5 de la presente invención y otra comprende un antagonista del receptor de NMDA en una formulación farmacéutica, para ser administrada conjuntamente (simultáneamente o secuencialmente). Para la administración secuencial que se considera "conjunta", sin embargo, el modulador mGluR5 de la presente invención y el antagonista del receptor de NMDA se deben administrar separados mediante un intervalo de tiempo que aún permite el efecto benéfico resultante en un mamífero. Por ejemplo, el modulador mGluR5 de la presente invención y el antagonista del receptor de NMDA se deben administrar el mismo día (por ejemplo, cada – una vez o dos veces diarias), preferiblemente con una hora de diferencia, y más preferiblemente de forma simultánea.

Esta invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la fórmula (I) como se describió anteriormente y un antagonista del receptor de NMDA. De particular interés es una composición, en donde el antagonista del receptor de NMDA se selecciona de Memantina y Neramexano (o una combinación de los mismos) y sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos, hidratos y solvatos de los mismos.

La invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende por lo menos dos ingredientes activos diferentes, que contienen por lo menos un compuesto de la fórmula (I) como se definió anteriormente, y adicionalmente que contienen por lo menos uno de 1-DOPA, otros dopaminomiméticos (en particular un dopaminomimético antiparkinsoniano por ejemplo bromocriptina, cabergolina, ropinirol, pramiperol, pergolida, rotigotina), y un neuroléptico (en particular un neuroléptico clásico, por ejemplo haloperidol, perfenazina, clorpromazina, metoclopramida).

Estos productos de combinación se pueden utilizar por ejemplo para el tratamiento de trastornos y enfermedades relacionadas con el SNC. Con motivo del efecto antidiscinético de los compuestos de la fórmula (I), discinesias inducidas por fármaco, discinesias inducidas por neurolépticos, se pueden tratar las discinesias inducidas por haloperidol, discinesias inducidas por dopaminomiméticos en adición a las afecciones que se tratan típicamente con 1-Dopa, dopaminomiméticos o neurolépticos.

La invención también se relaciona con un método para proporcionar neuroprotección a un animal vivo, que incluye un humano, que comprende la etapa de administrar a un animal vivo, que incluye un humano, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición como se describe.

5 Esta invención también trata con los compuestos de la fórmula (I) para el uso como un medicamento. Adicionalmente, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de la fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente.

Adicionalmente, la invención se relaciona con el uso de una composición como se describe para la fabricación de un medicamento para proporcionar neuroprotección en un animal, que incluye un humano.

10 Adicionalmente, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de la fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección asociada con neurotransmisión de glutamato anormal o en la que la modulación de receptores de mGluR5 resulta en beneficio terapéutico. Los trastornos que se pueden tratar ya se han descrito anteriormente. Cuyas afecciones e indicaciones preferidas son:

15 a) Para los moduladores de mGluR5: dolor crónico, dolor neuropático, dolor neuropático diabético (DNP), dolor por cáncer, dolor relacionado con artritis reumatoide, dolor inflamatorio, discinesias inducidas por 1-dopa, discinesias inducidas por dopaminomiméticos, discinesias inducidas por 1-dopa en terapia de enfermedad de Parkinson, discinesias inducidas por dopaminomiméticos en terapia de enfermedad de Parkinson, discinesias tardías, enfermedad de Parkinson, trastornos de ansiedad, trastornos de pánico, trastornos de ansiedad y pánico, trastorno de ansiedad social (SAD), trastorno por ansiedad generalizado, trastorno por ansiedad inducido por sustancias, trastornos alimenticios, obesidad, trastornos por atracón, corea de Huntington, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, síntomas positivos y negativos de esquizofrenia, deterioro cognitivo, trastornos gastrointestinales funcionales, enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), migraña, síndrome del intestino irritable (IBS), o para mejora cognitiva y/o neuroprotección.

25 b) Para modulación negativa de mGluR5: dolor crónico, dolor neuropático, dolor neuropático diabético (DNP), dolor por cáncer, dolor relacionado con artritis reumatoide, dolor inflamatorio, discinesias inducidas por 1-dopa, discinesias inducidas por dopaminomiméticos, discinesias inducidas por 1-dopa en terapia de enfermedad de Parkinson, discinesias inducidas por dopaminomiméticos en terapia de enfermedad de Parkinson, discinesias tardías, enfermedad de Parkinson, trastornos de ansiedad, trastornos de pánico, trastornos de ansiedad y pánico, trastorno de ansiedad social (SAD), trastorno por ansiedad generalizado, trastorno por ansiedad inducido por sustancias, trastornos alimenticios, obesidad, trastornos por atracón, migraña, síndrome del intestino irritable (IBS), trastornos gastrointestinales funcionales, enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), corea de Huntington y/o epilepsia.

30 c) Para modulación positiva de mGluR5: enfermedad de Alzheimer, síntomas positivos y/o negativos de esquizofrenia, deterioro cognitivo, o para mejora cognitiva y/o neuroprotección.

35 Los moduladores negativos de mGluR5 en general y en particular los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención se pueden utilizar especialmente para el tratamiento de trastornos por atracón.

40 Para el propósito de la presente invención, en los compuestos de la fórmula (I) el contenido de átomo de carbono de varios grupos funcionales que contienen hidrocarburos se indica por un prefijo que designa el número mínimo y máximo de átomos de carbono en el grupo funcional, es decir, el prefijo C_{i-j} indica un grupo funcional de los átomos de carbono del entero "i" al entero "j", inclusive. Así, por ejemplo, alquilo (C_{1-3}) se refiere a alquilo de uno a tres átomos de carbono (es decir 1, 2 o 3 átomos de carbono), inclusive, (metilo, etilo, propilo, e isopropilo), formas ramificadas y rectas del mismo, (C_{1-6}) por ejemplo se refiere a un radical de uno a seis átomos de carbono (es decir 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono).

45 Como se utiliza aquí, las siguientes definiciones son aplicables a menos que se describa de otra forma, el término "alquilo C_{1-6} " representa grupos alquilo de cadena recta o ramificada que se pueden sustituir opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, trifluorometilo, alcoxi C_{1-6} , amino, hidroxilo, alquilamino C_{1-6} , y di-(alquilo C_{1-6}) amino. Ejemplos de tales grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, terc-butilo, $-CF_3$, $-C_2F_5$, $-C_6H_5$ y $-CCl_3$.

50 El término "alquenilo C_{2-6} " representa grupos alquenilo de cadena recta o ramificada. El término "alcoxi C_{1-6} " representa grupos $-O$ -alquilo C_{1-6} de cadena recta o ramificada que se pueden sustituir opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, trifluorometilo, amino, hidroxilo, alquilamino C_{1-6} y di-(alquilo C_{1-6}) amino. Ejemplos de tales grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, $-OCF_3$ y $-OC_2F_5$.

El término "cicloalquilo C_{3-12} " representa grupos alquilo monocíclicos o bicíclicos, o tricíclicos, que incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo [2.2.1] heptilo y adamantanilo, que se pueden sustituir

opcionalmente por uno o más sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados independientemente de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, hidroxilo, nitro, ciano, cianometilo, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, y di-(alquilo C₁₋₆) amino, alquilcarbonilamino C₁₋₆, y alquilenodioxi C₁₋₆.

5 El término “arilo” representa fenilo o naftilo, en donde el grupo fenilo o naftilo se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados independientemente de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₆, hidroxiarilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, hidroxilo, nitro, ciano, cianometilo, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, di-(alquilo C₁₋₆) amino, alquilcarbonilamino C₁₋₆, aminocarbonilo, N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, di-N,N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, y piperazinilo, cicloalquilo C₃₋₁₂ u opcionalmente alquilenodioxi C₁₋₆.

10 El término “acilo” representa preferiblemente -(C=O)-alquilo; -(C=O)arilo; -(C=O)-aralquilo, -(C=O)-heterociclilo, alquilo C₁₋₆- carbonilo, cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, alquenoilcarbonilo C₂₋₆, alquilcarbonilo C₂₋₆, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo o heterociclilcarbonilo, en donde los términos alquilo, arilo y heterociclilo se definen como anteriormente. Ejemplos son acetilo, propionilo, benzoilo o pivaloilo.

15 El término “heteroarilo” representa un anillo de 5 a 6 miembros aromático que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un grupo bicíclico que comprende un anillo de 5 a 6 miembros que comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno fusionados con un anillo de benceno o un anillo de 5 a 6 miembros que comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el grupo heteroarilo se puede sustituir opcionalmente por uno o más sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados independientemente de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₆, hidroxiarilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, hidroxilo, nitro, ciano, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alcoxicarboniloxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, y di-(alquilo C₁₋₆) amino, alquilcarbonilamino C₁₋₆, aminocarbonilo, N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, di-N,N-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, cicloalquilo C₃₋₁₂, alquilenodioxi C₁₋₆ y arilo. Grupos heteroarilo representativos incluyen furanoilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, pirazolilo, benzofurilo, benzotienilo, indolilo, indolizino, isoindolilo, indolinilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, e isoquinolinilo. Ejemplos son piridilo, pirimidilo, tienilo, furilo y otros.

20 El término “heterociclilo” representa un anillo de 3 a 12 miembros no aromático insaturado o saturado que comprende uno a cuatro heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y un sistema de anillo bicíclico no aromático insaturado o saturado que tiene 3 a 12 miembros que comprende uno a seis heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo heterocíclico o sistema de anillo se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un halógeno, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, hidroxilo, nitro, ciano, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, di-alilamino C₁₋₆, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridinilo, y arilo; ejemplos de tales grupos heterociclilo incluyen piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirrolidinilo, o piperazinilo, en donde el anillo heterocíclico o sistema de anillo se liga al grupo al que este se adhiere opcionalmente a través de un átomo de nitrógeno o carbono.

30 El término “halógeno” representa flúor, cloro, bromo y yodo.

35 Los compuestos de la presente invención se nombran usualmente de acuerdo con el sistema de nomenclatura IUPAC o CAS. Se pueden utilizar las abreviaturas que son bien conocidas por una persona medianamente versada en la técnica (por ejemplo “Ph” para fenilo, “Me” para metilo, “Et” para etilo, “h” para hora u horas, y “ta” para temperatura ambiente).

40 El término “análogo” o “derivado” se utiliza aquí en el sentido farmacéutico convencional, para referirse a una molécula que estructuralmente se parece a una molécula de referencia, pero se ha modificado en una forma objetivada y controlada para reemplazar uno o más sustituyentes específicos de la molécula de referencia con un sustituyente alterno, generando por lo tanto una molécula que es estructuralmente similar a la molécula de referencia. La síntesis y detección de análogos (por ejemplo, utilizando análisis estructural y/o bioquímico), para identificar las versiones ligeramente modificadas de un compuesto conocido que puede tener rasgos sesgados o mejorados (tal como alta potencia y/o selectividad en un tipo de receptor objetivado específico, mayor capacidad para penetrar las barreras hematoencefálicas, menos efectos secundarios, etc.) es un método de diseño de fármaco que es bien conocido en la química farmacéutica.

45 Sidionalmente, utilizando los métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica, se pueden crear análogos y derivados de los compuestos de la invención que tienen eficacia terapéutica mejorada, es decir, alta potencia y/o selectividad en un tipo de receptor objetivado específico, ya sea mayor o menor capacidad de penetrar las barreras hematoencefálicas de los mamíferos (por ejemplo, ya sea mayor o menor índice de permeación de la barrera hematoencefálica), menos efectos colaterales, etc.

La frase “farmacéuticamente aceptable”, cuando se utiliza en relación con composiciones de la invención, se refiere a entidades moleculares y otros ingredientes de tales composiciones que son fisiológicamente tolerables y no producen típicamente reacciones adversas cuando se administran a un mamífero (por ejemplo, humano). Preferiblemente, como se utiliza aquí, el término “farmacéuticamente aceptable” significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno Federal o estatal o enumerado en la Farmacopea Estadounidense u otra farmacopea reconocida generalmente para uso en mamíferos, y más particularmente en humanos.

Los compuestos de la presente invención pueden estar en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. “Sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a aquellas sales que poseen la efectividad biológica y las propiedades del compuesto progenitor y que no son biológicamente o de otra forma indeseables. La naturaleza de la sal no es crítica, dado que ésta no es tóxica y no interfiere sustancialmente con la actividad farmacológica deseada.

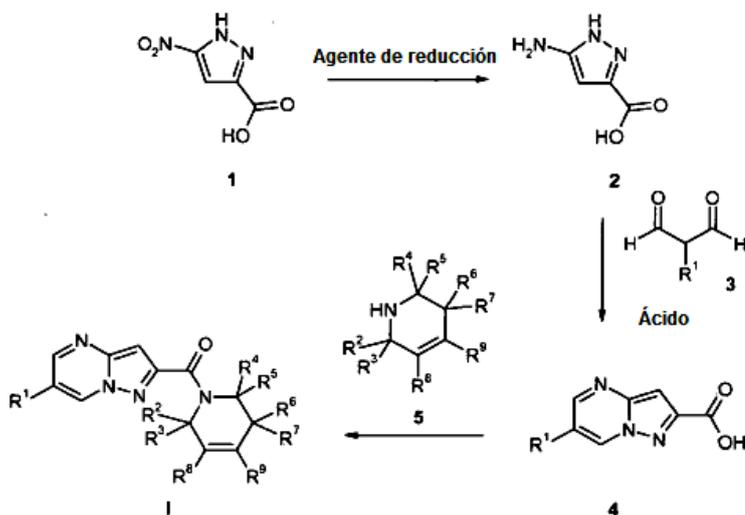
Se apreciará por aquellos expertos en la técnica que los compuestos de la invención que tienen un centro quiral pueden existir en o ser aislados en formas racémicas y ópticamente activas. Algunos compuestos pueden exhibir polimorfismo. Se entiende que la presente invención abarca cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica, tautomérica, o estereoisomérica, o mezcla de las mismas, de un compuesto de la invención, que posee las propiedades útiles descritas aquí.

Todas las patentes, solicitudes, publicaciones, métodos de prueba, bibliografía, y otros materiales citados en esta solicitud se incorporan aquí como referencia.

Los siguientes Esquemas 1 a 3 describen la preparación de compuestos de la Fórmula (I) de la presente invención. Todos los materiales de partida se pueden preparar mediante los procedimientos descritos en estos esquemas, mediante procedimientos bien conocidos por una persona medianamente versada en química orgánica, o se pueden obtener comercialmente. Todos los compuestos finales de la presente invención se pueden preparar mediante los procedimientos descritos en estos gráficos o mediante procedimientos análogos a estos, que pueden ser bien conocidos por una persona medianamente versada en química orgánica. Todas las variables utilizadas en los esquemas son como se define adelante o como se define en las reivindicaciones. Los compuestos que contienen uno o más centros quirales se pueden preparar como racematos o mezclas de varios estereoisómeros y luego se separan. Sin embargo, ellos también se pueden preparar mediante una síntesis enantioselectiva especial. Para varios de los compuestos quirales, los enantiómeros difieren en la actividad farmacológica.

Se pueden sintetizar los compuestos de la presente invención de acuerdo con el Esquema 1.

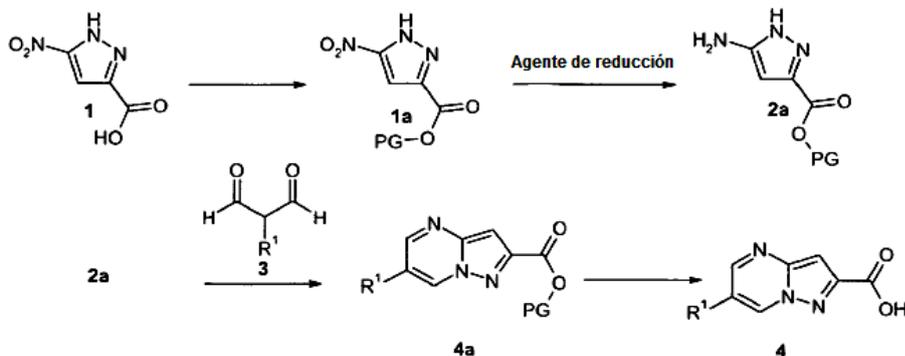
Se reduce ácido 5-Nitro -1H-pirazol-3- carboxílico 1 bajo condiciones estándar, tales como tratamiento con hidrógeno en la presencia de paladio (0) sobre carbono en un disolvente tal como metanol, para producir ácido 5-amino-1H-pirazol-3- carboxílico 2. Se hace reaccionar el compuesto 2 con di-aldehído 3, que lleva un sustituyente bromo o cloro en la posición R¹, bajo condiciones ácidas, tales como ácido acético, a temperaturas elevadas para dar ácido 6-bromo- o 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico (4). Se prepara un compuesto de la Fórmula I a partir de 4 a través de reacción con una amina secundaria apropiada 5 en la presencia de un agente de condensación, que incluye, por ejemplo, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'- tetrametiluronio (“TBTU”) o N-(3-dimetilaminopropil) -N'-etilcarbodiimida (EDC).



Esquema 1: Procedimiento general para compuestos de la Fórmula I

Las aminas (5) están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía (ver, por ejemplo, Bull. Soc. Chim. Belg., v.71, 1962; p. 592; US 2002/049223 A1 (2002/04/25); Chem. Ber., 84, 1951, p. 795-798; Bull. Soc. Chim. Fr.5, 4, 1937, p. 1265-1269; Zh. Obshch. Khim., 7, 1937, p. 1999-2004; Chem. Pharm. Bull., EN, 31, 8, 1983, p. 2583-2592; Tetrahedron, 28, 1972, p. 5999-6004; J. Org. Chem., 34, 8, 1969, p. 2478; Pharm. Chem. J. (Engl. Tran.); 5; 5, 1971, p. 260; Khfzan; Khim. Farm. Zh., 5, 5, 1971, p. 13).

También se puede preparar el compuesto 4 de acuerdo con el Esquema 2.

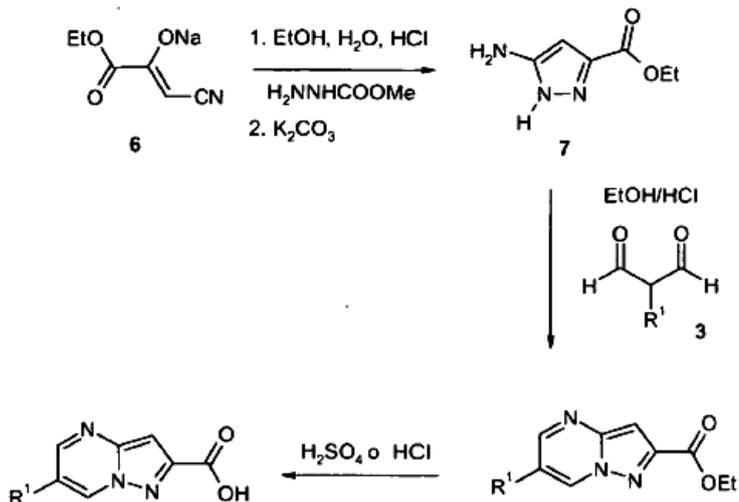


Esquema 2: Procedimiento general para el Compuesto 4

Se disuelve ácido 5-Nitro-3-pirazol carboxílico 1 en un disolvente alcohólico, por ejemplo metanol o etanol, y se hace reaccionar con cloruro de tionilo para dar el compuesto 1a que lleva un grupo éster de alquilo. El término "PG" denota cualquier cadena alquilo C₁₋₆, que incluye cadenas de alquilo ramificadas, por ejemplo, grupos metilo y etilo. Se reduce éster de alquilo de ácido 5-Nitro-3-pirazol- carboxílico 1a bajo condiciones estándar, tales como tratamiento con hidrógeno en la presencia de paladio (0) sobre carbono en un disolvente tal como metanol, para producir éster de alquilo de ácido 5-amino-1H-pirazol-3- carboxílico 2a. Se hace reaccionar el compuesto 2a con dialdehído 3, que lleva un sustituyente bromo o cloro en la posición R¹, bajo condiciones ácidas, tales como ácido acético, a temperaturas elevadas para dar éster de alquilo de ácido 6-bromo- o 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico (4a). El éster 4a se hidroliza bajo condiciones ácidas tales como ácido sulfúrico (30%) para producir ácido 6-bromo- o 6-cloro-pirazolo[1,5- a] pirimidina-2- carboxílico 4. Se prepara un compuesto de la Fórmula I a partir de 4 a través de reacción con una amina secundaria apropiada 5 como se muestra en el Esquema 1.

También se puede preparar el compuesto 4 de acuerdo con el Esquema 3.

Se trata sal de sodio de 3-ciano-2- oxopropionato de etilo ("NaCOPE") 6 con hidrazino formiato de metilo para producir 5-aminopirazol-3-carboxilato de etilo 7. Se hace reaccionar el compuesto 7 con dialdehído 3, que lleva un sustituyente bromo o cloro en la posición R¹, bajo condiciones ácidas, para producir 6-bromo- o 6-cloro-pirazolo [1,5a] pirimidina-2-carboxilato de etilo 8. El éster 8 se hidroliza bajo condiciones ácidas para producir ácido 6-bromo- o 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico 4. Un compuesto de la Fórmula 1 se prepara a partir de 4 a través de reacción con una amina secundaria apropiada 5 como se muestra en el Esquema 1.



Esquema 3: Procedimiento general para el Compuesto 4

Se apreciará que en las anteriores transformaciones puede ser necesario o deseable proteger cualesquier grupos sensibles en la molécula del compuesto en cuestión con el fin de evitar reacciones secundarias no deseadas.

5 Aquí adelante, "DMF" se define como N,N-dimetilformamida, "HCl" como ácido clorhídrico, "DMSO" como dimetilsulfóxido y "TBTU" como tetrafluoroborato de O- (benzotriazol-1-il) -N,N,N',N'-tetra-metiluronio.

Preparación 1

Éster de metilo de ácido 5-Nitro-3-pirazol- carboxílico

10 Se disuelve ácido 5-Nitro-3-pirazol carboxílico (21.44 g, 136.5 mmol) en metanol seco (200 mL). Luego, se agrega cloruro de tionilo (9.9 mL, 136.5 mmol) lentamente en forma de gotas a TA. La mezcla de reacción se calienta durante la noche bajo reflujo y bajo atmósfera de argón. Después de enfriamiento, el disolvente se evapora bajo vacío y el material crudo se calienta con hexano en ebullición (200 ml). Después de enfriamiento y remoción del hexano, el material se lava dos veces con 200 ml de pentano. Luego, el disolvente se remueve y el producto se seca bajo vacío para dar éster de metilo de ácido 5-nitro-3- pirazol- carboxílico (22.35 g, 95.7 %).

Preparación 2

15 Éster de metilo de ácido 5-Amino-3-pirazol- carboxílico

20 Se disuelve éster de metilo de ácido 5-Nitro-3-pirazol- carboxílico (22.35 g, 130.61 mmol) en cada de 160 mL de THF y ácido acético glacial. Luego, se agregan Pd-C (10%, 4.36 g) y la reacción se agita durante 6 días bajo atmósfera de hidrógeno a TA. Luego, la mezcla se filtra sobre celita y el disolvente se remueve bajo vacío. El material crudo se disuelve en cloruro de metileno (800 mL) y se agregan hidrógeno carbonato de sodio (200 g), se filtra y el disolvente se remueve de nuevo bajo vacío. Este procedimiento se repite hasta que se pierde el olor a ácido acético. El éster de metilo de ácido 5-Amino-3-pirazol- carboxílico se aísla en altos rendimientos (16.91 g, 91.7 %)

Preparación 3

Éster de metilo de ácido 6-Bromo-pirazolo [1,5a] pirimidina-2- carboxílico

25 Se disuelve éster de metilo de ácido 5-Amino-3-pirazol carboxílico (16.91 g, 119.8 mmol) en etanol (2.4 L) y se agrega ácido clorhídrico (37%, 12.5 mL, 150 mmol). Luego, una solución de 2-bromo-malonaldehído (18.9g, 125.2 mmol) se disuelve en etanol (1.4 L) y se agrega rápidamente en forma de gotas a TA. Después de 30 min, se observa una precipitación; después de 6 horas el precipitado se remueve y se lava con 50 ml de etanol y después de 30 se aíslan 4.19 g del producto claro. Después de evaporación del filtrado y cristalización, se obtienen 1.43 g de producto adicional para producir éster de metilo de ácido 6-Bromo-pirazolo [1,5a] pirimidina-2- carboxílico (5.62 g, 18.3 % d.Th.). En caso de una reacción a pequeña escala con solo 1 g de la amina de éster de metilo de ácido 5-Amino-3-pirazol carboxílico de partida, el rendimiento es mucho mejor por ejemplo 68%.

Preparación 4

35 Ácido 6-Bromo-pirazolo[1,5a] pirimidina-2- carboxílico

40 Se calienta éster de metilo de ácido 6-Bromopirazolo[1,5a] pirimidin-2- carboxílico (3.76 g, 14.68 mmol) en 600 mL de agua, 190 mL de ácido sulfúrico (30%) y 50mL de la mezcla de metanol/agua se remueve de la mezcla de reacción a través de destilación. Después de enfriamiento, se agrega 50 mL de agua, la mezcla se calienta de nuevo y 50 mL de la mezcla de alcohol- agua se remueve. Este ciclo se repite 6 veces, la mezcla de reacción se enfría a TA y se filtra sobre un filtro de vidrio. El material crudo se lava con agua (100 mL), acetona (20 mL) y éter (20 mL) y se seca bajo vacío para dar ácido 6-Bromo-pirazolo [1,5a] pirimidina-2- carboxílico (2.61 g, 10.78 mmol: 73.5 %).

Las características físicas son como sigue: ¹H RMN (DMSO): δ (ppm) 13.4, 9.7, 8.7, 7.2.

Ácido 6-Cloro-pirazolo[1,5a] pirimidina-2- carboxílico

45 La hidrólisis de 6-cloro-pirazolo[1,5a] pirimidina-2-carboxilato de metilo se desarrolla bajo condiciones similares como se describió anteriormente para 6-bromo-pirazolo[1,5a] pirimidina-2-carboxilato de metilo.

Preparación 5

5-aminopirazol -3-carboxilato de etilo

Un matraz de tres cuellos de 10 L se equipa con agitador mecánico, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno. A la sal de sodio de 3- ciano-2-oxopropionato de etilo ("NaCOPE") (653.18 g; 4.0 mol), se agregan 585 mL de agua, 3.6 L de etanol y 350 mL de ácido clorhídrico (12 N; 4.2 mol). La suspensión resultante se agita a TA durante 15 min. Luego, se agrega hidrazino formiato de metilo (356.0 g; 3.95 mol) como un material sólido. Ocurre una reacción ligeramente exotérmica. Después la mezcla se agita a TA durante 6 h, se agrega otra porción de hidrazino formiato de metilo (12.0 g; 133.7 mmol) y la suspensión naranja se agita a TA durante la noche. Luego se agrega carbonato de potasio (K_2CO_3 , 300.0 g; 2.17 mol), seguido por 250 mL de agua. La temperatura interna se eleva a 60° C y se inicia una evolución vigorosa de gas. La mezcla se calienta a reflujo durante cuatro horas. Después de enfriar a TA; el alcohol se evapora para producir una pasta roja, que se toma en 1 L de agua y 3 L de acetato de etilo. La fase acuosa se extrae con 500 mL de otra porción de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavan con solución salina y se secan sobre sulfato de sodio (Na_2SO_4). Después de filtración el disolvente se evapora para producir 330 g de una pasta marrón. Este producto crudo se mezcla con 1 L de éter para dar un sólido marrón claro, que se separa de una fase líquida naranja mediante filtración. El sólido se seca bajo vacío para producir 229.12 g (7). La fase líquida se evapora; el residuo se toma en 250 mL de éter y se enfría a -30° C para producir otros 15.09 g de 7. El rendimiento total de 7 es 244.21 g (1.57 mol; 39.3 %). Las características físicas son como sigue: 1H - RMN (DMSO): δ (ppm) 1.26, 4.21, 5.0, 5.76, 12.12.

Preparación 6

20 6-bromo-pirazolo[1,5a] pirimidina-2-carboxilato de etilo

Se carga un matraz de fondo redondo de 2 L con 5-aminopirazol-3-carboxilato de etilo (7) (44.92 g; 289.50 mmol), 1.2 L de etanol y 27 mL de ácido clorhídrico (12 N; 324.0 mmol). Se agrega 2-Bromomalonaldehído (43.71 g; 289.54 mmol) como un sólido a la solución amarilla resultante. Se forma una solución marrón clara, de la cual un sólido tostado inicia el precipitado después de 15 min. La suspensión se agita a TA durante la noche y después de eso, se filtra con succión. El sólido se lava con 200 mL de éter para producir 62.50 g de (8a) después de secado a 40° C/ 1 Torr. Los cristales adicionales se aíslan del filtrado mediante concentración y se enfrían a -30° C. Un rendimiento total de 74.12 g (274.4 mmol; 94.8 %) de 8a se obtiene con una pureza HPLC > 97 %.

Las características físicas son: 1H - RMN (DMSO): δ (ppm) 1.35, 4.39, 7.24, 8.74, 9.68.

Preparación 7

30 Sal de sodio de Cloromalonaldehído

Un matraz Schlenk de 2 L equipado con un embudo de adición de 500 mL se carga con ácido mucoclórico (100.0 g; 592.0 mmol) disuelto en 400 mL de etanol. Luego, una solución de anilina (108 mL; 1.18 mmol) en 400 mL de etanol se agrega durante un periodo de 5 min. La reacción procede exotérmica a través de la formación de grandes cantidades de dióxido de carbono. Después de eso, la solución naranja se calienta a reflujo durante 5 min y luego se enfría a TA. Durante la noche, se forma un precipitado amarillo. Se agregan 500 mL de HCl (1 N) y la suspensión se filtra con succión. El residuo se lava con 200 mL de etanol y 500 mL de éter. Se seca a 40° C/ 1 Torr para producir el clorhidrato de a dianilida (A) (107.8 g; 313.8 mmol; 53.7 %) como un sólido amarillo que se utiliza para la siguiente etapa sin purificación adicional. En un matraz de tres cuellos de 10 L, 5 L de agua se calientan a reflujo y se agrega la dianilida cruda (A) (81.2 g; 239.3 mmol) en 6 porciones durante 15 min. La suspensión de espuma se calienta durante unos 15 min adicionales. Luego, la mezcla se enfría a TA durante la noche. Después de filtración con succión, el residuo se suspende en 150 mL de etanol y se trata en un baño ultrasónico durante 2 min. La mezcla se filtra de nuevo con succión y se lava con 200 mL de éter. El residuo amarillo pálido se seca a 40° C/ 1 Torr para producir 39.68 g de la monoanilida de cloromalonaldehído (B) (218.5 mmol; 91.2 %) con una pureza HPLC > 97 %. Un matraz de fondo redondo de 1 L se carga con 39.68 g (B) (218.5 mmol) y 200 mL de NaOH (solución 2 N). Se calienta a reflujo durante aproximadamente 5 min hasta que se disuelve el sólido. A una temperatura interna de 45° C, se agrega acetato de etilo (40 mL). La capa acusa alcalina se lava con 40 mL de una porción de acetato de etilo y se enfría a 5° C. Después de 12 hrs, las agujas incoloras se filtran y se lavan con 50 mL de etanol y 200 mL de éter. La concentración y el enfriamiento del licor madre proporcionan otro cultivo de cristales. En total, 29.16 g (159.7 mmol; 73.1 %) del trihidrato de la sal de sodio de cloromalonaldehído (C) se aíslan después de secado a 40° C/ 1 Torr.

Preparación 8

6-cloro-pirazolo[1,5a] pirimidina-2-carboxilato de etilo

Un matraz de fondo redondo de 100 mL se carga con 5-aminopirazolo-3-carboxilato de etilo (7) (2.0 g: 12.89 mmol) y 50 mL de etanol. A esta solución se agrega cloruro de hidrógeno (12 N: 1.2 mL: 14.4 mmol). Luego, se agrega la sal de sodio de cloromalonaldehído (C) (2.35 g: 12.89 mmol) como un sólido en una porción. La suspensión resultante se agita a TA durante la noche. Después de eso, se filtra con succión y se lava con 50 mL de éter. El residuo se extrae con 120 mL de clorofórmico en un aparato soxleth durante 5 h. Luego, el disolvente se evapora del extracto orgánico produciendo 2.44 g de 8b (10.8 mmol; 83.9 %) con > 97 % por HPLC.

Las características físicas son: ^1H -RMN (DMSO): δ (ppm) 1.35, 4.39, 7.25, 8.72, 9.63.

Preparación 9

Ácidos 6-Halógeno-pirazolo[1,5a] pirimidina-2-carboxílico

La hidrólisis de los 6-halógeno-pirazolo [1,5a] pirimidina-2- carboxilatos de etilo (8) con ácidos acuosos lleva a los ácidos carboxílicos (4) a buenos rendimientos (> 80 %). Se utiliza ácido clorhídrico para hidrolizar el 6-cloro-éster. El derivado de 6- bromo se hidroliza utilizando ácido sulfúrico. En una hidrólisis típica los compuestos (8) se suspenden en agua y se agrega el ácido. Luego, pequeñas cantidades de alcohol -agua- azeótropo se destilan hasta que no se detecta más éster mediante TLC (MeCN + H₂O = 10 + 2, tipo placa: Alugram SIL G/UV254). Las suspensiones se enfrían por medio de un baño de agua helada y se filtran con succión. Los residuos se lavan con agua, acetona y éter. Después de secado a 40° C/ 1 Torr los ácidos 6-halógenopirazolo[1,5a] pirimidina-2-carboxílicos (6) se examinan por HPLC.

Ácido 6-Bromo-pirazolo [1,5a] pirimidina-2- carboxílico

Se carga un matraz de fondo redondo de 500 mL con 6-bromo-pirazolo [1,5a] pirimidina-2-carboxilato de etilo (2.0 g; 7.41 mmol) y 240 mL de agua. Después de la adición de ácido sulfúrico diluido (30 vol %; 62 mL) la suspensión se calienta a reflujo y se destila 20 mL de un etanol-agua- azeótropo. Se agregan 20 mL de agua a la suspensión y se destila otros 20 mL de porción. Después de ocho de estos ciclos, no se detecta más éster mediante TLC. La mezcla se enfría a 10° C por medio de un baño helado. Se filtra con succión y se lava con 100 mL de agua, seguido por 20 mL de acetona y 100 mL de éter. El residuo se seca a 40° C/ 1 Torr para producir 1.54 g (6a) (6.36 mmol: 83.5) como un polvo beige.

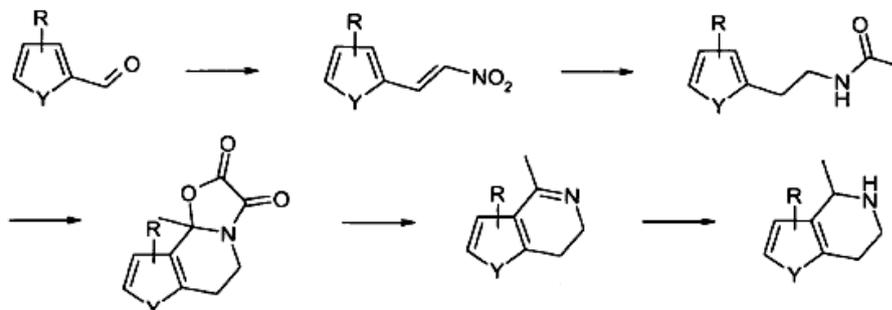
Las características físicas son como sigue: ^1H -RMN (DMSO): δ (ppm) 7.21, 8.75, 9.70, 13.44.

Ácido 6-Cloro-pirazolo[1,5a] pirimidina-2- carboxílico

La hidrólisis de 6-cloro-pirazolo [1,5a] pirimidina-2-carboxilato de etilo se desarrolla bajo condiciones similares como se describió anteriormente para 6-bromo-pirazolo [1,5a] pirimidina-2- carboxilato de etilo.

Con el fin de preparar el componente amina de los compuestos de pirazolopirimidina de la fórmula (I) se pueden utilizar los siguientes Esquemas Generales:

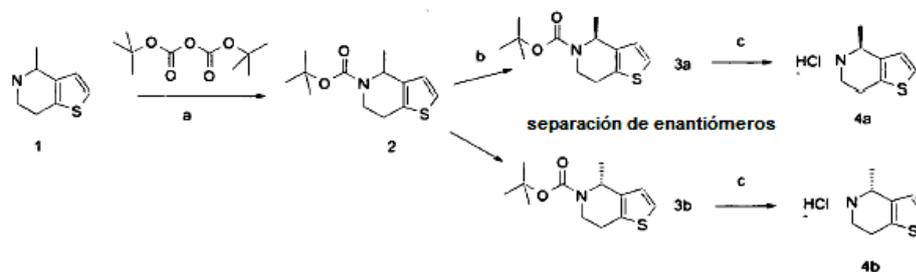
Esquema General



Separación a través de Cromatografía de Columna Quiral

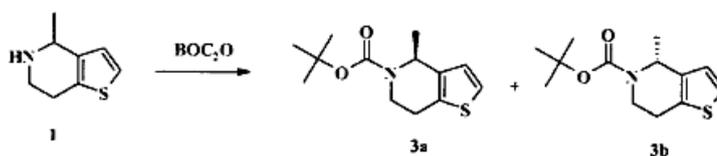
Se hace reaccionar el racemato del bloque de construcción amino 1 con dicarbonato de terc- butilo (Boc₂O) en diclorometano que lleva al éster de terc- butilo de ácido 4-Metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridina-5- carboxílico 2 a buenos rendimientos. La separación del derivado boc- protegido 2 mediante HPLC preparativo sobre columna quiral Chiralpak AD-H 203250 lleva a los enantiómeros S y R 3a y 3b.

La sal de clorhidrato se forma mediante reacción con ácido clorhídrico en dioxano a temperatura ambiente. La pureza quiral de los enantiómeros se ha confirmado mediante HPLC analítico (Chiralcel OD-H 4.63250 mm).



Esquema XX. a) Boc₂O, DCM; b) HPLC quiral; c) HCl/dioxano

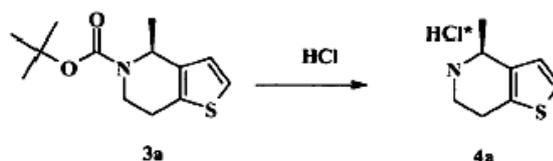
- 5 Clorhidratos de (S)-4-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno [3,2-c] piridina (3a) y (R)-4-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno [3,2-c] piridina (3b).



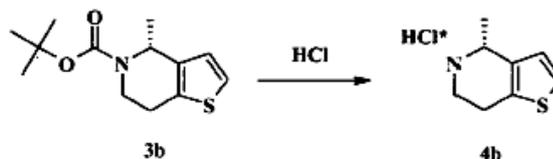
- 10 Se disuelve una amina 1 (624 mg, 4.007 mmol) en diclorometano seco, y se agrega Boc₂O (1068 mg, 4.9 mmol). La reacción se agita durante 4 hrs a t.a. La reacción se monitorea mediante TLC. Cuando la reacción está sobre la mezcla de reacción se lava con 10% de solución de K₂CO₃, con agua y una solución saturada de NaCl en el embudo de separación, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida. Como un resultado, se obtiene 0.469 g de la mezcla 3a y 3b como aceite transparente. Los isómeros se han separado mediante columna preparativa Chiralpak AD-H 203250 (tamaño de partícula 5 mm, eluyente hexano/alcohol isopropílico, 95/5, velocidad de flujo 10 mL/min, detección mediante UV 230 nm).

- 15 El isómero 3a que tiene la configuración S, se ha aislado en la cantidad de 120 mg (~24%; RT 5.143 min; 3 - 61 mg; ~12%; RT 5.975 min).

División de grupo protector Boc:

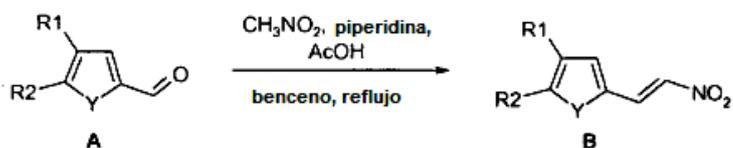


- 20 El compuesto 3a (120 mg) se agita en dioxano saturado por HCl (el contenido de HCl es 12%) durante 3 hrs a t.a., y se concentra bajo presión reducida. Como un resultado, se obtiene 4a que tiene la configuración S en la cantidad de 81 mg (~89% contando con clorhidrato) como polvo blanco.



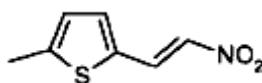
El compuesto 4b que tiene la configuración R se ha sintetizado de acuerdo con el mismo método como 4a en la cantidad de 43 mg (~93%) (contando con clorhidrato).

- 25 Esquemas Generales:



- 5 A una solución de aldehído A (1 mol) en benceno (aproximadamente 20 ml por 1 g del compuesto de partida) se agregan nitrometano (1.2 mol), piperidina (0.1 mol) y ácido acético (0.1 mol). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 2.5 h con azeótropo que remueve el agua. Luego, el disolvente se evapora en vacío. El residuo se tritura con metanol frío, se filtra, se lava con metanol frío lo que resulta en cristales del producto en rendimientos buenos a moderados.

2-Metil-5-(2-nitro-vinil) -tiofeno

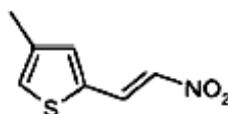


- 10 En estrecha analogía al procedimiento descrito anteriormente, se hace reaccionar 5-Metil-tiofeno-2-carbaldehído con nitrometano para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 76%

LC/MS: $m/z = 170$ (MH^+)

4-Metil-2-(2-nitro-vinil) -tiofeno

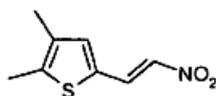


- 15 En estrecha analogía al procedimiento descrito anteriormente, se hace reaccionar 4-Metil-tiofeno-2-carbaldehído con nitrometano para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 78%

LC/MS: $m/z = 170$ (MH^+)

2,3-Dimetil- 5-(2-nitro-vinil) -tiofeno

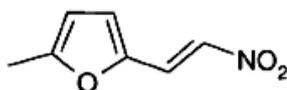


- 20 En estrecha analogía al procedimiento descrito anteriormente, se hace reaccionar 2,3-Dimetil- tiofeno-2-carbaldehído con nitrometano para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 58%

LC/MS: $m/z = 184$ (MH^+)

- 25 2-Metil-5-(2-nitro-vinil) -furanó



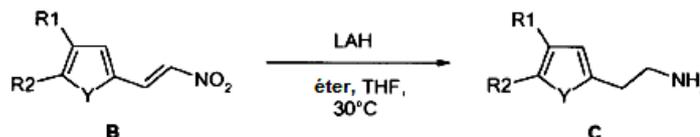
En estrecha analogía al procedimiento descrito anteriormente, se hace reaccionar 5-Metil-furano-2-carbaldehído con nitrometano para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 88%

LC/MS: $m/z = 154$ (MH^+)

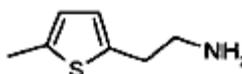
5 1H RMN ($CDCl_3$) δ : 2.25, 2.39, 4.37-4.40, 4.79, 6.21, 6.81, 7.48, 7.71.

Esquema General:



10 A una suspensión de hidruro de aluminio litio (2 mol) en solución de éter de dietilo (aproximadamente 20 ml por 1 g de LAH) del derivado nitro correspondiente B (1 mol) en THF seco se agrega en forma de gota en agitación en 30 min. La mezcla de reacción se agita a 35° C durante 2h, y luego, se enfría con agua helada. Luego, se agregan 20% de NaOH acuoso y agua (n ml, n ml, 3n ml por n g de LAH) paso a paso con cuidado. La mezcla resultante se agita durante 30 min, se filtra y se concentra sobre un evaporador rotatorio. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol - 0→20%) que da productos con rendimientos buenos a moderados.

15 2-(5-Metil-tiofen-2-il)- etilamina

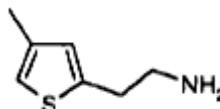


En estrecha analogía al procedimiento descrito anteriormente, se hace reaccionar 2-Metil-5-(2-nitro-vinil) -tiofeno con hidruro de aluminio litio para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 85%

20 LC/MS: $m/z = 142$ (MH^+)

2-(4-Metil-tiofen-2-il)- etilamina

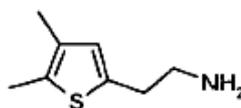


En estrecha analogía al procedimiento descrito anteriormente, se hace reaccionar 4-Metil-2-(2-nitro-vinil) -tiofeno con hidruro de aluminio litio para proporcionar el compuesto del título.

25 Rendimiento: 85%

LC/MS: $m/z = 142$ (MH^+)

2-(4,5-Dimetil- tiofen-2-il)- etilamina

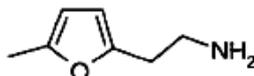


30 En estrecha analogía al procedimiento descrito anteriormente, se hace reaccionar 2,3-Dimetil-5-(2-nitro-vinil) -tiofeno con hidruro de aluminio litio para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 55%

LC/MS: $m/z = 156$ (MH^+)

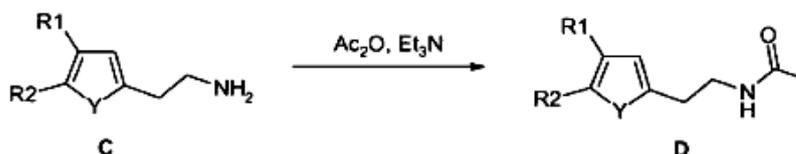
2-(5-Metil-furano-2-il)- etilamina



- 5 En estrecha analogía al procedimiento descrito anteriormente, se hace reaccionar 2-Metil-5-(2-nitro-vinil) - furano con hidruro de aluminio litio para proporcionar el compuesto del título.

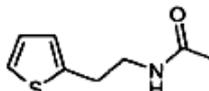
LC/MS: $m/z = 126$ (MH^+)

Esquema General:



- 10 A una solución de la amina C (1 mol) en CH_2Cl_2 (aproximadamente 10 ml por 1 g del compuesto de partida) se agregan trietilamina (1.1 mol) y anhídrido acético (1.2 mol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h y se concentra sobre un evaporador rotatorio. El residuo se tritura con hexano, se filtra, se lava con hexano para dar un compuesto cristalino a buenos rendimientos.

N-(2-Tiofen-2-il-etil)- acetamida

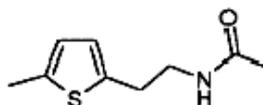


- 15 En estrecha analogía al procedimiento descrito anteriormente, se hace reaccionar 2-Tiofen-2-il-etilamina con anhídrido acético para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 90%

LC/MS: $m/z = 170$ (MH^+)

- 20 N- [2-(5-Metil-tiofen-2-il)-etil]- acetamida

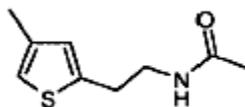


En estrecha analogía al procedimiento descrito anteriormente, se hace reaccionar 2-(5-Metil-tiofen-2-il)-etilamina con anhídrido acético para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 78%

- 25 LC/MS: $m/z = 184$ (MH^+)

N- [2-(4-Metil- tiofen-2-il)-etil]- acetamida

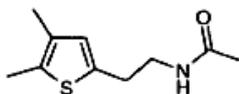


En estrecha analogía al procedimiento descrito anteriormente; se hace reaccionar 2-(4-Metil-tiofen-2-il)-etilamina con anhídrido acético para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 95%

5 LC/MS: $m/z = 184$ (MH^+)

N- [2-(4,5-Dimetil- tiofen-2-il)-etil]- acetamida

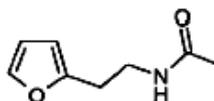


En estrecha analogía al procedimiento descrito anteriormente, se hace reaccionar 2-(4,5-Dimetil- tiofen-2-il)-etilamina con anhídrido acético para proporcionar el compuesto del título.

10 Rendimiento: 79%

LC/MS: $m/z = 198$ (MH^+)

N- (2-Furano-2-il-etil)- acetamida



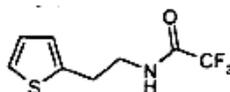
15 En estrecha analogía al procedimiento descrito anteriormente, se hace reaccionar 2-Furano-2-il-etilamina con anhídrido acético para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 41%

LC/MS: $m/z = 154$ (MH^+)

1H RMN ($CDCl_3$) δ : 2.05, 2.85, 3.53, 5.68, 6.07, 6.31, 7.34

2,2,2-Trifluoro-N- (2-tiofen-2-il-etil)- acetamida



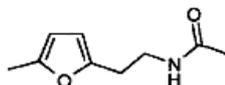
20

En estrecha analogía al procedimiento descrito anteriormente, se hace reaccionar 2-Tiofen- 2-il-etilamina con trifluoroacetato de etilo para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 86%

LC/MS: $m/z = 224$ (MH^+)

25 N- [2-(5-Metil- furano-2-il)-etil]- acetamida



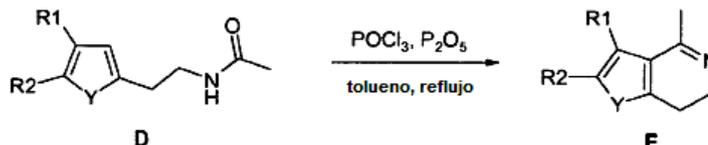
En estrecha analogía al procedimiento descrito anteriormente, se hace reaccionar 2-(5-Metil-furano-2-il)-etilamina con anhídrido acético para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 55%

LC/MS: m/z = 167 (MH⁺)

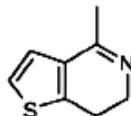
5 ¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 1.97, 2.26, 2.78, 3.51, 5.62, 5.86, 5.94

Esquema General:



10 A una solución de la amida D (1 mol) en tolueno (aproximadamente 10 ml por 1 g del compuesto de partida) se agregan pentóxido de fósforo (aproximadamente 1.5 g por 1 g del compuesto de partida) y oxicloruro de fósforo (2-3 mol). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 3h y se enfría a 0° C. Se agrega cuidadosamente algo de hielo a la mezcla de reacción, y se agita durante 1 h. Luego, la mezcla se filtra. La capa orgánica se separa y se lava con agua. Las capas acuosas combinadas se lavan con benceno, luego se someten a alcalificación 25% hidróxido de sodio, se extraen con benceno, se secan sobre NA₂SO₄ y se concentran sobre un evaporador rotatorio. Se utiliza el aceite resultante en la siguiente etapa sin purificación.

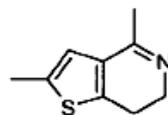
15 4-Metil-6,7-dihidro-tieno [3,2-c] piridina



En estrecha analogía al procedimiento descrito anteriormente, se hace reaccionar N-(2-Tiofen-2-il-etil)-acetamida con pentóxido de fósforo para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: m/z = 152 (MH⁺)

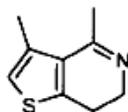
20 2,4-Dimetil-6,7- dihidro-tieno [3,2-c] piridina



En estrecha analogía al procedimiento descrito anteriormente, se hace reaccionar N- [2-(5-Metil-tiofen-2-il) -etil]- acetamida con pentóxido de fósforo para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: m/z = 166 (MH⁺)

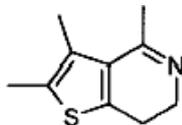
25 3,4-Dimetil -6,7-dihidro-tieno [3,2-c] piridina



En estrecha analogía al procedimiento descrito anteriormente, se hace reaccionar N-[2-(4-Metil-tiofen-2-il)-etil]- acetamida con pentóxido de fósforo para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: m/z = 167 (MH⁺)

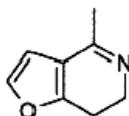
2,3,4- Trimetil-6,7-dihidro-tieno [3,2-c] piridina



En estrecha analogía al procedimiento descrito anteriormente, se hace reaccionar N-[2-(4,5-Dimetil- tioen-2-il) -etil]- acetamida con pentóxido de fósforo para proporcionar el compuesto del título.

5 LC/MS: m/z = 180 (NH⁺)

4-Metil-6,7-dihidro-furo [3,2-c] piridina

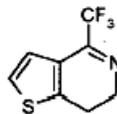


En estrcha analogía al procedimiento descrito anteriormente, se hace reaccionar N-(2-Furano -2-il-etil)- acetamida con pentóxido de fósforo para proporcionar el compuesto del título.

10 Rendimiento: 94%

LC/MS: m/z = 136 (MH⁺)

4-Metil-6,7- dihidro-tieno [3,2-c] piridina

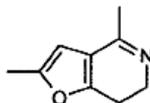


15 En estrecha analogía al procedimiento descrito anteriormente, se hace reaccionar 2,2,2-Trifluoro -N-(2-tiofen-2-il-etil)- acetamida con pentóxido de fósforo para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 25%

LC/MS: m/z = 206 (MH⁺)

2,4-Dimetil -6,7-dihidro-furo [3,2-c] piridina

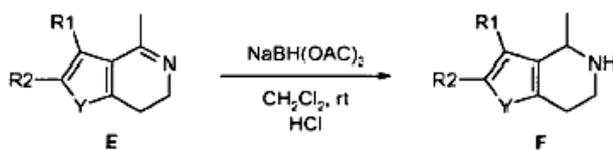


20 En estrecha analogía al procedimiento descrito anteriormente, se hace reaccionar N-[2-(5-Metil- furano-2-il)- etil]- acetamida con pentóxido de fósforo para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: m/z = 150 (MH⁺)

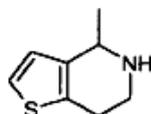
¹H RMN (CDCl₃) δ: 2.18, 2.30, 2.70, 3.84, 3.88, 6.01.

Esquema General:



- 5 A una solución del compuesto E (1 mol) en CH_2Cl_2 (aproximadamente 20 ml por 1 g del compuesto de partida) se agrega triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 mol). La mezcla de reacción se agita durante 12h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en solución de bicarbonato de sodio saturado y se agita durante 30 min. La capa orgánica se separa, y la capa acuosa se extrae con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran sobre un evaporador rotatorio. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol - 0→20%) para dar aceite amarillento. Luego, se agrega HCl isopropanólico 6 N al aceite, se agita durante 5 min, se concentra sobre un evaporador rotatorio, se tritura con éter de dietilo, se filtra, se lava con éter y se seca en vacío para dar el compuesto cristalino en rendimientos aceptables en 2 etapas.

4-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno [3,2-c] piridina



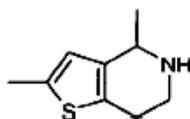
En estrecha analogía al procedimiento descrito anteriormente, se hace reaccionar 4-Metil-6,7- dihidro-tieno [3,2-c] piridina con triacetoxiborohidruro de sodio para proporcionar el compuesto del título.

- 15 Rendimiento: 22% para dos etapas

LC/MS: $m/z = 155$ (MH^+)

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1.59, 2.95-3.57, 4.49-4.52, 6.99, 7.42, 9.70.

2,4-Dimetil-4,5,6,7 -tetrahidro-tieno [3,2-c] piridina



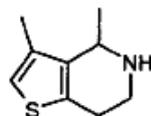
- 20 En estrecha analogía al procedimiento descrito anteriormente, se hace reaccionar 2,4-Dimetil-6,7- dihidro-tieno [3,2-c] piridina con triacetoxiborohidruro de sodio para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 14% para dos etapas

LC/MS: $m/z = 169$ (MH^+)

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1.51, 2.48, 2.83-3.55, 6.65, 9.62.

- 25 3,4-Dimetil -4,5,6,7-tetrahidro-tieno [3,2-c] piridina

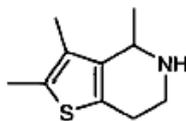


En estrecha analogía al procedimiento descrito anteriormente, se hace reaccionar 3,4-Dimetil-6,7-dihidro-tieno [3,2-c] piridina con triacetoxiborohidruro de sodio para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 8% para dos etapas

LC/MS: m/z = 169 (MH⁺)

2,3,4-Trimetil -4,5,6,7-tetrahidro-tieno [3,2-c] piridina



5 En estrecha analogía al procedimiento descrito anteriormente, se hace reaccionar 2,3,4- Trimetil-6,7-dihidrotieno [3,2-c] piridina con triacetoxiborohidruro de sodio para proporcionar el compuesto del título.

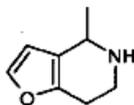
Rendimiento: 14% para dos etapas

LC/MS: m/z = 183 (MH⁺)

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 1.68, 2.00, 2.28, 2.89-3.60, 4.50-4.61, 10.09

4-Metil-4,5,6,7 -tetrahidro-furo [3,2-c] piridina

10

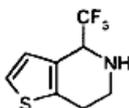


En estrecha analogía al procedimiento descrito anteriormente, se hace reaccionar 4-Metil -6,7-dihidro-furo [3,2-c] piridina con triacetoxiborohidruro de sodio para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: m/z = 138 (MH⁺)

4-Metil-4,5,6,7- tetrahidro-tieno [3,2-c] piridina

15

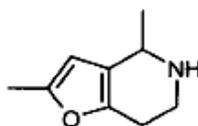


En estrecha analogía al procedimiento descrito anteriormente, se hace reaccionar 4-Metil- 6,7-dihidro-tieno [3,2-c] piridina con triacetoxiborohidruro de sodio para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 25%

2,4-Dimetil -4,5,6,7-tetrahidro-furo [3,2-c] piridina

20



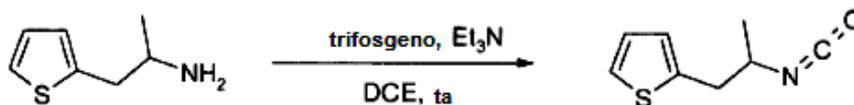
En estrecha analogía al procedimiento descrito anteriormente, se hace reaccionar 2,4-Dimetil -6,7-dihidro-furo [3,2-c] piridina con triacetoxiborohidruro de sodio para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 45% para dos etapas

LC/MS: m/z = 151 (MH⁺)

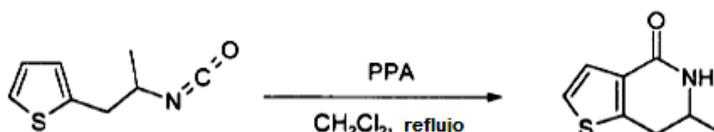
25

2-(2-Isocianato -propil) -tiofeno



5 A una solución de 1-metil-2-tiofen-2-iletilamina (2 g, 14.2 mmol) en dicloroetano (30 ml) se agregan trietilamina (4.3 g, 42.6 mmol) y trifosgeno (2.1 g, 7.1 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1 h y se concentra sobre un evaporador rotatorio. Se agrega éter de dietilo, y la mezcla resultante se filtra. Se concentra solución de éter, y Se utiliza el aceite resultante en la siguiente etapa sin purificación.

6-Metil-6,7- dihidro-5H-tieno [3,2-c] piridin-4-ona

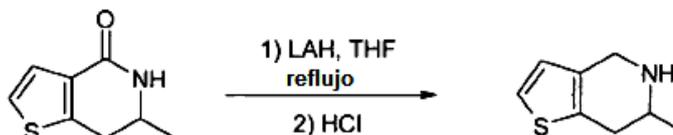


10 A PPA (15 ml) se agrega una solución de 2-(2-isocianato propil) -tiofeno en CH₂Cl₂ (15 ml). La mezcla de reacción se agita bajo refluxo durante 3 h, se enfría, se vierte en hielo y se someten a alcalificación con amoniaco concentrado. Luego, la mezcla se extrae con cloroformo, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra sobre un evaporador rotatorio. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/acetona - 0→30%) para dar 0.5 g del compuesto objetivo como un sólido blanco.

Rendimiento: 22% para dos etapas

LC/MS: m/z = 168 (MH⁺)

15 6-Metil-4,5,6,7- tetrahidro-tieno [3,2-c] piridina



20 A una suspensión de LAH (0.38 g, 10 mmol) en THF (10 ml) se agrega una solución de 6-metil-6,7-dihidro-5H-tieno [3,2-c] piridin-4-ona (0.5 g, 3 mmol) en THF (10 ml) en forma de gota. La mezcla se agita durante 3 h bajo refluxo y se enfría a 0° C con hielo. La solución de 0.4 ml de agua en 2 ml de THF, 25% de NaOH (0.4 ml) y agua (1.2 ml) se agregan cuidadosamente paso a paso. La mezcla se agita durante 30 min, se filtra y se concentra sobre un evaporador rotatorio. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol - 0→20%) para dar aceite amarillento. Luego, se agrega HCl isopropanólico 6 N al aceite, se agita durante 5 min, se concentra sobre un evaporador rotatorio, se tritura con éter de dietilo, se filtra, se lava con éter y se seca en vacío para dar 0.37 g del compuesto cristalino.

25 Rendimiento: 67%

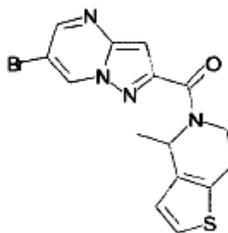
LC/MS: m/z = 155 (MH⁺)

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 1.40, 2.76-3.19, 3.49-3.65, 4.08-4.37, 6.93, 7.44, 9.69.

Los siguientes compuestos se preparan de acuerdo con la invención como ejemplos:

Ejemplo 1

30 6-Bromo-2-[(4-metil-6,7-dihidrotieno [3,2-c] piridin-5 (4H)-il)carbonil] pirazolo [1,5-a] pirimidina



5 A una solución de ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico (0.7 g, 2.9 mmol, 1.0 equiv) y TBTU (1.0 g, 3.1 mmol, 1.1 equiv) en acetonitrilo seco (20 mL), se agregan trietilamina (1 mL, 7.25 mmol, 2.5 equiv) y 4-metil -4,5,6,7- tetrahidro-tieno [3,2-c] piridina (0.45 g, 2.9 mmol, 1 equiv). La mezcla de reacción se agita a 50° C durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se diluye con agua (10 ml). El precipitado se filtra, se lava en forma secuencial con 50% de etanol acuoso, agua, 5% de amoniaco acuoso, y éter de dietilo, y luego se seca para proporcionar 0.524 g del compuesto del título.

Rendimiento: 48%

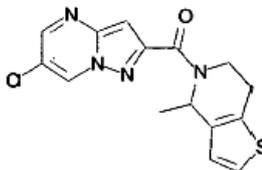
LC/MS: m/z = 377 (MH⁺)

10 ¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 1.46, 2.70-3.00, 3.32-3.52, 4.37, 4.65-4.82, 5.18-5.33, 5.57, 6.70-7.10, 7.20-7.40, 8.66, 9.53.

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 2

15 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona



En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 4-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

20 Rendimiento: 57%

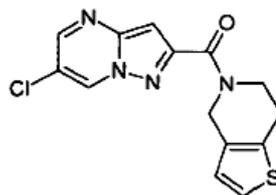
LC/MS: m/z = 333 (MH⁺)

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 1.46, 2.70-3.00, 3.32-3.52, 4.37, 4.65-4.82, 5.18-5.33, 5.57, 6.70-7.10, 7.20-7.40, 8.66, 9.53.

25 Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 3

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona

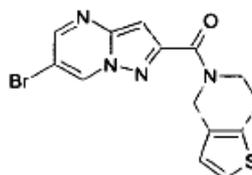


En estrecha analogía al procedimiento descrito en los Ejemplos 1, se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 4,5,6,7-tetrahidro -tieno [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: $m/z = 320$ (MH^+)

Ejemplo 4

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona

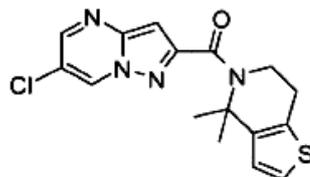


10 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 4,5,6,7-tetrahidro-tieno [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 364$ (MH^+)

Ejemplo 5

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona



15

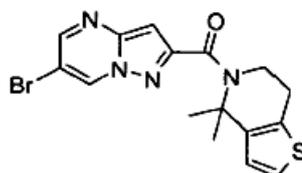
En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 4,4-dimetil-4,5,6,7- tetrahidro-tieno [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 348$ (MH^+)

20

Ejemplo 6

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4,4-dimetil -6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona

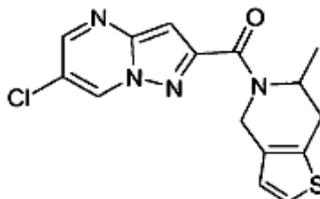


En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1; se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 4,4-dimetil- 4,5,6,7-tetrahidro-tieno [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 392 (MH⁺)

5 Ejemplo 7

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6-metil-6,7- dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona



10 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 6-metil -4,5,6,7-tetrahidro-tieno [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 51%

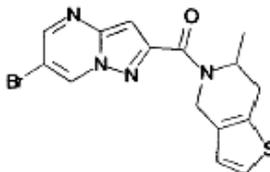
LC/MS: m/z = 333 (MH⁺)

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 1.10-1.25, 2.60-2.85, 3.00-3.15, 4.05-4.50, 4.70-5.40, 6.70-7.10, 7.22-7.42, 8.66, 9.54. –

15 Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 8

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6-metil-6,7- dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona



20 En estrecha analogía al procedimiento descrito en los Ejemplos 1, se hace reaccionar ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 6-metil -4,5,6,7-tetrahidro-tieno [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 62%

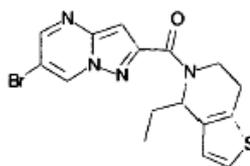
LC/MS: m/z = 378 (MH⁺)

25 ¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 1.10-1.27, 2.60-2.90, 3.00-3.20, 4.05-4.50, 4.70-5.40, 6.70-7.10, 7.22-7.42. 8.68, 9.60.

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 9

30 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-etil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona



En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 4-etil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

5 Rendimiento: 79%

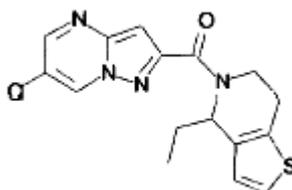
LC/MS: $m/z = 392$ (MH^+)

1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 0.98, 1.70-2.00, 2.70-3.00, 3.36-3.51, 4.25-4.37, 5.50-5.62, 6.70-7.10, 7.25-7.38, 8.67, 9.59.

10 Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 10

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-etil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona



15 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 4-etil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 60%

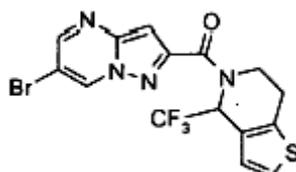
LC/MS: $m/z = 347$ (MH^+)

20 1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 0.98, 1.70-2.00, 2.70-3.00, 3.37-3.52, 4.25-4.37, 5.50-5.62, 6.70-7.10, 7.23-7.37, 8.66, 9.56.

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 11

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-trifluorometil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona



25

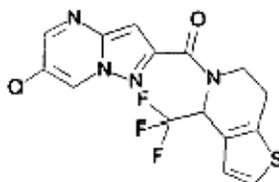
En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 4-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 378$ (MH^+)

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 12

5 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-trifluorometil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona



En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, 6-cloro-pirazolo[1,5 a] pirimidina-2-ácido carboxílico se hace reaccionar con 4-Trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

10 Rendimiento: 28%

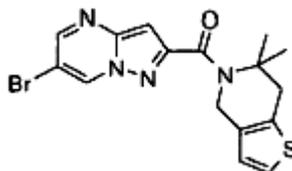
LC/MS: $m/z = 387$ (MH^+)

1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 2.85-3.12, 3.48-3.63, 4.58-4.72, 6.30-6.45, 7.00-7.20, 7.43-7.55, 8.70,9.58.

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

15 Ejemplo 13

6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona

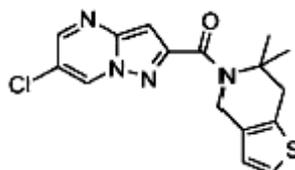


20 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 6,6-dimetil-4,5,6,7- tetrahidro-tieno [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 392$ (MH^+)

Ejemplo 14

6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona

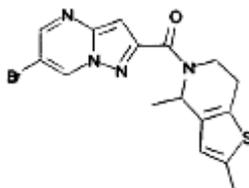


25 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 6,6-dimetil-4,5,6,7- tetrahidro-tieno [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 348$ (MH^+)

Ejemplo 15

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona



- 5 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 2,4-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 40%

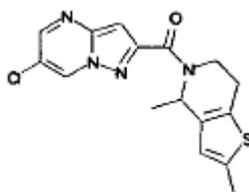
LC/MS: $m/z = 392$ (MH^+)

- 10 1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1.41, 2.36, 2.60-2.95, 3.32-3.47, 4.25-4.37, 5.40-5.52), 6.64, 7.00, 8.68, 9.58.

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella el compuesto configurado en R.

Ejemplo 16

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona



- 15 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 2,4-dimetil-4,5,6,7- tetrahidro-tieno [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 46%

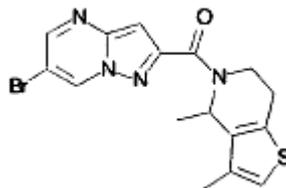
- 20 LC/MS: $m/z = 347$ (MH^+)

1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1.41, 2.36, 2.60-2.95, 3.30-3.45, 4.25-4.37, 5.40-5.52, 6.65, 7.02, 8.66, 9.55.

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 17

- 25 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (3,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona



En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 2,5-dimetil-4,5,6,7- tetrahidro-tieno [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

5 Rendimiento: 71%

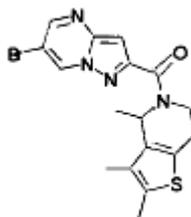
LC/MS: m/z = 392 (MH⁺)

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 1.41, 2.16, 2.70-3.00, 3.42-3.55, 4.25-4.37, 5.46-5.59), 6.86-7.10, 8.68, 9.59.

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

10 Ejemplo 18

6-Bromo-2-[(2,3,4-trimetil-6,7-dihidrotieno [3,2-c] piridin-5 (4H)-il)carbonil] -pirazolo [1,5-a] pirimidina



15 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 2,3,4-Trimetil -4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 64%

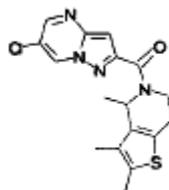
LC/MS: m/z = 406 (MH⁺)

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 1.39, 2.02, 2.24, 2.60-2.95, 3.41-3.55, 4.20-4.35, 5.40-5.52, 7.00, 8.68, 9.58.

20 Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 19

6-Cloro-2-[(2,3,4-trimetil-6,7-dihidrotieno [3,2-c] piridin-5 (4H)-il)carbonil] -pirazolo [1,5-a] pirimidina



25 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 2,3,4-Trimetil-4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 57%

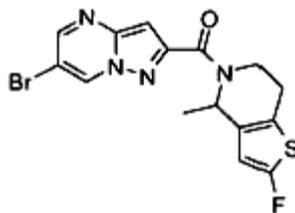
LC/MS: $m/z = 361$ (MH^+)

1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1.40, 2.01, 2.23, 2.60-2.95, 3.41-3.55, 4.20-4.35, 5.40-5.52, 7.01, 8.66. 9.53.

5 Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 20

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2-fluoro-4-metil-6,7- dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona



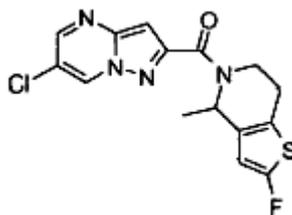
10 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 2-fluoro-4-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 396$ (MH^+)

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

15 Ejemplo 21

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2-fluoro-4-metil-6,7- dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona



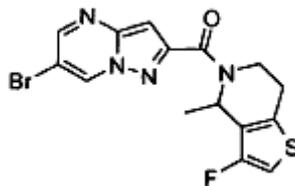
20 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 2-fluoro-4-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 352$ (MH^+)

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 22

25 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (3-fluoro-4-metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona



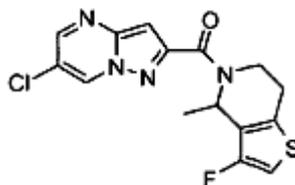
En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 3-fluoro-4- metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: $m/z = 396$ (MH^+)

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 23

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (3-fluoro-4-metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona



10

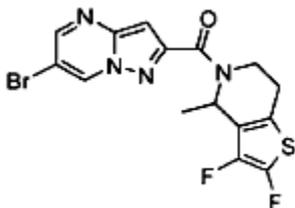
En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 3-fluoro-4- metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 352$ (MH^+)

15 Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 24

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,3-difluoro-4- metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona



20

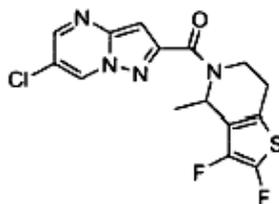
En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 2,3-difluoro-4- metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 414$ (MH^+)

25 Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 25

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,3-difluoro-4- metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona



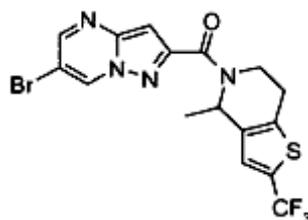
- 5 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 2,3-difluoro-4- metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 370$ (MH^+)

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

10 Ejemplo 26

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-2-trifluorometil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona



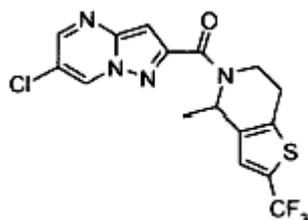
- 15 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 4-metil-2trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 392$ (MH^+).

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

20 Ejemplo 27

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-2-trifluorometil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona

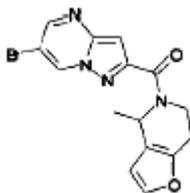


- 25 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 4-metil-2-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 348$ (MH^+)

Ejemplo 28

6-Bromo-2-[(4-metil-6,7-dihidrofuro [3,2-c] piridin-5 (4H)-il)carbonil] pirazolo [1,5-a] pirimidina



- 5 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 4-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-furo [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 39%

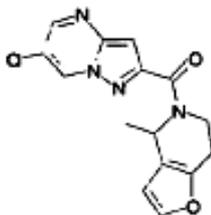
LC/MS: m/z = 362 (MH⁺)

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 1.40, 2.52-2.93, 3.33-3.53, 4.31, 5.38-5.53, 6.45, 7.02, 7.40-7.55, 8.68, 9.59.

- 10 Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 29

6-Cloro-2-[(4-metil-6,7-dihidrofuro [3,2-c] piridin-5 (4H)-il)carbonil] pirazolo [1,5-a] pirimidina



- 15 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 4-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-furo [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 49%

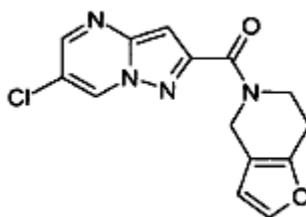
LC/MS: m/z = 317 (MH⁺)

- 20 ¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 1.41, 2.50-2.90, 3.30-3.55, 4.31, 5.45, 6.46, 7.02, 7.40-7.60, 8.66, 9.55.

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 30

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6,7-dihidro-4H-furo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona

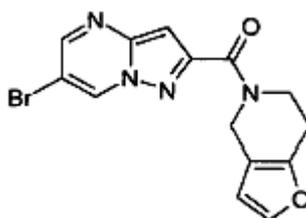


En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 4,5,6,7-tetrahidro-furo [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: $m/z = 304$ (MH^+)

Ejemplo 31

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6,7-dihidro-4H-furo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona

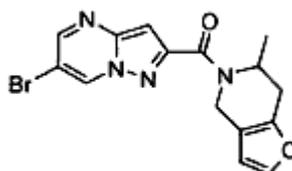


10 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 4,5,6,7-tetrahidro-furo [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 348$ (MH^+)

Ejemplo 32

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6-metil-6,7-dihidro-4H-furo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona



15

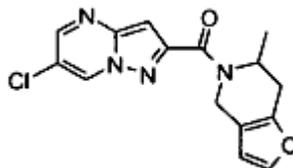
En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 6-metil -4,5,6,7-tetrahidro-furo [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 362$ (MH^+)

20 Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 33

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6-metil-6,7-dihidro-4H-furo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona



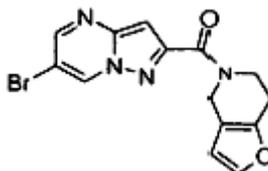
En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 6-metil -4,5,6,7-tetrahidro-furo [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: $m/z = 318$ (MH^+)

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 34

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1,4,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona



10

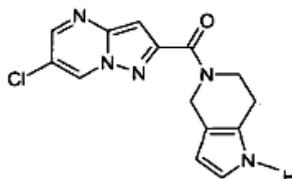
En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 348$ (MH^+)

15 Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 35

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1,4,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona



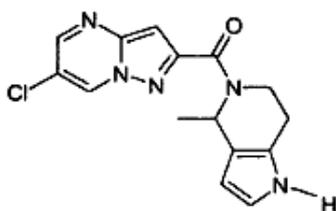
20 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 317$ (MH^+)

25 Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 36

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona



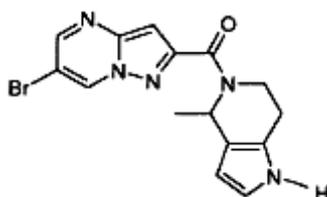
En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 4-metil-4,5,6,7-tetrahidro- H-pirrolo [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: $m/z = 331$ (MH^+)

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 37

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona



10

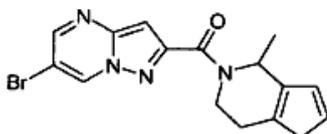
En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 375$ (MH^+)

15 Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 38

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (8-metil-5,8-dihidro-6H-[1,7] naftiridin-7-il)- metanona



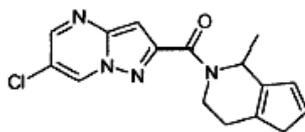
20 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 1-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H- [2] piridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 360$ (MH^+)

25 Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 39

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1-metil-3,4-dihidro-1H-[2,7] naftiridin-2-il)- metanona



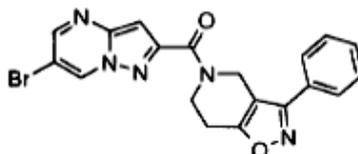
En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 1-Metil-2,3,4,5- tetrahidro-1H- [2] piridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: $m/z = 316$ (MH^+).

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 40

5-[(6-Bromopirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)carbonil] -3-fenil-4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo [4,5-c] piridina



10

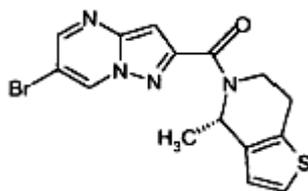
En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 3-Fenil-4,5,6,7- tetrahidro-isoxazolo [4,5-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 69%

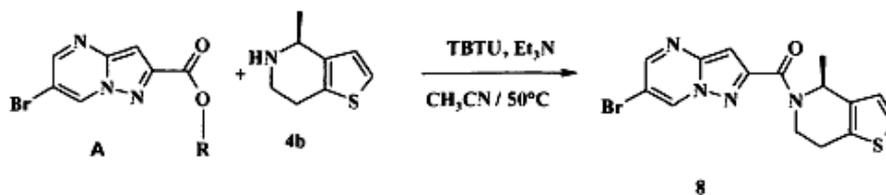
15 LC/MS: $m/z = 529$ (MH^+)

Ejemplo 41

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona, en la forma de el isómero configurado en S,



20 Se prepara mediante el siguiente esquema de reacción, en el que R representa por ejemplo hidrógeno.

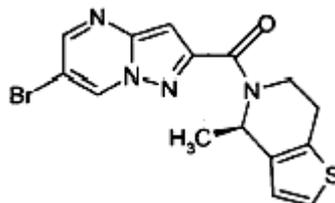


El compuesto 8 se sintetiza y se aísla mediante el mismo método como para el compuesto 7 en la cantidad de 48 mg (~55%) como cristales blancos (p.f. 136-137° C). M/z (APCI+) 377 (MH^+).

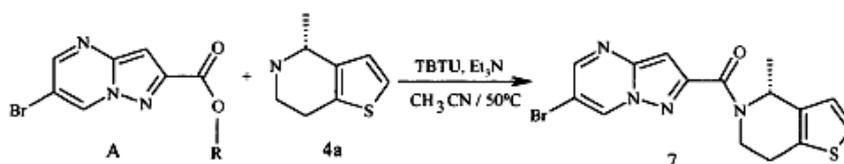
25 1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ H 1,45 (m, 3H), 2,9-2,7 (m, 2H), 3,5-3,4 (t, 1H), 4,7-4,3 (m,1H), 5,6-5,2 (m 1H), 7,0-6,7 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,4-7,3 (m, 1H), 8,6 (s,1H), 9,6 (s,1H). HPLC (Chiralcel OD-H 4,63250 mm 5 mkm, hexano/IPA 65/35, 1 ml/min, t ambiente, UV a 245 nm); TR 21.480 min.; e.e. >99,5%.

Ejemplo 42

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona, en la forma del isómero configurado en R,



5 El compuesto se prepara como sigue:

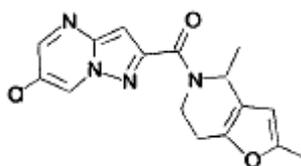


10 ácido pirazolopirimidin- carboxílico A (R= H; 103 mg, 0,427 mmol), amina 4a (configuración R; clorhidrato, 81 mg, 0.427 mmol), TBTU (223 mg, 0.694 mmol) y Et₃N (113 mg, 1.12 mmol) se agitan en acetonitrilo seco durante ~ 3 hrs a 50°. La reacción se monitorea mediante TLC. Cuando la reacción está sobre la mezcla de reacción se concentra en vacío. Un compuesto 7 se aísla mediante cromatografía de columna preparativa (gel de sílice 60/100, eluyente: hexano - hexano/acetato de etilo, 1/4). Como un resultado, se obtiene 93 mg (~ 58%) como cristales blancos (P.f. 142-144° C. m/z (APCI+) 377 (MH⁺)).

15 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δH 1.5 (m, 3H), 2,9-2,7 (m, 2H), 3,4-3,4 (t, 1H), 4,7-4,4 (m,1H), 5,6-5,3 (m,1H), 7,0-6,8 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,4-7,3 (m, 1H), 8,7 (s,1H), 9,6 (s, 1H). HPLC (Chiralcel OD-H 4.63250 mm 5 mkm, hexano/IPA 65/35, 1 ml/min, t ambiente, UV a 245 nm) RT 25,453 min., e.e >99,0%.

Ejemplo 43

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-furo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona



20 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 11, se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 2,4-dimetil-4,5,6,7- tetrahidro-furo [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 10%

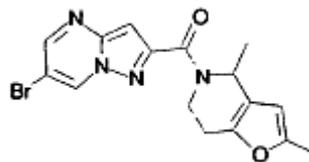
LC/MS: m/z = 331 (MH⁺)

25 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1.28, 1.46-1.51, 1.59, 2.26, 2.59, 2.97, 3.21, 3.45, 4.52, 4.96, 5.24, 5.57, 5.70, 5.87, 7.06, 8.49, 8.72.

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 44

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-furo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona



En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-bromo-piazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 2,4-dimetil-4,5,6,7- tetrahidro-furo [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

5 Rendimiento: 12%

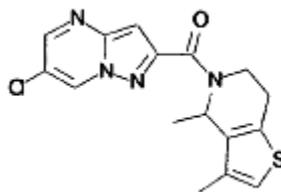
LC/MS: m/z = 377 (MH⁺)

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1.26, 1.45-1.51, 2.26, 2.61, 2.97, 3.21, 3.46, 4.52, 4.96, 5.24, 5.57, 5.70, 5.87, 7.05, 8.53, 8.83.

10 Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 45

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (3,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona



15 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 2,4-dimetil-4,5,6,7- tetrahidro-tieno [3,2-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 68%

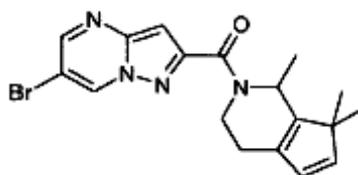
LC/MS: m/z = 347 (MH⁺)

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 1.41, 2.16, 2.70-3.00, 3.45-3.55, 4.25-4.37, 5.46-5.59, 6.86-7.10, 8.66, 9.55.

20 Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 46

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1,7,7-trimetil-1,3,4,7-tetrahidro- [2]pirindin-2-il)- metanona



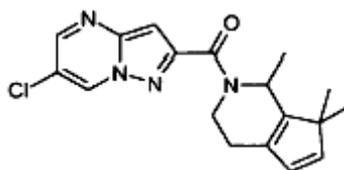
25 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 1,7,7-trimetil -2,3,4,7-tetrahidro-1H- [2] piridina para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 388$ (MH^+)

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 47

5 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1,7,7-trimetil-1,3,4,7-tetrahidro- [2]pirindin-2-il)- metanona



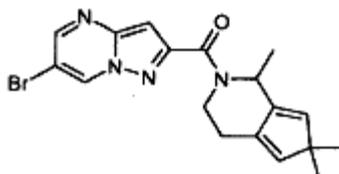
En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 1,7,7-trimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H- [2] piridina para proporcionar el compuesto del título.

10 LC/MS: $m/z = 343$ (MH^+)

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 48

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1,7,7-trimetil-1,3,4,7-tetrahidro- [2]pirindin-2-il)- metanona



15

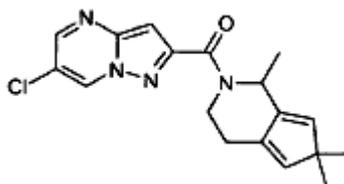
En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 1,6,6-trimetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H- [2] piridina para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 388$ (MH^+)

20 Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 49

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1,7,7-trimetil-1,3,4,7-tetrahidro- [2]pirindin-2-il)- metanona



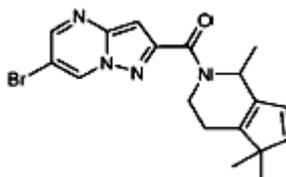
25 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 1,6,6-trimetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H- [2] piridina para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 343$ (MH^+)

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 50

5 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro- [2]pirindin-2-il)- metanona



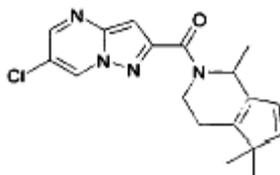
En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 1,5,5-trimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H- [2] piridina para proporcionar el compuesto del título.

10 LC/MS: $m/z = 388$ (MH^+)

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 51

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro- [2]pirindin-2-il)- metanona



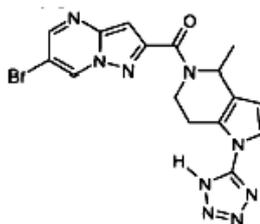
15 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 1,5,5- trimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H- [2] piridina para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 343$ (MH^+)

20 Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 52

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- [4-metil]- (1H-tetrazol-5-il)-1,4,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin- 5-il]- metanona



25 Se hace reaccionar (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona con 1H tetrazol bajo condiciones de reacción de Buchwald para proporcionar el compuesto del título.

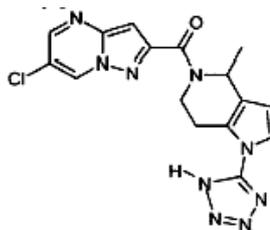
Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

LC/MS: $m/z = 429$ (MH^+)

5 (ver S. L. Buchwald, Acc. Chem. Res. 1998, 31, 805; S. L. Buchwald, J. Organomet. Chem. 1999, 576, 125,37; S. L. Buchwald, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1999, 38, 2413).

Ejemplo 53

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il) -[4-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)-1,4,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin- 5-il]- metanona



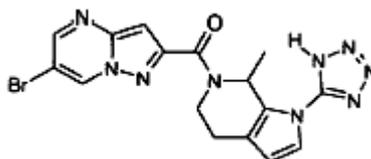
10 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 52, se hace reaccionar (6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil- 1,4,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona con 1H tetrazol para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 384$ (MH^+)

15 Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 54

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il) -[7-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)-1,4,5,7-tetrahidro-pirrolo[2,3-c]piridin- 6-il]- metanona



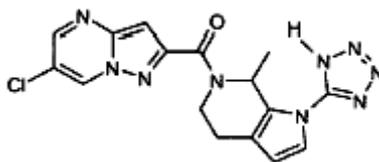
20 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 52, se hace reaccionar (6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (7-metil- 1,4,5,7-tetrahidro-pirrolo[2,3-c] piridin-6-il)- metanona con 1H tetrazol para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 429$ (MH^+)

25 Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 55

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il) -[7-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)-1,4,5,7-tetrahidro-pirrolo[2,3-c] piridin- 6-il]- metanona



En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 52, se hace reaccionar (6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (7-metil- 1,4,5,7-tetrahidro-pirrolo[2,3-c] piridin-6-il)- metanona con 1H tetrazol para proporcionar el compuesto del título.

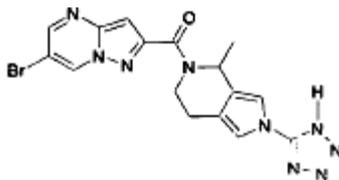
5 LC/MS: $m/z = 384$ (MH^+)

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

10 Ejemplo 56

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il) -[4-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,4-c] piridin- 5-il]- metanona



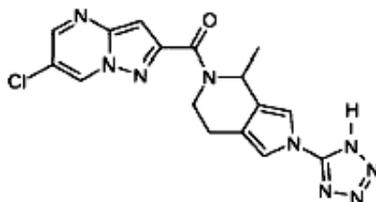
15 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 52, se hace reaccionar (6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil- 2,4,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,4-c] piridin-3-il)- metanona con 1H tetrazol para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 429$ (MH^+)

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

20 Ejemplo 57

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il) -[4-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)-2,4,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,4-c] piridin- 5-il]- metanona



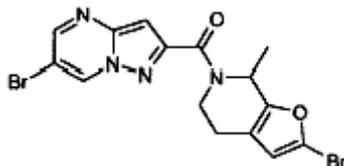
25 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 52, se hace reaccionar (6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil- 2,4,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,4-c] piridin-5-il)- metanona con 1H tetrazol para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 384$ (MH^+)

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 58

(2-Bromo-7-metil-4,7-dihidro-5H-furo [2,3-c] piridin-6-il)- (6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- metanona



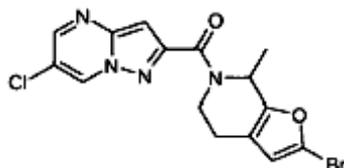
- 5 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 2-bromo-7-metil-4,5,6,7-tetrahidrofuro [2,3-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 441$ (MH^+)

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

10 **Ejemplo 59**

(2-Cloro-7-metil-4,7-dihidro-5H-furo[2,3-c] piridin-6-il)- (6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- metanona



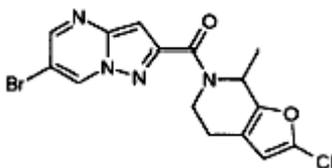
- 15 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 2-bromo-7-metil-4,5,6,7-tetrahidrofuro [2,3-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 396$ (MH^+)

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 60

- 20 2-Bromo-7-metil-4,7-dihidro-5H-furo[2,3-c] piridin-6-il)- (6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- metanona



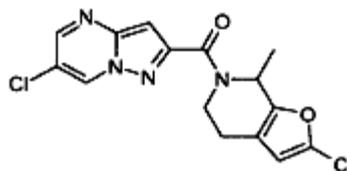
- 25 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 2-cloro-7-metil- 4,5,6,7-tetrahidrofuro [2,3-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 396$ (MH^+)

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 61

2-Cloro-7-metil-4,7-dihidro-5H-furo [2,3-c] piridin-6-il)- (6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- metanona



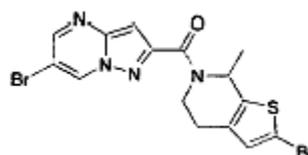
5 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 2-cloro-7-metil-4,5,6,7-tetrahidrofuro [2,3-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: m/z = 351 (MH⁺)

Los estereo-isómeros de este compuesto se separan. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 62

10 (2-Bromo-7-metil-4,7-dihidro-5H-tieno [2,3-c] piridin-6-il)- (6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- metanona



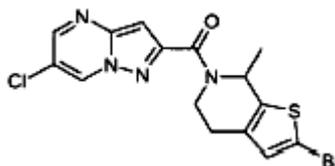
En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 2-bromo-7-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno [2,3-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

15 LC/MS: m/z = 457 (MH⁺)

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 63

(2-Cloro-7-metil -4,7-dihidro-SH-tieno [2,3-c] piridin-6-il)- (6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- metanona



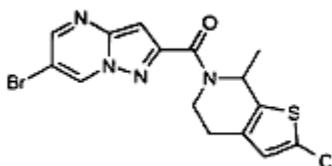
20 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 2-bromo-7-metil -4,5,6,7-tetrahidrotieno [2,3-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: m/z = 412 (MH⁺)

25 Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 64

(2-Bromo-7-metil-4,7- dihidro-SH-tieno [2,3-c] piridin-6-il)- (6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- metanona



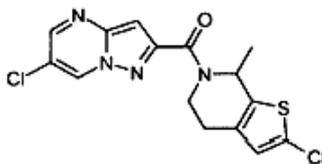
En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 2-cloro-7-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno [2,3-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

5 LC/MS: $m/z = 412$ (MH^+)

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 65

(2-Cloro-7-metil-4,7-dihidro-5H-tieno [2,3-c] piridin-6-il)- (6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- metanona



10

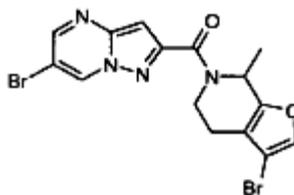
En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 2-cloro-7-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno [2,3-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 367$ (MH^+)

15 Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 66

(3-Bromo-7- metil-4,7-dihidro-5H-furo [2,3-c] piridin-6-il)- (6-bromo-pirazolo[1,5-a] pirimidin-2-il)- metanona



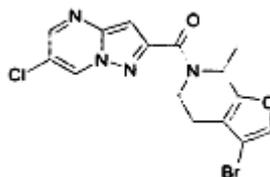
20 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 3-bromo-7-metil-4,5,6,7-tetrahidrofuro [2,3-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 441$ (MH^+)

25 Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 67

(3-Cloro-7-metil-4,7-dihidro-5H-furo [2,3-c] piridin-6-il)- (6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- metanona



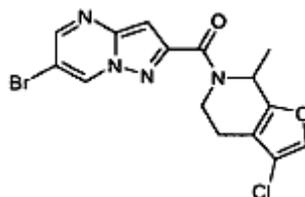
En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 3-bromo-7-metil-4,5,6,7-tetrahidrofuro [2,3-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

5 LC/MS: $m/z = 396$ (MH^+)

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 68

(3-Bromo-7-metil-4,7-dihidro-5H-furo[2,3-c] piridin-6-il)- (6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- metanona



10

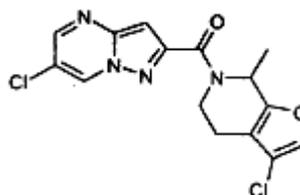
En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 3-cloro-7-metil-4,5,6,7-tetrahidrofuro [2,3-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 396$ (MH^+)

15 Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 69

(3-Cloro-7-metil-4,7-dihidro-5H-furo [2,3-c] piridin-6-il)- (6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- metanona



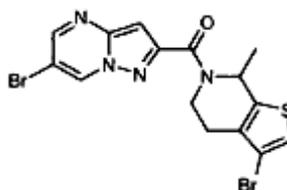
20 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 3-cloro-7-metil-4,5,6,7-tetrahidrofuro [2,3-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 351$ (MH^+)

25 Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 70

(3-Bromo-7-metil-4,7-dihidro-5H-tieno [2,3-c] piridin-6-il)- (6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- metanona



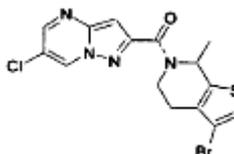
En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 3-bromo-7-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno [2,3-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

5 LC/MS: $m/z = 457$ (MH^+)

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 71

(3-Cloro-7-metil -4,7-dihidro-5H-tieno [2,3-c] piridin-6-il)- (6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- metanona



10

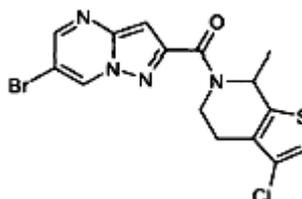
En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 3-bromo-7-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno [2,3-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 412$ (MH^+)

15 Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 72

(3-Bromo-7-metil-4,7-dihidro-5H-tieno [2,3-c] piridin-6-il)- (6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- metanona



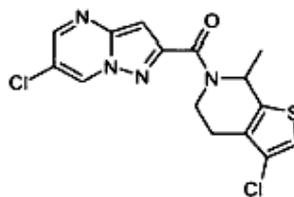
20 En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 3-cloro-7-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno [2,3-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 412$ (MH^+)

25 Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 73

(3-Cloro-7-metil -4,7-dihidro-5H-tieno [2,3-c] piridin-6-il)- (6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- metanona



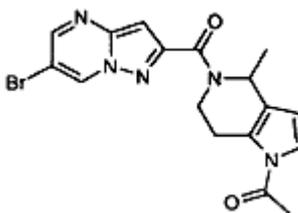
En estrecha analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se hace reaccionar ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2- carboxílico con 3-cloro-7-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno [2,3-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

5 LC/MS: $m/z = 367$ (MH^+)

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 74

10 1-[5-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirrolo [3,2-c] piridin-1-il]-etanona



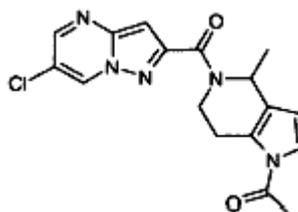
Se hace reaccionar (6-Bromo-piazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona con ácido acético para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 403$ (MH^+)

15 Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 75

1-[5-(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirrolo [3,2-c] piridin-1-il]-etanona



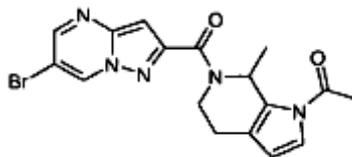
20 Se hace reaccionar (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona con ácido acético para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 358$ (MH^+)

25 Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 76

1-[6-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil)-7-metil-4,5,6,7-tetrahidropirrolo [2,3-c] piridin-1-il]-
etanona



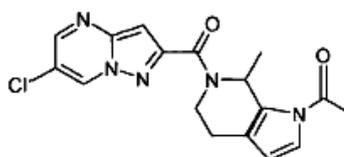
5 Se hace reaccionar (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (7-metil-1,4,5,7-tetrahidro-pirrolo[2,3-c] piridin-6-il)- metanona con ácido acético para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 403$ (MH^+)

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 77

10 1-[6-(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -7-metil-4,5,6,7-tetrahidropirrolo[2,3-c] piridin-1-il]-
etanona



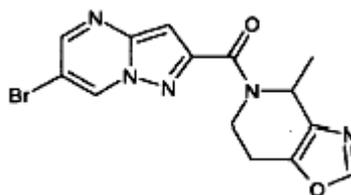
Se hace reaccionar (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (7-metil-1,4,5,7-tetrahidro-pirrolo[2,3-c] piridin-6-il)- metanona con ácido acético para proporcionar el compuesto del título.

15 LC/MS: $m/z = 358$ (MH^+)

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 78

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-6,7-dihidro-4H-oxazolo [4,5-c] piridin-5-il)- metanona



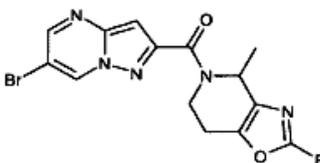
20 Se hace reaccionar (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (7-metil-1,4,5,7-tetrahidro-pirrolo [2,3-c] piridin-6-il)- metanona con 4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-oxazolo [4,5-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 363$ (MH^+)

25 Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 79

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2-fluoro-4-metil-6,7-dihidro-4H-oxazolo [4,5-c] piridin-5-il)-
metanona



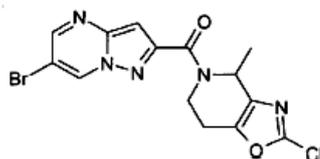
Se hace reaccionar (6-Bromo-piazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (7-metil-1,4,5,7-tetrahidro-pirrol[2,3-c] piridin-6-il)- metanona con 2-fluoro-4-metil-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo [4,5-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 318$ (MH^+)

- 5 Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 80

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2-cloro-4-metil-6,7-dihidro-4H-oxazolo [4,5-c] piridin-5-il)- metanona



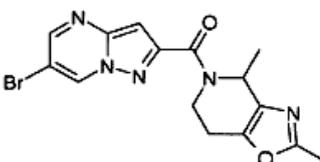
- 10 Se hace reaccionar (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (7-metil-1,4,5,7-tetrahidro-pirrol[2,3-c] piridin-6-il)- metanona con 2-cloro-4-metil-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo [4,5-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 397$ (MH^+)

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

- 15 **Ejemplo 81**

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-oxazolo [4,5-c] piridin-5-il)- metanona



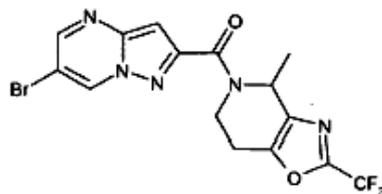
Se hace reaccionar (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (7-metil-1,4,5,7-tetrahidro-pirrol[2,3-c] piridin-6-il)- metanona con 2,4-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-oxazolo [4,5-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

- 20 LC/MS: $m/z = 377$ (MH^+)

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 82

- 25 (6-Bromo-piazolo [1,5-a] pyimidin-2-il)- (4-metil-2-trifluorometil-6,7-dihidro-4H-oxazolo [4,5-c] piridin-5-il)- metanona



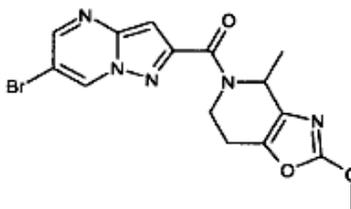
Se hace reaccionar (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (7-metil-1,4,5,7-tetrahidro-pirrol[2,3-c] piridin-6-il)- metanona con 4-metil-2-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo [4,5-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

5 LC/MS: $m/z = 431$ (MH^+)

Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

Ejemplo 83

10 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2-metoxi-4-metil-6,7-dihidro-4H-oxazolo [4,5-c] piridin-5-il)- metanona



Se hace reaccionar (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (7-metil-1,4,5,7-tetrahidro-pirrol[2,3-c] piridin-6-il)- metanona con 2-metoxi-4-metil-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo [4,5-c] piridina para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 393$ (MH^+).

15 Se separan los estereo-isómeros de este compuesto. El compuesto configurado en S tiene una actividad diferente de aquella del compuesto configurado en R.

20 Se pueden obtener las formas estereoisoméricas puras (y en particular los isómeros ópticos) de los compuestos y los intermedios de esta invención mediante la aplicación de estos procedimientos conocidos en la técnica. Se pueden separar los diastereómeros mediante métodos de separación físicos tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, por ejemplo cromatografía líquida utilizando fases estacionarias quirales. Los enantiómeros se pueden separar entre sí (isómeros ópticamente activos) mediante cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos ópticamente activos. Alternativamente, se pueden separar los enantiómeros mediante técnicas cromatográficas utilizando fases estacionarias quirales.

25 Dichas formas estereoméricas puras también se pueden derivar de la forma estereomérica pura correspondiente a partir de los materiales de partida apropiados, dado que la reacción ocurre estereoselectivamente. Las formas estereoisoméricas de la Fórmula (I) se incluyen dentro del alcance de esta invención.

30 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de la Fórmula I son aquellas en donde el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases, que no son farmacéuticamente aceptables, también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación y purificación de compuestos farmacéuticamente aceptables. Todas las sales ya sea farmacéuticamente aceptables o no se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

35 Las sales farmacéuticamente aceptables como se mencionó anteriormente están destinadas a comprender las formas de sales no tóxicas terapéuticamente activas, que los compuestos de la fórmula I son capaces de formar. Las últimas se pueden obtener convenientemente al tratar la forma de base con tales ácidos apropiados como ácidos inorgánicos, por ejemplo hidrácidos tales como clorhídrico, bromhídrico y similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxipropanoico, oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi- 1,2,3-

propanetricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfónico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y ácidos similares. Por el contrario, la forma de sal se puede convertir mediante tratamiento con álcali en la forma de base libre.

Composiciones Farmacéuticas

5 Los ingredientes activos de la fórmula (I) de la invención, junto con uno o más adyuvantes convencionales, portadores, o diluyentes, se pueden colocar en la forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias de las mismas, y en tal forma se pueden emplear como sólidos, tales como comprimidos recubiertos o no recubiertos o comprimidos cargados, o líquidos, tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o comprimidos cargados con los mismos, todas para uso oral; en la forma de supositorios o comprimidos para administración rectal
10 o en la forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (que incluye intravenoso o subcutáneo).

Tales composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias de las mismas pueden comprender ingredientes nuevos o convencionales en proporciones especiales o convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y tales formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada del ingrediente activo medido con el rango de dosificación diaria destinado a ser empleado. Los
15 comprimidos que contienen uno (1) a cien (100) miligramos de ingrediente activo o, más ampliamente, cero punto cinco (0.5) a quinientos (500) miligramos por comprimido, son de acuerdo con lo anterior formas de dosificación unitarias representativas adecuadas.

El término "portador" aplicado a composiciones farmacéuticas de la invención se refiere a un diluyente, excipiente, o vehículo con el cual se administra un compuesto activo. Tales portadores farmacéuticos pueden ser
20 líquidos estériles, tales como agua, soluciones salinas, soluciones de dextrosa acuosas, soluciones de glicerol acuosas, y aceites, que incluyen aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tal como aceite de maní, aceite de soya, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. A.R. Gennaro, 20th Edition, describe portadores farmacéuticos adecuados en "Remington: The Science and Practice de Pharmacy".

Método de Tratamiento y Formulaciones Farmacéuticas

25 Debido a su alto grado de actividad y su baja toxicidad, así como la presentación de un índice terapéutico más favorable, los principios activos de la fórmula (I) de la invención se pueden administrar a un sujeto, por ejemplo, un cuerpo de animal vivo (que incluye un humano), en necesidad del mismo, para el tratamiento, alivio, o mejora, paliación, o eliminación de una indicación o afección que es susceptible a esta, o de forma representativa de una indicación o afección establecida en otros lugares en esta solicitud, preferiblemente al mismo tiempo, de forma
30 simultánea, o junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, portadores, o diluyentes, especialmente y preferiblemente en la forma de una composición farmacéutica de los mismos, ya sea para administración oral, rectal, o parental (que incluye intravenosa y subcutánea) o en algunos casos ún ruta tópica, en una cantidad efectiva. Los rangos de dosificación adecuados son 1-1000 miligramos a diario, preferiblemente 10-500 miligramos a diario, y especialmente 50-500 miligramos a diario, dependiendo de la forma habitual del modo exacto
35 de administración, forma en la que se administra, la indicación hacia la cual se dirige la administración, el sujeto involucrado y el peso corporal del sujeto involucrado, y la preferencia y experiencia del médico o veterinario a cargo.

El término "terapéuticamente efectivo" aplicado a dosis o cantidad se refiere a aquella cantidad de un compuesto o composición farmacéutica que es suficiente para resultar en un actividad deseada luego de la administración a un cuerpo de animal vivo en necesidad del mismo.

40 Se pueden administrar los agentes activos de la fórmula (I) de la presente invención oralmente, tópicamente, parenteralmente, o mucosalmente (por ejemplo, bucalmente, mediante inhalación, o rectalmente) en formulaciones unitarias de dosificación que contienen portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. Es usualmente deseable utilizar la ruta oral. Se pueden administrar los agentes activos oralmente en la forma de una cápsula, un comprimido, o similares (ver Remington: The Science and Practice de Pharmacy,
45 20th Edition). Los medicamentos administrados oralmente se pueden administrar en la forma de un vehículo de liberación con tiempo controlado, que incluye sistemas controlados de difusión, dispositivos osmóticos, matrices controladas de difusión, y matrices erosionables/degradables.

Para administración oral en la forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo de la fórmula (I) se puede combinar con excipientes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos tales como agentes de aglutinación (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, povidona o hidroxipropil metilcelulosa); rellenos (por
50 ejemplo, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol y otros azúcares reductores y no reductores, celulosa microcristalina, sulfato de calcio, o hidrógeno fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, o sílice, ácido estérico, estearil fumarato de sodio, behenato de glicerilo, estearato de calcio, y similares); desintegrantes (por ejemplo, almidón de papa o glucolato de almidón de sodio); o agentes de humectación (por
55 ejemplo, lauril sulfato de sodio), agentes colorantes y saborizantes, gelatina, edulcolorantes, gomas sintéticas y

naturales (tal como acacia, tragacanto o alginatos), sales de amortiguación, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Para la administración oral en forma líquida, los componentes de fármaco se pueden combinar con portadores inertes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos (por ejemplo, etanol, glicerol, agua), agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de sorbitol o grasas comestibles hidrogenadas), agentes de emulsificación (por ejemplo, lecitina o acacia), vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres aceitoso, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados), conservantes (por ejemplo, metilo o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico), y similares. También se pueden agregar agentes de estabilización tales como antioxidantes (BHA, BHT, galato de propilo, ascorbato de sodio, ácido cítrico) para estabilizar las formas de dosificación.

Los comprimidos que contienen como compuesto activo un compuesto de la fórmula (I) se pueden recubrir mediante métodos bien conocidos en la técnica. También se pueden introducir las composiciones de la invención que contienen como compuesto activo un compuesto de la fórmula (I) en perlas, microesferas o microcápsulas, por ejemplo, fabricadas de ácido poliglicólico/ ácido láctico (PGLA). Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes, emulsiones o suspensiones, o ellas se pueden presentar como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de uso. Las preparaciones para la administración oral se pueden formular de forma adecuada para dar liberación controlada o pospuesta del compuesto activo.

También se puede administrar los fármacos activos de la fórmula (I) en la forma de sistemas de suministro liposoma, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Se pueden formar liposomas a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas, como se conoce bien.

También se pueden suministrar los fármacos de la invención que contienen como compuesto activo un compuesto de la fórmula (I) mediante el uso de anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los cuales se acoplan las moléculas del compuesto. También se pueden acoplar fármacos activos con polímeros solubles como portadores de fármaco objetivables. Tales polímeros incluyen povidona, copolímero de piran, polihidroxi- propil metacrilamida- fenol, polihidroxi-etil- aspartamida- fenol, o polietileno oxidopoliisina sustituida con residuos de palmitoilo. Adicionalmente, se puede acoplar el fármaco activo a una clase de polímeros biodegradables útiles en liberación controlada alcanzada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, caprolactona poliepsilón, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetalrs, polihidropiranos, policianoacrilatos, y copolímeros de bloque antipáticos o reticulados de hidrogeles.

Para administración mediante inhalación, los terapéuticos de acuerdo con la presente invención que contienen como compuesto activo un compuesto de la fórmula (I) se pueden suministrar convenientemente en la forma de una presentación de rociado por aerosol de paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetra-fluoroetano, dióxido de carbono, u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar al proporcionar una válvula para suministrar una cantidad medida. Se pueden formular las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Las formulaciones de la invención que contienen un compuesto de la fórmula (I) se pueden suministrar parenteralmente, es decir, mediante administración intravenosa (i.v.), intracerebroventricular (i.c.v.), subcutánea (s.c.), intraperitoneal (i.p.), intramuscular (i.m.), subdérmica (s.d.), o intradérmica (i.d.), mediante inyección directa, a través de, por ejemplo, inyección por bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en contenedores multi- dosis, con un conservante agregado. Las composiciones pueden tomar tales formas como excipientes, suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes formuladores tales como agentes de suspensión, de estabilización y/o de dispersión. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en la forma de polvo para la reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua libre de pirógeno estéril, antes de uso.

También se pueden formular composiciones de la presente invención que contienen un compuesto de la fórmula (I) para administración rectal, por ejemplo, como supositorios o enemas de retención (por ejemplo, que contienen bases para supositorio convencionales tales como manteca de cacao o otros glicéridos).

Las composiciones que contienen un compuesto de la fórmula (I) pueden, si se desea, estar presentes en un empaque o dispositivo dispensador, que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el ingrediente activo y/o pueden contener niveles de dosificación diferentes para facilitar la titulación de la dosificación. El empaque puede, por ejemplo, comprender lámina de metal o plástica, tal como un empaque de blíster. El empaque o dispositivo dispensador se puede acompañar por instrucciones para administración. También se pueden preparar composiciones de la invención formuladas en un portador farmacéutico compatible, colocado en un contenedor apropiado, y etiquetado para el tratamiento de una afección indicada.

Como se describe aquí, la dosis de los componentes en las composiciones de la presente invención se determina para asegurar que la dosis administrada continuamente o intermitentemente no excederá una cantidad determinada después de consideración de los resultados en animales de prueba y las condiciones individuales de un paciente. Una dosis específica naturalmente varía dependiendo del procedimiento de dosificación, las condiciones de un paciente o un sujeto animal tal como edad, peso corporal, sexo, sensibilidad, alimentación, periodo de dosificación, fármacos utilizados en combinación, gravedad de la enfermedad. La dosis apropiada y tiempos de dosificación bajo ciertas afecciones se pueden determinar mediante la prueba basada en los índices descritos anteriormente pero se pueden refinar y finalmente decidir de acuerdo con el juicio del médico y las circunstancias de cada paciente (edad, afección general, severidad de síntomas, sexo, etc.) de acuerdo con técnicas clínicas estándar.

Se pueden determinar la toxicidad y eficacia terapéutica de las composiciones de la invención mediante procedimientos farmacéuticos estándar en animales experimentales, por ejemplo, al determinar el LD₅₀ (la dosis letal a 50% de la población) y el ED₅₀ (la dosis terapéuticamente efectiva en 50% de la población). La relación de dosis entre efectos terapéuticos y tóxicos es el índice terapéutico y se puede expresar como la relación ED₅₀/LD₅₀. Se prefieren las composiciones que exhiben grandes índices terapéuticos.

Ejemplos

Con la ayuda de disolventes utilizados comúnmente, agentes auxiliares y portadores, los productos de reacción se pueden procesar en comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, soluciones para goteo, supositorios, inyección y preparaciones de infusión, y similares y se pueden aplicar terapéuticamente mediante la ruta oral, rectal, parenteral, y rutas adicionales. Las composiciones farmacéuticas representativas de acuerdo con la presente invención son:

(a) Los comprimidos adecuados para administración oral que contienen el ingrediente activo, se pueden preparar mediante técnicas de formación de comprimidos convencionales.

(b) Para supositorios, se puede emplear cualquier base para supositorio habitual para incorporación en ella del ingrediente activo mediante un procedimiento habitual, tal como un polietilenglicol que es un sólido a temperatura ambiente normal pero que se funde en o aproximadamente la temperatura corporal.

(c) Para las soluciones estériles parentales (que incluye intravenosas y subcutáneas), se emplea el ingrediente activo junto con ingredientes convencionales en cantidades, tales como por ejemplo cloruro de sodio y agua doblemente destilada en cantidad suficiente, de acuerdo con el procedimiento convencional, tal como filtración, relleno aséptico en ampollas o botellas de goteo IV, y autoclave para esterilidad.

Otras composiciones farmacéuticas adecuadas serán evidentes inmediatamente para un experto en la técnica.

Ejemplos de Formulación para los compuestos de la fórmula (1):

Los siguientes ejemplos se dan en forma de ilustración. Como ingrediente activo, se puede utilizar el compuesto de acuerdo con ejemplo 76.

Ejemplo 1 Formulación de Comprimido

Una formulación adecuada para un comprimido que contiene 10 miligramos de ingrediente activo es como sigue:

	mg
Ingrediente activo	10
Lactosa	61
Celulosa microcristalina	25
Talco	2
Estearato de magnesio	1
Dióxido de silicio coloidal	1

Ejemplo 2 Formulación de Comprimido Recubierto

Otra formulación adecuada para un comprimido que contiene 100 mg es como sigue:

	mg
Ingrediente activo	100
Povidona, reticulada	10
Almidón de papa	20
Povidona	19
Estearato de magnesio	1
Celulosa microcristalina	50

Película recubierta y coloreada.

El material recubierto con película consiste de:

Hipromelosa	10
Celulosa microcrist.	5
Talco	5
Polietilenglicol	2
Pigmentos de color	5

Ejemplo 3 Formulación de Cápsula

5 sigue:

Una formulación adecuada para una cápsula que contienen 50 miligramos de ingrediente activo es como

	Mg
Ingrediente activo	50
Almidón de maíz	26
Fosfato de calcio dibásico	50
Talco	2
Dióxido de silicio coloidal	2

Esta formulación se carga en una cápsula de gelatina.

Ejemplo 4 Solución para inyección

Una formulación adecuada para una solución inyectable es como sigue:

Ingrediente activo	mg	10
Cloruro de sodio	mg	en cantidad suficiente
Agua para inyección	ml	agregar 1.0

Ejemplo 5 Formulación líquida oral

Una formulación adecuada para 1 litro de una solución oral que contiene 2 miligramos de ingrediente activo en un mililitro de la mezcla es como sigue:

	Mg
Ingrediente activo	2
Sacarosa	250
Glucosa	300
Sorbitol	150
sabor naranja	
Colorante	10
Agua purificada	en cantidad suficiente agregar 1000 ml

Ejemplo 6 Formulación líquida oral

- 5 Otra formulación adecuada para 1 litro de una mezcla líquida que contienen 20 miligramos de ingrediente activo en un mililitro de la mezcla es como sigue:

	g
Ingrediente activo	20.00
Tragacanto	7.00
Glicerol	50.00
Sacarosa	400.00
Metilparabeno	0.50
Propilparabeno	0.05
Sabor de grosella negra	10.00
Color rojo soluble	0.02
Agua purificada	agregar 1000 ml

Ejemplo 7 Formulación líquida oral

Otra formulación adecuada para 1 litro de una mezcla líquida que contiene 2 miligramos de ingrediente activo en un mililitro de la mezcla es como sigue:

	g
Ingrediente activo	2
Sacarosa	400
Tintura de cáscara de naranja amarga	20
Tintura de cáscara de naranja dulce	15

Agua purificada

agregar 1000 ml

Ejemplo 8 Formulación en aerosol

180 g de la solución de aerosol contiene:

Ingrediente activo	g
	10
Ácido oleico	5
Etanol	81
Agua purificada	9
Tetrafluoroetano	75

15 ml de la solución se cargan en latas de aluminio para aerosol, se tapan con una válvula de dosificación, se purgan con 3.0 bar.

5 **Ejemplo 9** Formulación de Sistema Trans-Dérmico

100 g de la solución contienen:

	g
Ingrediente activo	10.0
Etanol	57.5
Propilenglicol	7.5
Dimetilsulfóxido	5.0
Hidroxietilcelulosa	0.4
Agua purificada	19.6

1.8 ml de la solución se colocan en un vellón recubierto por un papel adhesivo. El sistema se cierra por una capa protectora que será removida antes de uso.

Ejemplo 10 Formulación de nanopartícula

10 10 g de nanopartículas de polibutilcianoacrilato contienen:

	g
	1.00
Ingrediente activo	0.10
Poloxámero	
Butilcianoacrilato	8.75
Manitol	0.10
Cloruro de sodio	0.05

Se preparan las nanopartículas de polibutilcianoacrilato mediante polimerización por emulsión en una mezcla de agua/ HCl 0.1 N/etanol como medio de polimerización. Las nanopartículas en la suspensión se liofilizan finalmente bajo vacío.

Ejemplo 11 Formulación de suspensión

1.0 g de la suspensión contiene lo siguiente:

	g
Ingrediente activo	0.10
Hipromelosa	0.01
Agua purificada	agregar 1.0 g

5 Se dispersa hipromelosa en agua de forma homogénea con un mezclador/ mezcladora de alta velocidad. Después de aproximadamente una hora de tiempo de hidratación de la hipromelosa, el ingrediente activo se mezcla de forma homogénea en la solución de hipromelosa. La viscosidad de la suspensión se puede ajustar mediante la cantidad de hipromelosa, que resulta en una suspensión muy estable con una muy lenta tendencia de sedimentación de partícula y aglomeración de partícula.

Ejemplo 12 Solución para Inyección

1.0 ml de solución contiene:

	g
Ingrediente activo	0.05
Manitol	en cantidad suficiente
DMSO	0.10
Agua para inyección	Agregar 1.0 ml

10 El ingrediente activo se disuelve en DMSO mediante agitación y calentamiento (solución 1). Se disuelve el manitol en WFI (solución 2). Después de enfriamiento a temperatura ambiente la solución 1 se mezcla con la solución 2 mediante agitación continua. La solución se esteriliza mediante filtración por autoclave.

Farmacología

15 Los principios activos de la presente invención, y composiciones farmacéuticas que los contienen y método de tratamiento de ellos, se caracterizan por propiedades únicas y ventajosas. Los compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos exhiben, en procedimientos de prueba confiables aceptados estándar, las siguientes características y propiedades valiosas

Ensayos de Unión para la Caracterización de Antagonistas de mGluR5

20 La [³H]-MPEP (2-metil-6-(feniletinil) piridina) se une a los sitios moduladores alostéricos de membrana de los receptores de mGluR5 en membranas corticales.

Preparación de membranas corticales de rata:

25 Se decapitan ratas Sprague-Dawley macho (200-250 g) y se remueven sus cerebros rápidamente. La corteza se diseca y se homogeniza en 20 volúmenes de sacarosa 0.32 M enfriada con hielo utilizando un homogenizador de vidrio -Teflon. El homogenato se centrifuga a 1000 x g durante 10 minutos. Se desecha el sedimento y el sobrenadante se centrifuga a 20,000 x g durante 20 minutos. El sedimento resultante se re-suspende en 20 volúmenes de agua destilada y se centrifuga durante 20 minutos a 8000 x g. Luego el sobrenadante y la capa de leucocitos se centrifugan a 48,000 x g durante 20 minutos en la presencia de 50 mM de Tris- HCl, pH 8.0. El sedimento luego se re-suspende y se centrifuga dos a tres veces más a 48,000 x g durante 20 minutos en la presencia de 50 mM de Tris-HCl, pH 8.0. Se llevan a cabo todas las etapas de centrifugación a 4° C. Después de la resuspensión en 5 volúmenes de 50 mM de Tris-HCl, pH 8.0 la suspensión de membrana se congela rápidamente - 30 80° C.

En el día del ensayo se descongelan las membranas y se lavan cuatro veces mediante resuspensión en 50 mM de Tris-HCl, pH 8.0 y centrifugación a 48,000 x g durante 20 minutos y finalmente se re-suspenden en 50 mM de Tris-HCl, pH 7.4. La cantidad de proteína en la preparación de membrana final (500-700 µg/ml) se determina de acuerdo con el método de Lowry (Lowry O. H. et al. 1951. J. Biol. Chem. 193, 256-275).

5 Ensayo de [³H]-MPEP

Se inician las incubaciones al agregar [³H]-MPEP (50.2 Ci/mmol, 5 nM, Tocris, GB) en frascos con 125-250 µg de proteína (volumen total 0.25 ml) y varias concentraciones de los agentes. Alternativamente, se desarrollan ensayos con [³H]-MMPEP (clorhidrato de 2-(3-metoxifeniletinil)-6-metilpiridina) como radioligando. Se continúan las incubaciones a temperatura ambiente durante 60 minutos (se alcanza equilibrio bajo las condiciones utilizadas). La unión no específica se define por la adición de MPEP no etiquetado (10 mM). Se terminan las incubaciones utilizando un sistema de filtro Millipore. Las muestras se enjuagan dos veces con 4 ml de amortiguador de ensayo enfriado con hielo sobre filtros de fibra de vidrio (Schleicher & Schuell, Alemania) bajo un vacío constante. Luego de la separación y enjuague, los filtros se colocan en líquido de centelleo (5 ml Ultima Gold, Perkin Elmer, Alemania) y radioactividad retenida en los filtros se determina con un contador de centelleo líquido convencional (Canberra Packard, Alemania).

La unión específica es extremadamente alta es decir normalmente > 85% y esencialmente independiente del amortiguador (Tris o HEPES ambos 50 mM) y pH (6.8-8.9). Hay una dependencia de una proteína saturable clara y la concentración de proteína escogida utilizada para los ensayos posteriores (500-700 µg/ml) está dentro de la porción lineal de esta dependencia. El MPEP frío desplaza el ligando caliente con un IC₅₀ de 11.2 6 0.64 nM. El K_d del [³H]-MPEP de 13.6 nM se determina mediante análisis Scatchard y se utiliza de acuerdo con la relación Cheng Prussoff para calcular la afinidad de los desplazados como valores K_d (IC₅₀ de MPEP frío equivale a un K_i de 8.2 nM). El B_{max} es 0.56 pm/ mg de proteína.

Ensayos Funcionales de Receptores de mGluR5

Estudios de Calcio Citosólico con células transfectadas establemente:

Células de ovario de hámster Chino (células CHO-K1), transfectadas establemente para expresión inducible de un receptor humano de glutamato metabotrópico mGluR5, se siembran en placas de 96 pozos de fondo negro a una densidad de 35.000 células por pozo. El medio de crecimiento estándar utilizado (Medio Eagle modificado de Dulbecco, DMEM más 1-prolina) contiene isopropil-β-D-tiogalactopiranosid inductor apropiado (IPTG) para lograr expresión de receptor óptima. Un día después de la siembra el medio de crecimiento se intercambia por Ca-Kit reconstituido (Molecular Devices, USA) y se incuba durante una hora. El Ca-Kit se reconstituye en un amortiguador de ensayo que contiene 20 mM de HEPES pH 7.4, piruvato transaminasa glutámica, fosfato de piridoxal y piruvato de sodio en solución de sal balanceada de Han (HBBS). Los compuestos agonísticos para el receptor provocan aumentos en el calcio citosólico que se puede medir como incrementos en las señales de fluorescencia mediante el uso de un lector de placa de formación de imagen de fluorescencia (Molecular Devices). Para analizar su potencia para modular los compuestos de prueba de respuesta a Ca, disueltos en una concentración de DMSO final de 0.5%, se agrega en línea 5 minutos antes el agonista al receptor (ácido L-quisculáico a una concentración que da ~80% de la señal máxima).

Cultivo de Astrocito:

Se preparan cultivos de astrocito primario a partir de cortezas de ratas recién nacidas como se describe por Booher and Sensenbrenner (1972, Neurobiology 2(3):97-105). Brevemente, se decapitan crías de rata Sprague-Dawley (2 - 4 d de edad) y se disectan las neocortezas, se desintegran con un filtro de nylon (tamaño de poro 80 mm) y se trituran cuidadosamente. La suspensión celular se coloca en matraces pre- cubiertos con poli-D-lisina (Costar, Holanda) y se cultivan en Medio Eagle Modificado Dulbecco (DMEM, Invitrogen, Alemania) se complementan con 10% suero bovino fetal (FCS, Sigma, Alemania), 4 mM de glutamina y 50 µg/ml de gentamicina (ambos de Biochrom, Alemania) a 37° C en una atmósfera humidificada de 5% de CO₂/ 95% de aire durante 7 d con intercambio del medio en el día 2 y 6.

Después de 7 días in vitro (DIV), las células se agitan durante la noche a 250 rpm para remover los oligodendrocitos y microglía. Al siguiente día, los astrocitos se enjuagan dos veces con CMF-PBS (solución salina amortiguada con fosfato libre de calcio y magnesio, Biochrom, Alemania), se tripsinizan y se colocan en subplacas sobre placas de 96 pozos precubiertas con poli-D-lisina (Greiner, Alemania) a una densidad de 40,000 células/pozo. 24 h después de establecer el cultivo secundario los astrocitos se enjuagan con PBS⁺⁺ (salina amortiguada con fosfato, Biochrom, Alemania) y se alimentan con medios definidos para astrocito (ADM) que consiste de DMEM que contiene 1x de complemento G5 (Invitrogen, Alemania), 0.5 µg/ml de sulfato de heparán, y 1.5 µg/ml de fibronectina (ambos de Sigma, Alemania) (Miller et al., (1993) Brain Res. 618(1):175-8). 3 d después el medio se intercambia y

las células se incuban durante otros 2-3 d, de tal manera que el tiempo de los astrocitos de experimentos es 14-15 DIV.

Inmunocitoquímica

5 Se desarrolla inmunotefido para confirmar la presencia de marcadores astrocíticos tales como la proteína gliofibrilar ácida (GFAP) así como también para monitorear la expresión de los receptores de mGluR5.

Estudios de Calcio Citosólico con astrocitos:

10 Se mide el aumento de calcio citosólico después de la estimulación con el L-quisqualato agonista de mGluR5 utilizando un lector fluorométrico de placas de imagen (FLIPR) y el Ca-Kit (ambos de Molecular Devices). Antes de la adición del agonista o antagonista se aspira el medio y las células se cargan durante 2 h a TA con 150 μ l de amortiguador de carga que consiste de tinte sensible a Ca reconstituido en cloruro de sodio (123 mM), cloruro de potasio (5.4 mM), cloruro de magnesio (0.8 mM), cloruro de calcio (1.8 mM), D-glucosa (15 mM), y HEPES (20 mM), pH 7.3. Posteriormente, las placas se transfieren a FLIPR para detectar el aumento de calcio con la adición de 1-quisqualato (100 nM) medido como unidades de fluorescencia relativas (RFU). Si se prueban los antagonistas, estos compuestos se pre-incuban durante 10 minutos a TA antes de adición del agonista respectivo.

15 Para los moduladores positivos, las curvas de concentración- respuesta para el quisqualato se desarrollan en la presencia o ausencia de 10 μ M d modulador para determinar el grado de incremento de potenciación/ potencia de agonista. Después de eso, las curvas de concentración- respuesta para el modulador positivo se desarrollan en la presencia de una concentración fija de quisqualato que muestra la ventana más grande para la potenciación (normalmente 10-30 nM).

20 Análisis de datos

25 El incremento de señal de fluorescencia después de la adición de agonista refleja el aumento de calcio citosólico. Las inconsistencias en la cantidad de células por pozo se normalizan al utilizar la corrección de uniformidad espacial del software FLIPR. La media de los datos temporales replicados (n=3-5) se calcula y se utiliza para la representación gráfica. Para la evaluación de la farmacología, los cambios del calcio en la respuesta en diferentes concentraciones de agonista o antagonista se determinan utilizando un cálculo máximo menos el mínimo (MaxMin).

30 Se determinan todas las respuestas (valores RFU) como porcentaje de control (= respuesta máxima). Los EC₅₀ y IC₅₀ se calculan de acuerdo con la ecuación lógica utilizando GraFit 5.0 (Erithacus Software, GB) o Prism 4.0 (GraphPad Software, USA). Los compuestos de la presente invención tienen una potencia (IC₅₀) dentro de un rango de aproximadamente 0.5 nM a aproximadamente 100 mM.

En conclusión, a partir de lo anterior, es evidente que la presente invención proporciona aplicaciones novedosas y valiosas y usos de los compuestos de la presente invención, cuyos compuestos comprenden el principio activo de acuerdo con la presente invención, así como también composiciones farmacéuticas novedosas de los mismos y métodos de preparación de los mismos y de tratamiento de ellos.

35 El mayor orden de actividad del agente activo de la presente invención y composiciones del mismo, como se evidencia por las pruebas reportadas, es indicativo de utilidad con base en su valiosa actividad en seres humanos así como también en animales inferiores. No se ha completado la evaluación clínica en seres humanos. Se entenderá claramente que la distribución y mercadeo de cualquier compuesto o composición que cae dentro del alcance de la presente invención para uso en seres humanos tendrá por supuesto que basarse en la aprobación anterior por las agencias gubernamentales que son responsables de y autorizadas para emitir un juicio sobre tales cuestiones.

Los compuestos actuales de la fórmula (I) representan una clase novedosa de los moduladores de mGluR5. En vista de su potencia, ellos serán productos terapéuticos útiles en un amplio rango de trastornos, en particular trastornos del SNC, que involucran excitación inducida por glutamato excesiva.

45 Estos compuestos de acuerdo con lo anterior encuentran aplicación en el tratamiento de los trastornos de un cuerpo de animal vivo, especialmente un humano, como se enumeró anteriormente en la descripción.

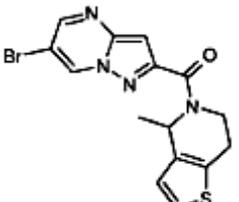
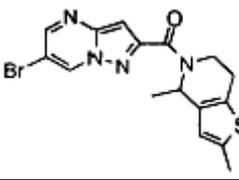
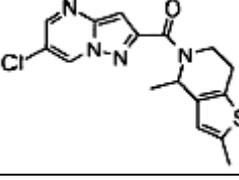
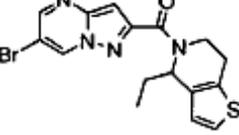
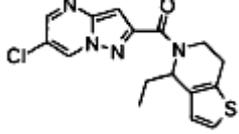
50 Estos compuestos también encuentran aplicación en el tratamiento de indicaciones en un cuerpo de animal vivo, especialmente un humano, en donde una afección particular no existe necesariamente pero en donde un parámetro fisiológico particular se puede mejorar a través de la administración de los compuestos actuales, que incluyen mejora cognitiva.

También se puede alcanzar neuroprotección así como también mejora cognitiva al combinar la aplicación de estos compuestos con antagonistas del receptor de NMDA como Memantina y Neramexano.

5 El método para tratar un cuerpo de animal vivo con un compuesto de la invención, para la inhibición del progreso o alivio de la dolencia seleccionada allí, es como se estableció previamente mediante cualquier ruta farmacéutica aceptada normalmente, que emplea la dosificación seleccionada que es efectiva en el alivio de la dolencia particular que se desea que se alivie. El uso de los compuestos de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un animal vivo para la inhibición del progreso o alivio de las dolencias o afecciones seleccionadas, particularmente dolencias o afecciones susceptibles a tratamiento con un modulador de mGluR del Grupo I se lleva a cabo en la forma usual que comprende la etapa de mezclar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un diluyente farmacéuticamente aceptable, excipiente, o portador, y el método de tratamiento, composiciones farmacéuticas, y uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento.

15 Las composiciones farmacéuticas representativas preparadas al mezclar el ingrediente activo con un excipiente farmacéuticamente aceptable, diluyente, o portador, incluyen comprimidos, cápsulas, soluciones para inyección, formulaciones orales líquidas, formulaciones en aerosol, formulaciones TDS, y formulaciones de nanopartículas, para producir así medicamentos para uso oral, inyectable, o dérmico, también de acuerdo con lo anterior.

Tabla A1 (estudios de Calcio Citosólico con células transfectadas establemente)

Compuesto	Nombre Químico	mCluR5_FLI PR_h_CHO_NAM_IC50 [μM]
	6-bromo-2-[(4-metil-6,7-dihidro-tieno [3,2-c] piridin-5 (4H)-il)carbonil] pirazolo [1,5-a] pirimidina;	0,0807
	(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-(2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona;	0,1044
	(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-(2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona;	0,0929
	(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-(4-etil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona;	0,0636
	(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-(4-etil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona;	0,0820

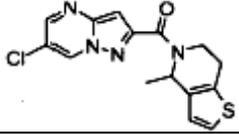
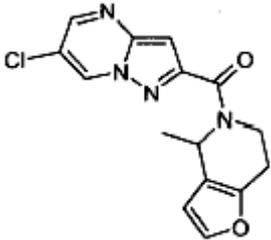
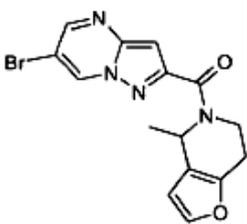
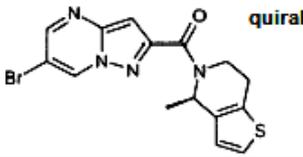
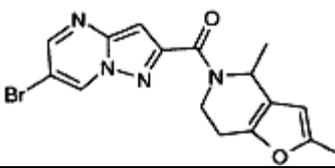
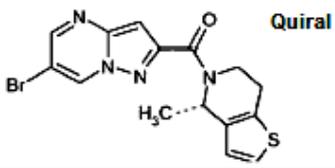
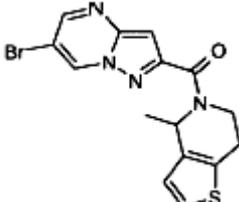
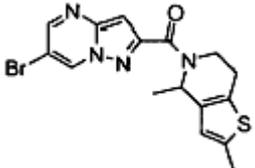
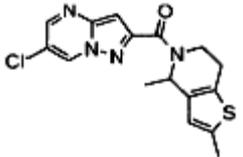
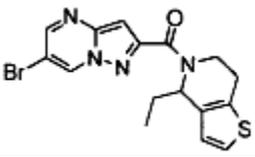
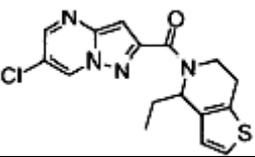
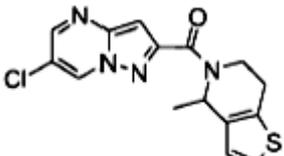
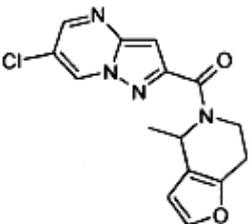
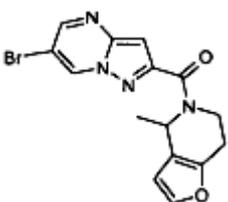
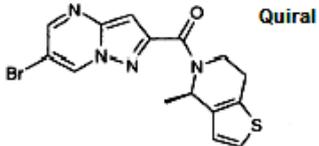
Compuesto	Nombre Químico	mGluR5_FLI PR_h_CHO_NAM_IC50 [μM]
	(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-(4-metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona;	0,0440
	6-cloro-2-[(4-metil-6,7-dihidrofuro [3,2-c] piridin-5 (4H)-il)carbonil] pirazolo [1,5-a] pirimidina;	0,2055
	6-bromo-2-[(4-metil-6,7-dihidrofuro [3,2-c] piridin-5 (4H)-il)carbonil] pirazolo [1,5-a] pirimidina;	0,1072
	(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-(4-metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona; isómero R: rotación óptica: -22,2°;	0.0234
	(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-(2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-furo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona;	0,1473
	(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-(4-metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona; S-isomer; rotación óptica: +22,2°;	4,4167

Tabla A2 (prueba de cultivo de Astrocito)

Compuesto	Nombre Químico	mGluR5_FLIP R_r_rpA_IC50 [μM]
	6-bromo-2-[(4-metil-6,7-dihidrotieno [3,2-c] piridin-5 (4H)-il)carbonil] pirazolo [1,5-a] pirimidina	0,023

Compuesto	Nombre Químico	mGluR5_FLIP R_r_rpA_ IC50 [μM]
	(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-(2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona	0,0228
	(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-(2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona	0,021
	(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-(4-etil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona	0.021
	(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-(4-etil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona	0,021
	6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-(4-tetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona	0,024
	6-cloro-2-[(4-metil-6,7-dihidrofuro [3,2-c] piridin-5 (4H)-il)carbonil] pirazolo [1,5-a] pirimidina	0,064
	6-bromo-2-[(4-metil-6,7-dihidrofuro [3,2-c] piridin-5 (4H)-il)carbonil] pirazolo [1,5-a] pirimidina	0,0805
	(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-(4-metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona (isómero R)	0,02

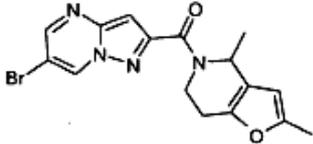
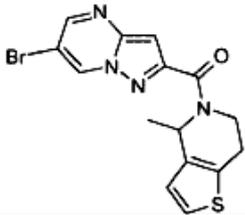
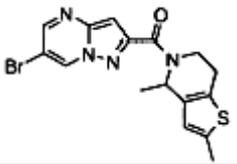
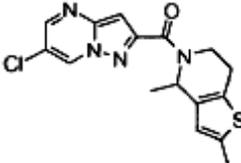
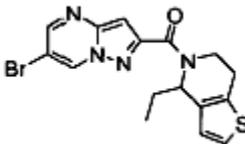
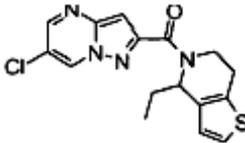
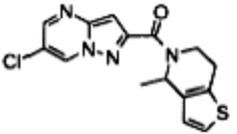
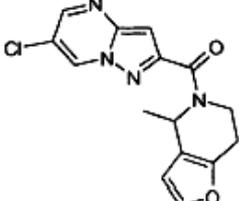
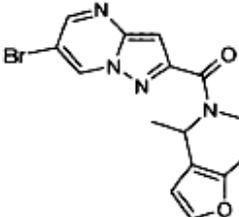
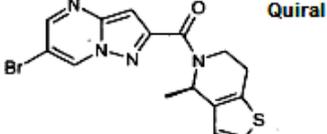
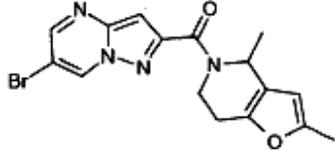
Compuesto	Nombre Químico	mGluR5_FLIP R_r_rpA_ IC50 [μM]
	(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-(2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-furo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona	0,036

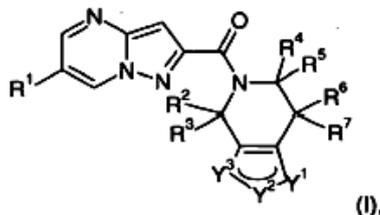
Tabla A3 (Resultados de Ensayo de ³H-MPEP)

Compuesto	Nombre Químico	mGluR5_M_M PEPP_r_CTX IC50[μM]
	6-bromo-2-[(4-metil-6,7-dihidrotieno [3,2-c] piridin-5 (4H)-il)carbonil] pirazolo [1,5-a] pirimidina	0,08
	(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-(2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona	0,012
	(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-(2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona	0,02
	(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-(4-etil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona	0,117
	(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-(4-etil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona	0,15
	(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-(4-metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona	0,055

Compuesto	Nombre Químico	mGluR5_M_M PEPP_r_CTX IC50[μ M]
	6-cloro-2-[(4-metil-6,7-dihidrofuro [3,2-c] piridin-5 (4H)-il)carbonil] pirazolo [1,5-a] pirimidina	0,11
	6-bromo-2-[(4-metil-6,7-dihidrofuro [3,2-c] piridin-5 (4H)-il)carbonil] pirazolo [1,5-a] pirimidina	0,214
	(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-(4-metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona (isómero R)	0,01
	(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-(2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-furo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona	0,017

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de pirazolo- pirimidina de la fórmula (I)



en donde

- 5 Y^1 , Y^2 e Y^3 son independientemente CR^{10} , CR^{11} , $CR^{10}R^{11}$, NR^{12} , S o O,
por lo cual por lo menos uno de Y^1 , Y^2 e Y^3 denota CR^{10} ;
o Y^1 e Y^2 juntos denotan un grupo $R^{10}C=N$; $R^{10}C=CR^{11}$; $R^{10}R^{11}C-C(=O)$ o $R^{12}N-C(=O)$;
o Y^2 e Y^3 juntos denotan un grupo $R^{10}C=N$; $R^{10}C=CR^{11}$; $R^{10}R^{11}C-C(=O)$ o $R^{12}N-C(=O)$;
 R^1 representa cloro o bromo;
- 10 R^2 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o trifluorometilo;
 R^3 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o trifluorometilo; o
 R^2 y R^3 junto con el átomo de carbono del anillo representan un grupo carbonilo
 R^4 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o trifluorometilo;
 R^5 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o trifluorometilo; o
- 15 R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono del anillo representan un grupo carbonilo;
 R^6 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o trifluorometilo;
 R^7 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o trifluorometilo;
 R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono del anillo representan un grupo carbonilo;
 R^2 o R^3 junto con R^6 o R^7 pueden formar un radical bivalente de tipo CH_2-CH_2 o CH_2-O ;
- 20 R^{10} , R^{11} independientemente representan hidrógeno, halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo,
trifluorometoxi, arilo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} ,
alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , heteroarilo, heterociclilo, ariloxi, heteroariloxi, heterociclioxi, alquilamino C_{1-6} ,
di-alquilamino C_{1-6} , cicloalquilamino C_{3-7} , di-cicloalquilamino C_{3-7} , alquilo C_{1-6} -cicloalquilamino C_{3-7} ,
alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alquilamino C_{2-6} , di-alquilamino C_{2-6} , alquilo C_{1-6} -alquilamino C_{2-6} ,
alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} -cicloalquilamino C_{3-7} , alquino C_{2-6} -cicloalquilamino C_{3-7} ,
alqueno C_{2-6} -alquilamino C_{2-6} arilamino, diarilamino, aril-alquilamino C_{1-6} , aril-alqueno C_{2-6} , aril-
alquilamino C_{2-6} , aril-cicloalquilamino C_{3-7} , heteroarilamino, diheteroarilamino, heteroaril-alquilamino C_{1-6} ,
heteroaril-alqueno C_{2-6} , heteroaril-alquilamino C_{2-6} , heteroaril-cicloalquilamino C_{3-7} ,
heteroarilarilamino, heterocicliamino, diheterocicliamino, heterocicli- alquilamino C_{1-6} , heterocicli-
alqueno C_{2-6} , heterocicli-alquilamino C_{2-6} , heterocicli-cicloalquilamino C_{3-7} , heterocicliarilamino,
heterociclihetero-arilamino, acilo, aciloxi, acilamino, alcocarbonilo C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-7} carbonilo,
alqueno C_{2-6} -alquilamino C_{2-6} , alqueno C_{2-6} -alquilamino C_{2-6} , ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo,
heterociclioxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilamino C_{1-6} -carbonilo, di-alquilaminocarbonilo C_{1-6} ,
cicloalquilaminocarbonilo C_{3-7} , di-cicloalquilaminocarbonilo C_{3-7} , alquilo C_{1-6} -cicloalquilaminocarbonilo C_{3-7} ,
alqueno C_{2-6} -aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{2-6} , di-alquilaminocarbonilo C_{2-6} , di-
- 35

5 alquinilaminocarbonilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₆ -alquenilaminocarbonilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₆ -alquinilo C₂₋₆-aminocarbonilo, alquenilo C₂₋₆-cicloalquilaminocarbonilo C₃₋₇, alquinilo C₂₋₆-cicloalquilaminocarbonilo C₃₋₇, alquenilo C₂₋₆-alquinilaminocarbonilo C₂₋₆, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, aril- alquilaminocarbonilo C₁₋₆, aril-alquenilaminocarbonilo C₂₋₆, aril-alquinilaminocarbonilo C₂₋₆, aril-cicloalquilaminocarbonilo C₃₋₇ heteroarilaminocarbonilo, diheteroarilaminocarbonilo, heteroaril- alquilaminocarbonilo C₁₋₆, heteroaril- alquenilaminocarbonilo C₂₋₆, heteroaril-alquinilaminocarbonilo C₂₋₆, heteroaril-cicloalquilaminocarbonilo C₃₋₇, heteroarilarilaminocarbonilo, heterocicilaminocarbonilo, diheterocicilamino-carbonilo, heterocicil- alquilaminocarbonilo C₁₋₆, heterocicil-alquenilamino C₂₋₆-carbonilo, heterocicil-alquinilaminocarbonilo C₂₋₆, heterocicil-cicloalquilo C₃₋₇- aminocarbonilo, heterocicilarilaminocarbonilo, heterocicilheteroarilamino- carbonilo, alquilsulfinilo C₁₋₆, cicloalquilsulfinilo C₃₋₇, alquensulfinilo C₂₋₆, alquilsulfinilo C₂₋₆, arilsulfinilo, heteroarilsulfinilo, heterocicilsulfinilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilsulfonilo C₃₋₇, alquensulfonilo C₂₋₆, alquilsulfonilo C₂₋₆, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, alquilsulfonilamino C₁₋₆ o arilsulfonilamino; y

15 R¹² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, acilo, arilo, heteroarilo, heterocicilo, alquilamino C₁₋₆-carbonilo, di-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo o heteroarilsulfonilo;

e isómeros ópticos, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y polimorfos de los mismos.

2. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y² denota CR¹⁰ e Y³ denota CR¹¹ o en donde Y² e Y³ juntos denotan un grupo R¹⁰C = CR¹¹.
- 20 3. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, en donde Y² e Y³ juntos denotan un grupo R¹⁰C = CR¹¹ y en donde Y¹ es un grupo CR¹¹, NR¹², S o O.
4. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde uno de los grupos Y¹, Y² e Y³ denota un grupo CR¹⁰ y uno de los grupos Y¹, Y² e Y³ denota un grupo CR" en donde uno de los dos radicales R¹⁰ y R¹¹ representa hidrógeno y el otro representa un grupo de halógeno, amino, hidroxí, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆.
- 25 5. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R², R³, R⁴ y R⁵ independientemente representan hidrógeno, metilo, etilo o trifluorometilo; y R⁶ y R⁷ representan hidrógeno o metilo.
6. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R² representan metilo o etilo y R³ representan hidrógeno y que tiene por lo menos un átomo de carbono quiral.
- 30 7. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde Y¹ representa O, S o NH.
8. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R², R³, R⁴ y R⁵ independientemente representan hidrógeno, metilo, etilo o trifluorometilo; R⁶ y R⁷ representan hidrógeno o metilo y R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, flúor, bromo, trifluorometilo o fenilo.
- 35 9. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de los siguientes compuestos:
 - (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
 - 40 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
 - (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
 - (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
 - (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
 - (6-Bromo-pirazoto [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
 - 45 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6-metil-6,7- dihidro-4H-tieno [3,2-] piridin-5-il)- metanona

- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6-metil-6,7- dihidro-4H-tieno [3,2-] piridin-5-il)- metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-etil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-etil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- 5 (6-Bromo-pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il)- (4- trifluorometil- 6,7- dihidro-4H-tieno [3,2- c] piridin- 5- il)- metanona
- (6- Cloro- pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il)- (4- trifluorometil- 6,7- dihidro-4H-tieno [3,2- c] piridin- 5- il)- metanona
- 6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- 6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- 10 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Broma-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (3,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,3,4-trimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,3,4-trimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- 15 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2-fluoro-4-metil-6,7- dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2-fluoro-4-metil-6,7- dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (3-fluoro-4-metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (3-fluoro-4-metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- 20 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,3-difluoro-4- metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,3-difluoro-4- metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-2-trifluorometil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2- c] piridin-5- il)- metanona
- 25 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-2-trifluorometil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2- c] piridin-5- il)- metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-6,7-dihidro-4H-furo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-6,7-dihidro-4H-furo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6,7-dihidro-4H-furo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- 30 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6,7-dihidro-4H-furo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6-metil-6,7-dihidro-4H-furo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6-metil-6,7-dihidro-4H-furo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-furo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-furo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona

- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1,4,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1,4,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-S-il)- metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona
- 5 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (8-metil-5,8-dihidro-6H-[1,7] naftiridin-7-il)- metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (8-metil-5,8-dihidro-6H-[1,7] naftiridin-7-il)- metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1-metil-3,4-dihidro-1H-[2,7] naftiridin-2-il)- metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1-metil-3,4-dihidro-1H-[2,7] naftiridin-2-il)- metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pynmidin-2-il)- (1-metil-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftyndin-2-il)- metanona
- 10 (6-Clora-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1-metil-3,4-dihidra-1H-[2,6] naftiridin-2-il)- metanona
- 5-[(6-Bromopirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)carbonil] -3-fenil-4,5,6,7-tetrahidroisozazolo[4,5-c] piridina
- 5-[(6-Bromopirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)carbonil] -3-fenil-4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo [4,5-c] piridina;
- 6-Bromo-2-[(4-metil-6,7-dihidrotieno [3,2-c] piridin-5 (4H)-il)carbonil] pirazolo [1,5-a] pirimidina;
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona;
- 15 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (3,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona;
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona;
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-etil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona;
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-etil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona;
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona;
- 20 6-Cloro-2-[(4-metil-6,7-dihidrofuro [3,2-c] piridin-5 (4H)-il)carbonil] pirazolo [1,5-a] pirimidina;
- 6-Cloro-2-[(2,3,4-trimetil-6,7-dihidrotieno [3,2-c] piridin-5 (4H)-il)carbonil] pirazolo [1,5-a] pirimidina;
- 6-Bromo-2-[(4-metil-6,7-dihidrofuro [3,2-c] piridin-5 (4H)-il)carbonil] pirazolo [1,5-a] pirimidina;
- 6-Bromo-2-[(2,3,4-trimetil-6,7-dihidrotieno [3,2-c] piridin-5 (4H)-il)carbonil] pirazolo [1,5-a] pirimidina;
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona;
- 25 (6-Broma-pirazolo [1,5-a] pirinfidin-2-il)- (4-metil-6,7-dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona;
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6-metil-6,7- dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona;
- (6- Cloro- pirazolo [1,5- a] pirinfidin- 2- il)- (4- trifluorometil- 6,7- dihidro-4H- tieno [3,2- c] piridin- 5- il)- metanona;
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (6-metil-6,7- dihidro-4H-tieno [3,2-c] piridin-5-il)- metanona;
- 30 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-furo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona;
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-furo [3,2-c] piridin-5-il)- metanona;

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (4-metil-6,7-dihidro-4H-oxazolo [4,5-c] piridin-5-il)- metanona;

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2-fluoro-4-metil-6,7-dihidro-4H-oxazolo [4,5-c] piridin-5-il)- metanona;

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2-cloro-4-metil-6,7-dihidro-4H-oxazolo [4,5-c] piridin-5-il)- metanona;

5 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-oxazolo [4,5-c] piridin-5-il)- metanona;

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2,4-dimetil-6,7-dihidro-4H-oxazolo [4,5-c] piridin-5-il)- metanona;

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (2-metoxi-4-metil-6,7-dihidro-4H-oxazolo [4,5-c] piridin-5-il)- metanona;

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1-metil-1,3,4,5-tetrahidro- [2]pirindin-2-il)- metanona;

10 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1-metil-1,3,4,7-tetrahidro- [2]pirindin-2-il)- metanona;

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1-metil-1,3,4,5-tetrahidro- [2]pirindin-2-il)- metanona;

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1-metil-1,3,4,7-tetrahidro- [2]pirindin-2-il)- metanona;

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro- [2]pirindin-2-il)- metanona;

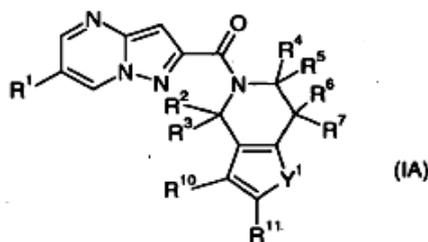
(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1,7,7-trimetil-1,3,4,7-tetrahidro- [2]pirindin-2-il)- metanona;

15 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro- [2]pirindin-2-il)- metanona;

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)- (1,7,7-trimetil-1,3,4,7-tetrahidro- [2]pirindin-2-il)- metanona;

y los isómeros ópticos, polimorfos y sales de adición ácida o básica farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y que tiene la siguiente fórmula (IA),



20

en donde

Y¹ representa NH, S, o O;

R¹ representa cloro o bromo;

R² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆, amino, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo;

25 R³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆, amino, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo;

R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆, amino, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo;

R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆, amino, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo;

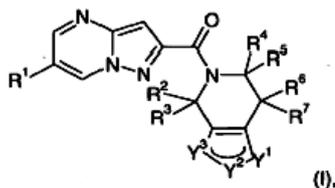
R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆, amino, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo;

R⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆, amino, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo y

R¹⁰, R¹¹ independientemente representan hidrógeno, halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆,

- 5 y los isómeros ópticos, polimorfos y sales de adición ácida o básica farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos.
11. Un compuesto de la reivindicación 10, en donde R², R³, R⁴ y R⁵ independientemente representan hidrógeno o metilo; y R⁶ y R⁷ representan hidrógeno; y R¹⁰, R¹¹ independientemente representan hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o alquilo C₁₋₆.
- 10 12. Un compuesto de la fórmula (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11 o un isómero óptico y sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato y polimorfo del mismo para uso como un medicamento.
13. Uso de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11 o un isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o polimorfo del mismo para la preparación de un medicamento.
- 15 14. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de una afección o enfermedad seleccionada de: enfermedad de Alzheimer, síndrome/enfermedad de Creutzfeld-Jakob, encefalopatía espongiforme bovina (BSE), infecciones relacionadas con priones, enfermedades que involucran disfunción de mitocondria, enfermedades que involucran β-amiloide y/o tauopatía, síndrome de Down, encefalopatía hepática, enfermedad de Huntington, enfermedades neuronales motrices, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), atrofia olivoponto cerebelosa, déficit cognitivo post- operativo (POCD), lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, Lipofuscinosis Ceroides Neuronales, ataxias cerebelosas neurodegenerativas, enfermedad de Parkinson, demencia de Parkinson, deterioro cognitivo leve, déficits cognitivos en varias formas de deterioro cognitivo leve, déficits cognitivos en varias formas de demencia, demencia pugilística, demencia de lóbulo frontal y vascular, deterioro cognitivo, deterioro del aprendizaje, lesiones en los ojos, enfermedades en los ojos, trastornos en los ojos, glaucoma, retinopatía, degeneración macular, lesiones de cabeza, cerebro o de la médula espinal, trauma de cabeza, cerebro o de la médula espinal, trauma, hipoglucemia, hipoxia, hipoxia perinatal, isquemia, isquemia que resulta de paro cardíaco o apoplejía o operaciones o trasplantes relacionados con bypass, convulsiones, convulsiones epilépticas, epilepsia, epilepsia del lóbulo temporal, epilepsia mioclónica, lesión del oído interno, lesión del oído interno en acúfeno, acúfeno, lesión del oído interno inducido por fármaco o sonido, acúfeno por fármaco o sonido, discinesias inducidas por 1-dopa, discinesias inducidas por 1-dopa en terapia de enfermedad de Parkinson, discinesias, discinesia en enfermedad de Huntington, discinesias inducidas por fármaco, discinesias inducidas por neurolepticos, discinesias inducidas por haloperidol, discinesias inducidas por dopaminomiméticos, corea, corea de Huntington, atetosis, distonía, estereotipia, balismo, discinesias tardías, trastorno de tics, tortícolis espasmódica, blefaroespasma, distonía focal y generalizada, nistagmo, ataxias cerebelosas hereditarias, degeneración corticobasal, temblor, temblor esencial, abuso, adición, adición de nicotina, abuso de nicotina, adición a alcohol, abuso de alcohol, adición a opio, abuso de opio, adición a cocaína, abuso de cocaína, adición a anfetamina, abuso de anfetamina, trastornos de ansiedad, trastornos de pánico, trastornos de ansiedad y pánico, trastorno de ansiedad social (SAD), trastorno de hiperactividad y déficit de atención (ADHD), síndrome de déficit de atención (ADS), síndrome de las piernas inquietas (RLS), hiperactividad en los niños, autismo, demencia, demencia en enfermedad de Alzheimer, demencia en síndrome de Korsakoff, síndrome de Korsakoff, demencia vascular, demencia relacionada con infecciones por VIH, encefalopatía por VIH-1, encefalopatía por SIDA, SIDA demencia compleja, demencia relacionada con SIDA, trastorno depresivo mayor, depresión mayor, depresión, depresión que resulta de infección por virus Borna, depresión mayor que resulta de infección por virus Borna, trastorno maniaco- depresivo bipolar, tolerancia a fármaco, tolerancia a fármaco para opioides, trastornos de movimiento, síndrome X frágil, síndrome del intestino irritable (IBS), migraña, esclerosis múltiple (MS), espasmos musculares, dolor, dolor crónico, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor neuropático diabético (DNP), dolor relacionado con artritis reumatoide, alodinia, hiperalgesia, dolor nociceptivo, dolor por cáncer, trastorno por estrés posttraumático (PTSD), esquizofrenia, síntomas cognitivos positivos o negativos de esquizofrenia, espasticidad, síndrome de Tourette, incontinencia urinaria, vómitos, afecciones pruriginosas, prurito, trastornos del sueño, trastornos de micción, trastorno neuromuscular en el tracto urinario inferior, enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), disfunción gastrointestinal, enfermedad del esfínter esofágico inferior (LES), trastornos gastrointestinales funcionales, dispepsia, regurgitación, infección de las vías respiratorias, bulimia nerviosa, laringitis crónica, asma, asma relacionada con reflujo, enfermedad del pulmón, trastornos alimenticios, obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, obesidad mórbida adición al alimento, trastornos por atracción, agorafobia, trastorno por ansiedad generalizado, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de pánico, trastorno por estrés posttraumático, fobia social, trastornos fóbicos, trastorno por ansiedad inducido por sustancias, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno

- 5 esquizofreniforme, trastorno sicótico inducido por sustancias, o delirio; inhibición de crecimiento celular de tumor, migración, invasión, adhesión y toxicidad en los tejidos periféricos, sistema nervioso periférico y SNC; neoplasia, hiperplasia, displasia, cáncer, carcinoma, sarcoma, cáncer oral, carcinoma epidermoide (SCC), carcinoma epidermoide oral (SCC), carcinoma broncopulmonar, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer de colon, carcinoma colorectal, rabdomiosarcoma, tumor de cerebro, tumor de un tejido nervioso, glioma, glioma maligno, astroglioma, neuroglioma, neuroblastoma, glioblastoma, meduloblastoma, cáncer de células de la piel, melanoma, melanoma maligno, neoplasma epitelial, linfoma, mieloma, enfermedad de Hodgkin, linfoma de Burkitt, leucemia, timoma, y otros tumores.
- 10 15. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 o un isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, y polimorfo del mismo para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una afección o enfermedad de las siguientes: dolor crónico, dolor neuropático, dolor neuropático diabético (DNP), dolor por cáncer, dolor relacionado con artritis reumatoide, dolor inflamatorio, discinesias inducidas por 1-dopa, discinesias inducidas por dopaminomiméticos, discinesias inducidas por 1-dopa en terapia de enfermedad de Parkinson, discinesias inducidas por dopaminomiméticos en terapia de enfermedad de Parkinson, discinesias tardías, enfermedad de Parkinson, trastornos de ansiedad, trastornos de pánico, trastornos de ansiedad y pánico, trastorno de ansiedad social (SAD), trastorno por ansiedad generalizado, trastorno por ansiedad inducido por sustancias, trastornos alimenticios, obesidad, trastornos por atracón, corea de Huntington, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, síntomas positivos y negativos de esquizofrenia, deterioro cognitivo, trastornos gastrointestinales funcionales, enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), migraña, síndrome del intestino irritable (IBS), o para mejora cognitiva y/o neuroprotección.
- 15 16. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo por lo menos un compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o un isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o polimorfo del mismo, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 20 17. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos dos ingredientes activos diferentes, que contienen por lo menos un compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o un isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o polimorfo del mismo, y que contiene por lo menos un antagonista de NMDA, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 25 18. Un proceso para la síntesis de un compuesto seleccionado de aquellos de la fórmula (I)



en donde

- 35 Y^1 , Y^2 e Y^3 son independientemente CR^{10} , CR^{11} , $CR^{10}R^{11}$, NR^{12} , S o O,
 por lo cual por lo menos uno de Y^1 , Y^2 e Y^3 denota CR^{10} ;
 o Y^1 e Y^2 juntos denotan un grupo $R^{10}C=N$; $R^{10}C=CR^{11}$; $R^{10}R^{11}C-C(=O)$ o $R^{12}N-C(=O)$;
 o Y^2 e Y^3 juntos denotan un grupo $R^{10}C=N$; $R^{10}C=CR^{11}$; $R^{10}R^{11}C-C(=O)$ o $R^{12}N-C(=O)$;
 R^1 representa cloro o bromo;
- 40 R^2 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o trifluorometilo;
 R^3 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o trifluorometilo; o
 R^2 y R^3 junto con el átomo de carbono del anillo representan un grupo carbonilo

R⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o trifluorometilo;

R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o trifluorometilo;

R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o trifluorometilo;

R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o trifluorometilo;

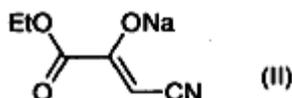
5 R⁶ y R⁷ junto con el átomo de carbono del anillo representan un grupo carbonilo;

R² o R³ junto con R⁶ o R⁷ pueden formar un radical bivalente de tipo CH₂-CH₂ o CH₂-O;

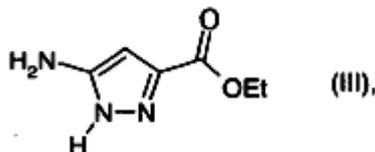
10 R¹⁰, R¹¹ independientemente representan hidrógeno, halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heteroarilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, heterociclo, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, cicloalquilamino C₃₋₇, di-cicloalquilamino C₃₋₇, alquilo C₁₋₆ -cicloalquilamino C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, di-alqueno C₂₋₆, di-alquino C₂₋₆, alquilo C₁₋₆ -alqueno C₂₋₆, alquilo C₁₋₆ -alquino C₂₋₆, alqueno C₂₋₆ -cicloalquilamino C₃₋₇, alquino C₂₋₆ -cicloalquilamino C₃₋₇, alqueno C₂₋₆ -alquino C₂₋₆ arilamino, diarilamino, aril-alquilamino C₁₋₆, aril-alqueno C₂₋₆, aril-alquino C₂₋₆, aril-cicloalquilamino C₃₋₇, heteroarilamino, diheteroarilamino, heteroaril-alquilamino C₁₋₆, heteroaril-alqueno C₂₋₆, heteroaril-alquino C₂₋₆, heteroaril-cicloalquilamino C₃₋₇, heteroarilarilamino, heterociclorilamino, diheterociclorilamino, heterocicloril-alquilamino C₁₋₆, heterocicloril-alqueno C₂₋₆, heterocicloril-alquino C₂₋₆, heterocicloril-cicloalquilamino C₃₋₇, heterociclorilarilamino, heterociclorilhetero-arilamino, acilo, acilo, acilamino, alcocarbonilo C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₇-carbonilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heteroariloxycarbonilo, heterocicloriloxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilamino C₁₋₆-carbonilo, di-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, cicloalquilaminocarbonilo C₃₋₇, di-cicloalquilaminocarbonilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₆ -cicloalquilaminocarbonilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆-aminocarbonilo, alquino C₂₋₆-aminocarbonilo C₂₋₆, di-alqueno C₂₋₆-aminocarbonilo C₂₋₆, di-alquino C₂₋₆-aminocarbonilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₆ -alqueno C₂₋₆-aminocarbonilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₆ -alquino C₂₋₆-aminocarbonilo C₂₋₆, alqueno C₂₋₆-cicloalquilaminocarbonilo C₃₋₇, alquino C₂₋₆-cicloalquilaminocarbonilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆-alquino C₂₋₆-aminocarbonilo C₂₋₆, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, aril-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, aril-alqueno C₂₋₆, aril-alquino C₂₋₆, aril-cicloalquilaminocarbonilo C₃₋₇, heteroarilaminocarbonilo, diheteroarilaminocarbonilo, heteroaryl-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, heteroaril-alqueno C₂₋₆, heteroaril-alquino C₂₋₆, heteroaril-cicloalquilaminocarbonilo C₃₋₇, heteroarilarilaminocarbonilo, heterociclorilaminocarbonilo, diheterociclorilaminocarbonilo, heterocicloril-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, heterocicloril-alqueno C₂₋₆-carbonilo, heterocicloril-alquino C₂₋₆-carbonilo, heterocicloril-cicloalquilo C₃₋₇-aminocarbonilo, heterociclorilarilaminocarbonilo, heterociclorilheteroarilaminocarbonilo, alquilsulfino C₁₋₆, cicloalquilsulfino C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilsulfino, heteroarilsulfino, heterociclorilsulfino, alquilsulfono C₁₋₆, cicloalquilsulfono C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilsulfono, heteroarilsulfono, heterociclorilsulfono, alquilsulfonilamino C₁₋₆, o arilsulfonilamino; y

20 R¹² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, acilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, alquilamino C₁₋₆-carbonilo, di-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquilsulfono C₁₋₆, arilsulfono o heteroarilsulfono;

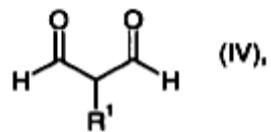
35 e isómeros ópticos, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, y polimorfos de los mismos, en donde un compuesto de la fórmula (II)



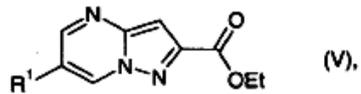
se suspende en una mezcla de etanol y agua y se trata con ácido clorhídrico, seguido por reacción con H₂NNHCOOCH₃ para producir un compuesto de la fórmula (III)



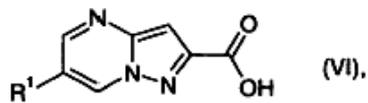
que se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (IV)



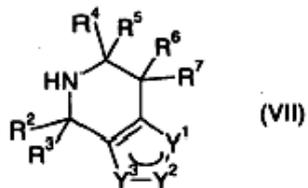
para producir un compuesto de la fórmula (V)



5 que se hidroliza bajo condiciones ácidas para producir un compuesto de la fórmula (VI)



que se trata con una amina de la fórmula (VII)



10 en la presencia de un agente de condensación, para producir un compuesto de la Fórmula (I), que se convierte, si se desea, a una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o polimorfo.