

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 914**

51 Int. Cl.:  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04729876 .5**  
96 Fecha de presentación: **28.04.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1626971**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.02.2006**

54 Título: **PIRAZOLOPIRIMIDINAS SUSTITUIDAS EN POSICIÓN 6 POR CICLILMETILO O POR ALQUILMETILO.**

30 Prioridad:  
**09.05.2003 DE 10320784**  
**07.08.2003 DE 10336183**  
**28.01.2004 DE 102004004142**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.11.2011**

73 Titular/es:  
**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL  
GMBH  
BINGER STR. 173  
D-55216 INGELHEIM, DE**

72 Inventor/es:  
**HENDRIX, Martin;  
BÄRFACKER, Lars;  
ERB, Christina;  
HAFNER, Frank-Thorsten;  
HECKROTH, Heike;  
KARTHAUS, Dagmar;  
TERSTEEGEN, Adrian;  
VAN DER STAAAY, Franz-Josef y  
VAN KAMPEN, Marja**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 368 914 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 sustituidas en posición 6 por ciclilmetilo o por alquilmetilo

La invención se refiere a nuevas pirazolopirimidinas sustituidas en posición 6 por ciclilmetilo o por alquilmetilo, a procedimientos para su obtención y a su utilización para la fabricación de medicamentos destinados a mejorar la percepción, la capacidad de concentración, la capacidad de aprendizaje y/o de memoria.

La inhibición de las fosfodiesterasas modula el nivel de los nucleótidos cíclicos, el fosfato de adenosina cíclico 5'-3' (cAMP) o el fosfato de guanosina cíclico 5'-3' (cGMP). Estos nucleótidos cíclicos (cAMP y cGMP) son segundos mensajeros (second messenger) importantes y por ello desempeñan un papel esencial en las cascadas de transducción de señales en las células. Ambos activan a su vez, entre otros, pero no exclusivamente, a las correspondientes proteína-quinasas. La proteína-quinasa activada por el cAMP se denomina proteína-quinasa A (PKA), mientras que la proteína-quinasa activada por el cGMP se denomina proteína-quinasa G (PKG). Las PKA o las PKG activadas pueden a su vez fosforilar una serie de proteínas efectoras celulares (p.ej. canales iónicos, receptores asociados a la proteína G, proteínas estructurales). De este modo, los segundos mensajeros cAMP y cGMP pueden controlar los más diversos procesos fisiológicos en los más diversos órganos. Pero además los nucleótidos cíclicos pueden actuar directamente en las moléculas efectoras. Es sabido, p.ej. que el cGMP puede actuar directamente en los canales iónicos y, de este modo, influir en la concentración iónica dentro de las células (véase una revisión en: Wei y col., Prog. Neurobiol. 56, 37-64, 1998). Un mecanismo de control para regular la actividad del cAMP y del cGMP y, de este modo, los procesos fisiológicos se basa en las fosfodiesterasas (PDE). Las PDE hidrolizan los monofosfatos cíclicos para convertirlos en los monofosfatos AMP y GMP inactivos. En la actualidad se han descrito ya por lo menos 21 genes PDE (Exp. Opin. Investig. Drugs 9, 1354-3784, 2000). Estos 21 genes de PDE pueden dividirse en base a su homología de secuencia en 11 grupos (o familias) de PDE (véase una propuesta de nomenclatura en <http://depts.washington.edu/pde/Nomenclature.html>). Los distintos genes de PDE de un mismo grupo se diferencian con una letra (p.ej. PDE1A y PDE1B). En el supuesto de que dentro de un mismo gen existan diversas variantes de empalme, entonces estas se indican con una numeración adicional después de la letra (p.ej. PDE1A1).

La PDE9A humana se clonó y secuenció en 1998. La identidad de aminoácidos con respecto a las demás PDE se sitúa como máximo en el 34 % (PDE8A) y como mínimo en el 28 % (PDE5A). Con una constante de Michaelis-Menten (valor KM) de 170 nM, la PDE9A es muy afín con el cGMP. Además, la PDE9A es selectiva del cGMP (valor KM del cAMP = 230 mM). La PDE9A no posee ningún dominio de fijación sobre el cGMP, que permita decir que existe una regulación enzimática alostérica basada en el cGMP. Mediante un análisis Western Blot se ha puesto de manifiesto que la PDE9A se expresa en el hombre entre otros en los testículos, cerebro, intestino delgado, musculatura que mueve el esqueleto, corazón, pulmón, timo y bazo. Se ha constatado que la expresión más intensa se produce en el cerebro, intestino delgado, corazón y bazo (Fisher y col., J. Biol. Chem. 273 (25), 15559-15564, 1998). El gen de la PDE9A humana está situado en el cromosoma 21q22.3 y contiene 21 exones. Hasta el presente se han identificado 4 variantes de empalme alternativo de la PDE9A (Guipponi y col., Hum. Genet. 103, 386-392, 1998). Los inhibidores clásicos de la PDE no inhiben la PDE9A humana. Por ejemplo, el IBMX, dipiridamol, SKF94120, rolipram y vinpocetina en concentraciones de hasta 100 mM no despliegan inhibición alguna de la enzima aislada. Para el zaprinast se ha determinado un valor IC<sub>50</sub> de 35 mM (Fisher y col., J. Biol. Chem. 273 (25), 15559-15564, 1998).

En 1998 de Soderling y col. (J. Biol. Chem. 273 (19), 15553-15558, 1998) clonaron y secuenciaron la PDE9A de ratón. Esta es muy afín del cGMP, igual que la forma humana y tiene un KM de 70 nM. En el ratón se ha encontrado una expresión especialmente elevada en los riñones, cerebro, pulmón y corazón. Tampoco la PDE9A de ratón se inhibe con el IBMX en concentraciones inferiores a 200 mM; el valor IC<sub>50</sub> del zaprinast se sitúa en 29 mM (Soderling y col., J. Biol. Chem. 273 (19), 15553-15558, 1998). Se ha puesto de manifiesto en el cerebro de las ratas que la PDE9A se expresa con intensidad en algunas regiones cerebrales. Entre ellas cabe mencionar el bulbo olfatorio, hipocampo, córtex, ganglios basales y cerebro anterior basal (Andreeva y col., J. Neurosci. 21 (22), 9068-9076, 2001). En especial el hipocampo, el córtex y el cerebro anterior basal desempeñan un papel importante en los procesos de aprendizaje y memoria.

Tal como se ha mencionado anteriormente, la PDE9A se caracteriza por su afinidad especialmente grande para el cGMP. Por ello, la PDE9A ya es activa en concentraciones fisiológicas bajas, a diferencia de la PDE2A (KM = 10 mM; Martins y col., J. Biol. Chem. 257, 1973-1979, 1982), de la PDE5A (KM = 4 mM; Francis y col., J. Biol. Chem. 255, 620-626, 1980), de la PDE6A (KM = 17 mM; Gillespie y Beavo, J. Biol. Chem. 263 (17), 8133-8141, 1988) y de la PDE11A (KM = 0,52 mM; Fawcett y col., Proc. Nat. Acad. Sci. 97 (7), 3702-3707, 2000). A diferencia de la PDE2A (Murashima y col., Biochemistry 29, 5285-5292, 1990), la actividad catalítica de la PDE9A no se incrementa con el cGMP, porque carece de dominios GAF (dominios de fijación sobre el cGMP, que potencian de modo alostérico la actividad de la PDE) (Beavo y col., Current Opinion in Cell Biology 12, 174-179, 2000). Por consiguiente, los inhibidores de la PDE9A pueden conducir a una elevación de la concentración basal del cGMP.

En WO 98/40384 se publican pirazolopirimidinas, que se caracterizan por ser inhibidores de la PDE1, 2 y 5 y pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares así como de enfermedades del tracto génito-urinario.

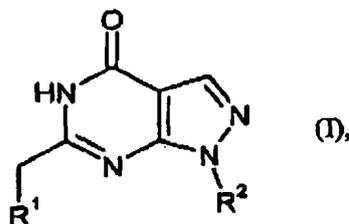
5 En los documentos CH 396 924, CH 396 925, CH 396 926, CH 396 927, DE 1 147 234, DE 1 149 013, GB 937,726 se describen pirazolopirimidinas de acción dilatadora de arterias coronarias, que pueden utilizarse para el tratamiento de trastornos de irrigación del músculo del corazón.

En la patente US 3,732,225 se describen pirazolopirimidinas, que tienen efecto antiinflamatorio y reductor del nivel de azúcar en la sangre.

10 En DE 2 408 906 se describen estirenopirazolopirimidinas que pueden utilizarse como agentes antimicrobianos y antiinflamatorios para el tratamiento por ejemplo de edemas.

En el documento WO 03/093269, página 19, parte superior derecha y en los ejemplos 13, ej. 23, 25, 31 y 34 se describen 1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-onas, que se proponen entre otros para el uso de herbicidas, nematocidas o para el control de artrópodos en los animales, pero no como medicamentos para el hombre.

15 La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) y su utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades según las reivindicaciones:



en la que:

R<sup>1</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>,

20 dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido por oxo y dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> están eventualmente sustituidos hasta 3 veces por restos elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo, ciano, amino, nitro, hidroxilo, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, trifluormetilo, trifluormetoxi, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-amino-carbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilcarbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilamino, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

25 dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arl-aminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilcarbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilamino, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por restos elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxilo, ciano, halógeno, trifluormetilo, trifluormetoxi, hidroxicarbonilo y un grupo de la fórmula -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>,

30 en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> con independencia entre sí significan hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o bien R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterocicliolo de 5 a 8 eslabones,

R<sup>2</sup> significa fenilo o heteroarilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por 1 - 3 restos y heteroarilo por 1 - 3 restos elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, amino, nitro, hidroxilo, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-amino-carbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilcarbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilamino, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

40 dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilcarbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilamino, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por restos elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxilo, ciano, halógeno, trifluormetilo, trifluormetoxi, hidroxicarbonilo y un grupo de la fórmula NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>,

en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados definidos previamente,

45 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son compuestos de la invención los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales; los compuestos abarcados por la fórmula (I) que se ajustan a las fórmulas que se mencionan a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales así como los compuestos abarcados por la fórmula (I), que a continuación se denominan ejemplos de ejecución y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, en el supuesto de que los compuestos mencionados a continuación, abarcados por la fórmula (I), no sean ya sales, solvatos y solvatos de las sales.

En función de su estructura, los compuestos de la invención pueden existir en forma estereoisómera (enantiómeros, diastereómeros). La invención se refiere, pues, a los enantiómeros o diastereómeros y sus mezclas correspondientes. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros se pueden aislar los componentes individuales estereoisómeros por métodos ya conocidos.

En el marco de la invención son preferidas como sales las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de la invención.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de los compuestos (I) abarcan las sales de adición de ácidos inorgánicos, ácidos carboxílicos y sulfónicos, p.ej. las sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos (I) abarcan las sales de las bases habituales, de modo ilustrativo y preferido las sales de metales alcalinos (p.ej. sales sódica y potásica), las sales alcalinotérreas (p.ej. las sales cálcica y magnésica) y las sales amónicas, derivas de amoniaco o de aminas orgánicas que tienen de 1 a 16 átomos de C, de modo ilustrativo y preferido la etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitlohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, dihidroabietilamina, arginina, lisina, etilendiamina y metilpiperidina.

En el marco de la invención se denominan solvatos aquellas formas de los compuestos, que en estado sólido o líquido forman un complejo por coordinación con las moléculas del disolvente. Los hidratos son una forma especial de los solvatos, en la que la coordinación se realiza con moléculas de agua.

En el marco de la presente invención, los sustituyentes tienen los significados siguientes, a menos que se especifiquen de otro modo:

Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> significa un resto alquilo lineal o ramificado, que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 6 y con preferencia especial de 1 a 5. Los ejemplos preferidos abarcan al metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 2-butilo, 2-pentilo y 3-pentilo.

Alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> significa un resto alquenilo lineal o ramificado, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 2 a 4 y con preferencia especial de 2 a 3. Los ejemplos preferidos abarcan al vinilo, alilo, n-prop-1-en-1-ilo y n-but-2-en-1-ilo.

Alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> significa un resto alquinilo lineal o ramificado, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 2 a 4 y con preferencia especial de 2 a 3. Los ejemplos preferidos abarcan al etinilo, alilo, n-prop-1-in-1-ilo y n-but-2-in-1-ilo.

Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> significa un resto alcoxi lineal o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 4 y con preferencia especial de 1 a 3. Los ejemplos preferidos abarcan al metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, tert-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi.

(Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo significa un resto alcocicarbonilo lineal o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el resto alcoxi, con preferencia de 1 a 4 y con preferencia especial de 1 a 3. Los ejemplos preferidos abarcan al metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y tert-butoxicarbonilo.

Alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> significa un resto mono- o di-alkilamino lineal o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 4 y con preferencia especial de 1 a 3. Los ejemplos preferidos abarcan al metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, tert-butilamino, n-pentilamino y n-hexilamino, dimetilamino, dietilamino, di-n-propilamino, diisopropilamino, di-t-butilamino, di-n-pentilamino, di-n-hexilamino, etilmetilamino, isopropilmetilamino, n-butiletilamino y n-hexil-i-pentilamino.

(Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino significa un resto alquil-carbonilo que está unido mediante un grupo amino, dicho resto alquilo puede ser lineal o ramificado y tener de 1 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 4 y con preferencia

especial de 1 a 3. Los ejemplos preferidos abarcan al metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, n-propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, tert-butilcarbonilamino, n-pentilcarbonilamino y n-hexilcarbonilamino.

5 (Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo significa un resto mono- o di-alquilamino unido mediante un grupo carbonilo, dichos restos alquilo pueden ser iguales o diferentes, lineales o ramificados, y tener en el resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 4 y con preferencia especial de 1 a 3. Los ejemplos preferidos abarcan al metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, tert-butilaminocarbonilo, n-pentilaminocarbonilo, n-hexilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, di-n-propilaminocarbonilo, diisopropilaminocarbonilo, di-t-butilaminocarbonilo, di-n-pentilaminocarbonilo, di-n-hexilaminocarbonilo, etilmetilaminocarbonilo, isopropilmetilaminocarbonilo, n-butiletilaminocarbonilo y n-hexil-i-pentilaminocarbonilo.  
10 Además, en el caso de un resto dialquilamino, los dos restos alquilo junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, pueden formar un heterociclilo de 5 a 8 eslabones.

(Aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aminocarbonilo significa un resto aril-amino que está unido mediante un grupo carbonilo. Los ejemplos preferidos abarcan al fenilaminocarbonilo y naftilaminocarbonilo.

15 (Aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-carbonilamino significa un resto aril-amino que está unido mediante un grupo amino. Los ejemplos preferidos abarcan al fenilaminocarbonilo y naftilaminocarbonilo.

(Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilamino significa un resto alquilsulfonilamino lineal o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 4 y con preferencia especial de 1 a 3. Los ejemplos preferidos abarcan al metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, n-propilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, tert-butilsulfonilamino, n-pentilsulfonilamino y n-hexilsulfonilamino.

20 (Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilo significa un resto alquilsulfonilo lineal o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 4 y con preferencia especial de 1 a 3. Los ejemplos preferidos abarcan al metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, tert-butilsulfonilo, n-pentilsulfonilo y n-hexilsulfonilo.

25 (Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-tio significa un resto alquiltio lineal o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 4 y con preferencia especial de 1 a 3. Los ejemplos preferidos abarcan al metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, tert-butiltio, n-pentiltio y n-hexiltio.

Halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo. Son preferidos el flúor, cloro y bromo, son especialmente preferidos el flúor y el cloro.

30 Heteroarilo significa un resto aromático, mono- o bicíclico, que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo y hasta 5 heteroátomos elegidos entre S, O y/o N. Son preferidos los heteroarilos de 5 ó 6 eslabones que tiene como máximo 4 heteroátomos. El resto heteroarilo puede estar unido a través de un átomo de carbono o de nitrógeno. Los ejemplos preferidos abarcan al tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo oxazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, piridilo, N-oxidopiridilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo e isoquinolinilo.

35 Heteroarilaminocarbonilo significa un resto heteroarilamino unido a través de un resto carbonilo. Los ejemplos preferidos abarcan al tienilaminocarbonilo, furilaminocarbonilo, pirrolilaminocarbonilo, tiazolilaminocarbonilo, oxazolilaminocarbonilo, imidazolilaminocarbonilo, tetrazolilaminocarbonilo, piridilaminocarbonilo, pirimidinilaminocarbonilo, piridazinilaminocarbonilo, indolilaminocarbonilo, indazolilaminocarbonilo, benzofuranilaminocarbonilo, benzotiofenilaminocarbonilo, quinolinilaminocarbonilo y isoquinolinilaminocarbonilo.

40 Heteroarilcarbonilamino significa un resto heteroarilcarbonilo unido a través de un resto amino. Los ejemplos preferidos abarcan al tienilcarbonilamino, furilcarbonilamino, pirrolilcarbonilamino, tiazolilcarbonilamino, oxazolilcarbonilamino, imidazolilcarbonilamino, tetrazolilcarbonilamino, piridilcarbonilamino, pirimidinilcarbonilamino, piridazinilcarbonilamino, indolilcarbonilamino, indazolilcarbonilamino, benzofuranilcarbonilamino, benzotiofenilcarbonilamino, quinolinilcarbonilamino y isoquinolinilcarbonilamino.

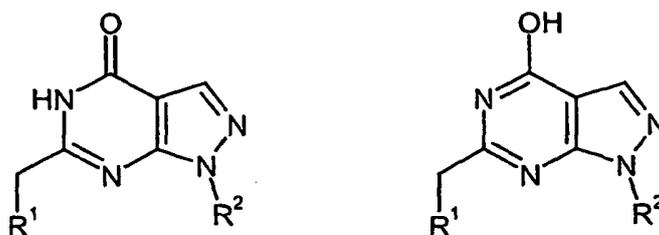
45 Cicloalquilo de 3 a 8 eslabones significa restos cicloalquilo saturados o parcialmente insaturados, no aromáticos, que tienen de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo, con preferencia de 3 a 6, con preferencia especial 5 ó 6. Los ejemplos preferidos abarcan al ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo.

50 Heterociclilo de 5 a 8 eslabones significa un resto heterocíclico, mono- o policíclico, que tiene de 5 a 8 átomos en el anillo y hasta 3 heteroátomos o grupos hetero elegidos entre el grupo formado por N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>. Es preferido el heterociclilo mono- o bicíclico. Es especialmente preferido el heterociclilo monocíclico. Como heteroátomos son preferidos el N y el O. Los restos heterociclilo pueden ser saturados o parcialmente insaturados. Son preferidos los restos heterociclilo saturados. Son especialmente preferidos los restos heterociclilo de 5 a 7 eslabones. Los

ejemplos preferidos abarcan al oxetan-3-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotienilo, piranilo, piperidinilo, tiopiranilo, morfolinilo, perhidroazepinilo.

Si los restos de los compuestos de la invención están opcionalmente sustituidos, entonces, si no se especifica otra cosa, es preferida la sustitución formada como máximo por tres sustituyentes iguales o distintos.

- 5 Los compuestos de la invención pueden estar presentes además en forma de tautómeros, que se representa seguidamente a título ilustrativo:



Otra forma de ejecución de la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en la que:

- 10 R<sup>1</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, que están eventualmente sustituidos hasta 3 veces por restos elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo, ciano, amino, nitro, hidroxilo, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilcarbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilamino, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-tio,
- 15 dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilcarbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilamino, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos por un resto elegido entre el grupo formado por: hidroxilo, ciano, halógeno, hidroxilo-carbonilo y un resto de la fórmula NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>,
- 20 dichos R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> con independencia entre sí significan hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o bien R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 ó 6 eslabones,

- R<sup>2</sup> significa fenilo o heteroarilo, dichos fenilo puede estar opcionalmente sustituido por 1 - 3 restos y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por 1 - 3 restos elegidos en cada caso con independencia entre sí
- 25 entre el grupo formado por: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo, ciano, trifluorometilo, amino, nitro, hidroxilo, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aminocarbonilo, heteroaril-aminocarbonilo, heteroarilcarbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- 30 dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilcarbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilamino, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos por un resto elegido entre el grupo formado por: hidroxilo, ciano, halógeno, hidroxilo-carbonilo y un resto de la fórmula -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados
- 35 definidos previamente,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Otra forma de ejecución de la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en la que:

- R<sup>1</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, que están eventualmente sustituidos hasta 3 veces por restos elegidos
- 40 con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometilo, hidroxicarbonilo, ciano, amino, hidroxilo, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor, cloro, bromo, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminocarbonilo, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilcarbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilamino, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- 45 dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> están opcionalmente sustituidos por un resto elegido entre el grupo formado por: hidroxilo, ciano, flúor, cloro, bromo, hidroxicarbonilo y un resto de la fórmula NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> con independencia entre sí significan hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o bien R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 ó 6 eslabones,

- 5 R<sup>2</sup> significa fenilo, pirimidilo, N-oxidopiridilo o piridilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por 1 - 3 restos y pirimidilo, N-oxidopiridilo y piridilo están opcionalmente sustituido por 1 - 3 restos elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi-carbonilo, ciano, trifluorometilo, amino, hidroxilo, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor, cloro, bromo, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminocarbonilo, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroaril-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilamino, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- 10 dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> están opcionalmente sustituidos por un resto elegido entre el grupo formado por: hidroxilo, ciano, flúor, cloro, bromo, hidroxycarbonilo y un resto de la fórmula NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados definidos previamente,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Otra forma de ejecución de la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en la que:

- 15 R<sup>1</sup> tiene los significados definidos previamente y
- R<sup>2</sup> significa fenilo, N-oxidopiridilo o piridilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por 1-3 restos y dichos piridilo y N-oxidopiridilo están opcionalmente sustituidos por 1-3 restos elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por: metilo, etilo, 2-propilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, flúor y cloro,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

- 20 Otra forma de ejecución de la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en la que:

R<sup>1</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, que están eventualmente sustituidos hasta 3 veces por restos elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor, trifluorometilo, hidroxilo, fenilcarbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminocarbonilo o fenilaminocarbonilo y

- 25 R<sup>2</sup> significa fenilo, N-oxidopiridilo o piridilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por 1-3 restos y dichos piridilo y N-oxidopiridilo están opcionalmente sustituidos por 1-3 restos elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por: metilo, etilo, 2-propilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, flúor y cloro,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Otra forma de ejecución de la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en la que:

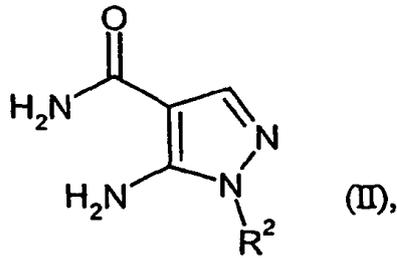
- 30 R<sup>1</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, que están eventualmente sustituidos hasta 3 veces por restos elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor, trifluorometilo, hidroxilo, fenilcarbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminocarbonilo o fenilaminocarbonilo y

- 35 R<sup>2</sup> significa fenilo, N-oxidopiridilo o piridilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por un resto y dichos piridilo y N-oxidopiridilo están opcionalmente sustituidos por un resto elegido en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por: metilo, etilo, 2-propilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, flúor y cloro,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

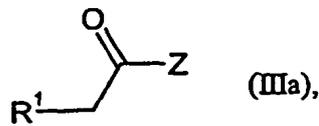
Se ha encontrado además un procedimiento de obtención de los compuestos de la invención de la fórmula (I), caracterizado porque o bien

- 40 [A] en primer lugar se convierten los compuestos de la fórmula



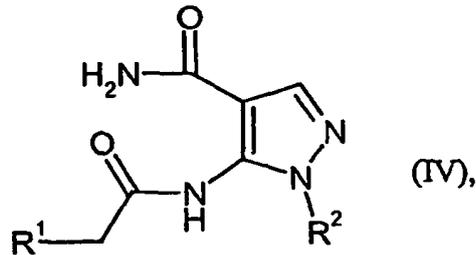
en la que

- 5  $R^2$  tiene los significados definidos previamente,  
por reacción con un compuesto de la fórmula



en la que

- 10  $R^1$  tiene los significados definidos previamente y  
 $Z$  significa cloro o bromo,  
en un disolvente inerte y en presencia de una base, en compuestos de la fórmula

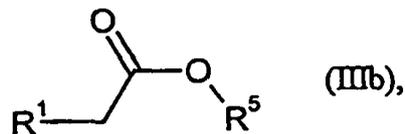


en la que

- 15  $R^1$  y  $R^2$  tienen los significados definidos previamente,  
y después se ciclan en un disolvente inerte en presencia de una base para formar los compuestos de la fórmula (I),

o bien

[B] se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula (II) con ciclación directa para formar los compuestos (I) con un compuesto de la fórmula

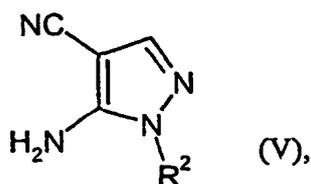


- 20 en la que

- 25  $R^1$  tiene los significados definidos previamente y  
 $R^5$  significa metilo o etilo,  
en un disolvente inerte y en presencia de una base,

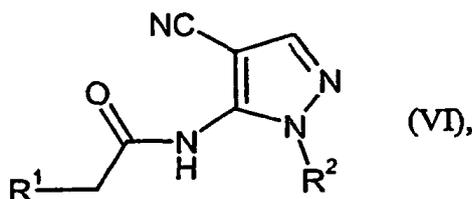
o bien

[C] en primer lugar se convierten los compuestos de la fórmula



en la que

- 5  $R^2$  tiene los significados definidos previamente, por reacción con un compuesto de la fórmula (IIIa) en un disolvente inerte y en presencia de una base, en los compuestos de la fórmula



en la que

- 10  $R^1$  y  $R^2$  tienen los significados definidos previamente, y se ciclan estos en un segundo paso en un disolvente inerte y en presencia de una base y de un oxidante para formar el compuesto (I), y se convierten los compuestos resultantes de la fórmula (I) eventualmente con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

- 15 Para el primer paso del procedimiento [A] y del procedimiento [C] son apropiados los disolventes orgánicos inertes, que no sufren cambios en las condiciones de reacción. Pertenecen a ellos con preferencia los éteres, por ejemplo el éter de dietilo, dioxano, tetrahidrofurano o dimetiléter del glicol o tolueno o piridina. Se pueden utilizar también mezclas de los disolventes mencionados. Son especialmente preferidos el tetrahidrofurano, tolueno o piridina.

- 20 Como bases son apropiadas en general los hidruros alcalinos, por ejemplo el hidruro sódico o las aminas cíclicas, por ejemplo la piperidina, piridina, dimetilaminopiridina (DMAP) o las (alquil  $C_1$ - $C_4$ )-aminas, por ejemplo la trietilamina. Son preferidos el hidruro sódico, la piridina y/o la dimetilaminopiridina.

La base se emplea en general en una cantidad de 1 mol a 4 moles, con preferencia de 1,2 moles a 3 moles, en cada caso por 1 mol de los compuestos de la fórmula general (II) o (V).

- 25 En una variante se realiza la reacción en piridina, a la que se añade una cantidad catalíticamente suficiente de DMAP. Opcionalmente puede añadirse también tolueno.

La temperatura de reacción puede variar en general dentro de un amplio intervalo. En general se trabaja dentro del intervalo comprendido entre 20°C y +200°C, con preferencia entre 0°C y +100°C.

- 30 Como disolventes para la ciclación del segundo paso de los procedimientos [A] y [C] son adecuados los disolventes orgánicos habituales. Pertenecen a ellos con preferencia los alcoholes, por ejemplo el metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol o tert-butanol o los éteres, por ejemplo el tetrahidrofurano o dioxano o dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo. Se emplean con preferencia especial alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, propanol, isopropanol o tert-butanol. Se pueden utilizar también mezclas de los disolventes mencionados.

- 35 Como bases para la ciclación del segundo paso de los procedimientos [A] y [C] son adecuadas las bases inorgánicas habituales. Pertenecen a ellas con preferencia los hidróxidos alcalinos o los hidróxidos alcalinotérreos, por ejemplo hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de bario o los carbonatos alcalinos, por ejemplo el carbonato sódico o potásico o el hidrogenocarbonato sódico o los alcoholatos alcalinos, por ejemplo el metanolato sódico, etanolato sódico, metanolato potásico, etanolato potásico o tert-butanolato potásico. Son especialmente preferidos el carbonato potásico, hidróxido sódico y tert-butanolato potásico.

- 40 Para efectuar la ciclación se emplea la base en general en una cantidad de 2 moles a 6 moles, con preferencia de 3 moles a 5 moles, en cada caso por 1 mol de los compuestos de la fórmula general (IV) o (VI).

Como oxidantes para la ciclación del segundo paso del procedimiento [C] son idóneos por ejemplo el peróxido de hidrógeno o el borato sódico. Es preferido el peróxido de hidrógeno.

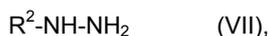
- 5 La ciclación de los procedimientos [A], [B] y [C] se realiza en general en un intervalo de temperaturas de 0°C a +160°C, con preferencia a la temperatura de ebullición del disolvente empleado en cada caso. La ciclación se efectúa en general a presión normal. Pero también es posible realizar el proceso bajo presión (p.ej. con una presión comprendida entre 0,5 y 5 bares).

Como disolventes para el procedimiento [B] son apropiados los alcoholes mencionados antes para el segundo paso de los procedimientos [A] y [C], siendo preferido el etanol.

- 10 Como bases para el procedimiento [B] son apropiados los hidruros alcalinos, por ejemplo el hidruro sódico o potásico o los alcoholatos alcalinos, por ejemplo el metanolato, etanolato, isopropilato sódicos o el tert-butilato potásico. Es preferido el hidruro sódico.

Se emplea la base en una cantidad de 2 moles a 8 moles, con preferencia de 3 moles a 6 moles, cantidad referida en cada caso a 1 mol de los compuestos de la fórmula (II).

- 15 Los compuestos de la fórmula (II) son conocidos o pueden obtenerse por ejemplo condensando en primer lugar el dinitrilo del ácido etoximetilomalónico con derivados de hidrazina de la fórmula (VII)



en la que

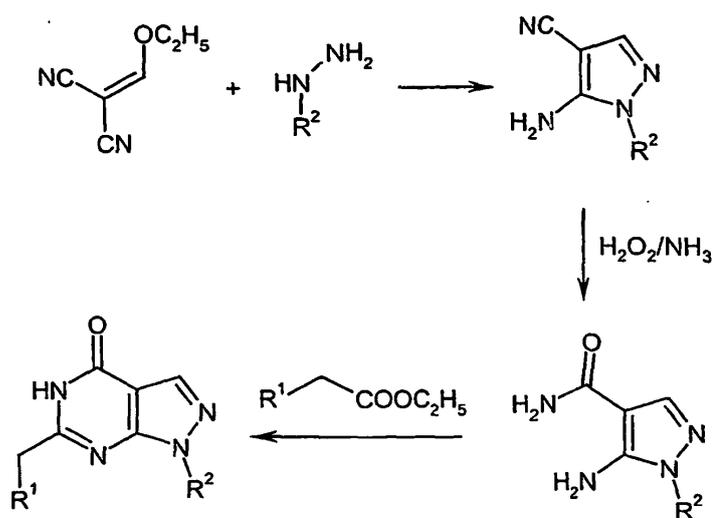
R<sup>2</sup> tiene los significados definidos previamente,

- 20 en un disolvente inerte, para formar los pirazonitrilos de la fórmula (V) y después haciendo reaccionar estos con un oxidante ya mencionado previamente, con preferencia con el peróxido de hidrógeno, en presencia de amoníaco [véase p.ej. A. Miyashita y col., Heterocycles 31, 1309 y sig., 1990].

Los compuestos de las fórmulas (IIIa), (IIIb) y (VII) son productos comerciales, conocidos por la bibliografía técnica o compuestos que pueden obtenerse por procedimientos similares a los ya descritos en la bibliografía técnica.

- 25 El procedimiento de la invención puede describirse a título ilustrativo con el siguiente esquema de reacción:

Esquema



- 30 Se conocen otros procedimientos de obtención de las pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-onas y pueden aplicarse también para la síntesis de los compuestos de la invención (véase por ejemplo: P. Schmidt y col., Helvetica Chimica Acta 189, 1620 y sig., 1962).

Los compuestos de la invención presentan un espectro de acción farmacológica y farmacocinética valioso, no previsible. Se caracterizan en especial por la inhibición de la PDE9A.

Son indicados, pues, para el uso como medicamentos destinados al tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades de personas y de animales.

- 5 En el marco de la presente invención, el término "tratamiento" incluye la profilaxis.

Se ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la invención son apropiados para la fabricación de medicamentos destinados a la mejora de la percepción, de la capacidad de concentración, de la capacidad de aprendizaje y de la capacidad de memoria.

- 10 Por sus propiedades farmacológicas y farmacocinéticas, los compuestos de la invención pueden utilizarse solos o en combinación con otros fármacos para mejorar la percepción, la capacidad de concentración, la capacidad de aprendizaje y/o de memoria.

- 15 Los compuestos de la invención son idóneos en particular para mejorar la percepción, la capacidad de concentración, la capacidad de aprendizaje o la capacidad de memoria después de trastornos cognitivos, como los que surgen en especial en situaciones/enfermedades/síndromes tales como el "trastorno cognitivo moderado", los trastornos de aprendizaje y memoria asociados con la edad, las pérdidas de memoria asociadas con la edad, la demencia vascular, el trauma de cráneo-cerebro, la apoplejía, la demencia surgida después de la apoplejía (demencia post-apoplejía), la demencia post-traumática, los trastornos de concentración en general, los trastornos de concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria, la enfermedad de Alzheimer, la demencia de los corpúsculos de Lewy, la demencia con degeneración de lóbulos frontales, incluido el síndrome de Pick, la enfermedad de Parkinson, la parálisis nuclear progresiva, la demencia con degeneración corticobasal, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la enfermedad de Huntington, la esclerosis múltiple, la degeneración del tálamo, la demencia de Creutzfeld-Jacob, la demencia por el virus VIH, la esquizofrenia con demencia o la psicosis de Korsakoff.
- 20

La acción "in vitro" de los compuestos de la invención puede demostrarse con los siguientes ensayos biológicos:

25 Inhibición de la PDE

- La PDE1C (GenBank/EMBL Accession Number: NM 005020, Loughney y col. J. Biol. Chem. 271, 796-806, 1996), la PDE2A (GenBank/EMBL Accession Number: NM 002599, Rosmanet y col., Gene 191, 89-95, 1997), la PDE3B (GenBank/EMBL Accession Number: NM 000922, Miki y col., Genomics 36, 476-485, 1996), la PDE4B (GenBank/EMBL Accession Number: NM 002600, Obernolte y col., Gene 129, 239-247, 1993), la PDE5A (GenBank/EMBL Accession Number: NM 001083, Loughney y col., Gene 216, 139-147, 1998), la PDE7B (GenBank/EMBL Accession Number: NM 018945, Hetman y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 97, 472-476, 2000), la PDE8A (GenBank/EMBL Accession Number: AF 056490, Fisher y col., Biochem. Biophys. Res. Commun. 246, 570-577, 1998), la PDE9A (Fisher y col., J. Biol. Chem. 273 (25), 15559-15564, 1998), la PDE10A (GenBank/EMBL Accession Number: NM 06661, Fujishige y col., J. Biol. Chem. 274, 18438-45, 1999) y la PDE11A recombinantes (GenBank/EMBL Accession Number: NM 016953, Fawcett y col., Proc. Natl. Acad. Sci. 97, 3702-3707, 2000) se expresan mediante el sistema de expresión de baculovirus pFASTBAC (GibcoBRL) en células Sf9.
- 30
- 35

- Para determinar su acción "in vitro" sobre la PDE9A se disuelven las sustancias a ensayar en DMSO del 100 % DMSO y se diluyen en series. Las series de diluciones se preparan normalmente entre 200  $\mu\text{M}$  y 1,6  $\mu\text{M}$  (concentraciones finales resultantes para el ensayo: entre 4  $\mu\text{M}$  y 0,032  $\mu\text{M}$ ). Se depositan en cada caso 2  $\mu\text{l}$  de las soluciones diluidas de la sustancia en los hoyos de las placas de microvaloración (Isoplate; Wallac Inc., Atlanta, GA). Seguidamente se les añaden 50  $\mu\text{l}$  de una dilución del preparado de la PDE9A descrito previamente. La dilución del preparado de la PDE9A se elige de manera que durante la incubación reaccione menos del 60 % del sustrato (dilución típica: 1:10000; tampón de dilución: 50 mM Tris/HCl de pH 7,5, 8,3 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1,7 mM EDTA, 0,2% BSA). Se diluye el sustrato, el fosfato cíclico 3'-5' de la guanosina[8- $\text{H}^3$ ] (1  $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$ ; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) en relación 1:2000 con tampón de ensayo (50 mM Tris/HCl pH 7,5, 8,3 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1,7 mM EDTA) hasta una concentración de 0,0005  $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$ . Con la adición de 50  $\mu\text{l}$  (0,025  $\mu\text{Ci}$ ) del sustrato diluido se inicia la reacción enzimática. Se incuban las mezclas del ensayo a temperatura ambiente durante 60 min y se interrumpe la reacción por adición de 25  $\mu\text{l}$  de un inhibidor de la PDE9A disuelto en tampón de ensayo (p.ej. el inhibidor del ejemplo de obtención 1, concentración final: 10  $\mu\text{M}$ ). Seguidamente se añaden 25  $\mu\text{l}$  de una suspensión que contiene 18 mg/ $\mu\text{l}$  de esferillas de proximidad de ytrio (Yttrium Scintillation Proximity Beads, Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ). Se sellan las placas de microvaloración con una lámina y se dejan en reposo a temperatura ambiente durante 60 min. A continuación se realiza la determinación de las placas durante 30 s por hoyo en un contador de centelleo de tipo Microbeta (Wallac Inc., Atlanta, GA). Los valores  $\text{IC}_{50}$  se calculan después de tratar la gráfica de la concentración de la sustancia frente a la inhibición porcentual.
- 40
- 45
- 50

Los ejemplos representativos del efecto inhibitor de los compuestos de la invención sobre la PDE9A se recogen en la siguiente tabla 1 en forma de valores IC<sub>50</sub>.

Tabla 1

compuesto del ejemplo	valor IC <sub>50</sub> [nM]
2	38
5	12
11	5
34	12
37-1	60
38	13
39-1	30

- 5 El efecto "in vitro" de las sustancias ensayadas con las PDE3B, PDE4B, PDE7B, PDE8A, PDE10A y PDE11A recombinantes se determina por el método de ensayo recién descrito para la PDE9A, con las adaptaciones siguientes: se emplea como sustrato el fosfato cíclico 3',5' de la adenosina [5',8-H<sup>3</sup>] (1 µCi/µl; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ). No es necesario añadir el inhibir para interrumpir la reacción. En su lugar, después de la incubación del sustrato y la PDE se continúa con la adición inmediata de las esferillas de proximidad de centelleo de ytrio, del modo descrito previamente, y de este modo se interrumpe la reacción. Para determinar el efecto correspondiente sobre las PDE1C, PDE2A y PDE5A recombinantes se adapta el método del modo siguiente: para la PDE1C se añaden además la calmodulina 10<sup>-7</sup> M y CaCl<sub>2</sub> 3 mM a la mezcla reaccionante. La PDE2A se estimula en el ensayo por adición del cGMP 1 µM y se ensaya en una concentración de BSA del 0,01%. En los casos de la PDE1C y la PDE2A se emplea como sustrato el fosfato cíclico 3',5' de la adenosina [5',8-H<sup>3</sup>] (1 µCi/µl; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ), mientras que para la PDE5A se emplea el fosfato cíclico 3',5' de la guanosina [8-H<sup>3</sup>] (1 µCi/µl; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ).

#### Potenciamiento a largo plazo

- Se considera el potenciamiento a largo plazo como un índice correlativo celular de los procesos de aprendizaje y de memoria. Para determinar si la inhibición de la PDE9 influye en el potenciamiento a largo plazo se puede aplicar el método siguiente: se colocan los hipocampos de las ratas en un ángulo de aprox. 70 grados con respecto a la cuchilla de corte (chopper). Se corta el hipocampo a distancias de 400 µm. Los cortes se separan de la cuchilla mediante un pincel muy blando y muy humectado (pelo de marta) y se introducen en un recipiente de vidrio con una solución nutritiva enfriada carbogenizada (124 mM NaCl, 4,9 mM KCl, 1,3 mM MgSO<sub>4</sub> x 7 H<sub>2</sub>O, 2,5 mM CaCl<sub>2</sub> anhidro, 1,2 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 25,6 mM NaHCO<sub>3</sub>, 10 mM glucosa, de pH 7,4). Durante la medición, los cortes se hallan en una cámara climatizada de temperatura constante debajo de un nivel de líquido de 1-3 mm de altura. El caudal es de 2,5 ml/min. La gasificación previa se realiza con ligera sobrepresión (aprox. 1 atm) y mediante una microcánula que introduce el gas en la cámara previa. La cámara de corte está conectada con la cámara previa de modo que pueda mantenerse una minicirculación. Como impulsor de la minicirculación se emplea el carbogeno que sale de la microcánula. Los cortes de hipocampo recién preparados se adaptan en la cámara de corte a 33°C durante por lo menos 1 hora.

- Se elige la intensidad de excitación de tal manera que el potencial postsináptico de excitación focal (fEPSP) sea el 30 % del potencial postsináptico de excitación máxima (EPSP). Mediante un electrodo monopolar de estimulación, formado por acero inoxidable barnizado y un generador bifásico de excitación de corriente constante (AMSystems 2100) se excitan localmente los colaterales de Schaffer (voltaje: 1-5 V, amplitud de impulso de una polaridad: 0,1 ms, impulso total: 0,2 ms). Mediante electrodos de vidrio (vidrio de borosilicato con filamento, 1-5 Mohmios, diámetro: 1,5 mm, diámetro de la punta: 3-20 mm), que se han rellenado con solución nutritiva normal, se registran los potenciales postsinápticos excitadores (fEPSP) del estrato radial. La medición de los potenciales de campo se realiza frente a un electrodo de referencia clorado de plata, que se halla en un borde la cámara de corte, mediante un amplificador de corriente continua. La filtración de los potenciales de campo se realiza mediante un filtro llamado "low-pass filter" (5 kHz). Para el análisis estadístico de los ensayos se determina la pendiente (slope) de los fEPSP. La recogida de datos, el análisis y la regulación del ensayo se realiza mediante un programa informático (PWIN), desarrollado en la sección de neurofisiología. El cálculo del promedio de los valores de pendiente de las fEPSP en los momentos temporales correspondiente y la construcción de los diagramas se realiza con el programa informático EXCEL, para ello se automatiza la recogida de los datos con el correspondiente macro.

- 45 La superfusión de los cortes de hipocampo con una solución 10 mM de los compuestos de la invención conduce a un importante aumento del potenciamiento a largo plazo (LTP).

El efecto "in vitro" de los compuestos de la invención puede demostrar por ejemplo del modo siguiente.

Ensayo de reconocimiento social

El ensayo de reconocimiento social es una prueba de aprendizaje y memoria. Mide la capacidad de las ratas de diferenciar entre congéneres conocidos y desconocidos. Por lo tanto, este ensayo es apropiado para comprobar el efecto mejorador del aprendizaje o de la memoria que tienen los compuestos de la invención.

Se mantienen las ratas adultas en grupo y 30 min antes del inicio de la prueba se introducen en jaulas individuales. Cuatro minutos antes de iniciar el ensayo se introduce la rata a estudiar en una jaula de observación. Después de este tiempo de adaptación se introduce una rata joven en la jaula ocupada por la rata adulta y durante 2 min se mide el tiempo absoluto que dedica la rata adulta a inspeccionar a la rata joven (ensayo 1). Se mide todos los comportamientos dirigidos claramente a la rata joven, es decir, la inspección ano-genital, la persecución así como el cuidado de la piel, en las que la rata adulta guarda una distancia como máximo de 1 cm con respecto a la rata joven. Después se retira la rata joven, se trata la rata adulta con un compuesto de la invención o con el vehículo y a continuación se devuelve a su jaula refugio. Después de un tiempo de retención de 24 horas se repite el ensayo (ensayo 2). Un período de interacción social más corto por comparación con el ensayo 1 indica que la rata adulta se acuerda de la rata joven.

A las ratas adultas a intervalos temporales predeterminados (p.ej. 1 hora) antes del ensayo 1 o bien inmediatamente después del ensayo 1 se les inyecta por vía intraperitoneal el vehículo (10% de etanol, 20% de solutol, 70% de solución salina fisiológica) o bien 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1,0 mg/kg o 3,0 mg/kg del compuesto de la invención disuelto en 10% de etanol, 20% de solutol, 70% de solución salina fisiológica. Las ratas tratadas con el vehículo no presentan reducción alguna del período de interacción social en el ensayo 2 por comparación con el ensayo 1. Por lo tanto, han olvidado haber estado previamente en contacto con la rata joven. De modo sorprendente, el tiempo de interacción social en el segundo paso después del tratamiento con los compuestos de la invención se reduce significativamente con respecto a las ratas tratadas con el vehículo. Esto significa que las ratas tratadas con estas sustancias se acuerdan de la rata joven y, por tanto, los compuestos de la invención tienen un efecto mejorador del aprendizaje y de la memoria.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en especial de las enfermedades mencionadas previamente.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de la invención para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en especial de las enfermedades mencionadas previamente.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento de tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, en especial de las enfermedades mencionadas previamente, mediante el uso de una cantidad eficaz de los compuestos de la invención.

Otro objeto de la presente invención son los medicamentos que contienen por lo menos un compuesto de la invención y por lo menos uno o varios principios activos, en especial para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas previamente.

Los compuestos de la invención pueden tener una acción sistémica y/o local. Para este fin pueden aplicarse del modo conveniente, p.ej. por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmico, transdérmico, conjuntivo, óptico o como implantes o endoprótesis vasculares o subcutáneas ("stents").

Para estas vías de aplicación, los compuestos de la invención pueden administrarse en las formas apropiadas.

Para la aplicación local son idóneas aquellas formas que funcionan según el estado de la técnica y aportan los compuestos de la invención de modo rápido y/o modificado, que contienen los compuestos de la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, p.ej. las tabletas (tabletas no recubiertas o recubiertas, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o que se disuelven con retardo o son insolubles, que permiten controlar la liberación del compuesto de la invención), las tabletas que se descomponen rápidamente en la cavidad bucal o las películas/oblas, películas/líofilizados, cápsulas (p.ej. cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, granulados, bolas (pellets), polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La aplicación parenteral puede realizarse evitando el paso de resorción (p.ej. por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o realizando la resorción (p.ej. por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la aplicación parenteral son idóneas las formas de aplicación que

se presentan entre otros como preparados inyectables o infusiones en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

5 Para las vías de aplicación diversas son apropiados p.ej. los medicamentos inhalables (entre otros los inhaladores de polvo, los nebulizadores), las gotas, soluciones o pulverizadores nasales; las tabletas de aplicación lingual, sublingual o bucal, las películas/oblas o las cápsulas, los supositorios, los preparados para aplicar en oído o en los ojos, las cápsulas vaginales, las suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitables), las suspensiones lipófilas, los ungüentos, las cremas, los sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo los emplastos), las leches, las pastas, las espumas, los polvos esparcibles, los implantes o los "stents".

10 Los compuestos de la invención pueden transformarse en las formas de aplicación indicadas. Esto puede realizarse de manera de por sí conocida por mezclado con adyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente apropiados. Pertenecen a estos adyuvantes entre otros las cargas de relleno (por ejemplo la celulosa microcristalina, la lactosa, la manita), los disolventes (p.ej. los polietilenglicoles líquidos), los emulsionantes y los dispersantes o humectantes (por ejemplo el dodecilsulfato sódico, el polioxi(oleato de sorbitano), los aglutinantes (por ejemplo la polivinilpirrolidona), los polímeros naturales y sintéticos (por ejemplo la albúmina), los estabilizadores (p.ej. antioxidantes, por ejemplo el ácido ascórbico), los colorantes (p.ej. los pigmentos inorgánicos, por ejemplo los óxidos de hierro) y los correctores de sabor y/o de olor.

Otro objeto de la presente invención son los medicamentos que contienen por lo menos un compuesto de la invención, por lo general junto con uno o varios adyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente apropiados, así como su utilización para los fines mencionados previamente.

20 En general ha demostrado ser ventajosa en caso de aplicación parenteral la administración de cantidades diarias comprendidas entre 0,001 y 10 mg/kg de peso corporal para lograr resultados eficaces. En caso de aplicación oral, la cantidad diaria se sitúa entre 0,005 y 3 mg/kg de peso corporal.

25 No obstante, puede ser eventualmente necesario desviarse de las cantidades mencionadas, sobre todo en función del peso corporal, vía de aplicación, respuesta individual al principio activo, tipo de formulación y momento temporal o intervalo, en el que se efectúa la aplicación. En algunos casos puede ser suficiente con administrar menos de la cantidad mínima mencionada previamente, mientras que en otros casos deberá superarse la cantidad máxima mencionado. En caso de administrarse cantidades considerables es recomendable repartirlas en varias dosis individuales a lo largo del día.

30 Los datos en porcentaje de los ensayos y ejemplos que siguen son porcentajes en peso, a menos que se indique otra cosa; las partes son partes en peso; las relaciones de disolventes, las relaciones de dilución y los datos de concentración en soluciones líquido/líquido se refieren en cada caso al volumen.

#### Abreviaturas

BSA albúmina de suero bovino  
 CCF cromatografía de capa fina  
 35 DCI ionización química directa (en el EM)  
 DMSO sulfóxido de dimetilo  
 d.Th. del rendimiento teórico  
 EDTA ácido etilendiaminotetraacético  
 ESI ionización por electroespray (en el EM)  
 40 p.f. punto de fusión  
 h hora(s)  
 HPLC cromatografía de líquidos de alta eficacia (alta presión)  
 CL-EM cromatografía de líquidos y posterior espectroscopía de masas  
 min minuto(s)  
 45 EM espectroscopía de masas  
 RMN resonancia magnética nuclear  
 R<sub>t</sub> tiempo de retención (en la HPLC)  
 Tris tris-(hidroximetil)-aminometano

#### Métodos de CL-EM

50 Método 1

tipo de aparato para la EM: Micromass ZQ; tipo de aparato para la HPLC: TSP P4000, TSP AS300, TSP UV3000; columna: Grom-Sil 120 ODS-4 HE, 50 x 2 mm, 3,0 µm; eluyente A: agua + 250 µl de ácido fórmico del 50% / 1,

## ES 2 368 914 T3

eluyente B: acetonitrilo + 250 µl de ácido fórmico del 50% / 1; gradiente: 0,0 min 0% de B→0,2 min 0% de B→2,9 min 70% de B→3,1 min 90% de B→4,5 min 90% de B; horno: 50°C; caudal: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

### Método 2

- 5 instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Grom-Sil 120 ODS-4 HE, 50 mm x 2,0 mm, 3 µm; eluyente A: 1 l de agua + 1 ml de ácido fórmico del 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico del 50%; gradiente: 0,0 min 100% de A→0,2 min 100% de A→2,9 min 30% de A→3,1 min 10% de A→4,5 min 10% de A; horno: 55°C; caudal: 0,8 ml/min; detección UV: 208-400 nm.

### Método 3

- 10 tipo de aparato para la EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2790; columna: Grom-Sil 120 ODS-4 HE, 50 x 2 mm, 3,0 µm; eluyente B: acetonitrilo + 0,05% de ácido fórmico, eluyente A: agua + 0,05% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 5% de B →2,0 min 40% de B →4,5 min 90% de B →5,5 min 90% de B; horno: 45°C; caudal: 0,0 min 0,75 ml/min →4,5 min 0,75 ml/min →5,5 min 1,25 ml/min; detección UV: 210 nm.

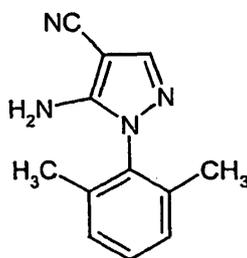
### Método 4

- 15 instrumento: Micromass Quattro LCZ, con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Grom-Sil 120 ODS-4 HE, 50 mm x 2,0 mm, 3 µm; eluyente A: 1 l de agua + 1 ml de ácido fórmico del 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico del 50%; gradiente: 0,0 min 100% de A→0,2 min 100% de A→2,9 min 30% de A→3,1 min 10% de A→4,5 min 10% de A; horno: 55°C; caudal: 0,8 ml/min; detección UV: 208-400 nm.

### Compuestos de partida

#### Ejemplo 1A

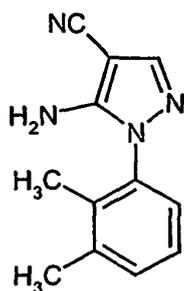
- 20 5-amino-1-(2,6-dimetilfenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo



- 25 Se suspenden 3,0 g (17,3 mmoles) del clorhidrato de la 2,6-dimetilfenilhidrazina con 2,1 g (17,3 mmoles) del etoximetilnomalonodinitrilo en 40 ml de etanol y se tratan con 7,3 ml (52,1 mmoles) de trietilamina. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h, formándose una solución transparente. Se enfría a temperatura ambiente y se le añade el éter de dietilo. Precipita el cloruro de trietilamonio, que se separa por filtración. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por HPLC preparativa (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 µm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 30% de B, 5 min 30% de B, 50 min 95% de B). Se obtienen 2,3 g (62% del rendimiento teórico) del producto en forma de cristales amarillos. CL-EM (método 1):  $R_t = 2,77$  min. EM (ESI pos.):  $m/z = 213$  (M+H)<sup>+</sup>.

- 30 Ejemplo 2A

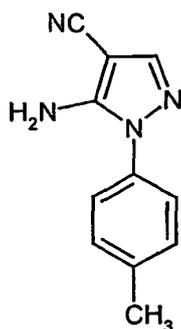
5-amino-1-(2,3-dimetilfenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo



- 5 De modo similar a la síntesis del ejemplo 1A, a partir de 3 g (17,4 mmoles) del clorhidrato de la 2,3-dimetilfenilhidrazina, 2,12 g (17,4 mmoles) del etoximetilenomalonodinitrilo y 7,3 ml (52,1 mmoles) de la trietilamina se obtienen 2,08 g (56% del rendimiento teórico) del producto deseado. CL-EM (método 1):  $R_t = 2,79$  min. EM (ESI pos.):  $m/z = 213$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 3A

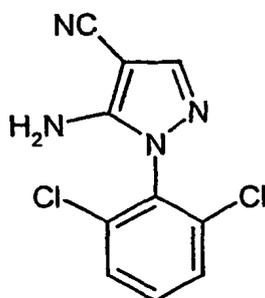
5-amino-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo



- 10 De modo similar a la síntesis del ejemplo 1A, a partir de 3 g (18,9 mmoles) del clorhidrato de la 4-metilfenilhidrazina, 2,3 g (18,9 mmoles) del etoximetilenomalonodinitrilo y 7,9 ml (56,7 mmoles) de trietilamina se obtienen 2,16 g (57% del rendimiento teórico) del producto deseado. CL-EM (método 2):  $R_t = 3,0$  min. EM (ESI pos.):  $m/z = 199$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 4A

5-amino-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo



- 15 De modo similar a la síntesis del ejemplo 1A, a partir de 3 g (14,1 mmoles) del clorhidrato de la 2,6-diclorofenilhidrazina, 1,7 g (14,1 mmoles) del etoximetilenomalonodinitrilo y 5,8 ml (42,2 mmoles) de la trietilamina después de la purificación por cromatografía de columna (eluyente: diclorometano/metanol = 98:2) se obtienen 2,9 g (83% del rendimiento teórico) del producto deseado. CL-EM (método 3):  $R_t = 2,8$  min. EM (ESI pos.):  $m/z = 253$  (M+H)<sup>+</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta = 6,82$  (s, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,80 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 5A

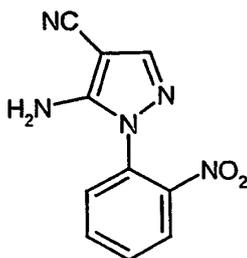
5-amino-1-(2,5-diclorofenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo



- 5 De modo similar a la síntesis del ejemplo 1A, a partir de 3 g (16,9 mmoles) de la 2,5-diclorofenilhidrazina, 2,0 g (16,9 mmoles) del etoximetilomalondinitrilo y 7,1 ml (50,8 mmoles) de la trietilamina se obtienen 2,2 g (51% del rendimiento teórico) del producto deseado. CL-EM (método 2):  $R_t = 3,2$  min. EM (ESI pos.):  $m/z = 253$  (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6A

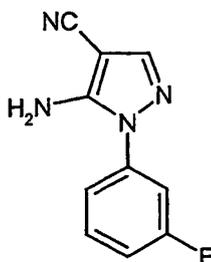
5-amino-1-(2-nitrofenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo



- 10 De modo similar a la síntesis del ejemplo 1A, a partir de 3 g (15,8 mmoles) del clorhidrato de la 2-nitrofenilhidrazina, 1,93 g (16,9 mmoles) del etoximetilomalondinitrilo y 6,6 ml (47,6 mmoles) de la trietilamina se obtienen 1,9 g (53% del rendimiento teórico) del producto deseado. CL-EM (método 2):  $R_t = 2,8$  min. EM (ESI pos.):  $m/z = 230$  (M+H)<sup>+</sup>; RMN- $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta = 6,87$  (s, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,16 (dd, 1H) ppm.

15 Ejemplo 7A

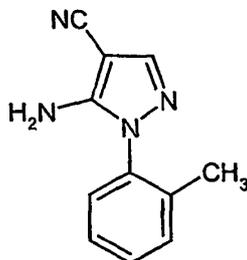
5-amino-1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo



- 20 De modo similar a la síntesis del ejemplo 1A, a partir de 4 g (24,6 mmoles) del clorhidrato de la 3-fluorfenilhidrazina, 3 g (24,6 mmoles) del etoximetilomalondinitrilo y 10,3 ml (73,8 mmoles) de la trietilamina se obtienen 1,5 g (31% del rendimiento teórico) del producto deseado. CL-EM (método 2):  $R_t = 2,9$  min. EM (ESI pos.):  $m/z = 203$  (M+H)<sup>+</sup>; RMN- $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta = 6,81$  (s, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,80 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 8A

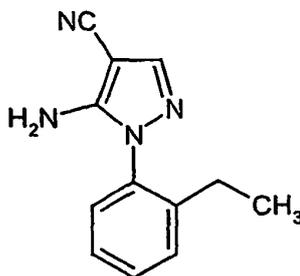
5-amino-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo



- 5 Se suspenden 10,2 g (64,4 mmoles) del clorhidrato de la 2-metilfenilhidrazina con 7,8 g (64,4 mmoles) del etoximetilomalondinitrilo en 100 ml de metanol y se les añaden 26,9 ml (193,3 mmoles) de trietilamina. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche, formándose una solución transparente. Se destila el disolvente a presión reducida y se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente: diclorometano). Se obtienen 10,8 g (85% del rendimiento teórico) del producto deseado. CL-EM (método 2):  $R_t = 3,10$  min. EM (ESI pos.):  $m/z = 199$  (M+H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 9A

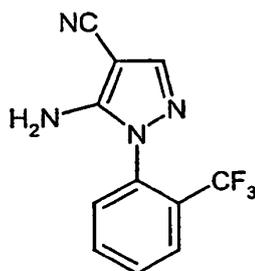
5-amino-1-(2-etilfenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo



- 15 De modo similar a la síntesis del ejemplo 1A, a partir de 3,0 g (17,0 mmoles) del clorhidrato de la 2-etilfenilhidrazina, 2,12 g (17,0 mmoles) del etoximetilomalondinitrilo y 7,1 ml (51,1 mmoles) de la trietilamina se obtienen 3,05 g (83,5% del rendimiento teórico) del producto deseado; p.f. = 130°C; EM (ESI pos.):  $m/z = 213$  (M+H)<sup>+</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta = 1,0$  (t, 3H), 2,35 (q, 2H), 6,4 (s, 2H), 7,2-7,5 (m, 4H), 7,7 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 10A

5-amino-1-(2-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

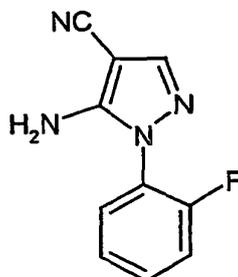


- 20 De modo similar a la síntesis del ejemplo 1A, a partir de 4,8 g (25,9 mmoles) del clorhidrato de la 2-trifluorometilfenilhidrazina, 3,16 g (25,9 mmoles) del etoximetilomalondinitrilo y 7,2 ml (51,7 mmoles) de la

trietilamina se obtienen 5,02 g (76,9% del rendimiento teórico) del producto deseado; p.f. = 190°C EM (ESI pos.): m/z = 253 (M+H)<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ = 6,6 (s, 2H), 7,5 (d, 1H), 7,7-8,0 (m, 4H) ppm.

#### Ejemplo 11A

5-amino-1-(2-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

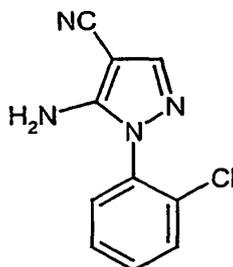


5

De modo similar a la síntesis del ejemplo 1A, a partir de 5,0 g (30,8 mmoles) del clorhidrato de la 2-fluorofenilhidrazina, 3,27 g (26,7 mmoles) del etoximetilomalondinitrilo y 11,3 ml (81,3 mmoles) de la trietilamina se obtienen 5,13 g (pureza: 88%, 84% del rendimiento teórico) del producto deseado. EM (ESI pos.): m/z = 203 (M+H)<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ = 6,7 (s, 2H), 7,3-7,6 (m, 4H), 7,8 (s, 1H) ppm.

#### 10 Ejemplo 12A

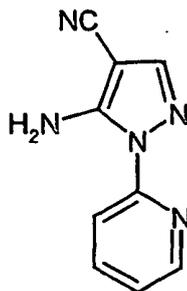
5-amino-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol-carbonitrilo



15 De modo similar a la síntesis del ejemplo 1A, a partir de 5,0 g (27,1 mmoles) del clorhidrato de la 2-clorofenilhidrazina, 3,31 g (27,1 mmoles) del etoximetilomalondinitrilo y 11,3 ml (81,3 mmoles) de la trietilamina se obtienen 4,64 g (78% del rendimiento teórico) del producto deseado; p.f. = 135°C; EM (ESI pos.): m/z = 219 (M+H)<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ = 6,6 (s, 2H), 7,45-7,75 (m, 4H), 7,8 (s, 1H) ppm.

#### Ejemplo 13A

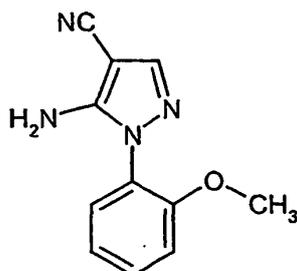
5-amino-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo



De modo similar a la síntesis del ejemplo 1A, a partir de 3,0 g (26,7 mmoles, pureza: 97%) de la 2-hidrazinopiridina, 3,26 g (26,7 mmoles) del etoximetilenomalonodinitrilo y 7,4 ml (53,3 mmoles) de la trietilamina se obtienen 2,3 g (46,6% del rendimiento teórico) del producto deseado; p.f. = 193°C; EM (ESI pos.): m/z = 186 (M+H)<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ = 7,35 (m, 1H), 7,8-8,12 (m, 3H), 8,15 (s, 2H), 8,5 (m, 1H) ppm.

#### 5 Ejemplo 14A

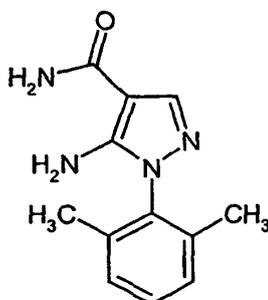
6-amino-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo



10 De modo similar a la síntesis del ejemplo 1A, a partir de 4,1 g (18 mmoles) del clorhidrato de la 2-metoxifenilhidrazina, 2,19 g (18 mmoles) del etoximetilenomalonodinitrilo y 10 ml (71,9 mmoles) de la trietilamina se obtienen 3,5 g (88% del rendimiento teórico) del producto deseado; p.f. = 129°C; EM (ESI pos.): m/z = 215 (M+H)<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ = 3,8 (s, 3H), 6,3 (s, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,7 (s, 1H) ppm.

#### Ejemplo 15A

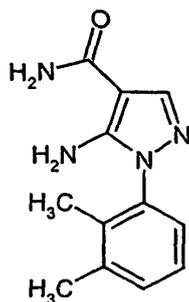
5-amino-1-(2,6-dimetilfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



15 Se disuelven 2 g (9,4 mmoles) del 5-amino-1-(2,6-dimetilfenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (ejemplo 1A) en 25 ml de etanol y se tratan con una mezcla de 20 ml de peróxido de hidrógeno del 30 % y 40 ml de amoníaco del 25 %. Se agita a temperatura ambiente durante una noche y después se concentra la solución en el rotavapor hasta aprox. 15 ml. Se recoge en diclorometano la emulsión aceitosa resultante. Se lava varias veces con agua y con una solución saturada de tiosulfato sódico. Se seca con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 μm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 30% de B, 5 min 30% de B, 50 min 95% de B). Se obtienen 0,88 g (40% del rendimiento teórico) del producto en forma de sólido incoloro. CL-EM (método 2): R<sub>t</sub> = 2,6 min. EM (ESI pos.): m/z = 231 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 16A

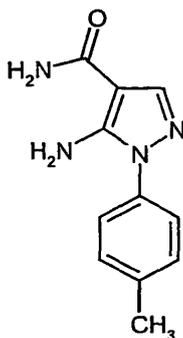
25 5-amino-1-(2,3-dimetilfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



De modo similar a la síntesis del ejemplo 15A, a partir de 1,5 g (7,1 mmoles) del 5-amino-1-(2,3-dimetilfenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (ejemplo 2A) en una mezcla de 25 ml de etanol, 10 ml de peróxido de hidrógeno del 30 % y 40 ml de amoníaco del 25 % se obtienen 1,29 g (70% del rendimiento teórico) del producto deseado. CL-EM (método 2):  $R_t = 2,7$  min. EM (ESI pos.):  $m/z = 231$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 17A

5-amino-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



De modo similar a la síntesis del ejemplo 15A, a partir de 2 g (10,1 mmoles) del 5-amino-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (ejemplo 3A) en una mezcla de 25 ml de etanol, 20 ml de peróxido de hidrógeno del 30 % y 40 ml de amoníaco del 25 % se obtienen 1,02 g (47% del rendimiento teórico) del producto deseado. CL-EM (método 2):  $R_t = 2,7$  min. EM (ESI pos.):  $m/z = 217$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 18A

5-amino-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

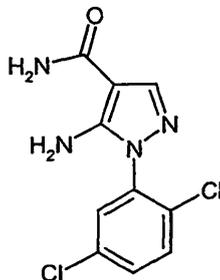


15

De modo similar a la síntesis del ejemplo 15A, a partir de 2 g (7,9 mmoles) del 5-amino-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (ejemplo 4A) en una mezcla de 25 ml de etanol, 10 ml de peróxido de hidrógeno del 30 % y 40 ml de amoníaco del 25 % se obtienen 1,6 g (74% del rendimiento teórico) del producto deseado por cristalización de la solución reaccionante. CL-EM (método 2):  $R_t = 2,5$  min. EM (ESI pos.):  $m/z = 271$  (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 19A

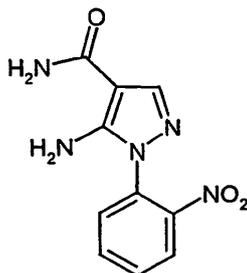
5-amino-1-(2,5-diclorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



- 5 De modo similar a la síntesis del ejemplo 15A, a partir de 2 g (7,9 mmoles) del 5-amino-1-(2,5-diclorofenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (ejemplo 5A) en una mezcla de 25 ml de etanol, 18 ml de peróxido de hidrógeno del 30 % y 40 ml de amoníaco del 25 % se obtienen 2,02 g (94% del rendimiento teórico) del producto deseado por cristalización de la solución reaccionante. CL-EM (método 2):  $R_t = 2,8$  min. EM (ESI pos.):  $m/z = 271$  (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 20A

5-amino-1-(2-nitrofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

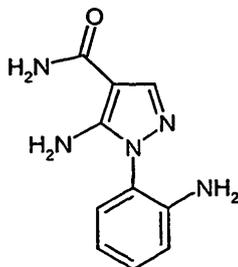


10

De modo similar a la síntesis del ejemplo 15A, a partir de 1,5 g (6,5 mmoles) del 5-amino-1-(2-nitrofenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (ejemplo 6A) en una mezcla de 25 ml de etanol, 16 ml de peróxido de hidrógeno del 30 % y 40 ml de amoníaco del 25 % se obtienen 1,4 g (86% del rendimiento teórico) del producto deseado por cristalización de la solución reaccionante. CL-EM (método 2):  $R_t = 2,3$  min. EM (ESI pos.):  $m/z = 248$  (M+H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 21A

5-amino-1-(2-aminofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

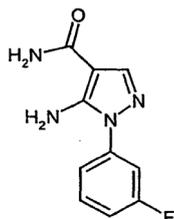


- 20 Se depositan 1,28 g (5,27 mmoles) de la 5-amino-1-(2-nitrofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (ejemplo 20A) sobre 30 ml de acetato de etilo y se agitan a 70°C durante 16 h con 5,8 g (25,8 mmoles) cloruro de estaño (II) dihidratado. Se enfría la solución a temperatura ambiente y se ajusta a pH 9-10 con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se filtran a través de tierra de diatomeas las sales de estaño precipitadas. Se extrae el líquido filtrado con

acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una solución saturada de cloruro sódico. Se secan con sulfato sódico y se elimina el disolvente con vacío. Se obtienen 0,82 g (72% del rendimiento teórico) del producto deseado. CL-EM (método 4):  $R_t = 3,0$  min. EM (ESI pos.):  $m/z = 218$  (M+H)<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta = 5,04$  (s, 2H), 6,00 (s, 2H), 6,66 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,92 (s, 1H) ppm.

#### 5 Ejemplo 22A

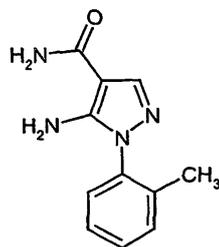
5-amino-1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



10 De modo similar a la síntesis del ejemplo 15A, a partir de 1,3 g (6,4 mmoles) del 5-amino-1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (ejemplo 7A) en una mezcla de 25 ml de etanol, 10 ml de peróxido de hidrógeno del 30 % y 40 ml de amoníaco del 25 % se obtienen 1,1 g (75% del rendimiento teórico) del producto deseado por cristalización de la solución reaccionante. CL-EM (método 2):  $R_t = 2,6$  min. EM (ESI pos.):  $m/z = 221$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 23A

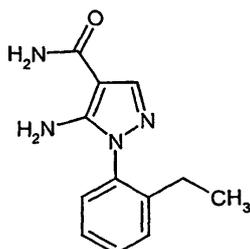
5-amino-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



15 Enfriando con hielo se tratan cuidadosamente 40,0 g (201,8 mmoles) del 5-amino-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (ejemplo 8A) con 300 ml ácido sulfúrico del 96 %. Después se calienta a 40°C y se agitan a esta temperatura durante 2 h. Se enfría, se vierte sobre 2 l de agua-hielo y se neutraliza cuidadosamente con una solución de hidróxido sódico del 50%. Se extrae tres veces con acetato de etilo (empleando 2 l cada vez), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico y se destila el disolvente a presión reducida. Se obtienen 36,0 g (82% del rendimiento teórico) de producto (pureza >90%), que se emplea para las reacciones siguientes sin más purificación. CL-EM (método 1):  $R_t = 2,14$  min. EM (ESI pos.):  $m/z = 217$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 24A

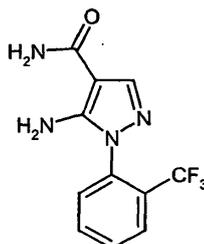
5-amino-1-(2-etilfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



- 5 De modo similar a la síntesis del ejemplo 15A, a partir de 2,75 g (12,8 mmoles) del 5-amino-1-(2-etilfenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (ejemplo 9A) en una mezcla de 106 ml de etanol, 27 ml de peróxido de hidrógeno del 30 % y 133 ml de amoníaco del 25 % se obtienen 2,58 g (87% del rendimiento teórico) del producto deseado después de la cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: diclorometano con un 0-10% de metanol); p.f. = 147°C; EM (ESI pos.): m/z = 231 (M+H)<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ = 1,0 (t, 3H), 2,4 (q, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,3 (d ancha, 2H), 7,2-7,5 (m, 4H), 7,8 (s, 1H) ppm.

#### Ejemplo 25A

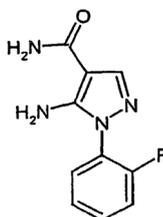
5-amino-1-(2-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



- 10 De modo similar a la síntesis del ejemplo 15A, a partir de 5,0 g (19,8 mmoles) del 5-amino-1-(2-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (ejemplo 10A) en una mezcla de 195 ml de etanol, 49 ml de peróxido de hidrógeno del 30 % y 244 ml de amoníaco del 25 % se obtienen 4,01 g (87% del rendimiento teórico) del producto deseado después de la cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: diclorometano con 0-10% metanol); p.f. = 186°C EM (ESI pos.): m/z = 271 (M+H)<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ = 6,1 (s, 2H), 7,0 (d ancha, 2H), 7,45-8,0 (m, 5H) ppm.

#### Ejemplo 26A

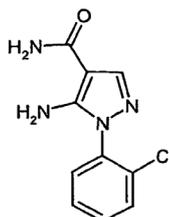
5-amino-1-(2-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



- 20 De modo similar a la síntesis del ejemplo 15A, a partir de 5,0 g (21,9 mmoles, pureza: 89%) del 5-amino-1-(2-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (ejemplo 11A) en una mezcla de 173 ml de etanol, 43 ml de peróxido de hidrógeno del 30 % y 216 ml de amoníaco del 25 % se obtienen 3,89 g (81% del rendimiento teórico) del producto deseado después de la cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: diclorometano con un 0-10% de metanol); p.f. = 181°C; EM (ESI pos.): m/z = 221 (M+H)<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ = 6,2 (s, 2H), 7,0 (d ancha, 2H), 7,3-7,6 (m, 4H), 7,9 (s, 1H) ppm.

#### Ejemplo 27A

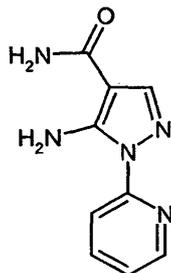
- 25 5-amino-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



- De modo similar a la síntesis del ejemplo 15A, a partir de 4,6 g (21,0 mmoles) del 5-amino-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (ejemplo 12A) en una mezcla de 159 ml de etanol, 39 ml de peróxido de hidrógeno del 30 % y 198 ml de amoníaco del 25 % se obtienen 3,93 g (79% del rendimiento teórico) del producto deseado después de la cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: diclorometano con un 0-10% de metanol); p.f. = 166°C; EM (ESI pos.):  $m/z = 237 (M+H)^+$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta = 6,1$  (s, 2H), 7,0 (d ancha, 2H), 7,4-7,7 (m, 4H), 7,85 (s, 1H) ppm.

#### Ejemplo 28A

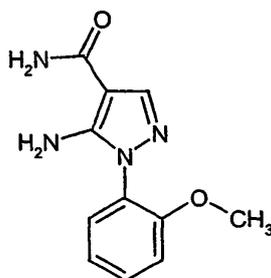
5-amino-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-carboxamida



- 10 De modo similar a la síntesis del ejemplo 15A, a partir de 2,3 g (12,4 mmoles) del 5-amino-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (ejemplo 13A) en una mezcla de 90 ml de etanol, 23 ml de peróxido de hidrógeno del 30 % y 113 ml de amoníaco del 25 % se obtienen 2,28 g (90% del rendimiento teórico) del producto deseado después de la cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: diclorometano con un 0-10% de metanol); p.f. = 218°C EM (DCI):  $m/z = 204 (M+H)^+$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta = 7,1$  (d ancha, 2H), 7,3 (dd, 1H), 7,5 (s, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,0 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H) ppm.

#### Ejemplo 29A

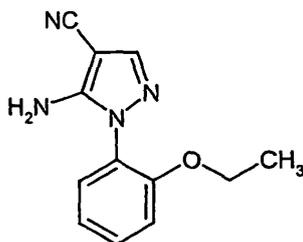
5-amino-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



- 20 De modo similar a la síntesis del ejemplo 15A, a partir de 3,5 g (16,0 mmoles, pureza: 98%) del 5-amino-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (ejemplo 14A) en una mezcla de 172 ml de etanol, 34 ml de peróxido de hidrógeno del 30 % y 137 ml de amoníaco del 25 % se obtienen 2,61 g (70% del rendimiento teórico) del producto deseado después de la cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: diclorometano con un 0-10% de metanol); p.f. = 191°C; EM (ESI pos.):  $m/z = 233 (M+H)^+$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta = 3,8$  (s, 3H), 5,9 (s, 2H), 7,0 (s ancha, 2H), 7,05-7,55 (m, 4H), 7,8 (s, 1H) ppm.

#### 25 Ejemplo 30A

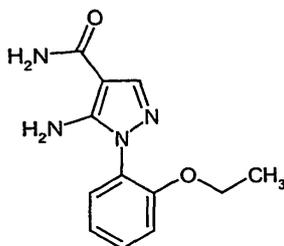
5-amino-1-(2-etoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo



- 5 De modo similar a la síntesis del ejemplo 1A, a partir de 4,0 g (21,2 mmoles) del clorhidrato de la 2-etoxifenilhidrazina, 2,5 g (21,2 mmoles) de etoximetilenomalondinitrilo y 8,8 ml (63,6 mmoles) de la trietilamina se obtienen 2,9 g (59% del rendimiento teórico) del producto deseado. CL-EM (método 1):  $R_t = 2,32$  min. EM (ESI pos.):  $m/z = 229$  (M+H)<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta = 1,25$  (t, 3H), 4,08 (q, 2H), 6,37 (s, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,71 (s, 1H) ppm.

#### Ejemplo 31A

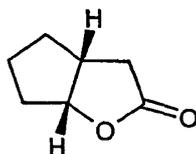
5-amino-1-(2-etoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



- 10 De modo similar a la síntesis del ejemplo 15A, a partir de 2,5 g (10,9 mmoles) del 5-amino-1-(2-etoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (ejemplo 30A) en una mezcla de 20 ml de etanol, 10 ml de peróxido de hidrógeno del 30 % y 10 ml de amoníaco del 25 % se obtienen 2,2 g (84% del rendimiento teórico) del producto deseado. CL-EM (método 4):  $R_t = 1,73$  min. EM (ESI pos.):  $m/z = 247$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 32A

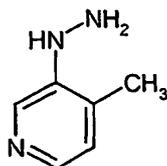
- 15 cis-hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona



- 20 Se enfrían a -10°C 32 ml de ácido sulfúrico concentrado (del 96%). Se le dosifican lentamente 5,0 g (39,6 mmoles) del ácido 2-ciclopenten-1-ilacético y se agita la mezcla reaccionante a la misma temperatura durante 1 h. Se vierte sobre 100 ml de agua-hielo y se extrae con 100 ml de éter de dietilo. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se destila cuidadosamente el disolvente. Se obtienen 2,9 g de la lactona racémica en una pureza del 70% (CL-EM), que se emplea como producto en bruto para la reacción siguiente. EM (ESI pos.):  $m/z = 127$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 33A

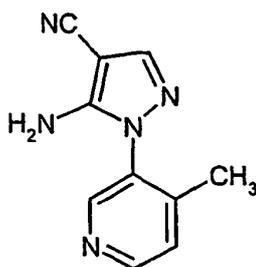
3-hidrazino-4-metilpiridina



- A una solución de 4,0 g (37 mmoles) de la 3-amino-4-metilpiridina en 19 ml de ácido clorhídrico 6 N se le añaden con enfriamiento en un baño de hielo-cloruro sódico 2,55 ml de una solución acuosa 2,5M de nitrito sódico. Se añade lentamente por goteo la solución de la sal de diazonio resultante entre -10°C y -15°C sobre una solución de
- 5 21 g (111 mmoles) de cloruro de estaño (II) en 26 ml de ácido clorhídrico. Se deja la solución en reposo en el frigorífico durante una noche, para que se complete la reacción. Se filtra con succión el sólido precipitado, se suspende en 26 ml de agua, se ajusta a pH básico con una solución concentrada de hidróxido sódico y se filtra. Se extrae el líquido filtrado diez veces con 20 ml de diclorometano cada vez, se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran. Por secado con alto vacío se obtienen 1,45 g (31% del rendimiento teórico) del
- 10 producto deseado en forma de aceite incoloro. EM (ESI pos.):  $m/z = 124 (M+H)^+$ ; RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta = 2,05$  (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 6,4 (s, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,3 (s, 1H) ppm.

#### Ejemplo 34A

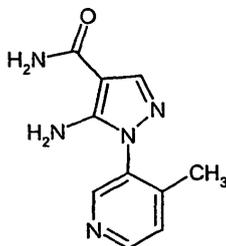
5-amino-1-(4-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo



- 15 De modo similar a la síntesis del ejemplo 1A, a partir de 1,44 g (11,7 mmoles) de la 3-hidrazino-4-metilpiridina (ejemplo 33A), 1,47 g (11,7 mmoles) del etoximetilnomalonodinitrilo y 4,9 ml (35 mmoles) de la trietilamina se obtienen 1,75 g (75% del rendimiento teórico) del producto deseado. EM (ESI pos.):  $m/z = 200 (M+H)^+$ ; RMN- $H^1$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta = 2,1$  (s, 3H), 6,7 (s, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,55 (d, 1H) ppm.

#### Ejemplo 35A

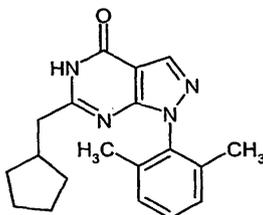
20 5-amino-1-(4-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida



- De modo similar a la síntesis del ejemplo 15A, a partir de 1,75 g (8,78 mmoles) del 5-amino-1-(4-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (ejemplo 34A) en una mezcla de 105 ml de etanol, 9,2 ml de peróxido de hidrógeno del 30 % y 84 ml de amoníaco del 25 % se obtienen 1,75 g (91% del rendimiento teórico) del producto deseado. EM (ESI pos.):  $m/z = 218 (M+H)^+$ ; RMN- $H^1$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta = 2,1$  (s, 3H), 6,2 (s, 2H), 6,6-7,5 (2 s anchas, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,5 (d, 1H) ppm.
- 25

Ejemplos de ejecuciónEjemplo 1

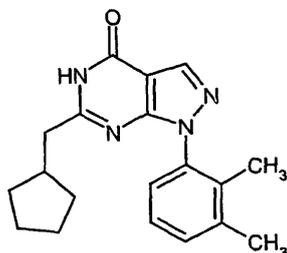
6-ciclopentilmetil-1-(2,6-dimetilfenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



- 5 En atmósfera de argón se disuelven 0,1 g (0,43 mmoles) de la 5-amino-1-(2,6-dimetilfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (ejemplo 15A) en 6 ml de etanol absoluto y se les añaden 0,24 g (1,7 mmoles) del ciclopentilacetato de metilo y 0,17 g (4,34 mmoles) hidruro sódico del 60 % (suspensión en aceite mineral). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche. Se enfría a temperatura ambiente y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Se separa por filtración el cloruro sódico precipitado. Se concentra con vacío el líquido filtrado y se purifica por HPLC preparativa el residuo restante (YMC Gel ODS-AQ S 5/15  $\mu$ m; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 30% de B, 5 min 30% de B, 50 min 95% de B). Se obtienen 74 mg (53% del rendimiento teórico) del producto en forma de sólido incoloro. CL-EM (método 3):  $R_t = 3,79$  min. EM (ESI pos.):  $m/z = 323$  (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 2

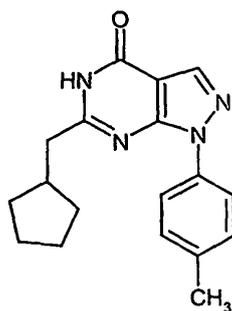
6-ciclopentilmetil-1-(2,3-dimetilfenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



- 15 En atmósfera de argón se disuelven 0,1 g (0,43 mmoles) de la 5-amino-1-(2,3-dimetilfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (ejemplo 16A) en 6 ml de etanol absoluto y se les añaden 0,24 g (1,7 mmoles) del ciclopentilacetato de metilo y 0,17 g (4,34 mmoles) de hidruro sódico del 60 % (suspensión en aceite mineral). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche. Se enfría a temperatura ambiente y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Se filtra la mezcla precipitada de cloruro sódico y producto y se lava varias veces con agua y el éter de dietilo. Después de secar con alto vacío se obtienen 69 mg (49% del rendimiento teórico) del producto en forma de sólido incoloro. CL-EM (método 3):  $R_t = 3,57$  min. EM (ESI pos.):  $m/z = 323$  (M+H)<sup>+</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta = 1,17$  (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,59 (m, 4H), 1,87 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,54 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 12,12 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 3

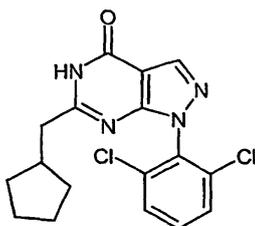
6-ciclopentilmetil-1-(4-metilfenil)-1,5-dihidropirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



De modo similar a la síntesis del ejemplo 1, a partir de 0,88 g (0,41 mmoles) de la 5-amino-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (ejemplo 17A), 0,26 g (1,8 mmoles) del ciclopentilacetato de metilo y 0,16 g (4,09 mmoles) de hidruro sódico del 60 % se obtienen 97 mg (68% del rendimiento teórico) del producto deseado en forma de sólido incoloro. CL-EM (método 3):  $R_t = 4,09$  min. EM (ESI pos.):  $m/z = 309$  (M+H)<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta = 1,23$  (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,72 (m, 4H), 2,34 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,66 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 12,27 (s, 1H) ppm.

#### Ejemplo 4

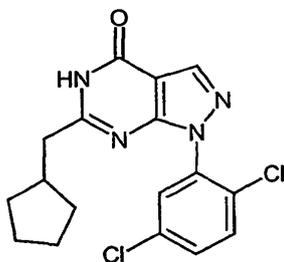
6-ciclopentilmetil-1-(2,6-diclorofenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



De modo similar a la síntesis del ejemplo 2, a partir de 0,1 g (0,37 mmoles) de la 5-amino-1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (ejemplo 18A), 0,2 g (1,4 mmoles) del ciclopentilacetato de metilo y 0,14 g (3,6 mmoles) de hidruro sódico del 60 % se obtienen 61 mg (45% del rendimiento teórico) del producto deseado en forma de sólido incoloro. CL-EM (método 3):  $R_t = 3,73$  min. EM (ESI pos.):  $m/z = 363$  (M+H)<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta = 1,15$  (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 2,21 (m, 1H), 2,57 (d, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 12,51 (s, 1H) ppm.

#### Ejemplo 5

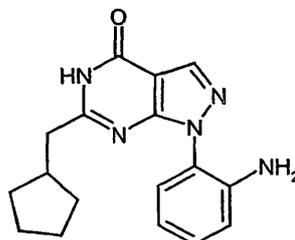
6-ciclopentilmetil-1-(2,5-diclorofenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



De modo similar a la síntesis del ejemplo 1, a partir de 0,1 g (0,37 mmoles) de la 5-amino-1-(2,5-diclorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (ejemplo 19A), 0,2 g (1,4 mmoles) del ciclopentilacetato de metilo y 0,14 g (3,6 mmoles) de hidruro sódico del 60 % se obtienen 32 mg (23% del rendimiento teórico) del producto deseado en forma de sólido incoloro. CL-EM (método 3):  $R_t = 4,0$  min. EM (ESI pos.):  $m/z = 363$  (M+H)<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta = 1,15$  (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 2,22 (m, 1H), 2,55 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 12,39 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 6

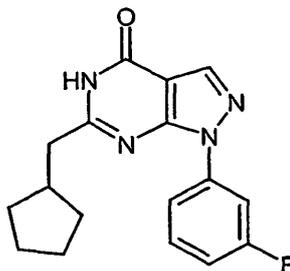
1-(2-aminofenil)-6-ciclopentilmetil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



- 5 De modo similar a la síntesis del ejemplo 1, a partir de 0,1 g (0,46 mmoles) de la 5-amino-1-(2-aminofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (ejemplo 21A), 0,19 g (1,4 mmoles) del ciclopentilacetato de metilo y 0,18 g (4,6 mmoles) de hidruro sódico del 60 % se obtienen 61 mg (42% del rendimiento teórico) del producto deseado en forma de sólido incoloro. CL-EM (método 4):  $R_t = 3,9$  min. EM (ESI pos.):  $m/z = 310$  (M+H)<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta = 1,17$  (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,56 (m, 4H), 2,19 (m, 1H), 2,52 (d, 2H), 6,12 (s, 2H), 6,64 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 12,47 (s, 1H) ppm.

10 Ejemplo 7

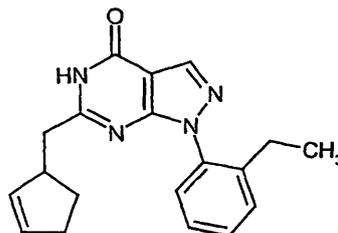
6-ciclopentilmetil-1-(3-fluorfenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



- 15 De modo similar a la síntesis del ejemplo 1, a partir de 0,1 g (0,45 mmoles) de la 5-amino-1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (ejemplo 22A), 0,26 g (1,8 mmoles) del ciclopentilacetato de metilo y 0,18 g (4,5 mmoles) de hidruro sódico del 60 % se obtienen 82 mg (58% del rendimiento teórico) del producto deseado en forma de sólido incoloro. CL-EM (método 3):  $R_t = 3,74$  min. EM (ESI pos.):  $m/z = 313$  (M+H)<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta = 1,12$  (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,75 (m, 4H), 2,34 (m, 1H), 2,69 (d, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 12,37 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 8

- 20 6-(2-ciclopenten-1-ilmetil)-1-(2-etilfenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

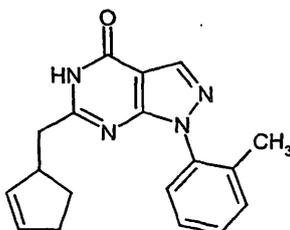


De modo similar a la síntesis del ejemplo 1, a partir de 0,15 g (0,65 mmoles) de la 5-amino-1-(2-etilfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (ejemplo 24A), 0,27 g (1,95 mmoles) del 2-ciclopenten-1-ilacetato de metilo y 0,13 g (3,2 mmoles) de

hidruro sódico del 60 % se obtienen 64 mg (31% del rendimiento teórico) del producto deseado en forma de sólido incoloro; p.f. = 146°C EM (ESI pos.): m/z = 321 (M+H)<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ = 0,95 (t, 3H), 1,45 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,1-2,75 (m, 6H), 3,0 (m, 1H), 5,5-5,8 (m, 2H), 7,25-7,5 (m, 4H), 8,2 (s, 1H), 12,2 (s, 1H) ppm.

#### Ejemplo 9

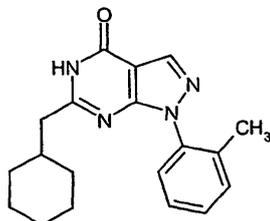
5 6-(2-ciclopenten-1-ilmetil)-1-(2-metilfenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



10 De modo similar a la síntesis del ejemplo 1, a partir de 0,12 g (0,56 mmoles) de la 5-amino-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (ejemplo 23A), 0,24 g (1,7 mmoles) del 2-ciclopenten-1-ilacetato de metilo y 0,11 g (2,8 mmoles) de hidruro sódico del 60 % se obtienen 44 mg (26% del rendimiento teórico) del producto deseado en forma de sólido incoloro; p.f. = 179°C EM (ESI pos.): m/z = 307 (M+H)<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ = 1,45 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,1 (s, 3H), 2,1-2,75 (m, 4H), 3,05 (m, 1H), 5,5-5,8 (m, 2H), 7,3-7,5 (m, 4H), 8,25 (s, 1H), 12,2 (s, 1H) ppm.

#### Ejemplo 10

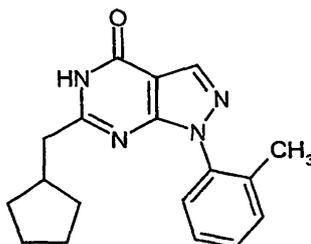
6-ciclohexilmetil-1-(2-metilfenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



15 De modo similar a la síntesis del ejemplo 1, a partir de 0,15 g (0,68 mmoles) de la 5-amino-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (ejemplo 23A), 0,35 g (2,04 mmoles) del ciclohexilacetato de etilo y 0,136 g (3,4 mmoles) de hidruro sódico del 60 % se obtienen 65 mg (29% del rendimiento teórico) del producto deseado en forma de sólido incoloro; p.f. = 169°C EM (ESI pos.): m/z = 323 (M+H)<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ = 0,9-1,3 (m, 5H), 1,5-1,9 (m, 6H), 2,1 (s, 3H), 2,45 (d, 2H), 7,3-7,5 (m, 4H), 8,2 (s, 1H), 12,2 (s, 1H) ppm.

#### Ejemplo 11

6-ciclopentilmetil-1-(2-metilfenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

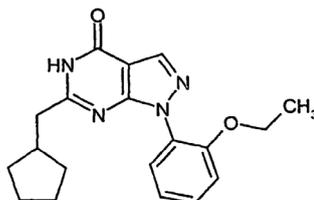


## ES 2 368 914 T3

De modo similar a la síntesis del ejemplo 1, a partir de 0,1 g (0,46 mmoles) de la 5-amino-1-(2-metilfenil)-1H-pirazolo-4-carboxamida (ejemplo 23A), 0,237 g (pureza: 92%, 1,39 mmoles) del ciclopentilacetato de etilo y 0,093 g (2,32 mmoles) de hidruro sódico del 60 % se obtienen 43 mg (30% del rendimiento teórico) del producto deseado en forma de sólido incoloro; p.f. = 181°C . EM (ESI pos.): m/z = 309 (M+H)<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ = 1,1-1,55 (m, 8H), 2,1 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 2,55 (d, 2H), 7,3-7,5 (m, 4H), 8,2 (s, 1H), 12,15 (s, 1H) ppm.

### Ejemplo 12

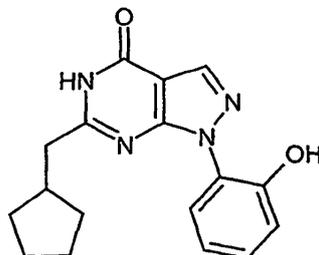
6-ciclopentilmetil-1-(2-etoxifenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



De modo similar a la síntesis del ejemplo 1, a partir de 0,1 g (0,41 mmoles) de la 5-amino-1-(2-etoxifenil)-1H-pirazolo-4-carboxamida (ejemplo 31A), 0,231 g (1,6 mmoles) del ciclopentilacetato de etilo y 0,162 g (4,1 mmoles) de hidruro sódico del 60 % se obtienen 73 mg (52% del rendimiento teórico) del producto deseado en forma de sólido incoloro. CL-EM (método 3): R<sub>t</sub> = 3,5 min. EM (ESI pos.): m/z = 339 (M+H)<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ = 1,10 (t, 3H), 1,22 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,59 (m, 4H), 1,96 (m, 1H), 2,54 (d, 2H), 4,02 (q, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 12,06 (s, 1H) ppm.

### 15 Ejemplo 13

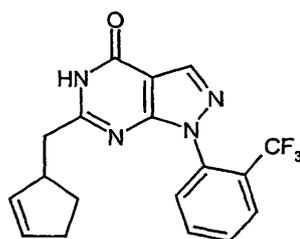
6-ciclopentilmetil-1-(2-hidroxifenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



Se mezclan 0,2 g (0,59 mmoles) de la 6-ciclopentilmetil-1-(2-etoxifenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (ejemplo 12) con 4 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la hidrólisis con agua se extrae con diclorometano. Se purifica el producto por HPLC preparativa (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 µm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 30% de B, 5 min 30% de B, 50 min 95% de B). Se obtienen 0,167 g (91% del rendimiento teórico) del producto en forma de sólido incoloro. CL-EM (método 4): R<sub>t</sub> = 2,54 min. EM (ESI pos.): m/z = 311 (M+H)<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ = 1,17 (m, 2H), 1,42 (m, 6H), 2,19 (m, 1H), 2,54 (d, 2H), 6,93 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 12,12 (s, 1H) ppm.

### Ejemplo 14

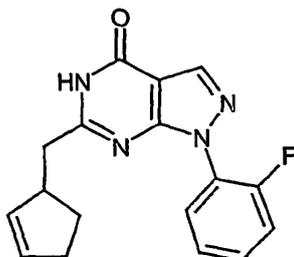
6-(2-ciclopenten-1-ilmetil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



De modo similar a la síntesis del ejemplo 1, a partir de 0,15 g (0,56 mmoles) de la 5-amino-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (ejemplo 25A), 0,233 g (1,67 mmoles) del 2-ciclopenten-1-ilacetato de metilo y 0,111 g (2,78 mmoles) de hidruro sódico del 60 % se obtienen 57 mg (29% del rendimiento teórico) del producto deseado en forma de sólido incoloro; p.f. = 153°C EM (ESI pos.): m/z = 361 (M+H)<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ = 1,45 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 2,1-2,4 (m, 2H), 2,45-2,7 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 5,5-5,8 (m, 2H), 7,6 (d, 1H), 7,75-8,0 (m, 3H), 8,25 (s, 1H), 12,2 (s, 1H) ppm.

#### Ejemplo 15

6-(2-ciclopenten-1-ilmetil)-1-(2-fluorfenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



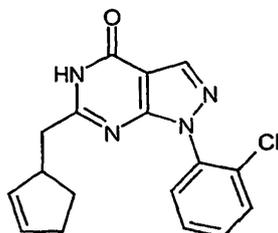
10

De modo similar a la síntesis del ejemplo 1, a partir de 0,15 g (0,66 mmoles) de la 5-amino-1-(2-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (ejemplo 26A), 0,279 g (1,99 mmoles) del 2-ciclopenten-1-ilacetato de metilo y 0,133 g (2,78 mmoles) de hidruro sódico del 60 % se obtienen 77 mg (37% del rendimiento teórico) del producto deseado en forma de sólido incoloro; p.f. = 163°C EM (ESI pos.): m/z = 311 (M+H)<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ = 1,5 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,1-2,45 (m, 2H), 2,45-2,7 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 5,6-5,8 (m, 2H), 7,3-7,7 (m, 4H), 8,3 (s, 1H), 12,3 (s, 1H) ppm.

15

#### Ejemplo 16

6-(2-ciclopenten-1-ilmetil)-1-(2-clorofenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



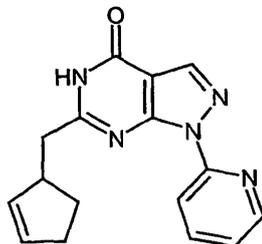
De modo similar a la síntesis del ejemplo 1, a partir de 0,15 g (0,63 mmoles) de la 5-amino-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (ejemplo 27A), 0,266 g (1,90 mmoles) del 2-ciclopenten-1-ilacetato de metilo y 0,127 g (3,17 mmoles) de hidruro sódico del 60 % se obtienen 50 mg (24% del rendimiento teórico) del producto deseado en forma de sólido incoloro; p.f. = 150°C EM (ESI pos.): m/z = 327 (M+H)<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ = 1,5 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,1-2,4 (m, 2H), 2,5-2,7 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 5,6-5,8 (m, 2H), 7,5-7,8 (m, 4H), 8,25 (s, 1H), 12,2 (s, 1H) ppm.

20

25

Ejemplo 17

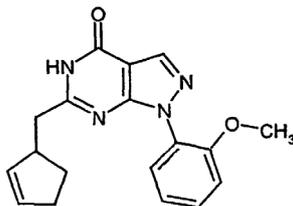
6-(2-ciclopenten-1-ilmetil)-1-(2-piridinil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



5 De modo similar a la síntesis del ejemplo 1, a partir de 0,15 g (0,74 mmoles) de la 5-amino-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-carboxamida (ejemplo 28A), 0,31 g (2,21 mmoles) del 2-ciclopenten-1-ilacetato de metilo y 0,147 g (3,69 mmoles) de hidruro sódico del 60 % se obtienen 76 mg (35% del rendimiento teórico) del producto deseado en forma de sólido incoloro; p.f. = 239°C EM (ESI pos.): m/z = 294 (M+H)<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ = 1,55 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 2,15-2,45 (m, 2H), 2,55-2,75 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 5,65-5,8 (m, 2H), 7,5 (dd, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,6 (d, 1H), 12,3 (s, 1H) ppm.

10 Ejemplo 18

6-(2-ciclopenten-1-ilmetil)-1-(2-metoxifenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

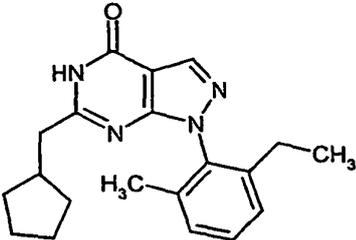
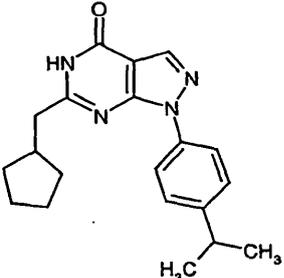
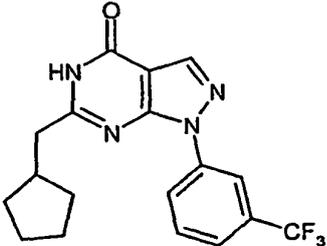
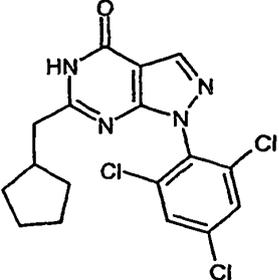
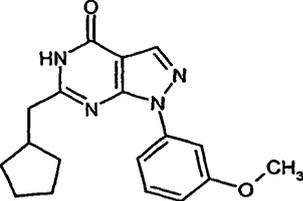
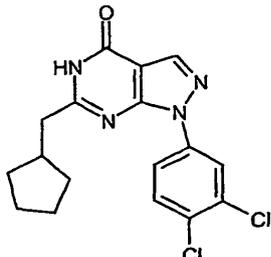


15 De modo similar a la síntesis del ejemplo 1, a partir de 0,15 g (0,65 mmoles) de la 5-amino-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (ejemplo 29A), 0,272 g (1,94 mmoles) del 2-ciclopenten-1-ilacetato de metilo y 0,129 g (3,23 mmoles) de hidruro sódico del 60 % se obtienen 82 mg (39% del rendimiento teórico) del producto deseado en forma de sólido incoloro; p.f. = 182°C EM (ESI pos.): m/z = 323 (M+H)<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ = 1,5 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,1-2,45 (m, 2H), 2,45-2,75 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 3,0 (s, 3H), 5,6-5,8 (m, 2H), 7,0-7,55 (m, 4H), 8,2 (s, 1H), 12,15 (s, 1H) ppm.

20 Los ejemplos de ejecución 19-31 recogidos en la siguiente tabla 2 así como los correspondientes compuestos de partida se obtienen de modo similar a los ejemplos descritos previamente.

Tabla 2

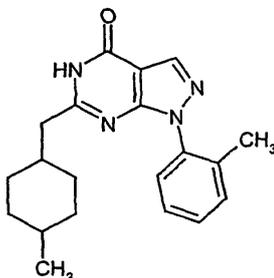
ej. nº	Estructura	rendimiento [% del teórico]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub> [min]	método CL-EM
19		14,1	364	4,05	3

ej. n°	Estructura	rendimiento del teórico [%]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub> [min]	método CL-EM
20		29,8	337	3,97	3
21		26,1	337	4,52	3
22		48,5	363	4,39	3
23		14,6	398	4,20	3
24		78,7	325	3,88	3
25		28,4	364	4,70	3

ej. n°	Estructura	rendimiento del teórico [%]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub> [min]	método CL-EM
26		48,9	329	4,30	3
27		60,1	325	3,79	3
28		10,5	340	3,61	1
29		7,9	324	4,00	4
30		48,8	339	4,10	4
31		38,8	343	3,07	1

Ejemplo 32

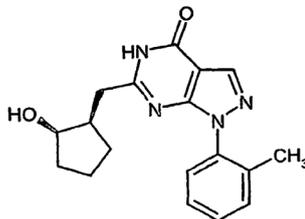
6-[(4-metilciclohexil)metil]-1-(2-metilfenil)-1,5-dihidropirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



5 Se mezclan 150 mg (0,69 mmoles) de la 5-amino-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (ejemplo 23A) y 130 mg (0,83 mmoles) del ácido 2-(4-metilciclohexil)-acético con 3 ml de polifosfato de trimetilsililo y se agitan a 130°C durante 3 h. Se vierte la mezcla reaccionante blanca sobre 20 ml de agua y se extrae con diclorometano (2 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (20 ml) y con una solución saturada de cloruro sódico (20 ml) y se secan con sulfato sódico. Se destila el disolvente a presión reducida y se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 µm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 30% de B, 5 min 30% de B, 50 min 95% de B). Se obtienen 182 mg (78% del rendimiento teórico) del producto. CL-EM (método 3):  $R_t = 4,09$  min. EM (ESI pos.):  $m/z = 337$  (M+H)<sup>+</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta = 0,68-0,90$  (5H), 0,99-1,61 (8H), 1,98-2,07 (4H), 2,16 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,28-7,51 (m, 3H), 8,26 (s, 1H), 10,27 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 33

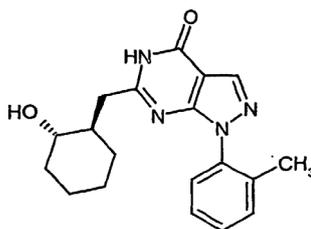
6-[[1,2-cis)-2-hidroxiciclohexil]metil]-1-(2-metilfenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (racemato)



15 En atmósfera de argón se disuelven 200 mg (0,93 mmoles) de la 5-amino-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (ejemplo 23A) y 525 mg de la cis-hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona (aprox. del 70%, ejemplo 32A) en 10 ml de etanol absoluto y se les añaden 315 mg (4,6 mmoles) de etilato sódico. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche. Se enfría a temperatura ambiente, se hidroliza con 25 ml de agua y se extrae con acetato de etilo (2 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se elimina el disolvente por destilación a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 µm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 30% de B, 5 min 30% de B, 50 min 95% de B). Se obtienen 90 mg (30% del rendimiento teórico) del producto deseado. EM (ESI pos.):  $m/z = 325$  (M+H)<sup>+</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta = 1,28-1,74$  (7H), 2,07 (s, 3H), 2,55 (dd, 1H), 2,80 (dd, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,43 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 12,07 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 34

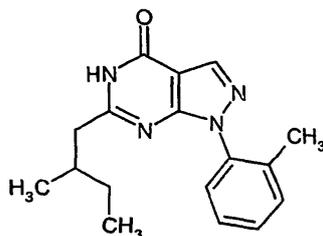
6-[[1,2-trans)-2-hidroxiciclohexil]metil]-1-(2-metilfenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



En atmósfera de argón se disuelven 200 mg (0,93 mmoles) de la 5-amino-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (ejemplo 23A) y 583 mg (4,16 mmoles) de la rac-hexahidro-1-benzofuran-2(3H)-ona (mezcla de los diastereómeros cis y trans; obtención: véase p.ej. K.F. Podraza y col., J. Heterocycl. Chem. 24, 293-295, 1987) en 10 ml de etanol absoluto y se mezclan con 315 mg (4,6 mmoles) de etilato sódico. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche. Se enfría a temperatura ambiente, se hidroliza con 25 ml de agua y después se extrae con acetato de etilo (2 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se destila el disolvente a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa (YMC Gel ODS-AQ S 5/15  $\mu$ m; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 30% de B, 5 min 30% de B, 50 min 95% de B). Se obtienen 68 mg (21% del rendimiento teórico) del producto deseado. EM (ESI pos.): m/z = 339 (M+H)<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  = 0,97 (m, 2H), 1,15 (m, 2H), 2,51 (d, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,26 (dd, 1H), 2,99-3,10 (2H), 4,61 (d, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 12,11 (s, 1H) ppm.

#### Ejemplo 35

6-(2-metilbutil)-1-(2-metilfenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (racemato)



De modo similar a la síntesis del ejemplo 1, a partir de 0,8 g (3,7 mmoles) de la 5-amino-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (ejemplo 23A), 2,72 g (pureza: 98%, 18,5 mmoles) del 3-metilvalerianato de etilo y 0,740 g (24 mmoles) de hidruro sódico del 60 % se obtienen 784 mg (71% del rendimiento teórico) del producto deseado en forma de sólido incoloro; p.f. = 132°C EM (ESI pos.): m/z = 297 (M+H)<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  = 0,8 (m, 6H), 1,1-1,4 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 2,1 (s, 3H), 2,4 (dd, 1H), 2,55 (dd, 1H), 7,3-7,5 (m, 4H), 8,2 (s, 1H), 12,2 (s, 1H) ppm.

#### Ejemplo 35-1

6-(2-metilbutil)-1-(2-metilfenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (enantiómero I)

Se separa el racemato del ejemplo 35 (380 mg) por HPLC en una fase estacionaria quiral [basada en el selector quiral poli(N-metacriloil-L-leucina-L-mentilamida); en cuanto a la obtención y el uso, véase la EP-A-379 917; columna de 380 mm x 100 mm, caudal: 100 ml/min, temperatura: 24°C, eluyente: iso-hexano / acetato de etilo = 20:80] en sus enantiómeros. El compuesto del ejemplo 35-1 es el enantiómero I (R<sub>t</sub> = 15,2 min); p.f. = 122°C, que en estas condiciones se eluye en primer lugar.

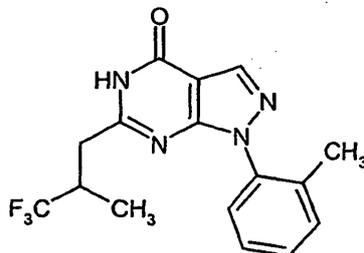
#### Ejemplo 35-2

6-(2-metilbutil)-1-(2-metilfenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (enantiómero II)

Se separa el racemato del ejemplo 35 (380 mg) por HPLC en una fase estacionaria quiral [basada en el selector quiral poli(N-metacriloil-L-leucina-L-mentilamida); en cuanto a la obtención y el uso, véase la EP-A-379 917; columna de 380 mm x 100 mm, caudal: 100 ml/min, temperatura: 24°C, eluyente: iso-hexano / acetato de etilo = 20:80] en sus enantiómeros. El compuesto del ejemplo 35-2 es el enantiómero II (R<sub>t</sub> = 18,1 min); p.f. = 122°C, que en estas condiciones se eluye con mayor lentitud (en segundo lugar).

Ejemplo 36

1-(2-metilfenil)-6-(3,3,3-trifluor-2-metilpropil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (racemato)



- 5 De modo similar a la síntesis del ejemplo 1, a partir de 0,2 g (0,92 mmoles) de la 5-amino-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (ejemplo 23A), 0,852 g (4,62 mmoles) del 3-metil-4,4,4-trifluorbutirato de etilo y 0,129 g (3,24 mmoles) de hidruro sódico del 60 % se obtienen 216 mg (69% del rendimiento teórico) del producto deseado en forma de sólido incoloro; p.f. = 160°C EM (ESI pos.): m/z = 337 (M+H)<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ = 1,1 (d, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,7 (dd, 1H), 2,85-3,0 (m, 2H), 7,3-7,5 (m, 4H), 8,3 (s, 1H), 12,4 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 36-1

- 10 1-(2-metilfenil)-6-(3,3,3-trifluor-2-metilpropil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (enantiómero I)

Se separa el racemato del ejemplo 36 (180 mg) por HPLC en una fase estacionaria quiral (columna: Chiralpak AD, 250 mm x 20 mm; caudal: 20 ml/min; temperatura: 24°C; eluyente: iso-hexano / iso-propanol = 92:8) en sus enantiómeros. El compuesto del ejemplo 36-1 es el enantiómero I (R<sub>t</sub> = 10,37 min), p.f. = 154°C, que en estas condiciones se eluye en primer lugar.

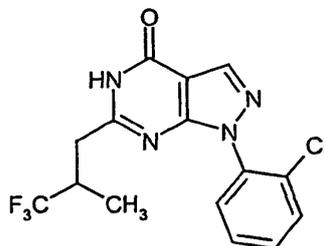
Ejemplo 36-2

1-(2-metilfenil)-6-(3,3,3-trifluor-2-metilpropil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (enantiómero II)

- 15 Se separa el racemato del ejemplo 36 (180 mg) por HPLC en una fase estacionaria quiral (columna: Chiralpak AD, 250 mm x 20 mm; caudal: 20 ml/min; temperatura: 24°C; eluyente: iso-hexano / iso-propanol = 92:8) en sus enantiómeros. El compuesto del ejemplo 36-2 es el enantiómero II (R<sub>t</sub> = 11,73 min), p.f. = 153°C, que en estas condiciones se eluye con mayor lentitud.
- 20

Ejemplo 37

1-(2-clorofenil)-6-(3,3,3-trifluor-2-metilpropil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (racemato)



- 25 De modo similar a la síntesis del ejemplo 1, a partir de 0,3 g (1,27 mmoles) de la 5-amino-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (ejemplo 27A), 1,17 g (6,34 mmoles) del 3-metil-4,4,4-trifluorbutirato de etilo y 0,254 g (6,34 mmoles) de hidruro sódico del 60 % se obtienen 321 mg (69% del rendimiento teórico) del producto deseado en forma de sólido incoloro; p.f. = 166°C EM (ESI pos.): m/z = 357 (M+H)<sup>+</sup>; RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ = 1,1 (d, 3H), 2,7 (dd, 1H), 2,85-3,0 (m, 2H), 7,5-7,8 (m, 4H), 8,3 (s, 1H), 12,4 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 37-1

1-(2-clorofenil)-6-(3,3,3-trifluor-2-metilpropil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (enantiómero I)

5 Se separa el racemato del ejemplo 37 (240 mg) por HPLC en una fase estacionaria quiral (columna: Chiralpak AD, 250 mm x 20 mm; caudal: 20 ml/min; temperatura: 24°C; eluyente: iso-hexano / iso-propanol = 92:8) en sus enantiómeros. El compuesto del ejemplo 37-1 es el enantiómero I ( $R_t = 11,92$  min); p.f. = 220°C, que en estas condiciones se eluye en primer lugar.

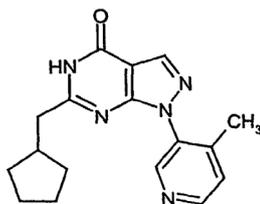
Ejemplo 37-2

1-(2-clorofenil)-6-(3,3,3-trifluor-2-metilpropil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (enantiómero II)

10 Se separa el racemato del ejemplo 37 (240 mg) por HPLC en una fase estacionaria quiral (columna: Chiralpak AD, 250 mm x 20 mm; caudal: 20 ml/min; temperatura: 24°C; eluyente: iso-hexano / iso-propanol = 92:8) en sus enantiómeros. El compuesto del ejemplo 37-2 es el enantiómero II ( $R_t = 12,67$  min); p.f. = 218°C, que en estas condiciones se eluye más lentamente.

Ejemplo 38

6-ciclopentilmetil-1-(4-metilpiridin-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

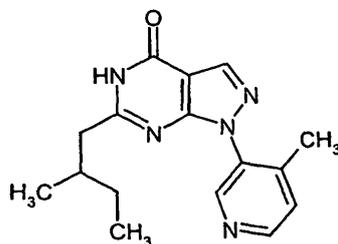


15

20 De modo similar a la síntesis del ejemplo 1, a partir de 0,1 g (0,45 mmoles) de la 5-amino-1-(4-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (ejemplo 35A), 0,353 g (2,26 mmoles) del ciclopentilacetato de etilo y 0,09 g (2,26 mmoles) de hidruro sódico del 60 % se obtienen 102 mg (73% del rendimiento teórico) del producto deseado en forma de sólido incoloro; p.f. = 206°C EM (ESI pos.): m/z = 310 (M+H)<sup>+</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ = 1,1-1,8 (m, 8H), 2,2 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,6 (d, 2H), 7,5 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,6 (m, 2H), 12,3 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 39

6-(2-metilbutil)-1-(4-metilpiridin-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (racemato)



25 De modo similar a la síntesis del ejemplo 1, a partir de 0,2 g (0,92 mmoles) de la 5-amino-1-(4-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (ejemplo 35A), 0,677 g (4,6 mmoles) del 3-metilvalerianato de etilo y 0,184 g (4,6 mmoles) de hidruro sódico del 60 % se obtienen 186 mg (68% del rendimiento teórico) del producto deseado en forma de sólido incoloro; p.f. = 149°C EM (ESI pos.): m/z = 298 (M+H)<sup>+</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ = 0,8 (m, 6H), 1,1-1,4 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 2,4 (dd, 1H), 2,6 (dd, 1H), 7,5 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,6 (m, 2H), 12,25 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 39-1

30 6-(2-metilbutil)-1-(4-metilpiridin-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (enantiómero I)

- 5 Se separa el racemato del ejemplo 39 (160 mg) por HPLC en una fase estacionaria quiral [basada en el selector quiral poli(N-metacriloil-L-leucina-L-mentilamida); en cuanto a la obtención y el uso, véase la EP-A-379 917; columna de 380 mm x 75 mm, caudal: 100 ml/min, temperatura: 24°C, eluyente: iso-hexano / acetato de etilo = 30:70] en sus enantiómeros. El compuesto del ejemplo 39-1 es el enantiómero I, que en estas condiciones se eluye en primer lugar; p.f. = 149°C;  $R_t$  = 7,25 min [selector quiral poli(N-metacriloil-L-leucina-L-mentilamida), columna: 250 mm x 4,6 mm; caudal: 1 ml/min; temperatura: 24°C; eluyente: acetato de etilo].

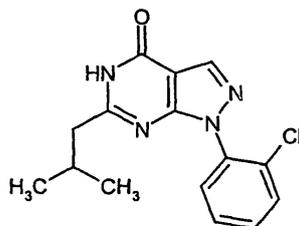
#### Ejemplo 39-2

6-(2-metilbutil)-1-(4-metilpiridin-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (enantiómero II)

- 10 Se separa el racemato del ejemplo 39 (160 mg) por HPLC en una fase estacionaria quiral [basada en el selector quiral poli(N-metacriloil-L-leucina-L-mentilamida); en cuanto a la obtención y el uso, véase la EP-A-379 917; columna de 380 mm x 75 mm, caudal: 100 ml/min, temperatura: 24°C, eluyente: iso-hexano / acetato de etilo = 30:70] en sus enantiómeros. El compuesto del ejemplo 39-2 es el enantiómero II, que en estas condiciones se eluye con mayor lentitud; p.f. = 148°C;  $R_t$  = 8,0 min [selector quiral poli(N-metacriloil-L-leucina-L-mentilamida), columna: 250 mm x 4,6 mm; caudal: 1 ml/min; temperatura: 24°C; eluyente: acetato de etilo].

#### 15 Ejemplo 40

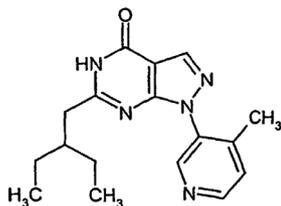
1-(2-clorofenil)-6-(2-metilpropil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



- 20 De modo similar a la síntesis del ejemplo 1, a partir de 0,1 g (0,42 mmoles) de la 5-amino-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (ejemplo 27A), 0,344 g (2,96 mmoles) del 3-metilbutirato de etilo y 0,059 g (1,48 mmoles) de hidruro sódico del 60 % se obtienen 57 mg (45% del rendimiento teórico) del producto deseado en forma de sólido incoloro; p.f. = 204°C EM (ESI pos.):  $m/z$  = 303 (M+H)<sup>+</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  = 0,9 (d, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,45 (d, 2H), 7,5-7,8 (m, 4H), 8,3 (s, 1H), 12,3 (s, 1H) ppm.

#### Ejemplo 41

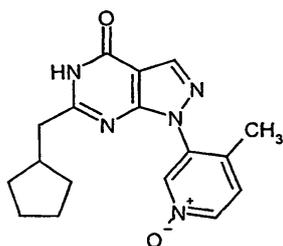
6-(2-etilbutil)-1-(4-metilpiridin-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



- 25 De modo similar a la síntesis del ejemplo 1, a partir de 0,08 g (0,37 mmoles) de la 5-amino-1-(4-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (ejemplo 35A), 0,303 g (1,84 mmoles) del 3-etilvalerianato de etilo y 0,074 g (1,84 mmoles) de hidruro sódico del 60 % se obtienen 56 mg (49% del rendimiento teórico) del producto deseado en forma de sólido incoloro; p.f. = 143°C EM (ESI pos.):  $m/z$  = 312 (M+H)<sup>+</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  = 0,8 (t, 6H), 1,3 (m, 4H), 1,8 (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (d, 2H), 7,5 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,6 (m, 2H), 12,3 (s, 1H) ppm.

#### Ejemplo 42

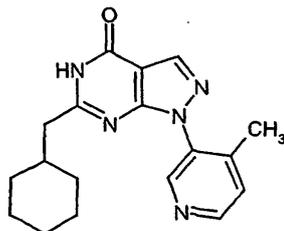
6-ciclopentilmetil-1-(4-metil-1-oxidopiridin-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



A una solución de 40 mg (0,13 mmoles) de la 6-ciclopentilmetil-1-(4-metilpiridin-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (ejemplo 38) en 2 ml de diclorometano se le añaden a temperatura ambiente 48 mg (pureza: 70%, 0,195 mmoles) del ácido meta-cloroperbenzoico y se agita durante una noche. Después se agita a 40°C durante 1,5 h hasta que haya finalizado la reacción, según indica el análisis de la mezcla reaccionante (CCF). Para la separación se añade una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrae la mezcla tres veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran. Se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa. Se obtienen 32 mg (76% del rendimiento teórico) del producto deseado en forma de sólido incoloro. EM (ESI pos.):  $m/z = 310$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta = 1,1-1,8$  (m, 8H), 2,2 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,6 (d, 2H), 7,5 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,6 (m, 2H), 12,3 (s, 1H) ppm.

#### Ejemplo 43

6-ciclohexilmetil-1-(4-metilpiridin-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



De modo similar a la síntesis del ejemplo 1, a partir de 0,08 g (0,37 mmoles) de la 5-amino-1-(4-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (ejemplo 35A), 0,32 g (1,84 mmoles) del ciclohexilacetato de etilo y 0,074 g (1,84 mmoles) de hidruro sódico del 60 % se obtienen 68 mg (73% del rendimiento teórico) del producto deseado en forma de sólido incoloro; p.f. = 206°C EM (ESI pos.):  $m/z = 324$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>; RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta = 0,8-1,3$  (m, 6H), 1,5-1,9 (m, 5H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (d, 2H), 7,5 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,6 (m, 2H), 12,25 (s, 1H) ppm.

Los compuestos de la invención pueden incorporarse del modo siguiente a las formulaciones farmacéuticas.

#### 20 Tableta

##### Composición

100 mg del compuesto de la invención, 50 mg de lactosa (monohidratada), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato magnésico. Peso de la tableta: 212 mg, diámetro: 8 mm, radio de curvatura: 12 mm.

#### 25 Fabricación

Se granula con agua una mezcla del compuesto de la invención, lactosa y almidón con una solución del 5 % (p/p) de la PVP. Después del secado se mezcla el granulado durante 5 minutos con el estearato magnésico. Se prensa la mezcla en la prensa utilizada habitualmente para las tabletas (formato de la tableta: ver antes). Como valor orientativo, para el prensado se aplica una fuerza de 15 kN.

#### 30 Suspensión de administración oral

##### Composición

1000 mg del compuesto de la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel<sup>®</sup> (goma xantano de la empresa FMC, Pennsylvania, EE.UU.) y 99 g de agua. Una dosis individual de 100 mg del compuesto de la invención equivale a 10 ml de suspensión oral.

Fabricación

- 5 Se suspende el Rhodigel en etanol, se incorpora a la suspensión el compuesto de la invención. Con agitación se efectúa la adición del agua. Hasta finalizar el hinchamiento del Rhodigel se agita durante aprox. 6 h.

Solución para la administración oral

Composición

- 10 500 mg del compuesto de la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una dosis individual de 100 mg del compuesto de la invención equivale a 20 g de solución oral.

Fabricación

Se suspende con agitación el compuesto de la invención en una mezcla de polietilenglicol y polisorbato. Se continúa la agitación hasta la disolución completa del compuesto de la invención.

Solución i.v.

- 15 Se disuelve el compuesto de la invención en una concentración inferior a la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente compatible (p.ej. solución salina isotónica, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). Se filtra la solución en condiciones estériles y se envasa en viales inyectables estériles y exentos de pirógenos.

Solución para la inyección intravenosa

- 20 Composición

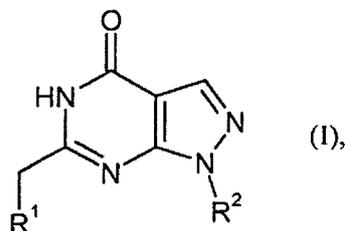
1 mg del compuesto de la invención, 15 g de polietilenglicol 400 y 250 g de agua para inyectables.

Fabricación

- 25 Se disuelve con agitación el compuesto de la invención junto con el polietilenglicol 400 en agua. Se filtra la solución en condiciones estériles (diámetro de poro: 0,22 µm) y se envasa en condiciones asépticas en frascos de infusión esterilizados térmicamente. Se cierran los frascos con tapones de infusión y chapas rebordeadas.

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de la fórmula

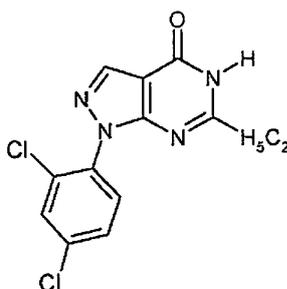


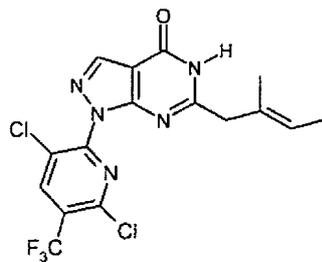
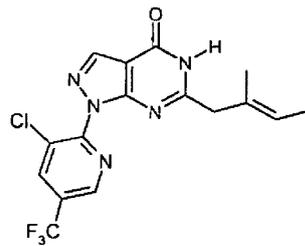
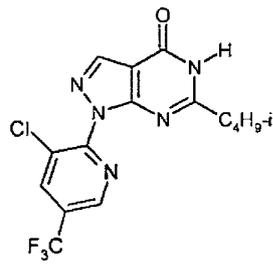
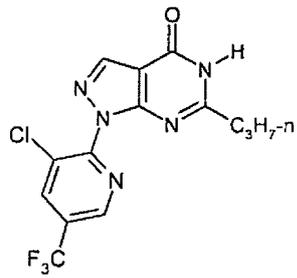
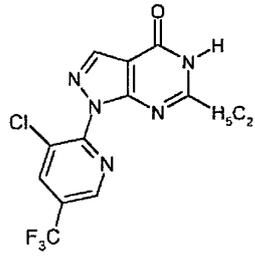
en la que:

- 5 R<sup>1</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido por oxo y dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> están eventualmente sustituidos hasta 3 veces por restos elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo, ciano, amino, nitro, hidroxilo, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, trifluormetilo, trifluormetoxi, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-amino-carbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilcarbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilamino, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aрил-aminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilcarbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilamino, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por restos elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxilo, ciano, halógeno, trifluormetilo, trifluormetoxi, hidroxicarbonilo y un grupo de la fórmula -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> con independencia entre sí significan hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o bien R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclijo de 5 a 8 eslabones,
- 20 R<sup>2</sup> significa fenilo o heteroarilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por 1 - 3 restos y heteroarilo por 1 - 3 restos elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, amino, nitro, hidroxilo, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-amino-carbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilcarbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilamino, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilcarbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilamino, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por restos elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxilo, ciano, halógeno, trifluormetilo, trifluormetoxi, hidroxicarbonilo y un grupo de la fórmula NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados definidos previamente,
- 30

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales;

están excluidos los compuestos siguientes:





## 2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que

- 5  $R^1$  significa alquilo  $C_1-C_8$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ , que están eventualmente sustituidos hasta 3 veces por restos elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , hidroxycarbonilo, ciano, amino, nitro, hidroxilo, alquilamino  $C_1-C_6$ , halógeno, (aril  $C_6-C_{10}$ )-carbonilamino, (alquil  $C_1-C_6$ )-carbonilamino, (alquil  $C_1-C_6$ )-aminocarbonilo, (alcoxi  $C_1-C_6$ )-carbonilo, (aril  $C_6-C_{10}$ )-aminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilcarbonilamino, (alquil  $C_1-C_6$ )-sulfonilamino, alquilsulfonilo  $C_1-C_6$ , (alquil  $C_1-C_6$ )-tio, dichos alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , alquilamino  $C_1-C_6$ , (aril  $C_6-C_{10}$ )-carbonilamino, (alquil  $C_1-C_6$ )-carbonilamino, (alquil  $C_1-C_6$ )-aminocarbonilo, (alcoxi  $C_1-C_6$ )-carbonilo, (aril  $C_6-C_{10}$ )-aminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilcarbonilamino, (alquil  $C_1-C_6$ )-sulfonilamino, alquilsulfonilo  $C_1-C_6$  y alquiltio  $C_1-C_6$  están opcionalmente sustituidos por un resto elegido entre el grupo formado por: hidroxilo, ciano, halógeno, hidroxilo-carbonilo y un resto de la fórmula  $NR^3R^4$ , dichos  $R^3$  y  $R^4$  con independencia entre sí significan hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$  o bien  $R^3$  y  $R^4$  junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 8 eslabones,
- 10  $R^2$  significa fenilo o heteroarilo, dichos fenilo puede estar opcionalmente sustituido por 1 - 3 restos y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por 1 - 3 restos elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por: alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , hidroxycarbonilo, ciano, trifluorometilo, amino, nitro, hidroxilo, alquilamino  $C_1-C_6$ , halógeno, (aril  $C_6-C_{10}$ )-carbonilamino, (alquil  $C_1-C_6$ )-carbonilamino, (alquil  $C_1-C_6$ )-aminocarbonilo, (alcoxi  $C_1-C_6$ )-carbonilo, (aril  $C_6-C_{10}$ )-aminocarbonilo, heteroaril-aminocarbonilo, heteroarilcarbonilamino, (alquil  $C_1-C_6$ )-sulfonilamino, (alquil  $C_1-C_6$ )-sulfonilo, alquiltio  $C_1-C_6$ , dichos alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , alquilamino  $C_1-C_6$ , (aril  $C_6-C_{10}$ )-carbonilamino, (alquil  $C_1-C_6$ )-carbonilamino, (alquil  $C_1-C_6$ )-aminocarbonilo, (alcoxi  $C_1-C_6$ )-carbonilo, (aril  $C_6-C_{10}$ )-aminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilcarbonilamino, (alquil  $C_1-C_6$ )-sulfonilamino, alquilsulfonilo  $C_1-C_6$  y alquiltio  $C_1-C_6$  están opcionalmente sustituidos por un resto elegido entre el grupo formado por: hidroxilo, ciano, halógeno, hidroxilo-carbonilo y un resto de la fórmula  $-NR^3R^4$ , en la que  $R^3$  y  $R^4$  tienen los significados definidos previamente,
- 15 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

## 3. Compuestos según las reivindicaciones 1 y 2, en los que

- 30  $R^1$  significa alquilo  $C_1-C_5$  o cicloalquilo  $C_3-C_6$ , que están eventualmente sustituidos hasta 3 veces por restos elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , trifluorometilo, hidroxycarbonilo, ciano, amino, hidroxilo, alquilamino  $C_1-C_4$ , flúor, cloro, bromo, (aril  $C_6-C_{10}$ )-carbonilamino, (alquil  $C_1-C_4$ )-carbonilamino, (alquil  $C_1-C_4$ )-aminocarbonilo, (alcoxi  $C_1-C_4$ )-carbonilo, (aril  $C_6-C_{10}$ )-aminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilcarbonilamino, (alquil  $C_1-C_4$ )-sulfonilamino, alquilsulfonilo  $C_1-C_4$ , alquiltio  $C_1-C_4$ ,
- 35 dichos alquilo  $C_1-C_4$  y alcoxi  $C_1-C_4$  están opcionalmente sustituidos por un resto elegido entre el grupo formado por: hidroxilo, ciano, flúor, cloro, bromo, hidroxycarbonilo y un resto de la fórmula  $NR^3R^4$ , en la que  $R^3$  y  $R^4$  con independencia entre sí significan hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$  o bien  $R^3$  y  $R^4$  junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 ó 6 eslabones,
- 40  $R^2$  significa fenilo, pirimidilo, N-oxidopiridilo o piridilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por 1 - 3 restos y pirimidilo, N-oxidopiridilo y piridilo están opcionalmente sustituido por 1 - 3 restos elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por: alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , hidroxilo-carbonilo, ciano, trifluorometilo, amino, hidroxilo, alquilamino  $C_1-C_4$ , flúor, cloro, bromo, (aril  $C_6-C_{10}$ )-carbonilamino, (alquil  $C_1-C_4$ )-carbonilamino, (alquil  $C_1-C_4$ )-aminocarbonilo, (alcoxi  $C_1-C_4$ )-carbonilo, (aril  $C_6-C_{10}$ )-aminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroaril-carbonilamino, (alquil  $C_1-C_4$ )-sulfonilamino, alquilsulfonilo  $C_1-C_4$ , alquiltio  $C_1-C_4$ ,
- 45 dichos alquilo  $C_1-C_4$  y alcoxi  $C_1-C_4$  están opcionalmente sustituidos por un resto elegido entre el grupo formado por: hidroxilo, ciano, flúor, cloro, bromo, hidroxycarbonilo y un resto de la fórmula  $NR^3R^4$ , en la que  $R^3$  y  $R^4$  tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

## 50 4. Compuestos según las reivindicaciones de 1 a 3, en los que:

$R^1$  tiene los significados definidos en las reivindicaciones de 1 a 3 y

$R^2$  significa fenilo, N-oxidopiridilo o piridilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por 1-3 restos y dichos piridilo y N-oxidopiridilo están opcionalmente sustituidos por 1-3 restos elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por: metilo, etilo, 2-propilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, flúor y cloro,

55 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

## 5. Compuestos según las reivindicaciones de 1 a 4, en los que:

R<sup>1</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, que están eventualmente sustituidos hasta 3 veces por restos elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor, trifluorometilo, hidroxilo, fenilcarbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminocarbonilo o fenilaminocarbonilo y

5 R<sup>2</sup> significa fenilo, N-oxidopiridilo o piridilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por 1-3 restos y dichos piridilo y N-oxidopiridilo están opcionalmente sustituidos por 1-3 restos elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por: metilo, etilo, 2-propilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, flúor y cloro,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

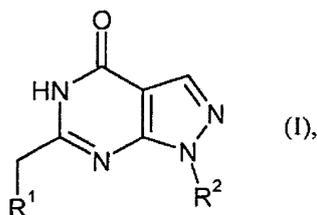
6. Compuestos según las reivindicaciones de 1 a 5, en los que:

10 R<sup>1</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, que están eventualmente sustituidos hasta 3 veces por restos elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor, trifluorometilo, hidroxilo, fenilcarbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminocarbonilo o fenilaminocarbonilo y

R<sup>2</sup> significa fenilo, N-oxidopiridilo o piridilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por un resto y dichos piridilo y N-oxidopiridilo están opcionalmente sustituidos por un resto elegido en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por: metilo, etilo, 2-propilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, flúor y cloro,

15 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

7. Compuestos de la fórmula



en la que:

20 R<sup>1</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido por oxo y dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> están eventualmente sustituidos hasta 3 veces por restos elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxycarbonilo, ciano, amino, nitro, hidroxilo, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-amino-carbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilcarbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilamino, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aрил-aminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilcarbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilamino, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por restos elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxilo, ciano, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxycarbonilo y un grupo de la fórmula -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>,

en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> con independencia entre sí significan hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o bien R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 8 eslabones,

35 R<sup>2</sup> significa fenilo o heteroarilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por 1 - 3 restos y heteroarilo por 1 - 3 restos elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxycarbonilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, nitro, hidroxilo, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-amino-carbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilcarbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilamino, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilcarbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilamino, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por restos elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxilo, ciano, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxycarbonilo y un grupo de la fórmula NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>,

45 en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados definidos previamente,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales,

para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades de las personas.

8. Compuestos según la reivindicación 7, en los que:

R<sup>1</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, que están eventualmente sustituidos hasta 3 veces por restos elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxycarbonilo, ciano, amino, nitro, hidroxilo, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilcarbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilamino, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-tio,

dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilcarbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilamino, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos por un resto elegido entre el grupo formado por: hidroxilo, ciano, halógeno, hidroxilo-carbonilo y un resto de la fórmula NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>,

dichos R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> con independencia entre sí significan hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o bien R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 8 eslabones,

R<sup>2</sup> significa fenilo o heteroarilo, dichos fenilo puede estar opcionalmente sustituido por 1 - 3 restos y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por 1 - 3 restos elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxycarbonilo, ciano, trifluorometilo, amino, nitro, hidroxilo, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilcarbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilamino, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilcarbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilamino, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están opcionalmente sustituidos por un resto elegido entre el grupo formado por: hidroxilo, ciano, halógeno, hidroxilo-carbonilo y un resto de la fórmula -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados definidos previamente,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales,

para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades de las personas.

9. Compuestos según las reivindicaciones 7 ú 8, en los que:

R<sup>1</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, que están eventualmente sustituidos hasta 3 veces por restos elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometilo, hidroxycarbonilo, ciano, amino, hidroxilo, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor, cloro, bromo, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminocarbonilo, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroarilcarbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilamino, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> están opcionalmente sustituidos por un resto elegido entre el grupo formado por: hidroxilo, ciano, flúor, cloro, bromo, hidroxycarbonilo y un resto de la fórmula NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> con independencia entre sí significan hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o bien R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 ó 6 eslabones,

R<sup>2</sup> significa fenilo, pirimidilo, N-oxidopiridilo o piridilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por 1 - 3 restos y pirimidilo, N-oxidopiridilo y piridilo están opcionalmente sustituido por 1 - 3 restos elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo-carbonilo, ciano, trifluorometilo, amino, hidroxilo, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor, cloro, bromo, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminocarbonilo, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heteroaril-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilamino, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> están opcionalmente sustituidos por un resto elegido entre el grupo formado por: hidroxilo, ciano, flúor, cloro, bromo, hidroxycarbonilo y un resto de la fórmula NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados definidos en la reivindicación 7,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales,

para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades de las personas.

10. Compuestos según las reivindicaciones de 7 a 9, en los que:

R<sup>1</sup> tiene los significados definidos en las reivindicaciones de 7 a 9 y

R<sup>2</sup> significa fenilo, N-oxidopiridilo o piridilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por 1-3 restos y dichos piridilo y N-oxidopiridilo están opcionalmente sustituidos por 1-3 restos elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por: metilo, etilo, 2-propilo, trifluormetilo, metoxi, etoxi, flúor y cloro,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales,

5 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades de las personas.

11. Compuestos según las reivindicaciones de 7 a 10, en los que:

R<sup>1</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, que están eventualmente sustituidos hasta 3 veces por restos elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor, trifluormetilo, hidroxilo, fenilcarbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminocarbonilo o fenilaminocarbonilo y

10 R<sup>2</sup> significa fenilo, N-oxidopiridilo o piridilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por 1-3 restos y dichos piridilo y N-oxidopiridilo están opcionalmente sustituidos por 1-3 restos elegidos en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por: metilo, etilo, 2-propilo, trifluormetilo, metoxi, etoxi, flúor y cloro,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales,

para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades de las personas.

15 12. Compuestos según las reivindicaciones de 7 a 11, en los que:

R<sup>1</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, que están eventualmente sustituidos hasta 3 veces por restos elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor, trifluormetilo, hidroxilo, fenilcarbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminocarbonilo o fenilaminocarbonilo y

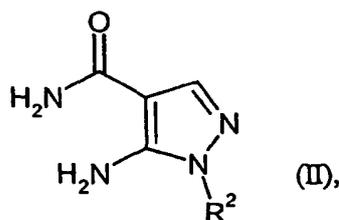
20 R<sup>2</sup> significa fenilo, N-oxidopiridilo o piridilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por un resto y dichos piridilo y N-oxidopiridilo están opcionalmente sustituidos por un resto elegido en cada caso con independencia entre sí entre el grupo formado por: metilo, etilo, 2-propilo, trifluormetilo, metoxi, etoxi, flúor y cloro,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales,

para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades de las personas.

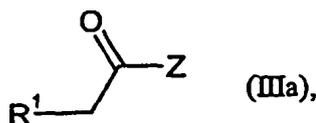
13. Procedimiento para la obtención de compuestos según la reivindicación 7, caracterizado porque

25 [A] se convierten los compuestos de la fórmula



en la que

R<sup>2</sup> tiene los significados definidos en la reivindicación 7, por reacción con un compuesto de la fórmula



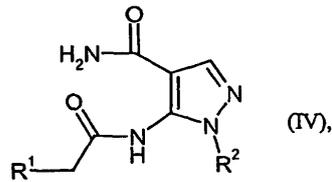
30

en la que

R<sup>1</sup> tiene los significados definidos en la reivindicación 7 y

Z significa cloro o bromo,

en un disolvente inerte y en presencia de una base, en compuestos de la fórmula

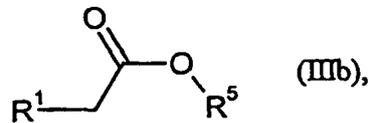


en la que

5 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados definidos en la reivindicación 7, y después se ciclan en un disolvente inerte en presencia de una base para formar los compuestos de la fórmula (I),

o bien

[B] se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula (II) con ciclación directa para formar los compuestos (I) con un compuesto de la fórmula

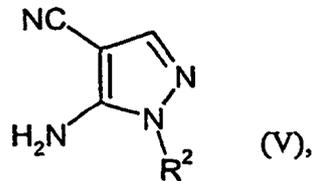


10 en la que

R<sup>1</sup> tiene los significados definidos en la reivindicación 7 y R<sup>5</sup> significa metilo o etilo, en un disolvente inerte y en presencia de una base,

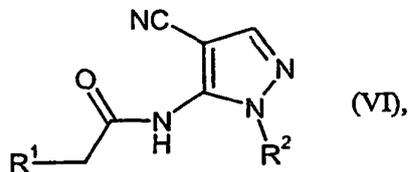
15 o bien

[C] en primer lugar se convierten los compuestos de la fórmula



en la que

20 R<sup>2</sup> tiene los significados definidos en la reivindicación 7, por reacción con un compuesto de la fórmula (IIIa) en un disolvente inerte y en presencia de una base, en los compuestos de la fórmula



25 en la que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados definidos en la reivindicación 7, y se ciclan estos en un segundo paso en un disolvente inerte y en presencia de una base y de un oxidante para formar el compuesto (I),

30 y se convierten los compuestos resultantes de la fórmula (I) eventualmente con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

14. Medicamentos que contienen por lo menos uno de los compuestos según una de las reivindicaciones de 7 a 12 y por lo menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente compatible, esencialmente no tóxico, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en las personas.
- 5 15. Uso de compuestos según una de las reivindicaciones de 7 a 12 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades en las personas.
16. Uso de compuestos según una de las reivindicaciones de 7 a 12 para la fabricación de un medicamento destinado a la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos de la percepción, de la capacidad de concentración, de la capacidad de aprendizaje y/o de memoria.
17. Uso según la reivindicación 16, en el que el trastorno es una secuela de la enfermedad de Alzheimer.
- 10 18. Uso de los compuestos según una de las reivindicaciones de 7 a 12 para la fabricación de un medicamento destinado a la mejora de la percepción, de la capacidad de concentración, de la capacidad de aprendizaje y/o de memoria.
19. Uso de los compuestos según una de las reivindicaciones de 7 a 12 para la fabricación de un medicamento destinado a la inhibición de la PDE9A.