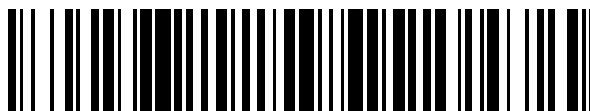


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 420 860**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2010 E 10701921 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2013 EP 2389382**

54 Título: **Compuestos amino-heterocíclicos usados como inhibidores de la PDE9**

30 Prioridad:

26.01.2009 US 206092 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

27.08.2013

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**CLAFFEY, MICHELLE MARIE;
HELAL, CHRISTOPHER JOHN y
VERHOEST, PATRICK ROBERT**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 420 860 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

Compuestos amino-heterocíclicos usados como inhibidores de la PDE9

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una serie de compuestos nuevos que son inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa de tipo 9 ("PDE9"). Más particularmente, la invención se refiere a compuestos pirazolo[3,4-d]pirimidinona para uso en el tratamiento y prevención de enfermedades neurodegenerativas y otras enfermedades y trastornos influidos por la modulación de la PDE9.

Antecedentes de la invención

- 10 Los nucleótidos cíclicos guanosina monofosfato cíclico (GMPc) y adenosina monofosfato cíclico (AMPc) son segundos mensajeros importantes y, por tanto, son centrales para el control y regulación de una multitud de acontecimientos celulares, tanto fisiológicos como patofisiológicos, en una amplia diversidad de órganos.

- 15 El GMP cíclico se forma a partir de GTP mediante la reacción catalítica de guanilil ciclase (GC), que se activa mediante óxido nítrico (NO). A su vez, el GMP cíclico activa proteína quinasas dependientes de GMPc (GKc), que median la señalización local y global. Una diversidad de procesos fisiológicos en los sistemas cardiovascular, nervioso e inmune están controlados por la ruta de NO/GMPc, incluyendo la conductancia de canal iónico, glucogenólisis, apoptosis celular y relajación de músculo liso. En los vasos sanguíneos, la relajación de los músculos lisos vasculares conduce a la vasodilatación y flujo sanguíneo aumentado.

- 20 La familia de enzimas fosfodiesterasa (PDE) hidroliza GMPc y AMPc. La enzima PDE9 se ha identificado como un miembro novedoso de la familia de enzimas PDE que hidroliza selectivamente GMPc por encima de AMPc. Véase Fisher y col., *J. Biol. Chem.*, 273(25), 15559-15564 (1998). Se ha observado que la PDE9 está presente en una diversidad de tejidos humanos, concretamente en los testículos, cerebro, intestino delgado, músculo esquelético, corazón, pulmones, timo y bazo, así como en células de músculo liso dentro de la vasculatura humana de una diversidad de tejidos.

- 25 Estudios recientes han implicado directamente a la disfunción de la señalización de NO/GMPc/GKc en la enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, la perturbación de la Potenciación a Largo Plazo (LTP), un equivalente fisiológico del aprendizaje y la memoria, mediante péptido β -amiloide ha demostrado producirse como resultado de un mal funcionamiento de la señalización de NO/GMPc. Puzzo y col., *J. Neurosci.*, 25(29): 6887-6897 (2005). Además, en ratas que muestran déficits en tareas de memoria debido al agotamiento en acetilcolinesterasa de prosencéfalo (la cual está asociada con enfermedad de Alzheimer), la administración de un mimético de óxido nítrico aumentaba la actividad de GC e invertía los déficits cognitivos en las tareas de memoria. Bennett y col., *Neuropsychopharmacology*, 32: 505-513 (2007). Por lo tanto, se cree que los agentes terapéuticos capaces de mejorar la cascada de señalización de GC/NO/GMPc/GKc pueden ser útiles como un nuevo enfoque para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer y otros trastornos neurodegenerativos.

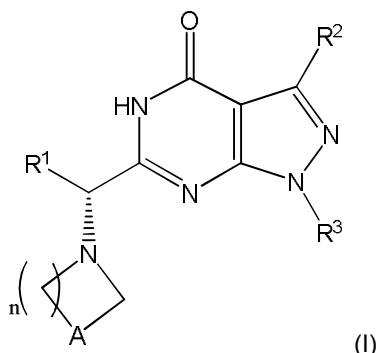
- 35 Mediante la reducción o prevención de la hidrólisis de GMPc mediante PDE9, los inhibidores de PDE9 elevan el nivel intracelular de GMPc, mejorando o prolongando de ese modo sus efectos. Se ha observado que un aumento en la concentración de GMPc en ratas conduce a mejoras en el aprendizaje y la memoria en ensayos de reconocimiento social y de objetos. Véase, por ejemplo, Boess y col., *Neuropharmacology*, 47: 1081-1092 (2004). La inhibición de PDE9 ha demostrado que aumenta el LTP. Hendrix, *BMC Pharmacol.*, 5(Sup 1): 55 (2005).

- 40 Las pirazolopirimidinonas 1,6-disustituidas, las pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-onas y las pirazolo[3,4-d]pirimidin-7-onas se divulgan como inhibidores de la PDE9 en los documentos WO 2009/121919, 2008/139293 y WO 03/037432 respectivamente. Por último, la 1,5-dihidro-1-metil-6-(1-piperidinilmetil)-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona se conoce por Zhumal Orgnichnoi Ta farmatesevtichnoi Khimii, Zofkam, vol. 4, n° 4, 2006, páginas 57-61.

Por consiguiente, existe una necesidad de inhibidores de PDE9 que sean eficaces para tratar afecciones que se puedan regular o normalizar mediante la inhibición de PDE9.

Sumario de la invención

La presente invención está dirigida a compuestos de Fórmula (I),



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R¹, R², R³, A y n son como se definen en el presente

documento.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, y que además comprende opcionalmente un segundo agente farmacéutico.

- 5 La presente invención se refiere además a la inhibición de la PDE9 en un mamífero mediante el uso de a) un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o b) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención se refiere además a un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa.

- 10 La presente invención se refiere además a un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la estimulación de la neurorestauración en un mamífero.

La presente invención se refiere además a un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la estimulación de la recuperación funcional en un mamífero que padece una lesión en el cerebro.

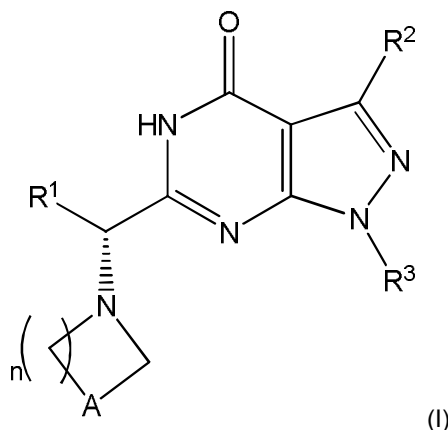
- 15 La presente invención se refiere además a un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la mejora los déficits cognitivos y en el tratamiento del deterioro cognitivo en un mamífero.

La presente invención se refiere además a un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la potenciación de la cognición en un mamífero.

- 20 Con lo anterior y otras ventajas y características de la invención que serán evidentes en lo sucesivo, la naturaleza de la invención puede entenderse de forma más clara remitiéndose a la siguiente descripción detallada de la invención y las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de la invención

La presente invención comprende nuevos inhibidores selectivos de la PDE9 de Fórmula (I),



- 25 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

- 30 R^1 se selecciona entre el grupo constituido por (i) hidrógeno, (ii) alquilo (C_1-C_4), (iii) alqueno (C_2-C_4), (iv) alquino (C_2-C_4), (v) alcoxi (C_1-C_4), (vi) haloalquilo (C_1-C_4), (vii) cicloalquilo (C_3-C_6), opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), halo, haloalquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), ciano, carboxi y carbamoilo, (viii) heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), halo, haloalquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), ciano, carboxi y carbamoilo, (ix) arilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), halo, haloalquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), ciano, carboxi y carbamoilo y (x) heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), halo, haloalquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), ciano, carboxi y carbamoilo;

- 35 R^2 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), ciano y cicloalquilo (C_3-C_6);

- 40 R^3 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), halo y haloalquilo (C_1-C_4);

n es 1 o 2;

A es $-CR^4R^5-$ o $-CHR^a-CHR^b-$;

R^4 se selecciona entre el grupo constituido por (i) hidrógeno, (ii) alquilo (C_1-C_7), (iii) cicloalquilo (C_3-C_8), (iv) heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, (v) arilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), halo, haloalquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), ciano, carboxi y carbamoilo, (vi) heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), halo, haloalquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), ciano, carboxi y carbamoilo y (vii) LR^6 , en la que:

L se selecciona entre el grupo constituido por $-CH_2-$, $-NR^7-$ y $-O-$;

R^6 es arilo, heteroarilo, alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros o alcoxi (C_1-C_8), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), halo, haloalquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), ciano, carboxi y carbamoilo; y

R^7 es hidrógeno, metilo o etilo;

R^5 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), halógeno y alquilo (C_1-C_6); o R^4 y R^5 , junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo que incorpora opcionalmente un grupo oxo y está opcionalmente sustituido con alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), halo, alcoxi (C_1-C_8) o haloalquilo (C_1-C_3);

R^a es alcoxi (C_1-C_4) o $R^8-O-C(O)-$, donde R^8 es alquilo (C_1-C_4); y

R^b es arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, opcionalmente sustituidos con halo, alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), alcoxi (C_1-C_8) o haloalquilo (C_1-C_3); o R^a y R^b , junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo que incorpora opcionalmente un grupo oxo y está opcionalmente sustituido con alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), halo, alcoxi (C_1-C_8) o haloalquilo (C_1-C_3).

En una realización de los compuestos de fórmula I, R^1 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), haloalquilo (C_1-C_4), heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, R^2 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), ciano y ciclopropilo.

En otra realización, R^4 se selecciona entre el grupo constituido por (i) hidrógeno, (ii) arilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), halo, haloalquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), ciano, carboxi y carbamoilo, (iii) heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), halo, haloalquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), ciano, carboxi y carbamoilo y (iv) LR^6 , donde L se selecciona entre el grupo constituido por $-CH_2-$, $-NR^7-$ y $-O-$; y R^6 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), halo, haloalquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), ciano, carboxi y carbamoilo.

En otra realización, R^4 es como se ha descrito anteriormente, y R^5 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), halo y alquilo (C_1-C_6); o R^4 y R^5 , junto con el carbono al que están unidos, forman una cetona cíclica.

En otra realización, R^a es como se ha descrito anteriormente, y R^b es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C_1-C_3) o haloalquilo (C_1-C_3); o R^a y R^b , junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo que incorpora opcionalmente un grupo oxo y está opcionalmente sustituido con alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), halo, alcoxi (C_1-C_8) o haloalquilo (C_1-C_3).

Otra realización de los compuestos de fórmula I incluye los compuestos en los que R^1 es alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) o fenilo; R^2 es hidrógeno; R^3 se selecciona entre el grupo constituido por isopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidrofuranoilo y tetrahidropiraniilo; A es $-CR^4R^5-$; y L es $-CH_2-$ o $-O-$.

En otras realizaciones específicas, la invención también se refiere a los compuestos que se describen como los Ejemplos 1-175 en la sección de Ejemplos de la solicitud objeto y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos de la invención muestran actividad farmacológica, incluyendo la inhibición selectiva de PDE9, que los hace adecuados para el tratamiento, prevención y/o control de afecciones que pueden regularse o normalizarse mediante la inhibición de PDE9.

Los compuestos e intermedios de la presente invención pueden nombrarse de acuerdo con los sistemas de nomenclatura de la IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada) o el CAS (Servicio de Resúmenes Químicos, Columbus, OH).

Definiciones

Ciertos términos usados en el presente documento se definen de forma general como se indica a continuación:

El contenido de átomos de carbono de los diversos restos que contienen hidrocarburo en el presente documento

puede indicarse por un sufijo que designa el número mínimo y máximo de átomos de carbono en el resto. Por lo tanto, por ejemplo, alquilo (C_1-C_6) se refiere a un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono inclusive.

El término "alcoxi" se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente lineal o ramificado enlazado a un átomo de oxígeno que está unido a una estructura núcleo. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, pentoxi y similares.

El término "alquilo" significa un radical hidrocarburo alifático monovalente saturado lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo y similares.

El término "alqueno" significa un radical hidrocarburo alifático parcialmente insaturado lineal o ramificado que tiene uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo (también conocido como "vinilo"), alilo, 1-propenilo, isopropenilo, *n*-butenilo, *n*-pentenilo y similares. El término "alqueno" incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans" o como alternativa, orientaciones "Z" y "E".

El término "alquino" significa un radical hidrocarburo alifático parcialmente insaturado lineal o ramificado que tiene uno o más triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquino incluyen 1-propinilo, 2-propinilo (también conocido como "propargilo"), 1-butenilo, 2-butenilo, 1-pentinilo y similares.

El término "arilo" indica un sistema de anillo aromático monocíclico o policíclico, por ejemplo, antraceno, bencilo, fluoreno, indenilo, naftilo, fenantreno, fenilo y similares. El término "arilo" también pretende incluir los derivados parcialmente hidrogenados de dichos sistemas de anillo, por ejemplo 1,2,3,4-tetrahidronaftilo.

El término "arilo" indica un radical arilo enlazado a un átomo de oxígeno que está unido a una estructura de núcleo, tal como benciloxi.

Los términos "carbamoilo" y "carbamil" indican un grupo amino ($-NR'R''$) enlazado a un grupo carbonilo ($C=O$) que está unido a una estructura de núcleo.

El término "cicloalquilo" indica un grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico saturado. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

Los términos "halógeno" y "halo" representan átomos y radicales de cloro, bromo, flúor y yodo.

El término "haloalquilo" se refiere a un sustituyente alquilo o cicloalquilo en el que al menos un radical hidrógeno está reemplazado por un radical halógeno. Cuando está reemplazado más de un hidrógeno por halógeno, los halógenos pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de radicales haloalquilo incluyen trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 4,4-difluorociclohexilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 1-bromoetilo y similares.

El término "haloalcoxi" se refiere a un radical alcoxi en el que al menos un radical hidrógeno está reemplazado por un radical halógeno. Cuando se reemplaza más de un hidrógeno por halógeno, los halógenos pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de radicales haloalcoxi incluyen difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, clorometoxi, bromometoxi y similares.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, incluye sistemas de anillo heterocíclico insaturados que contienen uno o más heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Si el grupo heteroarilo contiene más de un heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los radicales heteroarilo pueden estar unidos mediante un átomo de carbono o un heteroátomo. El término "heteroarilo" también pretende incluir los derivados parcialmente hidrogenados de dichos sistemas de anillo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen furanilo (también conocido como "furanilo"), imidazolinilo, imidazolilo (también conocido como "1,3-diazolilo"), indolilo, oxadiazolilo, oxazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, piranilo, pirazinilo (también conocido como "1,4-diazinilo"), pirazolilo (también conocido como "1,2-diazolilo"), pirazolinilo, pirazilo, piridazinilo (también conocido como "1,2-diazinilo"), piridilo (también conocido como piridinilo), pirimidinilo (también conocido como "1,3-diazinilo" y "pirimidilo"), pirrolilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiatriazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tienilo, tiofuranilo (también conocido como "tiofenilo"), tiopiranilo, triazinilo, triazolilo y similares.

El término "heteroarilo" también incluye radicales en los que 2 ó 3 anillos están condensados entre sí, donde al menos uno de dichos anillos contiene un heteroátomo como un átomo del anillo, incluyendo radicales en los que (a) un anillo heterocicloalquilo (o cetona heterocíclica) está condensado con un anillo arilo o heteroarilo, o (b) un anillo cicloalquilo (o cetona cíclica) está condensado con un anillo heteroarilo. Los ejemplos de heteroarilos con 2 anillos condensados incluyen benzodioxinilo, dihidrobenzodioxinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, benzoimidazolilo, benzotiadiazolilo, tetrahidrobenzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo (también conocido como "benzotiofenilo", "tionaftenilo" y "benzotiofuranilo"), benzoxazinilo, dihidrobenzoxazinilo, benzoxazolilo, cromanilo, isocromanilo, cromenilo, cinnolinilo (también conocido como "1,2-benzodiazinilo"), imidazopiridinilo (por ejemplo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo o imidazo[4,5-*c*]piridinilo), indazolilo, indolinilo, isoindolinilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, naftiridinilo, oxatiorrolilo, pteridinilo, ptalazinilo, purinilo (también conocido como "imidazo[4,5-*d*]pirimidinilo"), piranopirrolilo, pirazoloazepinilo, tetrahidropirazoloazepinilo (por ejemplo, tetrahidropirazolo[1,5-*a*]azepinilo), pirazolopiridinilo, tetrahidropirazolopiridinilo (por ejemplo, tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridinilo), pirazolopirimidinilo (por ejemplo, pirazolo[3,4-*d*]pirimidinilo), piridopirazinilo (por ejemplo, pirido[2,3-*b*]pirazinilo), piridopiridinilo, pirrolopirazolilo, dihidropirrolopirazolilo (por ejemplo, dihidropirrolo[1,2-*b*]pirazolilo), quinazolinilo (también conocido como "1,3-benzodiazinilo"), quinolinilo (también conocido como "1-benzazinilo"), isoquinolinilo (también conocido como "2-benzazinilo"), quinolizínilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, difenilnaftalenilo, tienofuranilo (por ejemplo, tieno[3,2-*b*]furanilo) y similares.

Los ejemplos de heteroarilos con 3 anillos condensados incluyen acridinilo, diazaantrilo, triazafenantreno, carbazolilo, carbolinilo, furocinnolinilo, perimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo,

fenoxazinilo, tiantrenilo, xantenilo y similares.

El término "heterocicloalquilo" representa un grupo cicloalquilo monocíclico o policíclico saturado en el que al menos uno de los átomos de carbono está reemplazado por un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno o azufre. Si el heterociclo contiene más de un heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los heterorradicales cicloalquilo pueden estar unidos mediante un átomo de carbono o un heteroátomo. Preferiblemente, el radical heterocicloalquilo tiene de 4 a 10 miembros. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen azetidino, dioxaciclohexilo, 1,3-dioxolano, imidazolidino, morfolino, piperazino, piperidino, pirazolidino, pirrolidino, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, tiazano y similares.

Un grupo cíclico puede unirse a otro grupo en más de una forma. Si no se especifica un orden de unión particular, entonces se incluyen todos los órdenes posibles. Por ejemplo, el término "piridilo" incluye 2-, 3- o 4-piridilo (2-, 3- o 4-piridinilo).

El término "mamífero" significa animales que incluyen, por ejemplo, perros, gatos, vacas, ovejas, cabras, caballos y seres humanos. Los mamíferos preferidos incluyen seres humanos.

El término "oxo" significa un grupo carbonilo (C=O) formado por la combinación de un átomo de carbono y un átomo de oxígeno.

El término "paciente" incluye tanto pacientes humanos como no humanos.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que el excipiente, vehículo, diluyente y/o sal designados es por lo general química y/o físicamente compatible con los otros ingredientes que comprenden la formulación y fisiológicamente compatible con el receptor de la misma.

El término "sales" se refiere a sales orgánicas e inorgánicas de un compuesto de Fórmula (I). Dichas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación final de un compuesto, o por separado haciendo reaccionar un compuesto, profármaco o estereoisómero de Fórmula (I) con un ácido o base orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal formada de esta manera. Las sales aniónicas representativas incluyen sales de bromuro, cloruro, yoduro, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, oxalato, besilato, palmitato, pamoato, malonato, estearato, laurato, malato, borato, benzoato, lactato, fosfato, hexafluorofosfato, benceno sulfonato, tosilato, formiato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftoato, naftalato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato y similares. Las sales catiónicas representativas incluyen sales de sodio, potasio, calcio y magnesio y similares. Véase generalmente, por ejemplo, Berge, y col., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977).

Una sal de un compuesto de Fórmula (I) puede prepararse fácilmente mezclando las soluciones de un compuesto de Fórmula (I) y el ácido o base deseada, según sea apropiado. La sal puede precipitar de la solución y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente.

El término "radical" indica un grupo de átomos que se comporta como un reactante en una reacción química, por ejemplo, un radical orgánico es un grupo de átomos que imparte propiedades características a un compuesto que lo contiene o que permanece inalterado durante una serie de reacciones o transformaciones.

La expresión "disolvente inerte a la reacción" o "disolvente inerte" se refiere a un disolvente, o mezcla de disolventes, que no interactúa con materiales de partida, reactivos, intermedios o productos de una manera que afecte de forma adversa a sus propiedades deseadas.

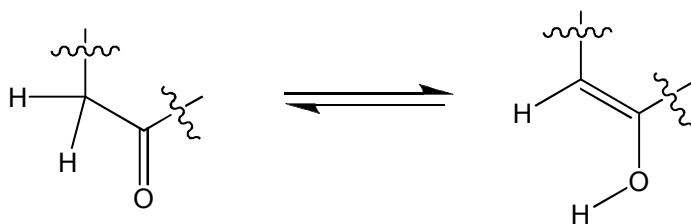
Las expresiones "tratar", "para tratar", "tratado" o "tratamiento", como se usan en el presente documento, incluyen usos o resultados preventivos (por ejemplo, profilácticos), paliativos o curativos.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existir en diferentes formas estereoisoméricas. Los expertos en la técnica apreciarán que, a menos que se indique otra cosa, todos los estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros y diastereoisómeros, y mezclas racémicas de los mismos) de los nuevos compuestos e intermedios que se describen, ilustran y/o analizan en el presente documento están dentro del alcance de la invención reivindicada. Además, a menos que se indique otra cosa, la presente invención incluye todos los isómeros geométricos y posicionales.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físico-químicas por procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, tal como por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Otros procedimientos incluyen resolución de mezclas racémicas usando sales quirales, así como cromatografía quiral.

Además, los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de Fórmula (I) pueden existir en forma cristalina como hidratos, en los que las moléculas de agua están incorporadas en la estructura cristalina de los mismos y como solvatos, en los que las moléculas de un disolvente están incorporadas en la misma. Todas estas formas hidrato y solvato se consideran parte de la presente invención.

Los profesionales apreciarán que ciertos compuestos de Fórmula (I) pueden existir como isómeros tautoméricos, es decir, que existe equilibrio entre dos isómeros que están en equilibrio rápido entre sí. Un ejemplo común de tautomería es tautomería ceto-enol, es decir,



El grado en el que un tautómero está presente sobre el otro depende de diversos factores, incluyendo el patrón de sustitución y el tipo de disolvente. Los expertos en la técnica conocerán otros ejemplos de acuerdo con la presente invención. A menos que se indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de Fórmula (I) se incluyen dentro del alcance de la invención.

La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos de Fórmula (I) que son idénticos a los mencionados en el presente documento, pero en los que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de Fórmula (I) incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que contienen los isótopos que se han mencionado anteriormente y/u otros isótopos de los otros átomos están dentro del alcance de la presente invención.

Ciertos compuestos marcados con isótopos de Fórmula (I), por ejemplo, aquellos en los que están incorporados isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritio, es decir, ^3H , y ^{14}C , se prefieren particularmente para su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas producidas por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos necesidades de dosificación, e incluso puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden prepararse generalmente realizando procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos que se muestran a continuación, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible.

La invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto y opcionalmente un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. En una realización preferida, la composición farmacéutica es de una cantidad eficaz en la inhibición de la enzima PDE9 en un mamífero. En otra realización preferida, el mamífero es un ser humano.

La presente invención incluye el uso de una combinación de un compuesto inhibidor de PDE9 como se proporciona en la Fórmula (I) y uno o más agentes adicionales farmacéuticamente activos. Si se administra una combinación de agentes activos, entonces pueden administrarse secuencial o simultáneamente, en formas farmacéuticas separadas o combinadas en una forma farmacéutica individual. Por consiguiente, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad de: (a) un primer agente que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto; (b) un segundo agente farmacéuticamente activo; y (c) un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Pueden seleccionarse diversos agentes farmacéuticamente activos para usar junto con los compuestos de Fórmula (I), dependiendo de la enfermedad, trastorno o afección a tratar. Los agentes farmacéuticamente activos que pueden usarse junto con las composiciones de la presente invención incluyen, sin limitación:

(i) inhibidores de acetilcolinesterasa, tales como clorhidrato de donepezil (ARICEPT, MEMAC), salicilato de fisostigmina (ANTILIRIUM), sulfato de fisostigmina (ESERINE), metrifonato, neostigmina, ganstigmina, piridostigmina (MESTINON), ambenonio (MYTELASE), demarcarium, Debio 9902 (también conocido como ZT-1; Debiopharm), rivastigmina (EXELON), ladostigil, NP-0361, bromhidrato de galantamina (RAZADYNE, RIMINYL, NIVALIN), tacrina (COGNEX), tolserina, maleato de velnacrina, memoquina, huperzina A (HUP-A; NeuroHitech), fenserina y edrofonio (ENLON, TENSILON);

(ii) β -amiloide (o fragmentos del mismo), tal como $\text{A}\beta_{1-15}$ conjugado a epítipo de unión pan HLA DR (PADRE), ACC-001 (Elan/Wyeth), ACI-01, ACI-24, AN-1792, Affitope AD-01, CAD106 y V-950;

(iii) anticuerpos frente a β -amiloide (o fragmentos de los mismos), tales como bapineuzumab (también conocido como AAB-001), AAB-002 (Wyeth/Elan), ACI-01-Ab7, BAN-2401, Ig intravenosa (GAMMAGARD), LY2062430 (m266 humanizado; Lilly), PF-04360365 (también conocido como RN-1219; Pfizer), RN-6G (Pfizer), R1450 (Roche), ACU-5A5, huC091 y los descritos en las Publicaciones de Patente Internacional N° WO04/032868, WO05/025616, WO06/036291, WO06/069081, WO06/118959, en las Publicaciones de Patente de Estados Unidos N° US2003/0073655, US2004/0192898, US2005/0048049, US2005/0019328, en las Publicaciones de Patente Europea N° EP0994728 y 1257584 y en la Patente de Estados Unidos N° 5.750.349;

(iv) agentes reductores o inhibidores de amiloide (incluyendo los que reducen la producción, acumulación y fibrilación amiloide), tales como colostrina, bisnorcimserina (también conocida como BNC), NIC5-15 (Humanetics), E-2012 (Eisai), pioglitazona, clioquinol (también conocido como PBT1), PBT2 (Prana Biotechnology), flurbiprofeno (ANSAID, FROBEN) y su enantiómero *R* tarenflurbil (FLURIZAN), nitroflurbiprofeno, fenoprofeno (FENOPRON, NALFON), ibuprofeno (ADVIL, MOTRIN, NUROFEN), lisinato de ibuprofeno, ácido meclofenámico, meclofenamato

- sódico (MECLOMEN), indometacina (INDOCIN), diclofenaco sódico (VOLTAREN), diclofenaco potásico, sulindac (CLINORIL), sulfuro de sulindac, diflunisal (DOLOBID), naproxeno (NAPROSYN), naproxeno sódico (ANAPROX, ALEVE), ARC031 (Archer Pharmaceuticals), CAD-106 (Cytos), LY450139 (Lilly), enzima degradante de insulina (también conocida como insulinsina), el extracto de ginkgo biloba EGb-761 (ROKAN, TEBONIN), tramiprosato (CEREBRIL, ALZHEMED), eprodisato (FIBRILLEX, KIACTA), compuesto W (ácido 3,5-bis(4-nitrofenoxi)benzoico), NGX-96992, neprilisina (también conocida como endopeptidasa neutra (NEP)), scilo-inositol (también conocido como scilitol), atorvastatina (LIPITOR), simvastatina (ZOCOR), KLVFF-(EEX)3, SKF-74652, mesilato de ibutamoreno e inhibidores de RAGE (receptor de productos finales avanzados de la glicación), tales como TTP488 (también conocido como PF-4494700; Transtech) y TTP4000 (Transtech) y los que se describen en la Patente de Estados Unidos N° 7.285.293, incluyendo PTI-777;
- (v) agonistas de receptor alfa-adrenérgico, tales como clonidina (CATAPRES), metaraminol (ARAMINE), metildopa (ALDOMET, DOPAMET, NOVOMEDOPA), tizanidina (ZANAFLEX), fenilefrina (también conocida como neosinefrina), metoxamina, cirazolina, guanfacina (INTUNIV), lofexidina, xilazina, modafinilo (PROVIGIL), adrafinilo y armodafinilo (NUVIGIL);
- (vi) agentes bloqueantes de receptor beta-adrenérgico (bloqueantes beta), tales como carteolol, esmolol (BREVIBLOC), labetalol (NORMODYNE, TRANDATE), oxprenolol (LARACOR, TRASACOR), pindolol (VISKEN), propanolol (INDERAL), sotalol (BETAPACE, SOTALAX, SOTACOR), timolol (BLOCADREN, TIMOPTIC), acebutolol (SECTRAL, PRENT), nadolol (CORCARD), tartrato de metoprolol (LOPRESSOR), succinato de metoprolol (TOPROL-XL), atenolol (TENORMIN), butoxamina y SR 59230A (Sanofi);
- (vii) anticolinérgicos, tales como amitriptilina (ELAVIL, ENDEP), butriptilina, mesilato de benzotropina (COGENTIN), trihexifenidil (ARTANE), difenhidramina (BENADRYL), orfenadrina (NORFLEX), hiosciamina, atropina (ATROPEN), escopolamina (TRANSDERM-SCOP), metilbromuro de escopolamina (PARMINA), dicioverina (BENTYL, BYCLOMINE, DIBENT, DILOMINE), tolterodina (DETROL), oxibutinina (DITROPAN, LYRINEL XL, OXYTROL), bromuro de pentienato, propantelina (PRO-BANTHINE), ciclizina, clorhidrato de imipramina (TOFRANIL), maleato de imipramina (SURMONTIL), lofepramina, desipramina (NORPRAMIN), doxepina (SINAQUAN, ZONALON), trimipramina (SURMONTIL) y glicopirrolato (ROBINUL);
- (viii) anticonvulsivos, tales como carbamazepina (TEGRETOL, CARBATROL), oxcarbazepina (TRILEPTAL), fenitoína sódica (FENYTEK), fosfenitoína (CEREBYX, PRODILANTIN), divalproex sódico (DEPAKOTE), gabapentina (NEURONTIN), pregabalina (LYRICA), topiramato (TOPAMAX), ácido valproico (DEPAKENE), valproato sódico (DEPACON), 1-bencil-5-bromouracilo, progabida, beclamida, zonisamida (TRERIEF, EXCEGRAN), CP-465022, retigabina, talampanel y primidona (MYSOLINE);
- (ix) antipsicóticos, tales como lurasidona (también conocido como SM-13496; Dainippon Sumitomo), aripiprazol (ABILIFY), clorpromazina (TORAZINA), haloperidol (HALDOL), iloperidona (FANAPTA), decanoato de flupentixol (DEPIXOL, FLUANXOL), reserpina (SERPLAN), pimozida (ORAP), decanoato de flufenazina, clorhidrato de flufenazina, proclorperazina (COMPRO), asenapina (SAFRIS), abaperidona, loxapina (LOXITANE), mesoridazina, molindona (MOBAN), perfenazina, tioridazina, tiotixina, trifluoperazina (STELAZINE), clozapina (CLOZARIL), norclozapina (ACP-104), risperidona (RISPERDAL), paliperidona (INVEGA), melperona, olanzapina (ZYPREXA), quetiapina (SEROQUEL), sertindol, sulpirida (MERESA, DOGMATYL, SULPITIL), talnetant, amisulprida, ziprasidona (GEODON), blonanserina (LONASEN), ACP-103 (Acadia Pharmaceuticals) y bifeprunox;
- (x) bloqueantes del canal de calcio tales como nilvadipino (ESCOR, NIVADIL), dipteridipino, amlodipino (NORVASC, ISTIN, AMLODIN), felodipino (PLENDIL), nicaodipino (CARDENE), nifedipina (ADALAT, PROCARDIA), MEM 1003 y su compuesto precursor nimodipino (NIMOTOP), nisoldipino (SULAR), nitrendipino, lacidipino (LACIPIL, MOTENS), lercanidipino (ZANIDIP), lifarizina, diltiazem (CARDIZEM), verapamil (CALAN, VERELAN), AR-R 18565 (AstraZeneca) y enecadina;
- (xi) inhibidores de la catecol O-metiltransferasa (COMT), tales como tolcapona (TASMAR), entacapona (COMTAN) y tropolona;
- (xii) estimulantes del sistema nervioso central, tales como cafeína, fenmetrazina, fendimetrazina, pemolina, fencamfamina (GLUCOENERGAN, REACTIVAN), fenetilina (CAPTAGON), pipradol (MERETRAN), deanol (también conocido como dimetilaminoetanol), metilfenidato (DAYTRANA), clorhidrato de metilfenidato (RITALIN), dexametilfenidato (FOCALIN), anfetamina (sola o en combinación con otros estimulantes del SNC, por ejemplo ADDERALL (aspartato de anfetamina, sulfato de anfetamina, sacarato de dextroanfetamina y sulfato de dextroanfetamina)), sulfato de dextroanfetamina (DEXEDRINE, DEXTROSTAT), metanfetamina (DESOXYN), lisdexanfetamina (VYVANSE) y benzfetamina (DIDREX);
- (xiii) corticosteroides, tales como prednisona (STERAPRED, DELTASONE), prednisolona (PRELONE), acetato de prednisolona (OMNIPRED, PRED MILD, PRED FORTE), fosfato sódico de prednisolona (ORAPRED ODT), metilprednisolona (MEDROL); acetato de metilprednisolona (DEPO-MEDROL) y succinato sódico de metilprednisolona (A-METAPRED, SOLU-MEDROL);
- (xiv) agonistas de receptor de dopamina, tales como apomorfina (APOKYN), bromocriptina (PARLODEL), cabergolina (DOSTINAX), dihidrexidina, dihidroergocriptina, fenoldopam (CORLOPAM), lisurida (DOPERGIN), pergolida (PERMAX), piribedil (TRIVASTAL, TRASTAL), pramipexol (MIRAPEX), quinpirol, ropinirol (REQUIP), rotigotina (NEUPRO), SKF-82958 (GlaxoSmithKline) y sarizotan;
- (xv) antagonistas de receptor de dopamina, tales como tetrabenazina (NITOMAN, XENAZINE), 7-hidroxiamoxapina, droperidol (INAPSINE, DRIDOL, DROPLETAN), domperidona (MOTILUM), L-741742, L-745870, racloprida, SB-277011A, SCH-23390, ecopipam, SKF-83566 y metoclopramida (REGLAN);
- (xvi) inhibidores de la recaptación de dopamina tales como maleato de nomifensina (MERITAL), vanoxerina (también

conocida como GBR-12909) y su éster decanoato DBL-583 y aminaptina;

(xvii) agonistas del receptor del ácido gamma-amino-butírico (GABA), tales como baclofeno (LIORESAL, KEMSTRO), ciclofeno, pentobarbital (NEMBUTAL), progabida (GABRENE) y clometiazol;

5 (xviii) antagonistas de histamina 3 (H3) tales como ciproxifan y los descritos en las Publicaciones de Patente de Estados Unidos N° US2005-0043354, US2005-0267095, US2005-0256135, US2008-0096955, US2007-1079175 y US2008-0176925; Publicaciones de Patente Internacional N° WO2006/136924, WO2007/063385, WO2007/069053, WO2007/088450, WO2007/099423, WO2007/105053, WO2007/138431 y WO2007/088462; y Patente de Estados Unidos N° 7.115.600;

10 (xix) inmunomoduladores tales como acetato de glatiramero (también conocido como copolímero-1-1; COPAXONE), MBP-8298 (péptido sintético de la proteína básica de la mielina), dimetil fumarato, fingolimod (también conocido como FTY720), roquinimex (LINOMIDE), laquinimod (también conocido como ABR-215062 y SAIK-MS), ABT-874 (anticuerpo anti-IL-12 humano; Abbott), rituximab (RITUXAN), alemtuzumab (CAMPATH), daclizumab (ZENAPAX) y natalizumab (TYSABRI);

15 (xx) inmunosupresores tales como metotrexato (TREXALL, RHEUMATREX), mitoxantrona (NOVANTRONE), micofenolato mofetil (CELLCEPT), micofenolato sódico (MYFORTIC), azatioprina (AZASAN, IMURAN), mercaptopurina (PURI-NETHOL), ciclofosfamida (NEOSAR, CYTOXAN), clorambucil (LEUKERAN), cladribina (LEUSTATIN, MYLINAX), alfa-fetoproteína, etanercept (ENBREL) y 4-benciloxi-5-((5-undecil-2H-pirrol-2-iliden)metil)-2,2'-bi-1H-pirrolo (también conocido como PNU-156804);

20 (xxi) interferones, incluyendo interferón beta-1a (AVONEX, REBIF) e interferón beta-1b (BETASERON, BETAFERON);

(xxii) levodopa (o su éster metílico o etílico), solo o en combinación con un inhibidor de DOPA decarboxilasa (por ejemplo, carbidopa (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA), benserazida (MADOPAR), α -metildopa, monofluorometildopa, difluorometildopa, brocresina o *m*-hidroxibencilhidrazina);

25 (xxiii) antagonistas del receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), tales como memantina (NAMENDA, AXURA, EBIXA), amantadina (SYMMETREL), acamprosato (CAMPRAL), besonprodil, ketamina (KETALAR), delucemina, dexanabinol, dexefaroxano, dextrometorfano, dextrofanol, traxoprodil, CP-283097, himantano, idantadol, ipenoxazona, L-701252 (Merck), lancicemina, levorfanol (DROMORAN), LY-233536 y LY-235959 (ambos de Lilly), metadona (DOLOPHINE), neramexano, perzinfotel, fenciclidina, tianeptina (STABLON), dizocilpina (también conocida como MK-801), EAB-318 (Wyeth), ibogaína, voacangina, tiletamina, riluzol (RILUTEK), aptiganel (CERESOTAT), gavestinel y remacimida;

30 (xxiv) inhibidores de monoamino oxidasa (MAO), tales como selegilina (EMSAM), clorhidrato de selegilina (l-deprenil, ELDEPRYL, ZELAPAR), dimetilselegileno, brofaromina, fenelzina (NARDIL), tranilcipromina (PARNATE), moclobemida (AURORIX, MANERIX), bexlofaxona, safinamida, isocarboxazid (MARPLAN), nialamida (NIAMID), rasagilina (AZILECT), iproniazida (MARSILID, IPROZID, IPRONID), CHF-3381 (Chiesi Farmaceutici), iproclozida, toloxatona (HUMORYL, PERENUM), bifemelano desoxipeganina, harmina (también conocida como telepatina o banasterina), harmalina, linezolid (ZYVOX, ZYVOXID) y pargilina (EUDATIN, SUPIRDYL);

35 (xxv) agonistas de receptor muscarínico (particularmente del subtipo M1), tales como cloruro de betanecol (DUVOID, URECHOLINE), itamelina, pilocarpina (SALAGEN), NGX267, arecolina, L-687306 (Merck), L-689660 (Merck), yoduro de furtretonio (FURAMON, FURANOL), benzensulfonato de furtretonio, p-toluenesulfonato de furtretonio, McN-A-343, oxotremorina, sabcomelina, AC-90222 (Acadia Pharmaceuticals) y carbacol (CARBASTAT, MIOSTAT, CARBOPTIC);

40 (xxvi) fármacos neuroprotectores tales como 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-ona oxima, desmoteplasa, anatibant, astaxantina, neuropéptido NAP (por ejemplo, AL-108 y AL-208; ambos de Allon Therapeutics), neurostrol, perampnenel, ispronclina, bis(4- β -D-glucopiranosiloxibencil)-2- β -D-glucopiranosil-2-isobutiltartrato (también conocido como dactilorhina B o DHB), formobactina, xaliprodeno (XAPRILA), lactacistina, clorhidrato de dimebolina (DIMEBON), disufenton (CEROVIVE), ácido arúndico (ONO-2506, PROGLIA, CEREACT), citicolina (también conocida como citidina 5'-difosfocolina), edaravona (RADICUT), AEOL-10113 y AEOL-10150 (ambos de Aeolus Pharmaceuticals), AGY-94806 (también conocido como SA-450 y Msc-1), factor estimulante de colonias de granulocitos (también conocido como AX-200), BAY-38-7271 (también conocido como KN-387271; Bayer AG), ancrod (VIPRINEX, ARWIN), DP-b99 (D-Pharm Ltd), HF-0220 (17- β -hidroxiepiandrosterona; Newron Pharmaceuticals), HF-0420 (también conocido como oligotropina), piridoxal 5'-fosfato (también conocido como MC-1), microplasma, S-18986, piclozotano, NP031112, tacrolimus, L-seril-L-metionil-L-alanil-L-lisil-L-glutamil-glicil-L-valina, AC-184897 (Acadia Pharmaceuticals), ADNF-14 (National Institutes of Health), estilbazulenil nitrona, SUN-N8075 (Daiichi Santory Biomedical Research) y zonampanel;

45 (xxvii) agonistas de receptores nicotínicos, tales como epibatidina, ABT-089 (Abbott), ABT-594, AZD-0328 (AstraZeneca), EVP-6124, R3487 (también conocido como MEM3454; Roche/Memory Pharmaceuticals), R4996 (también conocido como MEM63908; Roche/Memory Pharmaceuticals), TC-4959 y TC-5619 (ambos de Targacept) y RJR-2403;

50 (xxviii) inhibidores de la recaptación de norepinefrina (noradrenalina), tales como atomoxetina (STRATTERA), doxepina (APONAL, ADAPIN, SINEQUAN), nortriptilina (AVENTYL, PAMELOR, NORTRILEN), amoxapina (ASENDIN, DEMOLOX, MOXIDIL), reboksetina (EDRONAX, VESTRA), viloxazina (VIVALAN), maprotilina (DEPRILEPT, LUDIOMIL, PSYMIOM), bupropion (WELLBUTRIN) y radaxafina;

(xxix) otros inhibidores de PDE9, tales como BAY 73-6691 (Bayer AG) y los descritos en las Publicaciones de Patente de Estados Unidos N° US2003/0195205, US2004/0220186, US2006/0111372, US2006/0106035 y USSN

12/118.062 (presentada el 9 de mayo de 2008);

(xxx) otros inhibidores de fosfodiesterasa (PDE), incluyendo (a) inhibidores de PDE1 (por ejemplo, vinpocetina (CAVINTON, CERACTIN, INTELLECTOL) y los descritos en la Patente de Estados Unidos N° 6.235.742, (b) inhibidores de PDE2 (por ejemplo, eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)adenina (EHNA), BAY 60-7550 y los descritos en la Patente de Estados Unidos N° 6.174.884), (c) inhibidores de PDE4 (por ejemplo, rolipram, Ro 20-1724, ibudilast (KETAS), piclamilast (también conocido como RP73401), CDP840, cilomilast (ARIFLO), roflumilast, tofomilast, oglemilast (también conocido como GRC 3886), tetomilast (también conocido como OPC-6535), lirimifast, teofilina (UNIPHYL, THEOLAIR), arofilina (también conocida como LAS-31025), doxofilina, RPR-122818 o mesembrina) y (d) inhibidores de PDE5 (por ejemplo, sildenafil (VIAGRA, REVATIO), tadalafilo (CIALIS), vardenafilo (LEVITRA, VIVANZA), udenafilo, avanafilo, dipiridamol (PERSANTINE), E-4010, E-4021, E-8010, zaprinast, PF-489791 (Pfizer), UK-357903 (Pfizer), DA-8159, y los descritos en las Solicitudes de Patente Internacional WO2002/020521, WO2005/049616, WO2006/120552, WO2006/126081, WO2006/126082, WO2006/126083 y WO2007/122466);

(xxxi) quinolinas, tales como quinina (incluyendo sus sales de clorhidrato, diclorhidrato, sulfato, bisulfato y gluconato), cloroquina, sontoquina, hidroxiclороquina (PLAQUENIL), mefloquina (LARIAM) y amodiaquina (CAMOQUIN, FLAVOQUINE);

(xxxii) inhibidores de β -secretasa, tales como WY-25105, tartrato de (+)-fenserina (POSIPHEN), LSN-2434074 (también conocido como LY-2434074), PNU-33312, KMI-574, SCH-745966, Ac-rER (N²-acetil-D-arginil-L-arginina), loxistatina (también conocido como E64d) y CA074Me;

(xxxiii) inhibidores de γ -secretasa, tales como LY-411575 (Lilly), LY-685458 (Lilly), ELAN-G, ELAN-Z, 4-cloro-N-[2-etil-1(S)-(hidroximetil)butil]benzenosulfonamida;

(xxxiv) antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 1A (5-HT_{1A}), tales como espiperona, *levo*-pindolol, BMY 7378, NAD-299, S(-)-UH-301, NAN 190, WAY 100635, lecozotan (también conocido como SRA-333; Wyeth);

(xxxv) agonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 4 (5-HT₄), tales como PRX-03140 (Epix);

(xxxvi) antagonistas de receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 6 (5-HT₆), tales como mianserina (TORVOL, BOLVIDON, NORVAL), metitepina (también conocido como metitepina), ritanserina, ALX-1161, ALX-1175, MS-245, LY-483518 (también conocido como SGS518; Lilly), MS-245, Ro 04-6790, RO 43-68544, Ro 63-0563, RO 65-7199, Ro 65-7674, SB-399885, SB-214111, SB-258510, SB-271046, SB-357134, SB-699929, SB-271046, SB-742457 (GlaxoSmithKline), Lu AE58054 (Lundbeck A/S) y PRX-07034 (Epix);

(xxxvii) inhibidores de la recaptación de serotonina (5-HT) tales como alaproclato, citalopram (CELEXA, CIPRAMIL), escitalopram (LEXAPRO, CIPRALEX), clomipramina (ANAFRANIL), duloxetina (CYMBALTA), femoxetina (MALEXIL), fenfluramina (PONDIMIN), norfenfluramina, fluoxetina (PROZAC), fluvoxamina (LUVOX), indalprina, milnacipran (IXEL), paroxetina (PAXIL, SEROXAT), sertralina (ZOLOFT, LUSTRAL), trazodona (DESYREL, MOLIPAXIN), venlafaxina (EFFEXOR), zimelidina (NORMUD, ZELMID), bicifadina, desvenlafaxina (PRISTIQ), brasofensina y tesofensina;

(xxxviii) factores tróficos, tales como factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF; ERSOFERMIN), neurotrofina-3 (NT-3), cardiotrofina-1, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), neublastina, meteorina y factor neutrófico derivado de la glia (GDNF) y agentes que estimulan la producción de factores tróficos, tales como propentofilina, idebenona, PYM50028 (COGANE; Phytopharm) y AIT-082 (NEOTROFIN); y similares.

La invención también incluye (a) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o (b) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con un segundo agente como se ha descrito anteriormente, para uso en la inhibición de la PDR9 en un mamífero.

La invención también incluye (a) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o (b) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con un segundo agente descrito con anterioridad, para uso en el tratamiento de afecciones mediadas por la inhibición de la PDE9 en un mamífero.

Las afecciones que se pueden tratar, controlar o prevenir mediante el uso de los compuestos de la presente invención incluyen enfermedades y trastornos asociados con neurodegeneración tales como: enfermedad de Alexander, enfermedad de Alper, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA; también conocida como enfermedad de Lou Gehrig o enfermedad de neurona motora), ataxia-telangiectasia, enfermedad de Batten (también conocida como enfermedad de Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten), demencia de Binswanger (encefalopatía arterioesclerótica subcortical), trastornos bipolares, encefalopatía espongiiforme bovina (EEB), enfermedad de Canavan, demencia inducida por quimioterapia, síndrome de Cockayne, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, depresión, síndrome de Down, degeneración lobular frontotemporal (incluyendo demencia frontotemporal, demencia semántica y afasia no fluida progresiva), enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, glaucoma, enfermedad de Huntington (corea), demencia asociada con VIH, hiperquinesias, enfermedad de Kennedy, síndrome de Korsakoff (síndrome amnésico-confabulatorio), enfermedad de Krabbe, demencia por cuerpos de Lewy, afasia progresiva logopéica, enfermedad de Machado-Joseph (ataxia espinocerebral de tipo 3), esclerosis múltiple, atrofia de múltiples sistemas (atrofia olivopontocerebral), miastenia grave, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedad de Pick, demencia presenil (alteración cognitiva leve), esclerosis lateral primaria, afasia progresiva primaria, demencia inducida por radiación, enfermedad de Refsum (enfermedad por almacenamiento de ácido fitánico), enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schilder, esquizofrenia, demencia semántica, demencia senil, síndrome de Shy-Drager, ataxias espinocerebelares, atrofas

musculares espinales, enfermedad de Steele-Richardson-Olszewski (parálisis supranuclear progresiva), tabes dorsal, discinesia tardía, amiloidosis vascular y demencia vascular (demencia multi-infarto).

Preferentemente, la enfermedad o trastorno neurodegenerativo es enfermedad de Alzheimer.

Otras afecciones y trastornos asociados con la PDE9 que se pueden tratar o controlar mediante el uso de los compuestos de la presente invención incluyen trastornos del sistema urogenital tales como disfunción sexual, trastorno de déficit de atención (ADD), trastorno de déficit de atención e hiperactividad (ADHD), diabetes, trastornos o enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión sistémica, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía coronaria, aterosclerosis, apoplejía, trombosis, afecciones de permeabilidad reducida de vasos sanguíneos (por ejemplo, angioplastia coronaria transluminal post-percutánea), enfermedad vascular periférica, enfermedad renal, angina (incluyendo angina estable, inestable y variante (Prinzmetal)) y cualquier afección en la que el flujo sanguíneo mejorado conduce a función de órganos final mejorada.

La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I) para estimular la neurorrestauración y recuperación funcional en pacientes que sufren lesión traumática o no traumática cerebral, de la médula espinal o de los nervios periféricos. Las lesiones traumáticas cerebrales incluyen tanto lesiones craneales cerradas (en las que el cráneo no está roto) y lesiones craneales abiertas o penetrantes (en las que un objeto perfora el cráneo y abre una brecha en la duramadre), en las que el traumatismo súbito (por ejemplo, accidentes, caídas o agresiones) provoca daño al tejido cerebral mediante desgarramiento, estiramiento, magulladuras o hinchazón. Las causas de lesiones cerebrales no traumáticas incluyen aneurisma, apoplejía, meningitis, privación de oxígeno debido a anoxia, hipoxia o isquemia, tumor cerebral, infección (por ejemplo, encefalitis), envenenamiento, abuso de estupefacientes y similares. La presente invención es útil para el tratamiento de deterioro cognitivo y disfunción cognitiva que se produce como resultado a partir de lesiones cerebrales así como a partir de enfermedades y trastornos neurodegenerativos.

La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I) para prevenir las afecciones descritas anteriormente en un mamífero, incluidos seres humanos.

La presente invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) para potenciar la cognición y para mejorar los déficits cognitivos, incluyendo déficits en la percepción, concentración, aprendizaje, memoria, comunicación, razonamiento y solución de problemas.

La pauta posológica apropiada, la cantidad de cada dosis administrada y los intervalos entre dosis del compuesto dependerán de, entre otras consideraciones, el compuesto de Fórmula (I) de la presente invención que se esté usando, el tipo de composición farmacéutica que se esté usando, las características del sujeto que se esté tratando y el tipo y gravedad de las afecciones que se tienen que tratar. En general, una dosis eficaz para compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, está en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 3500 mg por día. Para un ser humano adulto normal que tiene una masa corporal de aproximadamente 70 kg, una dosis en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal es típicamente suficiente y preferiblemente de aproximadamente 0,2 a 2,5 mg por kg, en dosis únicas o divididas diariamente. La administración puede ser en dosis únicas (por ejemplo, una vez al día) o múltiples o a través de infusión constante.

Puede ser necesaria cierta variabilidad en el intervalo de dosis general dependiendo de la edad y masa del sujeto que se esté tratando, la vía de administración pretendida, el compuesto particular que se esté administrando y similares. La determinación de intervalos de dosis y dosis óptimas para un sujeto mamífero particular está dentro de la habilidad de un especialista que tiene el beneficio de la presente descripción.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar mediante una diversidad de vías de administración convencionales, incluyendo formas farmacéuticas orales, bucales, sublinguales, oculares, tópicas (por ejemplo, transdérmica), parenterales (por ejemplo, intravenosas, intramuscular o subcutánea), rectales, intracisternales, intravaginales, intraperitoneales, intravesicales, locales (por ejemplo, polvos, ungüentos o gotas), nasales y/o de inhalación o usando una formulación "instantánea", es decir, que permite que la medicación se disuelva en la boca sin la necesidad de usar agua. Como reconocerá un especialista en la técnica, el régimen de dosificación apropiado, la cantidad de cada dosis administrada y los intervalos entre dosis del compuesto dependerán del compuesto de Fórmula (I) o del profármaco del mismo, que se esté usando, del tipo de composiciones farmacéuticas que se estén usando, las características del sujeto que se esté tratando y/o la gravedad de las afecciones que se estén tratando.

Se conocen procedimientos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con cantidades de ingredientes activos o serán evidentes a la luz de esta descripción, para los especialistas en esta técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19ª Ed. (1995).

Los excipientes, vehículos y diluyentes farmacéuticos adecuados para tales composiciones incluyen diluyentes o cargas sólidos inertes, soluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas formadas mediante la combinación de un compuesto de La presente invención y excipientes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables se administran fácilmente en una diversidad de formas farmacéuticas tales como comprimidos, polvos, grageas, jarabes, soluciones inyectables y similares.

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, polvos y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente (o vehículo) farmacéutico convencional inerte tal como citrato de sodio, carbonato de calcio o fosfato dicálcico o (a) cargas o diluyentes, tales como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, manitol y ácido silícico; (b) aglutinantes, tales como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatinas, polvinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; (c) humectantes, tales como por ejemplo, glicerol; (d) agentes disgregantes tales como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, determinados silicatos complejos y carbonato de

sodio; (e) ralentizadores de disolución, tales como por ejemplo, parafina; (f) aceleradores de absorción, tales como por ejemplo, compuesto de amonio cuaternario; (g) agentes humectantes, tales como por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (h) adsorbentes, tales como por ejemplo, caolín y bentonita; y/o (i) lubricantes, tales como por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio o mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas y comprimidos, las formas farmacéuticas pueden comprender además agentes tamponantes.

Las formas farmacéuticas sólidas se pueden formular como formas farmacéuticas de liberación modificada y de liberación pulsátil que contienen excipientes tales como los que se han detallado anteriormente para formas farmacéuticas de liberación inmediata junto con excipientes adicionales que actúan como modificadores de la velocidad de liberación, aplicándose los mismos como revestimiento y/o incluyéndose en el cuerpo del dispositivo. Los modificadores de velocidad de liberación incluyen, aunque sin limitación, hidroxipropilmetil celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, acetato de celulosa, óxido de polietileno, goma de xantano, copolímero de amoniometacrilato, aceite de ricino hidrogenado, cera de carnauba, cera de parafina, ftalato acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, copolímero metacrílico y mezclas de los mismos. Las formas farmacéuticas de liberación modificada y de liberación pulsátil pueden contener uno o una combinación de excipientes modificadores de velocidad de liberación.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además formulaciones farmacéuticas de dispersión o disolución rápida (FDDF). Los términos dispersión o disolución como se usan en el presente documento para describir las FDDF dependen de la solubilidad de la sustancia de fármaco usada, es decir, cuando la sustancia de fármaco es insoluble, se puede preparar una forma farmacéutica de dispersión rápida y cuando la sustancia del fármaco es soluble, se puede preparar una forma farmacéutica de disolución rápida.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas o duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de peso molecular alto y similares.

Las formas farmacéuticas sólidas tales como comprimidos, grageas, cápsulas y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas, tales como revestimientos entéricos y otros bien conocidos por un especialista en la técnica. Los mismos también pueden comprender agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que los mismos liberen el compuesto o los compuestos activos de una manera retardada, sostenida o controlada. Los ejemplos de composiciones de incrustación que se pueden emplear son sustancias poliméricas y ceras. El compuesto o los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, la forma farmacéutica líquida puede contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, etanol, isopropanol, carbonato de etilo, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1-3, butilenglicol, aceites (en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de semilla de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán o mezclas de estas sustancias y similares.

Adicionalmente al compuesto o los compuestos activos, la composición farmacéutica puede incluir además agentes de suspensión, tales como por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilén sorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y goma tragacanto o mezclas de estas sustancias y similares. También se pueden incluir agentes edulcorantes, saporíferos y perfumantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además adyuvantes, tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y de dispersión. La prevención de contaminación por microorganismos de las presentes composiciones se puede conseguir con diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorbutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de composiciones farmacéuticas inyectables puede estar influida por el uso de agentes capaces de retardar la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Para administración parenteral, se pueden emplear soluciones en aceite de sésamo o de cacahuete, propilenglicol acuoso o en soluciones acuosas estériles. Tales soluciones acuosas se deben tamponar de forma adecuada si es necesario y el diluyente líquido en primer lugar volverse isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas son especialmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. A este respecto, los medios acuosos estériles empleados están fácilmente disponibles mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica.

Para administración intranasal o administración mediante inhalación, los compuestos de Fórmula (I) se administran de forma práctica en forma de una solución o suspensión desde un recipiente con bomba de pulverización que se exprime o bombea por el paciente o como una presentación de pulverización de aerosol a partir de un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, dióxido de carbono, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. El recipiente presurizado o nebulizador puede contener una solución o suspensión de un compuesto de la presente invención. Se pueden formular cápsulas y cartuchos (hechos a partir de, por ejemplo, gelatina) para uso en un inhalador o insuflador que contengan una mezcla de polvo de un compuesto o compuestos de la invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden configurar para tratamientos en uso

veterinario, donde un compuesto de la presente invención o una sal veterinariamente aceptable del mismo o solvato veterinariamente aceptable o profármaco del mismo, se administra como una formulación adecuadamente aceptable de acuerdo con la práctica veterinaria común y el facultativo veterinario determinará el régimen de dosificación y la vía de administración que será la más apropiada para un animal particular.

- 5 En general, los compuestos de Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden prepararse de acuerdo con las rutas ejemplares que se describen en los Esquemas y Ejemplos a continuación, así como por otros procedimientos preparativos convencionales conocidos, o evidentes a la luz de la presente invención, para un especialista en la técnica. Estos procedimientos forman aspectos adicionales de la invención.
- 10 Algunos de los compuestos de partida para las reacciones que se describen en los Esquemas y Ejemplos se preparan como se ilustra en el presente documento. Todos los demás compuestos de partida pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales generales, tales como Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO.

A menos que se indique otra cosa, las siguientes abreviaturas experimentales tienen los significados que se indican en la Tabla 1:

μ l - microlitro	m - multiplete
d a - doblete ancho	MHz - megahertzio
m a - multiplete ancho	min - minuto(s)
BOC - <i>t</i> -butoxicarbonilo	MeOH - metanol
s a - singlete ancho	mg - miligramo
CDCl ₃ - cloroformo deuterado	ml - mililitro
CD ₃ OD - metanol deuterado	mmol - milimoles
dd - doblete de dobletes	EM - espectroscopía de masas
DMF - dimetilformamida	pm - peso molecular
DMSO - dimetilsulfóxido	RMN - resonancia magnética nuclear
dt - doblete de tripletes	PMSF - fluoruro de fenilmetanosulfonilo
EtOAc - acetato de etilo	ppm - partes por millón
EtOH - etanol	kPa - kilopascales
h (por ejemplo, 1 h, 2 h) - hora(s)	s - singlete
H (por ejemplo, 1H, 2H) - hidrógeno(s)	SPA - ensayo de centelleo por proximidad
Hz - hertzio	t - triplete
IPA - alcohol isopropílico	temp. - temperatura
<i>J</i> - constante de acoplamiento espín-espín	THF - tetrahidrofurano
CL - cromatografía de líquidos	Tris - tris(hidroximetil)aminometano

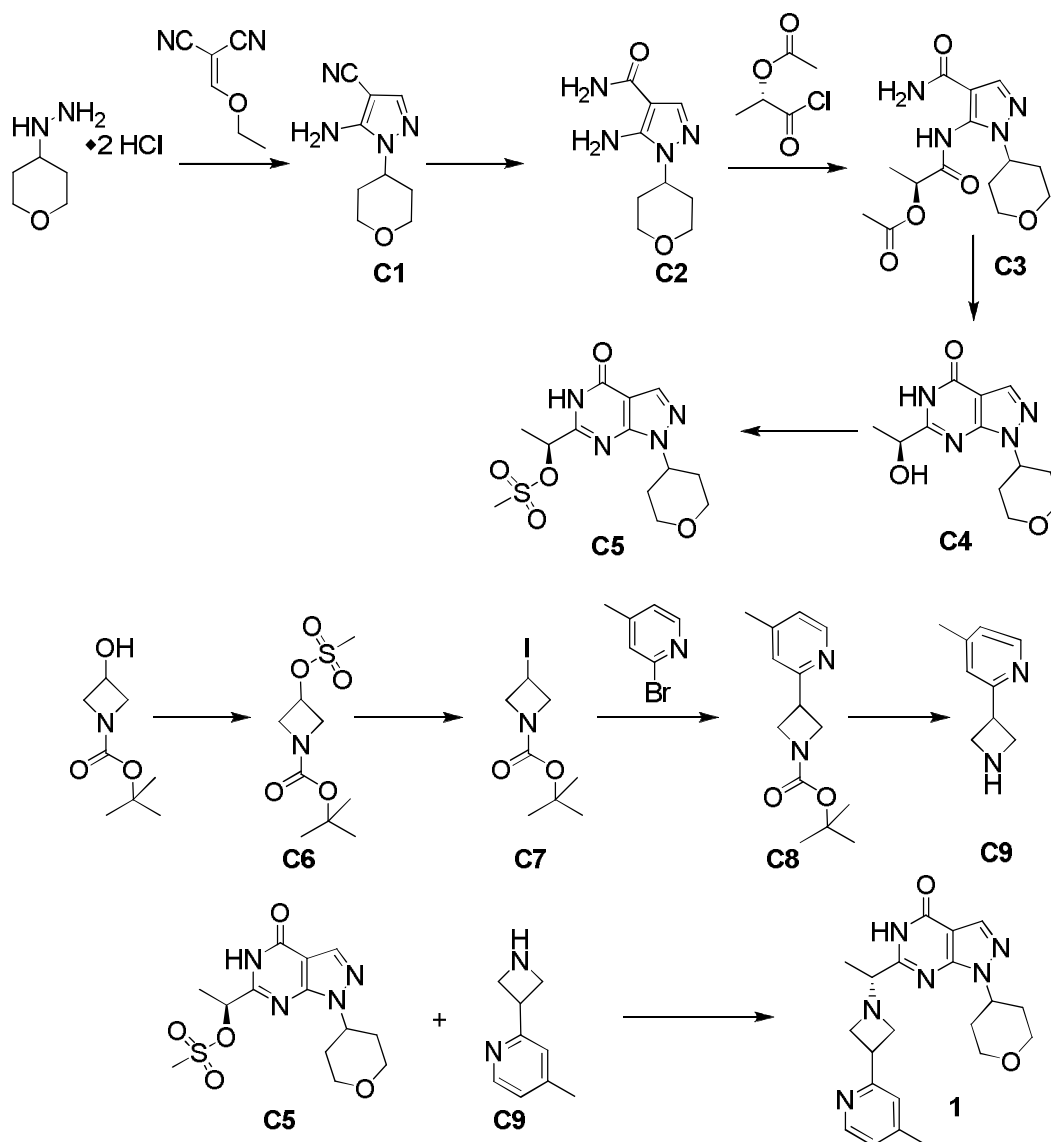
- 15 Los procedimientos que se describen en los presentes Esquemas y Ejemplos se incluyen únicamente para propósitos de ilustración de la presente invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma.

Procedimientos experimentales

- En general, los experimentos se realizaron en atmósfera inerte (nitrógeno o argón), particularmente en los casos en los que se emplearon reactivos o intermedios sensibles a oxígeno o a la humedad. En general, los disolventes y reactivos disponibles en el mercado se usaron sin purificación adicional, incluyendo disolventes anhidros cuando era apropiado (en general, productos Sure-Seal™ de Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI). Los datos de espectroscopía de masas se indican a partir de instrumentación de cromatografía líquida-espectroscopía de masas (CLEM) o ionización química a presión atmosférica (IQPA). Los desplazamientos químicos para los datos de resonancia magnética nuclear (RMN) se expresan en partes por millón (ppm, δ) con respecto a picos residuales de los disolventes deuterados empleados, o a patrón de tetrametilsilano.

Ejemplo 1

6-((1*R*)-1-[3-(4-Metilpiridin-2-il)azetidin-1-il]etil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazol[3,4-*d*]pirimidin-4-ona



Etapa 1. Preparación de metanosulfonato de (1S)-1-[4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]etilo (C5).

A. Preparación de 5-amino-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (**C1**). A una solución de diclorhidrato de tetrahydro-2H-piran-4-ilhidrazina (véase R.R. Ranatunge y col., *J. Med. Chem.* 2004, 47, 2180-2193) (43 g, 228 mmol) en EtOH (300 ml) se le añadió lentamente etóxido sódico (32,6 g, 479 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temp. ambiente durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se transfirió a una solución de (etoximetileno)malononitrilo (27,8 g, 228 mmol) en EtOH (300 ml). Después de agitarse a temp. ambiente durante 30 min, la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después, se enfrió a temp. ambiente y se concentró al vacío, dando **C1** en forma de un sólido de color naranja, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

B. Preparación de 5-amino-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (**C2**). Una solución de **C1** (≤ 228 mmol) en EtOH (300 ml) se trató con peróxido de hidrógeno acuoso al 35% (100 ml) seguido de una solución acuosa concentrada de amoníaco (300 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a temp. ambiente y después se inactivó con una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (800 ml). La retirada de la mayor parte del EtOH al vacío proporcionó un sólido que se aisló por filtración y se lavó con agua (2 x 200 ml) y éter dietílico (2 x 150 ml), proporcionando **C2** en forma de un sólido. Rendimiento: 31 g, 147 mmol, 64% a través de 2 etapas. EM (IQPA) m/z 211,2 (M+1). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,70 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,95 (dd, $J = 11,1, 3,2$ Hz, 2H), 4,26 (m, 1H), 6,24 (m, 2H), 6,67 (s a, 1H), 7,20 (s a, 1H), 7,66 (s, 1H).

C. Preparación de (1S)-2-[[[4-carbamoyl-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-1-metil-2-oxoacetato] de etilo (**C3**). Se añadió (1S)-2-cloro-1-metil-2-oxoacetato de etilo (30 g, 199 mmol) a una suspensión de **C2** (38,1 g, 181 mmol) en dioxano seco (1000 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h y después se concentró al vacío, proporcionando **C3**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

D. Preparación de 6-[(1S)-1-hidroxi-etil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (**C4**).

Una suspensión de **C3** (≤ 181 mmol) en agua (700 ml) se trató con carbonato potásico anhidro (100 g). La mezcla se calentó a 45°C durante aproximadamente 18 h, después se neutralizó con ácido acético y se extrajo con cloroformo (4 x 1 l). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato sódico. La filtración y la retirada de los disolventes al vacío proporcionaron **C4** en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 43,1 g, 163 mmol, 90% a través de 2 etapas. CLEM m/z 265,2 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,67 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,92 (d a, $J = 13$ Hz, 2H), 2,39 (m, 2H), 3,62 (dd a, t a aparente, $J = 12, 12$ Hz, 2H), 4,15 (dd a, $J = 11,7, 4$ Hz, 2H), 4,84 (tt, $J = 11,6, 4,3$ Hz, 1H), 4,90 (c, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 10,65 (s a, 1H).

E. Preparación del compuesto **C5**. Una solución de **C4** (20,0 g, 75,7 mmol) en diclorometano (400 ml) se trató con trietilamina (15,8 ml, 113 mmol), se enfrió a 0°C y se agitó durante 30 min. A la reacción fría se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (al 99%, 5,92 ml, 75,7 mmol), que se dejó calentar a temp. ambiente durante las siguientes 18 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: MeOH del 0% al 5% en diclorometano). La recromatografía de las fracciones mixtas proporcionó más cantidad de producto, dando **C5** en forma de un sólido. Rendimiento total: 10,6 g, 31,0 mmol, 41%. CLEM m/z 341,1 (M-1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,86 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,93 (d a, $J = 12$ Hz, 2H), 2,39 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,61 (ddd, td aparente, $J = 12, 12, 2,1$ Hz, 2H), 4,16 (dd a, $J = 11,4, 3,5$ Hz, 2H), 4,86 (tt, $J = 11,7, 4,2$ Hz, 1H), 5,70 (c, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H).

Etapas 2. Preparación de 2-azetidín-3-il-4-metilpiridina (**C9**).

A. Preparación de 3-[(metilsulfonil)oxi]azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**C6**). Una solución de 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (al 97%, 5,0 g, 28 mmol) en diclorometano (50 ml) se trató con trietilamina (7,8 ml, 56 mmol) y se enfrió a 0°C. A la reacción fría se le añadió gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo (2,28 ml, 29,3 mmol) en diclorometano, que se mantuvo a 0°C durante 2 h, después se dejó calentar a temp. ambiente durante las siguientes 18 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se recogió en éter y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: 5:1 de heptano:EtOAc, después 2:1 de heptano:EtOAc), proporcionando **C6** en forma de un sólido. Rendimiento: 6,5 g, 26,0 mmol, 93%. CLEM m/z 503,1 (2M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,44 (s, 9H), 3,06 (s, 3H), 4,09 (ddd, $J = 10,4, 4,2, 1,2$, 2H), 4,27 (ddd, $J = 10,4, 6,6, 1,2$ Hz, 2H), 5,19 (tt, $J = 6,6, 4,2$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 28,23, 38,33, 56,45 (a), 67,25, 80,29, 155,80.

B. Preparación de 3-yodoazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**C7**). Se combinaron yoduro potásico (12,9 g, 77,7 mmol) y **C6** (6,5 g, 26,0 mmol) en DMF (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 16 h, después se concentró al vacío, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, después se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de magnesio. La filtración y la retirada del disolvente al vacío dieron un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: 4:1 de heptano:EtOAc), dando **C7** en forma de un sólido. Rendimiento: 6,2 g, 21,9 mmol, 84%. CLEM m/z 284,0 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,43 (s, 9H), 4,28 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,64 (m, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 2,57, 28,27, 61,49, 80,09, 155,52.

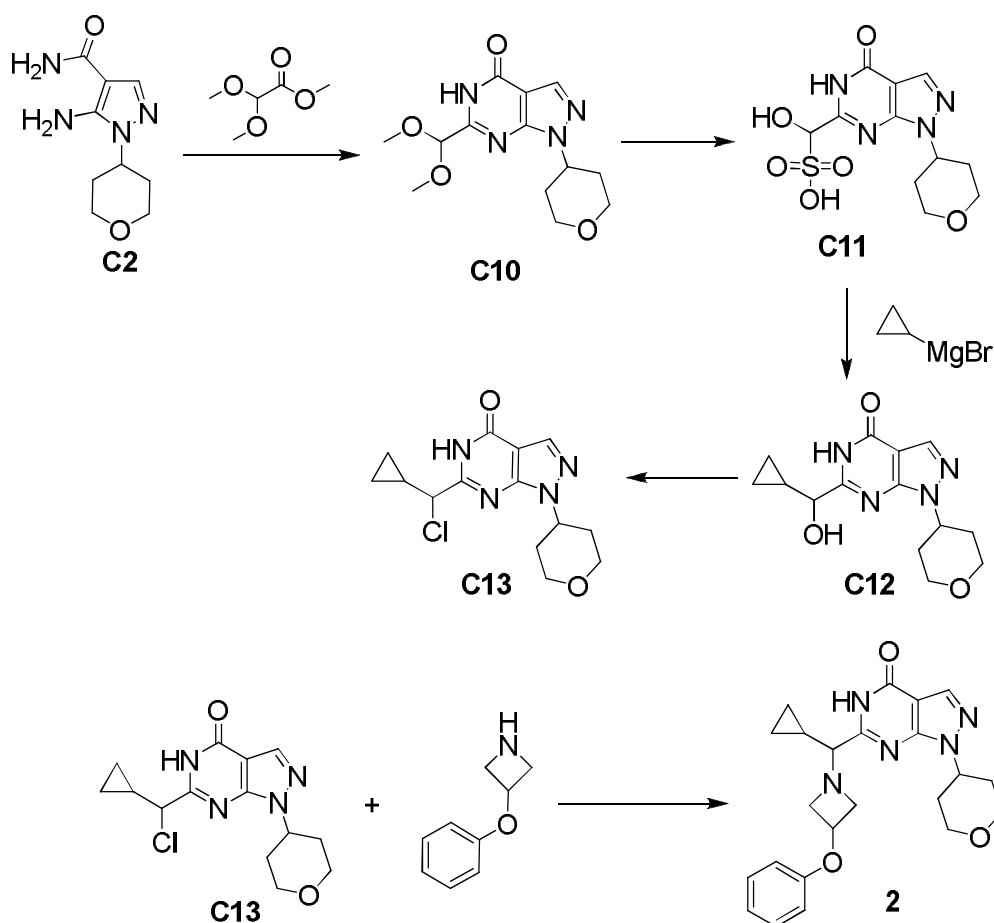
C. Preparación de 3-(4-metilpiridin-2-il)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**C8**). Se añadió 1,2-dibromoetano (al 98%, 0,031 ml, 0,35 mmol) a una suspensión de polvo de cinc. (al 98%, 354 mg, 5,3 mmol) en THF (15 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar a temp. ambiente, la mezcla de reacción se trató con cloruro de trimetilsililo (al 99%, 0,045 ml, 0,35 mmol) y se agitó durante 1 h. En este momento, se añadió gota a gota una solución de **C7** (1,0 g, 3,53 mmol) en THF (5 ml). La reacción se agitó durante 1 h a 60°C y se enfrió a temp. ambiente. Se añadieron 2-bromo-4-metilpiridina (al 97%, 0,486 ml, 4,2 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (al 99%, 82,9 mg, 0,071 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y después se agitó a temp. ambiente durante aproximadamente 18 h. La reacción se filtró a través de Celite (tierra de diatomeas) y el filtrado se concentró y después se trató con EtOAc y una solución acuosa saturada de carbonato sódico. El precipitado resultante se retiró por filtración y la torta de filtro se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: de 1:4 a 1:1 de EtOAc:heptano) proporcionó **C8** en forma de un sólido. Rendimiento: 245 mg, 0,987 mmol, 28%. CLEM m/z 249,2 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,44 (s, 9H), 2,33 (s, 3H), 3,82 (tt, $J = 8,9, 6,0$ Hz, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,28 (dd, t aparente, $J = 8,7, 8,7$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 20,96, 28,36, 34,90, 54,6 (muy a), 79,30, 122,46, 122,88, 147,67, 149,30, 156,38, 160,64.

D. Preparación del compuesto **C9**. El compuesto **C8** (124 mg, 0,50 mmol) se mezcló con diclorometano (2 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temp. ambiente durante aproximadamente 18 h y después se concentró al vacío, dando el compuesto **C9**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación, suponiendo un rendimiento cuantitativo. CLEM m/z 149,1 (M+1).

Etapas 3. Síntesis del compuesto del título 1. El compuesto **C5** (114 mg, 0,333 mmol) y el compuesto **C9** (74,1 mg, 0,50 mmol) se combinaron en acetonitrilo (2 ml) y tolueno (2 ml) y se trataron con trietilamina (0,116 ml, 0,83 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 5 h, después se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: 100:1 de cloroformo:MeOH), proporcionando el compuesto **1** en forma de un sólido. Rendimiento: 92 mg, 0,23 mmol, 69%. CLEM m/z 395,1 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,33 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,91 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,37 (m, 2H), 3,44 (dd, t aparente, $J = 7, 7$ Hz, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,77 (m, 3H), 4,14 (d a, $J = 11,6$ Hz, 2H), 4,83 (tt, $J = 11,6, 4,2$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H).

Ejemplo 2

6-[Ciclopropil(3-fenoxiazetidín-1-il)metil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



Etapa 1. Preparación de 6-[cloro(ciclopropil)metil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (**C13**).

A. Preparación de 6-(dimetoximetil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (**C10**). Se combinaron dimetoxiacetato de metilo (19,9 g, 148 mmol) y el compuesto **C2** (15,6 g, 74,2 mmol) con tamices moleculares (16 g) y la mezcla se trató con una solución de *t*-butoxido potásico en THF (1,0 M, 150 ml, 150 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 18 h; después se filtró y el sólido recogido se aclaró con más cantidad de THF. Los filtrados combinados se neutralizaron con ácido acético y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: MeOH al 5% en cloroformo), dando **C10** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 9,8 g, 33 mmol, 44%. EM (IQPA) m/z 295,2 (M+1). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,91 (d a, $J = 10,5$ Hz, 2H), 2,38 (m, 2H), 3,48 (s, 6H), 3,60 (dd, $J = 11, 12$, 2H), 4,14 (d a, $J = 11$ Hz, 2H), 4,90 (m, 1H), 5,22 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 9,52 (s a, 1H).

B. Preparación de ácido hidroxil[4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]metanosulfónico (**C11**). El compuesto **C10** (1,0 g, 3,4 mmol) se combinó con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 10 ml) y THF (10 ml) y se trató con ácido *para*-toluenosulfónico monohidrato (646 mg, 3,40 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 67°C durante 16 h, tiempo durante el cual se convirtió en una solución de color amarillo claro. Se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó a pH 7 con hidróxido sódico acuoso 1 N. Se añadió bisulfito sódico (707 mg, 6,79 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 1 h a temp. ambiente. La retirada de disolventes al vacío seguido de tres destilaciones azeotrópicas con EtOH proporcionó **C11** en bruto en forma de un sólido de color blanquecino, que aún contenía un exceso de bisulfito sódico y un equivalente de ácido *para*-toluenosulfónico, sal sódica. Este material en bruto se usó en la siguiente reacción. Recuperación: 2,9 g, supuesto rendimiento cuantitativo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,84 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 3,54 (dd a, t aparente, $J = 12, 12$ Hz, 2H), 3,98 (dd a, $J = 11, 3, 4$ Hz, 2H), 4,38 (s a, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,93 (s a, 1H), 6,78 (s a, 1H), 8,08 (s, 1H).

C. Preparación de 6-[ciclopropil(hidroxi)metil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (**C12**). Se suspendió **C11** en bruto (1,45 g, $\leq 1,7$ mmol) de la etapa anterior en THF (10 ml) y se trató en porciones con una solución de bromuro de ciclopropilmagnesio en THF (0,50 M, 33,9 ml, 17 mmol). Se observó una ligera exotermia y la reacción se volvió de color amarillo; se calentó a reflujo durante 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se interrumpió con una solución acuosa de cloruro de amonio (3 M, 20 ml) {*Advertencia*: reacción exotérmica y con desprendimiento de gas}. La mezcla se dejó en agitación durante 1 h a temp. ambiente y después se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: diclorometano a MeOH al 2,5% en diclorometano), proporcionando **C12** en forma de un sólido/goma de color amarillo claro, contaminado con material de ciclopropilo extraño, tal como se determinó mediante análisis por RMN ^1H . Este material se recogió en la siguiente etapa. Rendimiento: 252 mg, $<0,87$ mmol, $<51\%$. CLEM m/z 289,3 (M-1).

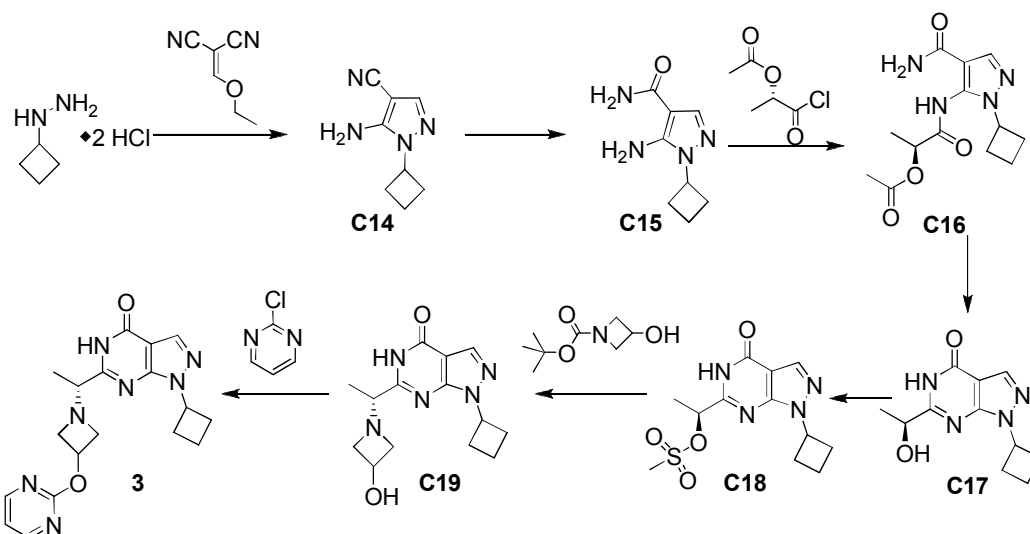
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), sólo picos de producto: δ 0,56 (m, 4H), 1,24 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 2,36 (dddd, $J = 12, 12, 12, 4,6$ Hz, 2H), 3,58 (dd, $J = 12, 12$ Hz, 2H), 4,12 (dd a, $J = 11,7, 4$ Hz, 2H), 4,17 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,81 (tt, $J = 11,6, 4,2$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H).

D. Preparación del compuesto **C13**. Una solución de **C12** (252 mg, <0,87 mmol) en diclorometano (5 ml) se trató con trietilamina (0,18 ml, 1,3 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,08 ml, 1,0 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, una vez con ácido clorhídrico acuoso 1 N y una vez con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después se secaron sobre sulfato de magnesio. La filtración y la retirada del disolvente a presión reducida proporcionaron un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: diclorometano a MeOH al 1,5% en diclorometano), proporcionando **C13** en forma de una goma de color amarillo claro. Rendimiento: 100 mg, 0,32 mmol, 19% en tres etapas. CLEM m/z 309,3 ($M+1$). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,68 (m, 2H), 0,79 (m, 1H), 0,93 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 3,62 (dd a, $J = 12, 12$ Hz, 2H), 4,16 (d a, $J = 12$ Hz, 2H), 4,21 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,86 (tt, $J = 11,7, 4,2$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 11,00 (s a, 1H).

Etapas 2. Síntesis del compuesto del título **2**. El compuesto **C13** (100 mg, 0,32 mmol), 3-fenoxiazetidina (75,6 mg, 0,407 mmol) y trietilamina (0,102 ml, 0,732 mmol) se combinaron en acetonitrilo (3 ml) y se calentaron a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. La mezcla resultante se extrajo dos veces con diclorometano y las fases orgánicas se lavaron con agua y después con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío; la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente de MeOH al 2,5% en diclorometano) dio el compuesto **2**. Rendimiento: 27 mg, 0,064 mmol, 20%. CLEM m/z 422,3 ($M+1$). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,46 (m, 2H), 0,58 (m, 1H), 0,77 (m, 1H), 0,86 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,63 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,19 (dd, $J = 7,6, 6,1$ Hz, 1H), 3,52 (dd, $J = 7,9, 6,0$ Hz, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,83 (dd a, $J = 7, 7$ Hz, 1H), 4,01 (dd a, $J = 7, 7$ Hz, 1H), 4,15 (dd a, $J = 11,4, 4$ Hz, 2H), 4,82 (tt, $J = 11,8, 4,2$ Hz, 1H), 4,85 (m, 1H), 6,78 (d a, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,98 (t a, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,8, 7,4$ Hz, 2H), 8,07 (s, 1H), 9,74 (s a, 1H).

Ejemplo 3

1-Ciclobutil-6- $\{[(1R)-1-[3-(\text{pirimidin-2-iloxi})\text{azetidin-1-il}] \text{etil}]-1,5\text{-dihidro-4H-pirazolo}[3,4-d]\text{pirimidin-4-ona}$



Etapas 1. Preparación de 5-amino-1-ciclobutil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (**C14**). Una suspensión de diclorhidrato de ciclobutilhidrazina (11,63 g, 73,12 mmol) en EtOH (110 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató en porciones con etóxido sódico sólido (9,95 g, 146 mmol) durante 45 min, mientras se mantenía la temperatura interna de la mezcla de reacción a aproximadamente 0°C. La mezcla se agitó en el baño de hielo durante una hora más y después se añadió gota a gota una solución de (etoximetileno)malononitrilo (8,93 g, 73,1 mmol) en EtOH (70 ml) durante aproximadamente 1,5 h, a una velocidad que mantuvo la temperatura interna de la mezcla de reacción entre 0°C y 5°C. Después, la reacción se dejó calentar a temp. ambiente durante aproximadamente 18 h, después de que se calentara a reflujo durante 1,5 h. Después de enfriar a temp. ambiente, los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con más cantidad de EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, proporcionando **C14** en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. Rendimiento: 14,1 g, recuperación de masas >100%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,9 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 4,25 (s a, 2H), 4,45 (m, 1H), 7,5 (s, 1H).

Etapas 2. Preparación de 5-amino-1-ciclobutil-1H-pirazol-4-carboxamida (**C15**). El compuesto **C14** en bruto (14,1 g, $\leq 73,12$ mmol) se enfrió en un baño de hielo y se trató con ácido sulfúrico concentrado (55 ml) pre-enfriado (baño de hielo). El baño de refrigeración se retiró, y la mezcla de reacción se agitó hasta que se obtuvo una solución. Después de agitar a temp. ambiente durante aproximadamente 18 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo, que se enfrió en un baño de hielo y posteriormente se ajustó a un pH de aproximadamente 11-12 mediante la adición de hidróxido de amonio acuoso concentrado. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó tres veces con

agua y después tres veces con éter dietílico, proporcionando **C15** en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 6,0 g, 33 mmol, 45% en dos etapas. EM (IQPA) m/z 181,2 (M+1). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,73 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 6,15 (m, 2H), 6,6 (s a, 1H), 7,2 (s a, 1H), 7,68 (s, 1H).

Etapas 3. Preparación de (1S)-2-[(4-carbamoyl-1-ciclobutil-1H-pirazol-5-il)amino]-1-metil-2-oxoacetato de etilo (**C16**). Se añadió lentamente (1S)-2-cloro-1-metil-2-oxoacetato de etilo (3,86 ml, 30,5 mmol) a una suspensión enfriada con hielo de **C15** (5,00 g, 27,7 mmol) en dioxano seco (120 ml). La mezcla se calentó a 111°C durante 8 h, después se enfrió y se agitó a temp. ambiente durante aproximadamente 18 h. La reacción se concentró al vacío proporcionando **C16**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapas 4. Preparación de 1-ciclobutil-6-[(1S)-1-hidroxietil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (**C17**). El compuesto **C17** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C4** en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó **C16** en lugar de **C3**. Además, en este caso el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: 50:1 de cloroformo:MeOH), dando **C17** en forma de un sólido. Rendimiento: 5,70 g, 24,3 mmol, 87%. CLEM m/z 235,3 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,64 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,91 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 4,26 (s a, 1H), 4,89 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 11,07 (s a, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 14,93, 22,42, 29,84, 50,92, 67,67, 104,42, 134,66, 151,71, 159,25, 161,48.

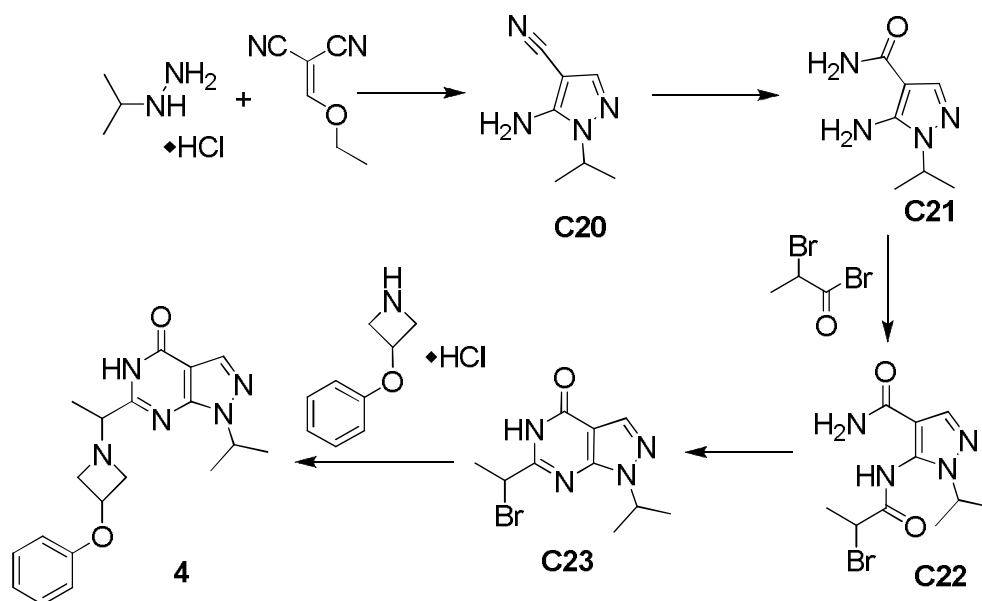
Etapas 5. Preparación de metanosulfonato de (1S)-1-(1-ciclobutil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)etilo (**C18**). El compuesto **C18** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C5** en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó **C17** en lugar de **C4** y la purificación cromatográfica se realizó con MeOH del 0,5% al 1% en cloroformo, en lugar de MeOH del 0% al 5% en diclorometano, proporcionando **C18** en forma de un sólido. Rendimiento: 6,0 g, 19,2 mmol, 79%. CLEM m/z 311,4 (M-1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,85 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,93 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 5,29 (m, 1H), 5,69 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 11,65 (s a, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 14,93, 20,39, 29,84, 38,75, 51,07, 74,91, 104,98, 134,71, 151,07, 155,61, 159,27.

Etapas 6. Preparación de 1-ciclobutil-6-[(1R)-1-(3-hidroxiazetidín-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (**C19**). Se disolvió 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,50 g, 14,4 mmol) en diclorometano (20 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (3,7 ml, 48 mmol); la reacción se dejó en agitación a temp. ambiente durante aproximadamente 18 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se mezcló con acetonitrilo (20 ml) y tolueno (20 ml). Después, se añadió carbonato potásico molido muy fino (13,3 g, 96 mmol) seguido del compuesto **C18** (3,0 g, 9,6 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C durante 5 h. Después de enfriar a temp. ambiente, la reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: MeOH al 2% en cloroformo), proporcionando **C19** en forma de un sólido. Rendimiento: 1,95 g, 6,74 mmol, 70%. EM (IQPA) m/z 287,9 (M-1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,90 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 3,17 (dd a, J = 7, 4 Hz, 1H), 3,28 (dd a, J = 7, 4 Hz, 1H), 3,58 (m, 3H), 4,44 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 8,12 (s, 1H).

Etapas 7. Síntesis del compuesto del título **3**. Se combinaron 2-cloropirimidina (79,2 mg, 0,691 mmol), *tert*-butóxido potásico (163 mg, 1,45 mmol) y el compuesto **C19** (200 mg, 0,691 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla se calentó a 70°C durante 8 h. La reacción se enfrió a temp. ambiente y se concentró al vacío; el residuo se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: MeOH del 0,5% al 1% en cloroformo) proporcionó **3** en forma de un sólido. Rendimiento: 109 mg, 0,297 mmol, 43%. CLEM m/z 368,4 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,38 (s muy a, 3H), 1,91 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 3,32 (s muy a, 1H), 3,53 (m muy a, 2H), 3,97 (s muy a, 2H), 5,28 (m, 2H), 6,99 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,0 Hz, 2H).

Ejemplo 4

1-Isopropil-6-[1-(3-fenoxiazetidín-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



Etapas 1. Preparación de 5-amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (**C20**). Se combinaron (etoximetileno)malononitrilo (12,83 g, 105 mmol) y clorhidrato de isopropilhidrazina (11,06 g, 100 mmol) en EtOH (250 ml). Se añadió gota a gota diisopropiletilamina (36,6 ml, 210 mmol), dando como resultado un pequeño calentamiento de la mezcla de reacción. La reacción se dejó en agitación durante aproximadamente 18 h a temp. ambiente. Después, los productos volátiles se retiraron al vacío y el aceite viscoso de color amarillo resultante se disolvió en diclorometano y se cargó en una columna corta de gel de sílice. La columna se eluyó con diclorometano (aproximadamente 300 ml) seguido de una mezcla 1:1 de EtOAc y hexanos (aproximadamente 750 ml) y el eluyente de EtOAc:hexanos se concentró a presión reducida, proporcionando **C20** en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 12,1 g, 80,6 mmol, 81%. CLEM m/z 151,1 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,26 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 4,41 (septuplete, J = 6,5 Hz, 1H), 6,52 (s a, 2H), 7,53 (s, 1H).

Etapas 2. Preparación de 5-amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-carboxamida (**C21**). El compuesto **C20** (4,0 g, 27 mmol) se combinó con ácido sulfúrico concentrado (aproximadamente 10 ml) y se agitó a temp. ambiente durante 2 h. Después, la reacción se vertió sobre hielo, se ajustó a pH 9 con hidróxido de amonio acuoso concentrado y se extrajo con una mezcla de diclorometano y THF. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando **C21**. Rendimiento: 3,02 g, 18,0 mmol, 67%. CLEM m/z 169,3 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 1,39 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 4,39 (septuplete, J = 6,6 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H).

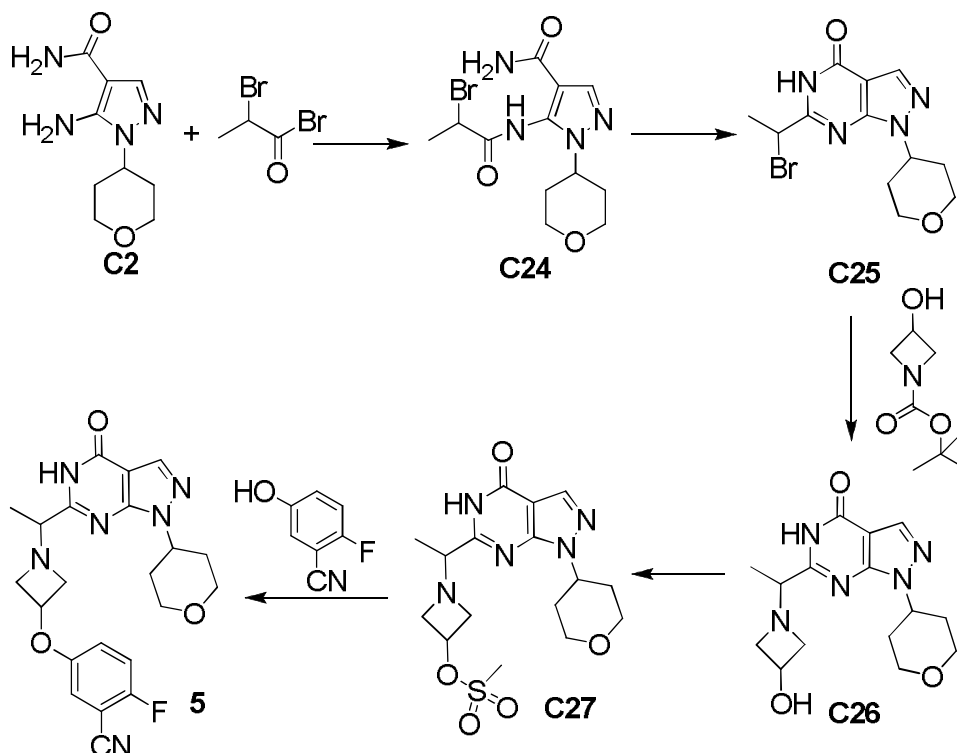
Etapas 3. Preparación de 5-[(2-bromopropanoil)amino]-1-isopropil-1H-pirazol-4-carboxamida (**C22**). El compuesto **C21** (16,8 g, 100 mmol) se disolvió en una mezcla de DMF anhidra (400 ml) y trietilamina (30,8 ml, 221 mmol) y se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Se añadió gota a gota bromuro de 2-bromopropanoil (43,2 g, 200 mmol) y la reacción se dejó en agitación a 0°C durante 30 min y después a temp. ambiente durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a aproximadamente un quinto del volumen original y se repartió entre EtOAc (800 ml) y ácido clorhídrico acuoso 2 N (800 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (800 ml), una solución acuosa saturada de cloruro sódico (800 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La filtración y la retirada del disolvente a presión reducida proporcionaron **C22** en forma de un residuo de color naranja, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapas 4. Preparación de 6-(1-bromoetil)-1-isopropil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4- d]pirimidin-4-ona (**C23**). Se añadió ácido *para*-toluenosulfónico monohidratado (9,5 g, 50 mmol) a una suspensión de **C22** en bruto (de la etapa anterior, ≤ 100 mmol) en tolueno anhidro (800 ml), el matraz se equipó con un purgador Dean-Stark y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La mezcla resultante se lavó con una solución de bicarbonato sódico acuoso y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: 100:1 de cloroformo:MeOH), dando **C23** (contaminado con un segundo componente) en forma de un sólido de color beige. Rendimiento: 11,2 g, $<39,3$ mmol, $<39\%$ en dos etapas. CLEM m/z 285,4 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (sólo el componente principal): δ 1,45 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,46 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,99 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 4,96 (septuplete, J = 6,6 Hz, 1H), 5,13 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 12,36 (s a, 1H).

Etapas 5. Síntesis del compuesto del título **4**. Se combinaron clorhidrato de 3-fenoxiazetidina (260 mg, 1,40 mmol), **C23** (200 mg, 0,701 mmol) y carbonato potásico (290 mg, 2,1 mmol) en acetonitrilo (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después a la temperatura de reflujo durante 3 h. La reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (eluyente: 200:1 de cloroformo:MeOH), proporcionando **4**. Rendimiento: 149 mg, 0,42 mmol, 60%. EM (IQPA) m/z 354,0 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 3,22 (dd a, J = 6, 7 Hz, 1H), 3,39 (dd a, J = 6,5, 6,5 Hz, 1H), 3,55 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 3,87 (m, 2H), 4,83 (m, 1H), 5,02 (septuplete, J = 6,6 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,28 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 9,85 (s a, 1H).

Ejemplo 5

2-Fluoro-5-[(1-{1-[4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]etil}azetidín-3-il)oxi]benzonitrilo



5 **Etapas 1.** Preparación de 5-[(2-bromopropionil)amino]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (**C24**). Una solución de **C2** (5,0 g, 23,8 mmol) y trietilamina (3,65 ml, 26,2 mmol) en DMF anhidra (50 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató gota a gota con bromuro de 2-bromopropionilo (5,4 g, 25 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min, se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h más. La reacción se repartió entre EtOAc (200 ml) y ácido clorhídrico acuoso 2 N (500 ml); la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (400 ml), una solución acuosa saturada de cloruro sódico (200 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración del filtrado proporcionaron **C24** en bruto en forma de un residuo de color naranja, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

15 **Etapas 2.** Preparación de 6-(1-bromoetil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (**C25**). Una suspensión de **C24** de la etapa anterior ($\leq 23,8$ mmol) en tolueno (100 ml) se trató con ácido *para*-toluenosulfónico (2,3 g, 11,9 mmol) y se calentó a reflujo durante 6 h usando un purgador Dean-Stark. Después, la mezcla se enfrió a temp. ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico seguido de una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: 100:1 de cloroformo:MeOH). El sólido de color amarillo-naranja resultante se sometió a una segunda columna de gel de sílice (Eluyente: 100:1 de cloroformo:MeOH), proporcionando **C25** en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 1,1 g, 3,36 mmol, 14% en dos etapas. Pureza: al 85% por CLEM. CLEM m/z 327,0, 329,1 para los dos isótopos de bromo ($M+1$). RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,92 (m, 2H), 2,06 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 2,31 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 4,94 (m, 1H), 5,09 (c, $J = 6,6$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H).

25 **Etapas 3.** Preparación de 6-[1-(3-hidroxiazetidín-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (**C26**). Una solución de 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de *t*-butilo (519 mg, 3,00 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,77 ml, 10 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 h. Se añadió más cantidad de ácido trifluoroacético (0,5 ml), y la reacción se agitó durante 3 h más. Los disolventes se retiraron a presión reducida y al residuo se le añadió acetonitrilo (40 ml) seguido de carbonato potásico sólido (2,76 g, 20 mmol) y **C25** (654 mg, 2,00 mmol). La mezcla se agitó a temp. ambiente durante 2 h y después se calentó a 90°C durante 3 h. La reacción se enfrió a temp. ambiente, se diluyó con diclorometano y se filtró; el sólido restante se lavó con más cantidad de diclorometano. Los filtrados combinados se concentraron al vacío y después se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: de 40:1 al 20:1 de cloroformo:MeOH), proporcionando **C26**. Rendimiento: 368 mg, 1,15 mmol, 58%. EM (IQPA) m/z 320,0 ($M+1$). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,91 (m, 2H), 2,38 (dddd, cd aparente, $J = 12, 12, 12, 4,6$ Hz, 2H), 3,17 (s a, 1H), 3,28 (s a, 1H), 3,52-3,68 (m, 5H), 4,14 (dd, $J = 11,3, 3,6$ Hz, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,85 (tt, $J = 11,6, 4,2$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H).

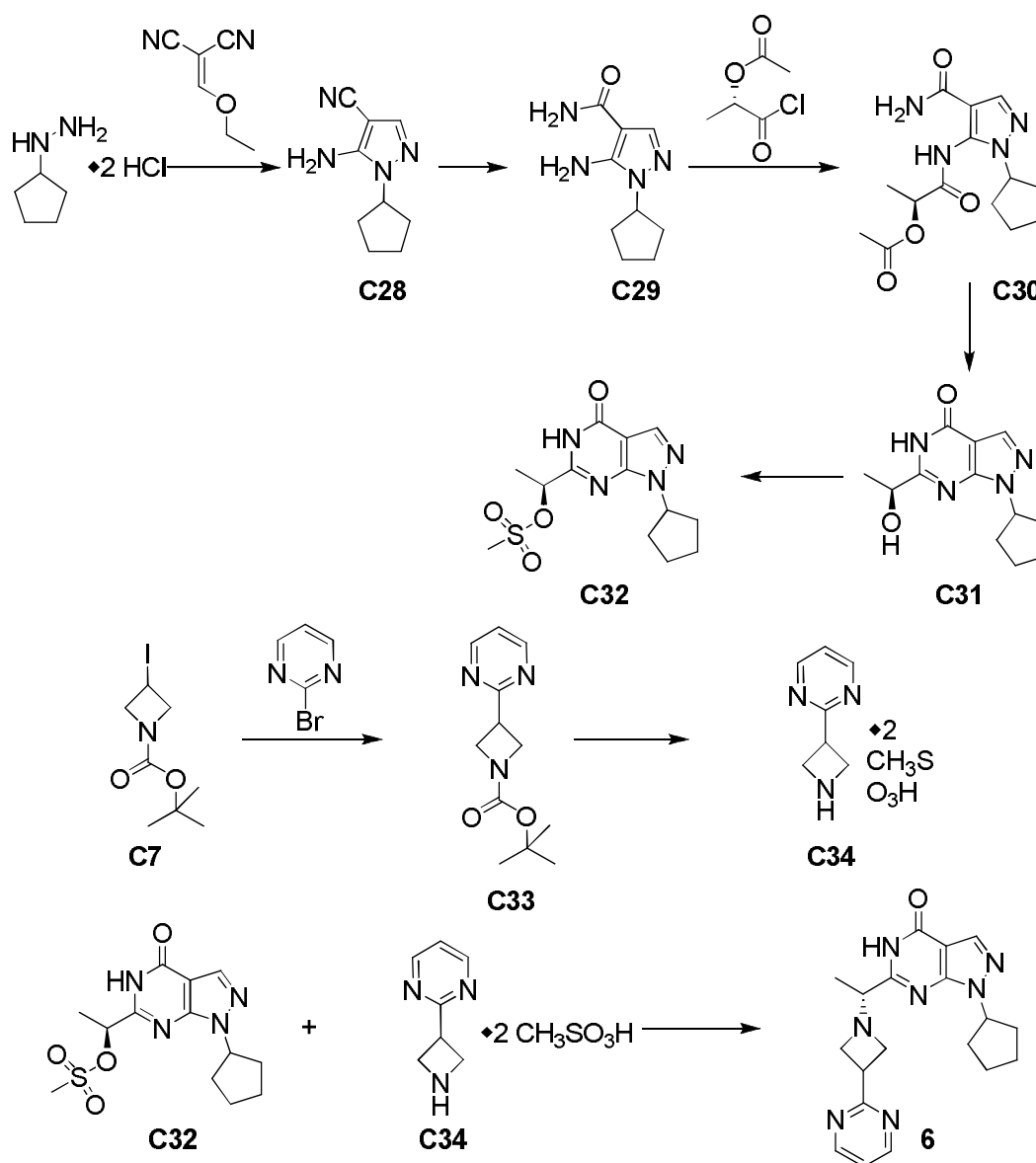
Etapas 4. Preparación de metanosulfonato de 1-{1-[4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]etil}azetidín-3-ilo (**C27**). Una solución de **C26** (1,34 g, 4,20 mmol) en diclorometano (30 ml) se trató con trietilamina (1,17 ml, 8,41 mmol) y después gota a gota con cloruro de metanosulfonilo (0,49 ml, 6,3 mmol). La

reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 h, después se añadió una solución acuosa saturada de carbonato sódico y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó dos veces por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: MeOH del 0% al 4% en diclorometano), dando **C27** en forma de un sólido. Rendimiento: 1,12 g, 2,82 mmol, 67%. CLEM m/z 398,3 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,36 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,90 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,39 (dd, $J = 8,3, 5,4$ Hz, 1H), 3,44 (dd, $J = 8,4, 5,3$ Hz, 1H), 3,62 (m, 3H), 3,76 (dd a, $J = 7,4, 7,4$ Hz, 1H), 3,84 (dd a, $J = 7,4, 7,4$ Hz, 1H), 4,10 (d a, $J = 11,6$ Hz, 2H), 4,97 (tt, $J = 11,6, 4,2$ Hz, 1H), 5,15 (m, 1H), 8,03 (s, 1H).

Etapa 5. Síntesis del compuesto del título **5**. Se combinaron el compuesto **C27** (50 mg, 0,13 mmol), 2-fluoro-5-hidroxibenzonitrilo (34,5 mg, 0,25 mmol) y carbonato potásico (52,2 mg, 0,38 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 18 h. La retirada de los disolventes al vacío proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: MeOH del 1% al 3% en diclorometano), proporcionando **5** en forma de un sólido. Rendimiento: 19 mg, 0,043 mmol, 33%. CLEM m/z 439,3 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,37 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,89 (m, 2H), 2,29 (dddd, $J = 12, 12, 12, 5$ Hz, 2H), 3,28 (dd, $J = 8,3, 5,4$ Hz, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,61 (m, 3H), 3,86 (dd a, $J = 7, 7$ Hz, 1H), 3,92 (dd a, $J = 7, 7$ Hz, 1H), 4,09 (dd a, $J = 11,6, 3,7$ Hz, 2H), 4,90 (m, oscurecido por un pico de agua, 1H supuesto), 4,98 (tt, $J = 11,6, 4,3$ Hz, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 8,03 (s, 1H).

Ejemplo 6

1-Ciclopentil-6-[(1*R*)-1-(3-pirimidin-2-ilazetidín-1-il)etil]-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona



Etapa 1. Preparación de metanosulfonato de (1*S*)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il)etilo (**C32**).

A. Preparación de 5-amino-1-ciclopentil-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo (**C28**). Una solución de diclorhidrato de ciclopentilhidrazina (50,9 g, 0,294 mol) en EtOH anhidro (640 ml) se enfrió a 0°C y se trató en porciones con etóxido sódico (40,0 g, 0,588 mol) durante 2 h. La mezcla se agitó a 0°C durante 45 min y después se trató gota a gota con una solución de (etoximetileno)malononitrilo (35,9 g, 0,294 mol) en EtOH durante 1 h. Después de la adición, la reacción se agitó a 0°C durante 30 min y después se calentó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío, después de lo cual el residuo se mezcló con agua y la suspensión resultante se filtró. Los sólidos recogidos se lavaron tres veces con agua y después tres veces con una mezcla 1:1 de éter dietílico y hexanos, proporcionando **C28** en forma de un sólido de color beige. Rendimiento: 44,0 g, 0,250 mol, 85%. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,69 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,06 (m, 4H), 4,34 (m, 1H), 7,50 (s, 1H).

B. Preparación de 5-amino-1-ciclopentil-1*H*-pirazol-4-carboxamida (**C29**). A ácido sulfúrico concentrado (200 ml) se le añadió en porciones el compuesto **C28** (44,0 g, 0,250 mol) a 0°C. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar de 0°C a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 18 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo y después se llevó a pH 9-10 mediante la adición de una solución acuosa concentrada de hidróxido de amonio. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron tres veces con agua y después se lavaron tres veces con una mezcla 1:1 de éter dietílico y hexanos, proporcionando **C29** en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 39,8 g, 0,205 mol, 82%. CLEM *m/z* 195,4 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,57 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 6,15 (s, 2H), 6,61 (s a, 1H), 7,15 (s a, 1H), 7,62 (s, 1H).

C. Preparación de (1*S*)-2-[(4-carbamoyl-1-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)amino]-1-metil-2-oxoacetato de etilo (**C30**). Se añadió lentamente gota a gota (1*S*)-2-cloro-1-metil-2-oxoacetato de etilo (12 ml, 95 mmol) a una suspensión enfriada con hielo de **C29** (16,4 g, 84,4 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (200 ml). Después de agitar a 0°C durante 40 min, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío, dando **C30**, que se usó directamente en la siguiente etapa.

D. Preparación de 1-ciclopentil-6-[(1*S*)-1-hidroxietil]-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (**C31**). El compuesto **C30** de la etapa anterior (supuestos 84,4 mmol) se disolvió en una mezcla de agua (200 ml) y THF (20 ml). A esta solución se le añadió carbonato potásico (60 g, 0,43 mol) y la mezcla resultante se calentó a 50°C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a temp. ambiente y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando **C31** en forma de un sólido de color castaño. Rendimiento: 17,5 g, 70,5 mmol, 84% en 2 etapas. CLEM *m/z* 249,4 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,41 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 4,61 (c, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,13 (m, 1H), 8,02 (s, 1H).

E. Preparación de **C32**. Una solución de **C31** (pureza del 93% en peso, 87,74 g, 328,6 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (408 ml) se trató con 4-metilmorfolina (54,4 ml, 495 mmol) seguido, después de 5 min, de cloruro de metanosulfonilo (26,7 ml, 345 mmol). La temperatura de la reacción se mantuvo entre 25 y 40°C durante 3 h. Después de enfriar a temp. ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite para retirar las sales de morfolina, y la torta de filtro se lavó con 5-10 volúmenes de 2-metiltetrahidrofurano. El filtrado se concentró al vacío, después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: 9:1 de EtOAc:hexanos). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron, dando **C32** en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. Rendimiento: 48,6 g, 149 mmol, 45%. Las fracciones mezcladas se combinaron y se concentraron, proporcionando 40 gramos de un residuo que se purificó por trituración con metil *tert*-butil éter (100 ml), proporcionando más cantidad de **C32** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento combinado: 79,5 g, 244 mmol, 74%. CLEM *m/z* 325,1 (M-1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,75 (m, 2H), 1,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,99 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 5,18 (m, 1H), 5,70 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 11,04 (s a, 1H).

Etapa 2. Preparación de dimetanosulfonato de 2-azetidin-3-ilpirimidina (**C34**).

A. Preparación de 3-pirimidin-2-ilazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**C33**). Se combinaron polvo de cinc (150,1 g, 2,30 mol) y tamices moleculares (50 g) en un matraz de reacción y se secaron a la llama al vacío durante 10 min. Una vez que el matraz había vuelto la temperatura ambiente, se cargó con THF (4 l) y se añadió 1,2-dibromoetano (24,4 ml, 0,28 mol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 10 min y después se dejó que alcanzara la temperatura ambiente, al mismo tiempo que se añadía cloruro de trimetilsililo (33,5 ml, 0,264 mol) (*Advertencia: ligeramente exotérmica*). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 h. La lenta adición de **C7** (500 g, 1,77 mol) durante 1,5 h se siguió de agitación durante 18 h más. En un matraz separado, se combinó 2-bromopirimidina (253 g, 1,59 mol) con tamices moleculares (85 g) en THF (1,3 l) y la mezcla se desgasificó. Esta mezcla se trató con tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) (32,7 g, 0,0283 mol) y después se añadió al matraz que contenía la mezcla de reacción de **C7**. La reacción se agitó durante 25 h y después se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y después se repartió entre una solución acuosa saturada de carbonato sódico (2 l) y EtOAc (2 l). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 2 l) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo líquido de color amarillo resultante se trituró con metil *tert*-butil éter (500 ml) y el precipitado se retiró por filtración. La concentración parcial del filtrado dio como resultado la precipitación de un sólido; en este momento la mezcla se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Después, la filtración proporcionó un sólido, que se lavó con una cantidad mínima de metil *tert*-butil éter frío, dando **C33** en forma de un sólido de color blanco, que se recogió directamente en la siguiente etapa. Rendimiento: 131 g, 0,557 mol, 31%. CGEM *m/z* 180 ([M - *tert*-butilo]+1); 136 ([M - BOC]+1). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (s, 9H), 4,0 (m, 1H), 4,3 (m, 4H), 7,2 (t, 1H), 8,75 (d, 2H).

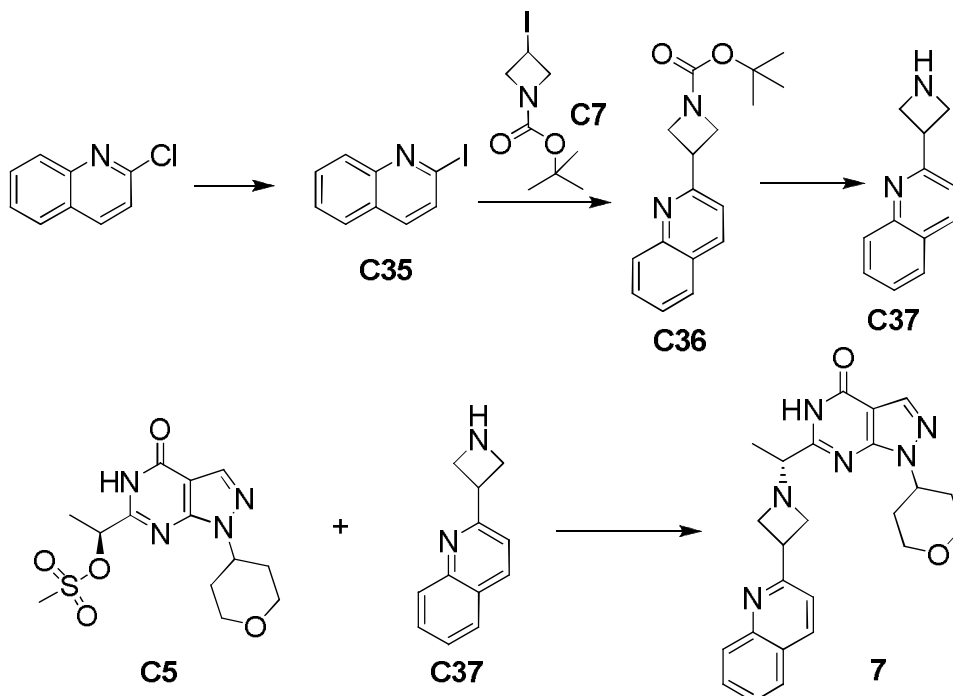
B. Preparación del compuesto **C34**. Se añadió ácido metanosulfónico (108,3 ml, 1,67 mol) a una solución enfriada con hielo de **C33** (131 g, 0,557 mol, de la etapa anterior) en diclorometano:dioxano (proporción 9:1, 1 l). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 h, con agitación. El precipitado se filtró y se lavó con metil *tert*-butil éter, proporcionando **C34** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 180 g, 0,550 mol, 99%. CLEM *m/z* 136,2 (M+1). RMN de ¹H (300 MHz, D₂O) δ 2,55 (s, 6H), 4,33 (m, 5H), 7,64 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H),

8,90 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H). RMN de ^{13}C (75 MHz, D_2O) δ 36,47, 38,53, 49,98, 121,63, 158,08, 164,37.

Etapla 3. Síntesis del compuesto del título **6**. Los compuestos **C32** (35 g, 107 mmol) y **C34** (38,62 g, 118 mmol) se mezclaron con acetonitrilo (700 ml) y la mezcla de reacción heterogénea se trató con trietilamina (134 ml, 961 mmol) y se calentó a 80°C durante 3,5 h. La reacción se volvió homogénea y de color amarillo claro. El producto se concentró por destilación a una temperatura de recipiente de $80\text{--}90^\circ\text{C}$, hasta que quedaron 350-500 ml de acetonitrilo. Después, se dejó cristalizar según se enfriaba a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante aproximadamente 18 h y después se filtró, obteniendo **6** en forma de un sólido. Rendimiento: 21 g, 57,5 mmol, 54%. Para muestras de **6** preparadas en condiciones similares, pero cromatografiadas en lugar de cristalizadas, el enantiómero secundario del producto se retiró por cromatografía quiral usando una columna Chiralpak AD-H ($5\ \mu\text{m}$; $2,1 \times 25\ \text{cm}$; fase móvil: 70:30 de dióxido de carbono:MeOH; caudal 65 g/min). El compuesto **6** era el enantiómero que eluye en segundo lugar, con un tiempo de retención de aproximadamente 3,35 min. CLEM m/z 366,2 ($M+1$). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,33 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,11 (m, 4H), 3,58 (m, 2H), 3,71 (dd, $J = 7,1, 7,1$ Hz, 1H), 3,79 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 7,19 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 9,86 (s a, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 18,07, 24,73, 32,38, 32,45, 37,61, 56,69, 57,69, 57,78, 65,09, 105,09, 119,00, 134,54, 157,11, 157,93, 160,39, 169,82 (no se observó ninguna señal aromática).

Ejemplo 7

6-[(1*R*)-1-(3-Quinolin-2-ilazetidin-1-il)etil]-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona



Etapla 1. Preparación de 2-azetidin-3-ilquinolina (**C37**).

A. Preparación de 2-yodoquinolina (C35**).** Se mezclaron 2-cloroquinolina (8,18 g, 50,0 mmol), cloruro de trimetilsililo (al 98%, 6,48 ml, 50,0 mmol) y yoduro sódico (al 98%, 15,3 g, 100 mmol) con propionitrilo (50 ml) y se calentaron a reflujo durante aproximadamente 18 h. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se interrumpió con una solución acuosa de hidróxido sódico (1 N, 25 ml). Después de la extracción con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo al 0-100% en heptano) produjo **C35**. Rendimiento: 5,33 g, 20,9 mmol, 42%. CLEM m/z 255,9 ($M+1$). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,57 (ddd, $J = 8,1, 6,9, 1,2$ Hz, 1H), 7,75 (m, 4H), 8,05 (d a, $J = 8,5$ Hz, 1H).

B. Preparación de 3-quinolin-2-ilazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (C36**).** El compuesto **C36** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C8** en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó **C35** en lugar de 2-bromo-4-metilpiridina y la reacción se agitó a 50°C durante 18 h después de la adición del catalizador de paladio y **C35**. La purificación se realizó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100% en heptano), proporcionando **C36**. Rendimiento: 1,05 g, 3,69 mmol, 47%. CLEM m/z 285,1 ($M+1$). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,48 (s, 9H), 4,07 (m, 1H), 4,30 (dd, $J = 8,6, 5,9$ Hz, 2H), 4,41 (dd, $J = 8,7, 8,7$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,53 (ddd, $J = 8,1, 6,9, 1,1$ Hz, 1H), 7,72 (ddd, $J = 8,4, 6,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,81 (d a, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,07 (d a, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).

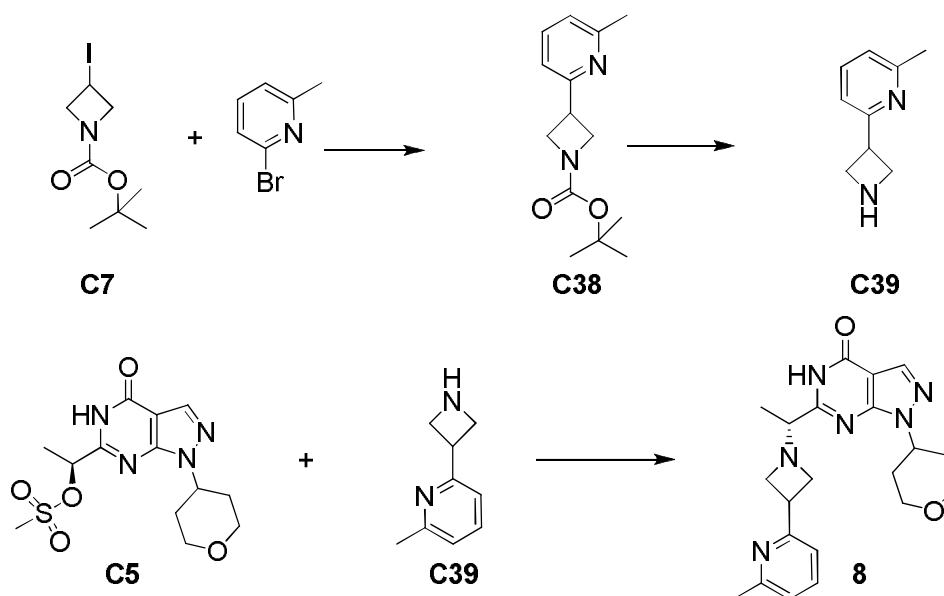
C. Preparación de **C37.** Una solución de **C36** (1,0 g, 3,5 mmol) en ácido clorhídrico metabólico (1,25 M, 50 ml, 62 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo con diclorometano después de la conversión del producto en la base libre con una solución acuosa 6 N de hidróxido sódico. La retirada del disolvente al vacío proporcionó **C37**. Rendimiento: 310 mg, 1,68 mmol, 48%. CLEM m/z 185,2

(M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,80 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 2H), 3,91 (dd, $J = 7,4, 7,4$ Hz, 2H), 4,16 (m, 1H), 7,54 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,56 (ddd, $J = 8,1, 6,9, 1,1$ Hz, 1H), 7,74 (ddd, $J = 8,4, 6,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,96 (m, 2H), 8,32 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).

Etapla 2. Síntesis del compuesto del título **7**. El compuesto **7** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **1** en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó **C37** en lugar de **C9** y la cromatografía se realizó con un gradiente de EtOAc al 0-10% en EtOH, dando **7** en forma de un vidrio. Rendimiento: 480 mg, 1,11 mmol, 79%. CLEM m/z 431,1 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1,38 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,93 (d a, $J = 12,6$ Hz, 2H), 2,39 (m, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,79 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,86 (tt, $J = 11,7, 4$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,54 (ddd, $J = 8,1, 6,9, 1,2$ Hz, 1H), 7,73 (ddd, $J = 8,4, 6,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 8,2, 1,1$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).

Ejemplo 8

6-((1*R*)-1-[3-(6-Metilpiridin-2-il)azetidín-1-il]etil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona



Etapla 1. Preparación de 2-azetidín-3-il-6-metilpiridina (**C39**).

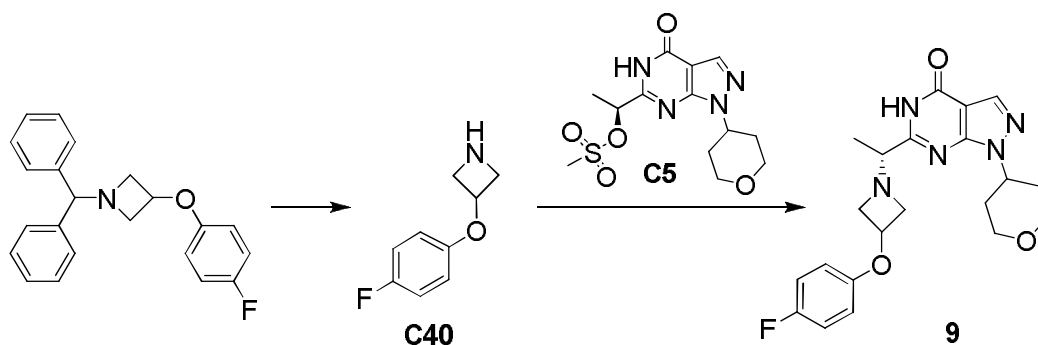
A. Preparación de 3-(6-metilpiridin-2-il)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**C38**). El compuesto **C38** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C8** en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 2-bromo-6-metilpiridina en lugar de 2-bromo-4-metilpiridina. Rendimiento: 397 mg, 1,60 mmol, 45%. CLEM m/z 249,2 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1,46 (s, 9H), 2,54 (s, 3H), 3,85 (tt, $J = 8,8, 6,1$ Hz, 1H), 4,13 (dd, $J = 8,6, 6,1$ Hz, 2H), 4,30 (dd, $J = 8,8, 8,8$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 7,7, 7,7$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl $_3$) δ 24,72, 28,65, 35,42, 55,2 (muy ancho), 79,61, 118,32, 121,61, 137,05, 156,75, 158,39, 160,60.

B. Preparación del compuesto **C39**. El compuesto **C39** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C9** en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó **C38** en lugar de **C8**. Rendimiento: 74,1 mg, 0,50 mmol, 100%. CLEM m/z 149,1 (M+1).

Etapla 2. Síntesis del compuesto **8**. El compuesto **8** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **1** en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó **C39** en lugar de **C9**. El compuesto **8** se aisló en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 41 mg, 0,104 mmol, 31%. CLEM m/z 395,1 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1,33 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,91 (d a, $J = 12,6$ Hz, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 3,45 (dd, $J = 6,5, 6,5$ Hz, 1H), 3,55-3,65 (m, 4H), 3,72-3,85 (m, 3H), 4,14 (dd, $J = 11,4, 3,9$ Hz, 2H), 4,84 (tt, $J = 11,6, 4,2$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 7,7, 7,7$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl $_3$) δ 18,19, 24,54, 32,17, 36,64, 53,69, 57,53, 58,65, 65,16, 67,01, 105,31, 118,39, 121,25, 134,72, 136,64, 151,89, 157,86, 158,08, 159,73, 160,80.

Ejemplo 9

6-((1*R*)-1-[3-(4-Fluorofenoxi)azetidín-1-il]etil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

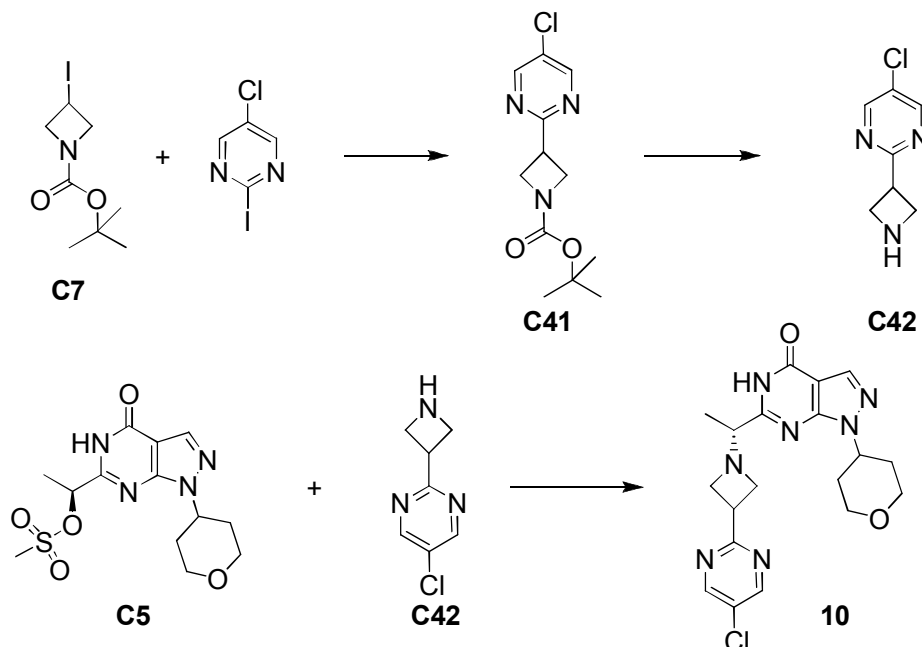


Etapla 1. Preparación de 3-(4-fluorofenoxi)azetidina (**C40**). Se combinaron hidróxido de paladio (500 mg) y 1-(difenilmetil)-3-(4-fluorofenoxi)azetidina (500 mg, 1,50 mmol) en etanol (50 ml) y se hidrogenaron a 344,74 kPa (50 psi) durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: 00:5:2 de cloroformo:MeOH:hidróxido de amonio acuoso concentrado), proporcionando **C40**. Rendimiento: 188 mg, 1,12 mmol, 75%. CLEM m/z 168,1 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,44 (s a, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 6,66 (m, 2H), 6,93 (m, 2H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 54,55, 70,81, 115,43, 115,51, 115,76, 115,99, 152,96, 156,15, 158,53.

Etapla 2. Síntesis del compuesto del título **9**. El compuesto **9** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **1** en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó **C40** en lugar de **C9**. Rendimiento: 258 mg, 0,624 mmol, 85%. CLEM m/z 414,4 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,36 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,91 (d a, $J = 12,6$ Hz, 2H), 2,37 (m, 2H), 3,23 (s a, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,61 (m, 3H), 3,88 (s a, 2H), 4,14 (dd, $J = 11,5, 4,0$ Hz, 2H), 4,75-4,88 (m, 2H), 6,71 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 8,06 (s, 1H). Este material (80% de ee) se sometió a cromatografía usando una columna Chiralpak AS-H (Eluyente: 85:15 de dióxido de carbono:MeOH) seguido de purificación cromatográfica sobre gel de sílice (Eluyente: 100:1 de cloroformo:MeOH) proporcionando el enantiómero **9** puro. Rendimiento: 102 mg. Exceso enantiomérico: 100%; análisis por CLEM y RMN de ^1H esencialmente inalterados.

Ejemplo 10

6-((1*R*)-1-[3-(5-Cloropirimidin-2-il)azetidin-1-il]etil)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona



Etapla 1. Preparación de 2-azetidin-3-il-5-cloropirimidina (**C42**).

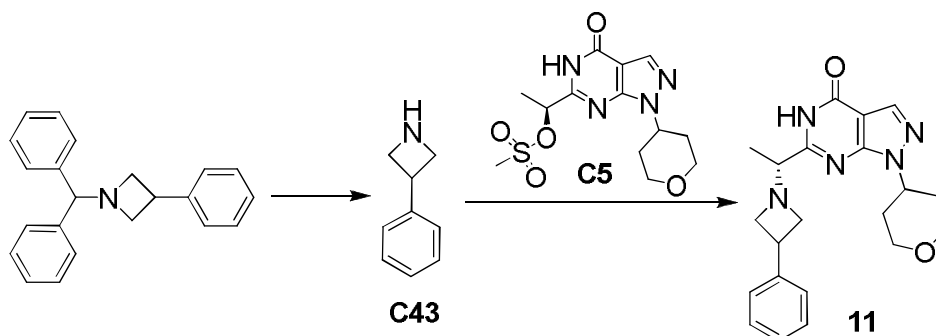
A. Preparación de 3-(5-cloropirimidin-2-il)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**C41**). El compuesto **C41** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C8** en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 5-cloro-2-yodopirimidina en lugar de 2-bromo-4-metil piridina, la reacción se realizó a temperatura ambiente y la purificación cromatográfica se realizó usando 1:4 de EtOAc:heptano. Rendimiento: 1,13 g, 4,19 mmol, 42%. CLEM m/z 270,1 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,44 (s, 9H), 4,00 (tt, $J = 8,8, 6,0$ Hz, 1H), 4,21 (dd, $J = 8,5, 6,0$ Hz, 2H), 4,31 (dd, $J = 8,7, 8,7$ Hz, 2H), 8,66 (s, 2H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 28,32, 35,59, 54,0 (a), 79,48, 129,47, 155,69, 156,32, 168,01.

B. Síntesis del compuesto **C42**. El compuesto **C42** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C9** en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó **C41** en lugar de **C8**. Rendimiento: 170 mg, 1,00 mmol, 100%. CLEM m/z 170,1 (M+1).

Etapla 2. Síntesis del compuesto del título **10**. El compuesto **10** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **1** en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó **C42** en lugar de **C9**. Rendimiento: 240 mg, 0,577 mmol, 86%. CLEM m/z 416,0 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,33 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,91 (d a, $J = 12,6$ Hz, 2H), 2,38 (m, 2H), 3,52-3,64 (m, 4H), 3,68 (dd, $J = 7,3, 7,3$ Hz, 1H), 3,78 (dd, $J = 7,7, 7,7$ Hz, 2H), 3,99 (m, 1H), 4,14 (dd, $J = 11,3, 4,0$ Hz, 2H), 4,83 (tt, $J = 11,6, 4,2$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,9 (s a, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 18,02, 32,18, 37,06, 53,76, 56,80, 57,83, 65,02, 67,03, 105,32, 129,44, 134,74, 151,88, 155,60, 157,81, 160,52, 167,62.

Ejemplo 11

6-[(1*R*)-1-(3-Fenilazetidín-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidín-4-ona

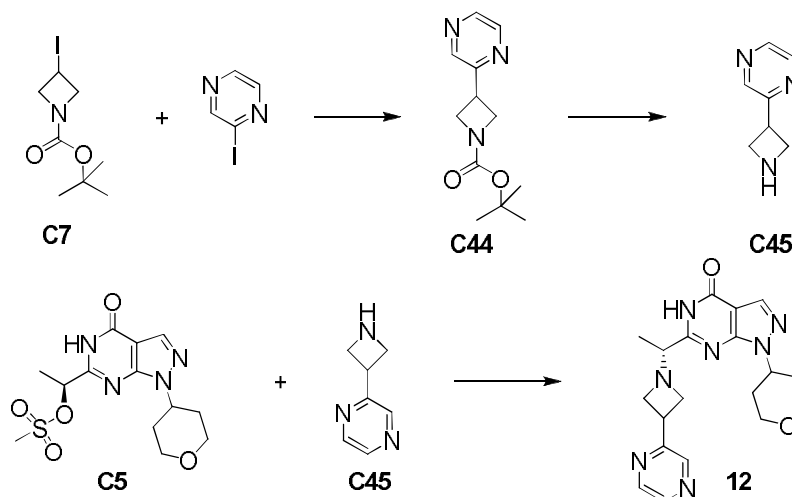


Etapla 1. Preparación de 3-fenilazetidina (**C43**). El compuesto **C43** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C40** en el Ejemplo 9, con la excepción de que se usó 1-(difenilmetil)-3-fenilazetidina (véase M.C. Hillier & C-y. Chen, *J. Organic Chem.* 2006, 71, 7885-7887) en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(4-fluorofenoxi)azetidina, y la cromatografía sobre gel de sílice se realizó con 100:5:1 de cloroformo:MeOH:hidróxido de amonio acuoso concentrado como eluyente. Rendimiento: 427 mg (contiene algunas impurezas), <3,21 mmol, <19%. CLEM m/z 134,0 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD), solamente picos de producto: δ 4,02 (m, 2H), 4,11 (m, 3H), 7,29 (m, 5H).

Etapla 2. Síntesis del compuesto del título **11**. El compuesto **11** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **1** en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó **C43** en lugar de **C9**, y la purificación cromatográfica se realizó con 200:1 de cloroformo:MeOH como eluyente. Rendimiento: 485 mg, 1,28 mmol, 67%. Exceso enantiomérico: 89,5%. CLEM m/z 380,2 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,34 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,92 (d a, $J = 12,6$ Hz, 2H), 2,39 (m, 2H), 3,25 (dd, $J = 5,6, 5,6$ Hz, 1H), 3,38 (dd, $J = 5,8, 5,8$ Hz, 1H), 3,51 (c, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,79 (m, 3H), 4,15 (dd a, $J = 11,5, 3,4$ Hz, 2H), 4,84 (tt, $J = 11,6, 4,2$ Hz, 1H), 7,23-7,37 (m, 5H), 8,07 (s, 1H), 9,87 (s a, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 18,23, 32,17, 34,96, 53,72, 59,03, 60,24, 65,43, 67,01, 105,31, 126,80, 128,56, 134,74, 141,41, 151,83, 157,78, 160,56 (no se observó ninguna señal aromática). Este material se sometió a cromatografía quiral (columna: Chiralpak AD-H, 2,1 x 25 cm; Fase móvil: 85:15 de dióxido de carbono:MeOH; caudal: 65 g/min), proporcionando el enantiómero puro **11**. Rendimiento: 333 mg. Exceso enantiomérico: 100%; análisis por CLEM y RMN ^1H esencialmente inalterados.

Ejemplo 12

6-[(1*R*)-1-(3-Pirazin-2-ilazetidín-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidín-4-ona



Etapla 1. Preparación de 2-azetidín-3-ilpirazina (**C45**).

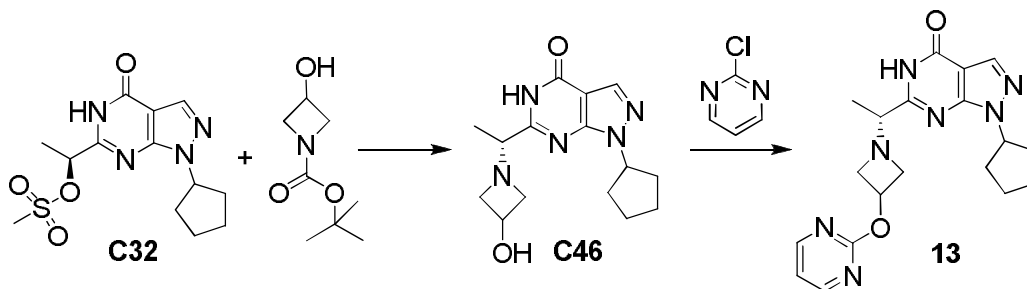
A. Preparación de 3-pirazin-2-ilazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**C44**). El compuesto **C44** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C8** en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 2-yodopirazina en lugar de 2-bromo-4-metilpiridina. Rendimiento: 360 mg, 1,53 mmol, 43%. CLEM m/z 236,2 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,46 (s, 9H), 3,91 (tt, $J = 8,7, 5,9$ Hz, 1H), 4,18 (dd, $J = 8,5, 6,0$ Hz, 2H), 4,32 (dd, $J = 8,7, 8,7$ Hz, 2H), 8,47 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,60 (dd, $J = 2,5, 1,5$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 28,35, 32,59, 54,55 (a), 79,63, 143,17, 143,70, 144,52, 156,30 (no se observó ninguna señal campo abajo).

B. Preparación de **C45**. El compuesto **C45** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C9** en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó **C44** en lugar de **C8**. Rendimiento: 67,6 mg, 0,500 mmol, 100%. CLEM m/z 136,1 (M+1).

Etapla 2. Síntesis del compuesto del título **12**. El compuesto **12** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **1** en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó **C45** en lugar de **C9**, y la purificación cromatográfica se realizó con 200:1 y después con 100:1 de cloroformo:MeOH como eluyente. EM (IQPA) m/z 382,2 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,35 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,90 (d a, $J = 12,5$ Hz, 2H), 2,36 (m, 2H), 3,50 (dd, $J = 7,0, 7,0$ Hz, 1H), 3,56-3,67 (m, 4H), 3,81 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 4,13 (dd a, $J = 11,5, 3,6$ Hz, 2H), 4,84 (tt, $J = 11,7, 4,2$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,57 (dd, $J = 2,5, 1,7$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 17,92, 32,15, 34,10, 53,73, 56,95, 58,35, 64,93, 66,98, 105,25, 134,69, 143,10, 143,93, 144,23, 151,79, 155,54, 157,98, 160,19.

Ejemplo 13

1-Ciclopentil-6-[(1*R*)-1-[3-(pirimidin-2-iloxi)azetidín-1-il]etil]-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona



Etapla 1. Preparación de 1-ciclopentil-6-[(1*R*)-1-(3-hidroxiazetidín-1-il)etil]-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (**C46**). El compuesto **C46** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C19** en el Ejemplo 3, con la excepción de que se usó **C32** en lugar de **C18**. Rendimiento: 2,0 g, 6,6 mmol, 69%. EM (IQPA) m/z 302,0 (M-1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,33 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 3,18 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,51-3,65 (m, 3H), 4,44 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 8,09 (s, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 18,25, 24,69, 32,41, 57,75, 61,87, 62,15, 62,57, 64,63, 104,92, 134,62, 152,11, 159,04, 160,41.

Etapla 2. Síntesis del compuesto del título **13**. El compuesto **13** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **3** en el Ejemplo 3, con la excepción de que se usó **C46** en lugar de **C19**. Rendimiento: 130 mg, 0,34 mmol, 21%. CLEM m/z 382,3 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,34 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,08 (m, 4H), 3,25 (s a, 1H), 3,42 (s a, 1H), 3,56 (s a, 1H), 3,92 (s a, 2H), 5,15 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 6,96 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 9,89 (s a, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 18,02, 24,68, 32,36, 57,71, 58,44, 60,22, 65,14 (a), 65,31, 105,02, 115,58, 134,51, 151,93, 157,89, 159,38, 163,99 (no se observó ninguna señal aromática).

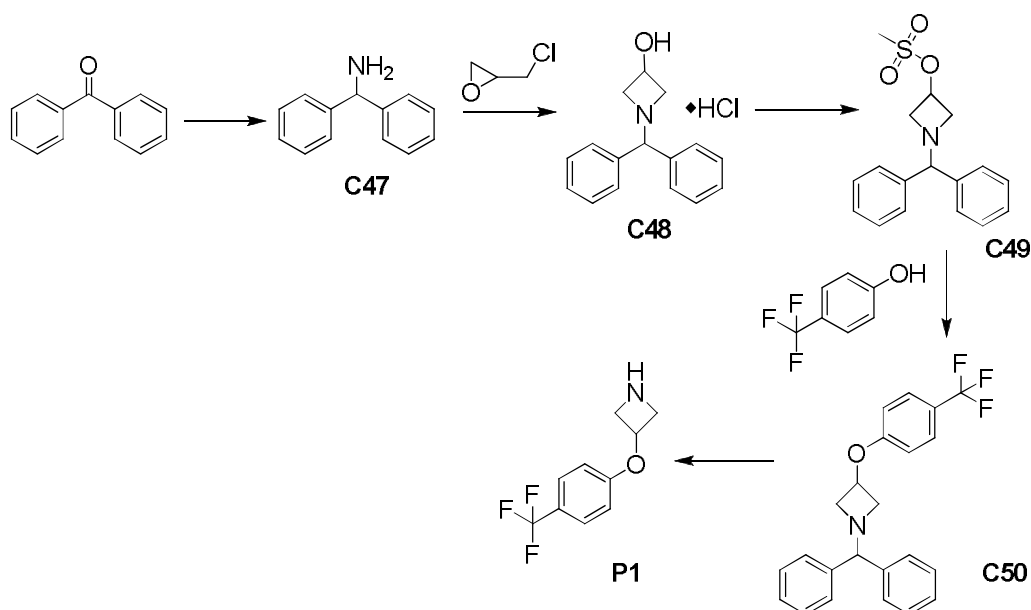
Este material (85% de ee) se sometió a cromatografía usando una columna Chiralpak AS-H (Eluyente: 90:10 de dióxido de carbono:MeOH), seguido de purificación cromatográfica sobre gel de sílice (Eluyente: 100:1 de cloroformo:MeOH), proporcionando el enantiómero puro **13**. Rendimiento: 68 mg. CLEM m/z 382,3 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,37 (s a, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 3,30 (s a, 1H), 3,47 (s a, 1H), 3,60 (s a, 1H), 3,96 (s a, 2H), 5,16 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 6,98 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 9,87 (s a, 1H).

Ejemplos Adicionales

Las cadenas laterales usadas en la síntesis de los compuestos de los Ejemplos 14-87 (como se muestra en la Tabla 2 a continuación) que no están disponibles en el mercado se prepararon de acuerdo con los siguientes procedimientos:

Preparación 1

Preparación de 3-(4-trifluorometilfenoxi)azetidina



A. Preparación de 1,1-difenilmetanamina (**C47**). Una mezcla de benzofenona (250 g, 1,37 mol), formamida (250 ml) y ácido fórmico al 85% (31,5 ml) se calentó a 190°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 140°C y se vertió en agua fría (1,2 l). El precipitado resultante se recogió por filtración, se le añadió ácido clorhídrico acuoso concentrado (600 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo en agitación vigorosa. La sal clorhidrato se recogió por filtración y se lavó con agua y después con éter dietílico. Los cristales de color blanco se trataron con una solución acuosa 2,5 N de hidróxido sódico y se extrajeron con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se destiló a presión reducida, dando **C47** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 227,5 g, 1,24 mol, 90%.

B. Preparación de clorhidrato de 1-(difenilmetil)azetidín-3-ol (**C48**). Una solución de 2-(clorometil)oxirano (260 g, 2,81 mol) y **C47** (500 g, 2,73 mol) en MeOH (1 l) se calentó a reflujo durante 4 días. El disolvente se retiró a presión reducida, proporcionando un precipitado de color blanco, que se recogió por filtración. El sólido se lavó con acetona y se secó, proporcionando **C48**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

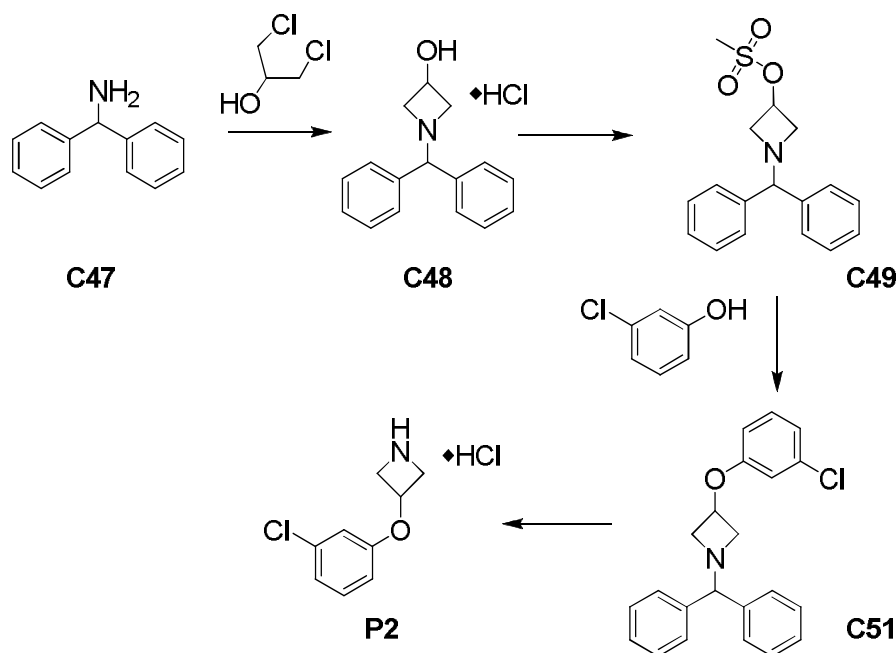
C. Preparación de metanosulfonato de 1-(difenilmetil)azetidín-3-ilo (**C49**). Se añadió cloruro de metanosulfonilo (180 g, 1,57 mol) a una solución de **C48** (360 g, 1,31 mol) y trietilamina (330 g, 3,26 mol) en diclorometano (3 l) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, dando **C49**. Rendimiento: 360 g, 1,14 mol, 87%.

D. Preparación de 1-(difenilmetil)-3-[4-(trifluorometil)fenoxi]azetidina (**C50**). A una solución de **C49** (317 g, 1,0 mol) en acetonitrilo (1,5 l) se le añadieron 4-(trifluorometil)fenol (194,4 g, 1,2 mol) y carbonato potásico (165,6 g, 1,2 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 20 h, después la mezcla se filtró y se concentró al vacío. Se añadió diclorometano (800 ml), la fase orgánica se lavó con agua, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 5:1 de hexano:éter dietílico), proporcionando **C50**. Rendimiento: 373 g, 0,97 mol, 97%.

E. Preparación del compuesto **P1**. A una solución de **C50** (191 g, 0,50 mol) en MeOH (2 l) se le añadió hidróxido de paladio al 10% sobre carbono (9,6 g), y la suspensión se hidrogenó a 310,26 kPa (45 psi) a 60°C durante aproximadamente 18 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró, dando **P1**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 86,6 g, 0,40 mol, 80%. CLEM m/z 218,1 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,85 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 4,99 (m, 1H), 6,77 (d, 2H), 7,50 (m, 2H).

Preparación 2

Preparación de 3-(3-(clorofenoxi)azetidina



A. Preparación de clorhidrato de 1-(difenilmetil)azetidín-3-ol (**C48**). El compuesto **C48** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 1, con la excepción de que se usó 1,3-dicloropropan-2-ol en lugar de 2-(clorometil)oxirano. Rendimiento: 4321 g, 15,7 mol, 48%.

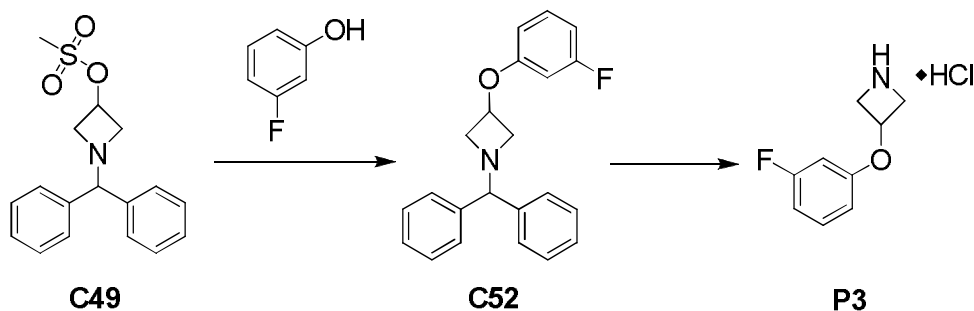
5 B. Preparación de metanosulfonato de 1-(difenilmetil)azetidín-3-ilo (**C49**). El compuesto **C49** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 1, dando **C49** en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 303 g, 0,96 mol, 91%. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,91 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,02 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,20 (m, 4H), 7,31 (m, 4H).

10 C. Preparación de 3-(3-clorofenoxi)-1-(difenilmetil)azetidina (**C51**). A una suspensión agitada de hidruro sódico (al 60%, dispersada en aceite, 25,2 g, 0,63 mol) en DMF (1,5 l) se le añadió 3-clorofenol (70,88 g, 0,63 mol) a 0°C. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se añadió en una porción **C49** (200 g, 0,63 mol). La reacción se calentó a reflujo durante 3 h, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 1 l). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente:éter de petróleo), dando **C51** en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 123 g, 0,35 mol, 51%.

15 D. Preparación del compuesto **P2**. A una solución de **C51** (200 g, 0,569 mol) en diclorometano (2 l) se le añadió gota a gota cloroformato de 2-cloroetilo (75 ml, 0,726 mol) a temperatura ambiente. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 4 h y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en MeOH (2 l) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío y se añadió éter dietílico (500 ml); y el precipitado resultante se filtró, dando **P2** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 60 g, 0,27 mol, 44,5%. CLEM m/z 184,4 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,95 (m, 2H), 4,43 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 9,58 (s a, 2H).

Preparación 3

Preparación de 3-(3-fluorofenoxi)azetidina

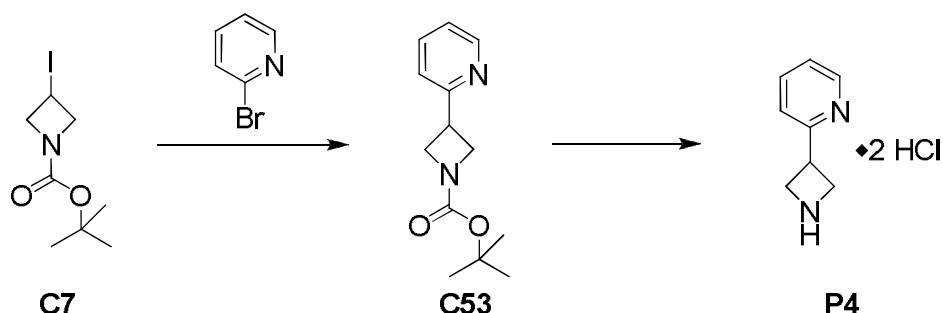


25 A. Preparación de 3-(3-fluorofenoxi)-1-(difenilmetil)azetidina (**C52**). El compuesto **C52** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para la síntesis de **C51** en la Preparación 2, con la excepción de que se usó 3-fluorofenol en lugar de 3-clorofenol. Rendimiento: 9,5 g, 28,5 mmol, 85%. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

B. Preparación del compuesto **P3**. A una solución en agitación de **C52** (5 g, 15 mmol) en etanol (50 ml) se le añadió formiato amónico (4,2 g, 75 mmol) seguido de la adición de paladio al 10% sobre carbono (1 g) y la suspensión resultante se calentó a reflujo durante 6 h. Después, el catalizador se retiró por filtración a través de Celite y los sólidos se lavaron con EtOH. Los filtrados combinados se concentraron al vacío, proporcionando un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: EtOAc:hexano), dando **P3** en forma de su base libre. Se convirtió en la sal clorhidrato por agitación en ácido clorhídrico etanólico a 0°C. Después de 1 h, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo obtenido se agitó y se lavó con éter dietílico, dando **P3** en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 1,5 g, 9,0 mmol, 50%. P.F. 104-106°C. EM m/z 168 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,94 (s a, 2H), 4,42 (s a, 2H), 5,05-5,11 (m, 1H), 6,71-6,74 (dd, $J = 2,2, 2,2$ Hz, 1H), 6,76-6,80 (m, 1H), 6,82-6,87 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 1H), 9,61 (s a, 2H).

Preparación 4

Preparación de diclorhidrato de 2-azetidin-3-ilpiridina

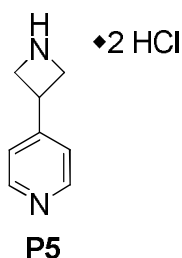


A. Preparación de 3-piridin-2-ilazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**C53**). El compuesto **C53** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para la preparación de **C8** en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 2-bromopiridina en lugar de 2-bromo-4-metilpiridina. Rendimiento: 15,7 g, 67 mmol, 67%. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,40 (s, 9H), 3,87-4,04 (m, 3H), 4,15-4,19 (m, 2H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,74 (dd, $J = 6, 6$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 4$ Hz, 1H).

B. Preparación del compuesto **P4**. Se añadió una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 67 ml, 0,27 mol) a una solución de **C53** (15,7 g, 67 mmol) en MeOH (600 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 40-50°C y después se concentró al vacío. El residuo se recrystalizó en MeOH, dando **P4**. Rendimiento: 11,2 g, 54,1 mmol, 80%. EM (IQPA) m/z 135,1 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,26-4,31 (m, 4H), 4,48-4,57 (m, 1H), 7,77 (dd, $J = 7,1, 7,1$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,36 (dd, 1H, $J = 7, 7,1$ Hz), 8,76 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,89 (s, 1H).

Preparación 5

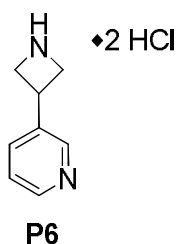
Preparación de diclorhidrato de 4-azetidin-3-ilpiridina



El compuesto **P5** se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito para la síntesis de **P4** en la Preparación 4. El precipitado resultante se retiró por filtración y se recrystalizó en una mezcla de MeOH/THF, proporcionando el diclorhidrato de **P5**. Rendimiento: 6,6 g, 31,9 mmol, 68%. EM (IQPA) m/z 135,1 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,1-4,2 (m, 2H), 4,27-4,45 (m, 3H), 8,1 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 8,91 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 9,66 (s a, 1H), 9,82 (s a, 1H).

Preparación 6

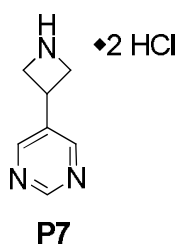
Preparación de diclorhidrato de 3-azetidin-3-ilpiridina



El compuesto **P6** se preparó de acuerdo con los procedimientos generales que se han descrito para la síntesis de **P4** en la Preparación 4, proporcionando el diclorhidrato **P6**. Rendimiento: 8 g, 38,6 mmol, 53%. EM (IQPA) m/z 135,1 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,13-4,22 (m, 2H), 4,26-4,36 (m, 3H), 8,00 (dd, $J = 6,1, 6,1$ Hz, 1H), 8,65 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,81 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,52 (s a, 1H), 9,74 (s a, 1H).

Preparación 7

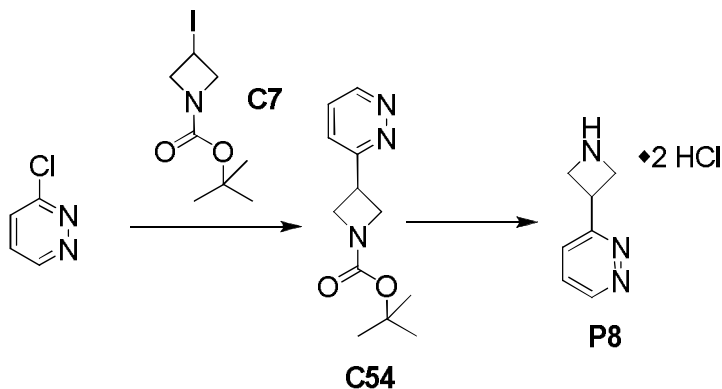
Preparación de diclorhidrato de 5-azetidin-3-ilpirimidina



El compuesto **P7** se preparó de acuerdo con los procedimientos generales que se han descrito para la síntesis de **P4** en la Preparación 4, proporcionando el diclorhidrato de **P7**. Rendimiento: 5,2 g, 25 mmol, 39%. RMN de ^1H : (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,15-4,22 (m, 3H), 4,24-4,30 (m, 2H), 9,02 (s, 2H), 9,17 (s, 1H), 9,41-9,57 (s, 1H), 9,59-9,75 (s, 1H).

Preparación 8

Preparación de diclorhidrato de 3-azetidin-3-ilpiridazina

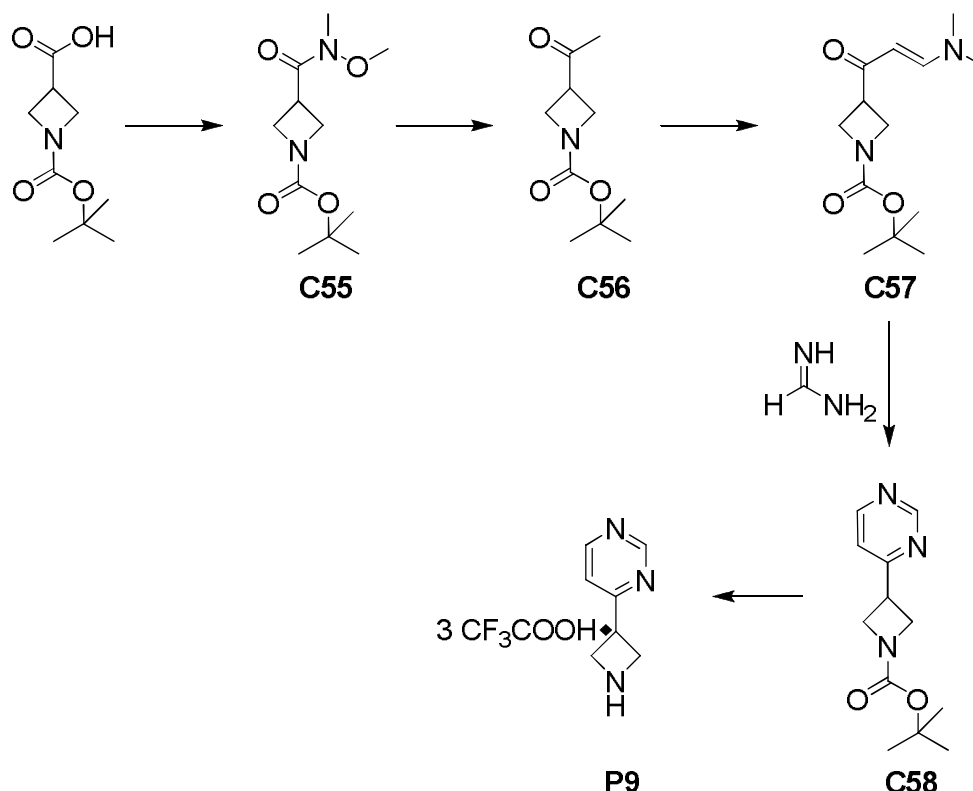


A. Preparación de 3-piridazina-3-ilazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**C54**). El compuesto **C54** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de **C8** en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 3-cloropiridazina en lugar de 2-bromo-4-metilpiridina. Rendimiento: 5 g, 18,5 mmol, 10%.

B. Preparación del compuesto **P8**. El compuesto **P8** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la preparación de **P4**, con la excepción de que se usó **C54** en lugar de **C53**. Rendimiento: 3,7 g, 15,3 mmol, 54%. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,13-4,22 (m, 2H), 4,26-4,36 (m, 3H), 8,00 (dd, $J = 6, 6$ Hz, 1H), 8,65 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 8,81 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,52 (s a, 1H), 9,74 (s a, 1H).

Preparación 9

Preparación de tris(trifluoroacetato) de 4-azetidin-3-ilpirimidina



A. Preparación de 3-[[metoxi(metil)amino]carbonyl]azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**C55**). A una solución de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonyl)azetidina-3-carboxílico (22,3 g, 0,111 mol) en THF (250 ml) se le añadió en porciones 1,3-diciclohexilcarbodiimida (24,4 g, 0,150 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h antes de la adición de una suspensión de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (15,0 g, 0,154 mol) en una mezcla de acetonitrilo (300 ml) y trietilamina (22,6 ml, 0,162 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y después la reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió en agua (300 ml) y EtOAc (800 ml), la fase orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa al 5% de ácido cítrico (2 x 200 ml), agua (2 x 150 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (2 x 150 ml) y después se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración y la retirada del disolvente dieron **C55** en forma de un aceite de color amarillo claro. Rendimiento: 28,15 g, 0,12 mol, 100%. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,12-4,09 (m, 2H), 4,03-3,99 (m, 2H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

B. Preparación de 3-acetilazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**C56**). Una solución de **C55** (27,1 g, 0,111 mol) en THF (200 ml) se añadió en porciones a una solución 1,4 M de bromuro de metilmagnesio en una mezcla de THF y tolueno (25:75) (99,0 ml, 0,139 mol) durante 40 min, mientras la temp. de reacción se mantenía a aproximadamente 0°C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a 10-15°C durante 2 horas, seguido de 1 h a temp. ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se inactivó con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico (150 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (2 x 250 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. La filtración y la retirada del disolvente dieron un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente:cloroformo), dando **C56**. Rendimiento: 20,6 g, 0,10 mol, 93%. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,04-4,02 (m, 4H), 3,43-3,35 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

C. Preparación de 3-[(2*E*)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-yl]azetidina-1-carboxilato de *t*-butilo (**C57**). Una solución de **C56** (20,6 g, 0,103 mol) en DMF dimetil acetal se calentó a reflujo durante 45 h. La mezcla de reacción se evaporó y se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 200 ml), dando **C57**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 28,0 g, 0,11 mol, >100%.

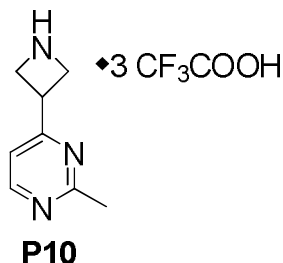
D. Preparación de 3-pirimidin-4-ilazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**C58**). Se añadieron en orden clorhidrato de formamida (4,96 g, 0,062 mol) y una solución de **C57** en MeOH (75 ml) a una solución de metóxido sódico (3,33 g, 0,062 mol) en MeOH (75 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 50 h, el disolvente se intercambió por dioxano y la mezcla se calentó a reflujo durante 40 h más. En ese momento, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se trató con agua (150 ml) y EtOAc (250 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente:EtOAc), dando **C58**. Rendimiento: 2,0 g, 8,5 mmol, 21%. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,18 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,73 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 4,21-4,17 (m, 2H), 4,02-3,98 (m, 2H), 3,96-3,88 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

E. Preparación del compuesto **P9**. A una solución a 0-5°C de **C58** (1,9 g, 8 mmol) se le añadió ácido trifluoroacético (9,9 ml, 14,7 g, 0,13 mol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó en refrigeración durante 30 min seguido de 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se destiló azeotrópicamente con diclorometano (5 x 50 ml) y MeOH (5 x 50 ml), dando **P9** en forma de un jarabe de color

pardo. Rendimiento: 2,42 g, 7,9 mmol, 99%. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,33 (s a, 1H), 9,00 (s a, 1H), 9,24 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,78 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 4,33-4,19 (m, 5H).

Preparación 10

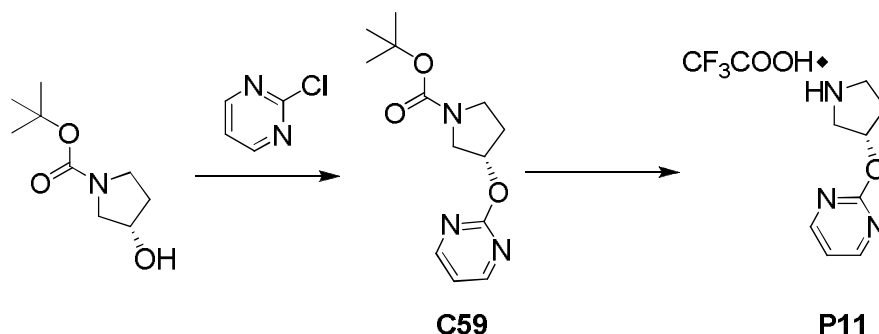
Preparación de tris(trifluoroacetato) de 4-azetidin-3-il-2-metilpirimidina



El compuesto **P10** se preparó de acuerdo con los procedimientos generales que se han descrito en la Preparación 9, proporcionando **P10** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 20,8 g, 42,2 mmol, 96%. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 15,29 (s a, 2H), 9,15 (s a, 1H), 8,83 (s a, 1H), 8,66 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,29-4,15 (m, 5H), 2,65 (s, 3H).

Preparación 11

Preparación de trifluoroacetato de 2-[(3S)-pirrolidin-3-iloxi]pirimidina

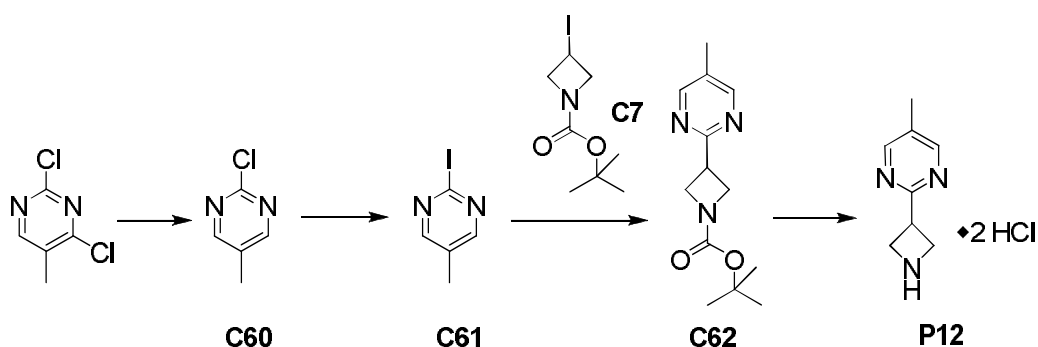


A. Preparación de (3S)-3-(pirimidin-2-iloxi)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**C59**). A una solución de (3S)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (990 mg, 5,29 mmol) en THF (10 ml) se le añadió lentamente *tert*-butóxido potásico (593 mg, 5,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se añadió 2-cloropirimidina (606 mg, 5,29 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se supervisó por cromatografía de capa fina. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se trató con EtOAc y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: EtOAc del 0% al 100% en hexano), dando **C59**. Rendimiento: 1,29 g, 4,9 mmol, 92%. CLEM m/z 266,3 ($M+1$). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,43 (s, 9H), 2,10-2,25 (m, 2H), 3,50-3,64 (m, 4H), 5,51 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 8,50 (m, 2H).

B. Preparación del compuesto **P11**. Una mezcla de **C59** (1,29 g, 4,85 mmol) y ácido trifluoroacético (5 ml) en dicloroetano (15 ml) se agitó a temp. ambiente durante 4 horas. El disolvente se retiró al vacío y el producto se secó a alto vacío, dando la sal trifluoroacetato **P11**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM m/z 166,2 ($M+1$). El enantiómero (*R*) de **P11** puede prepararse de la misma manera, usando (3*R*)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo como material de partida.

Preparación 12

Preparación de diclorhidrato de 2-azetidin-3-il-5-metilpirimidina



A. Preparación de 2-cloro-5-metilpirimidina (**C60**). Una mezcla de 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (50 g, 0,31 mol), agua (500 ml) y polvo de cinc (50 g, 0,94 mol) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se extrajo con diclorometano (3 x 500 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se recrystalizó en éter de petróleo, dando el compuesto **C60** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 27,9 g, 0,22 mol, 75%. CLEM m/z 129,3 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,25 (s, 3H), 8,40 (s, 2H).

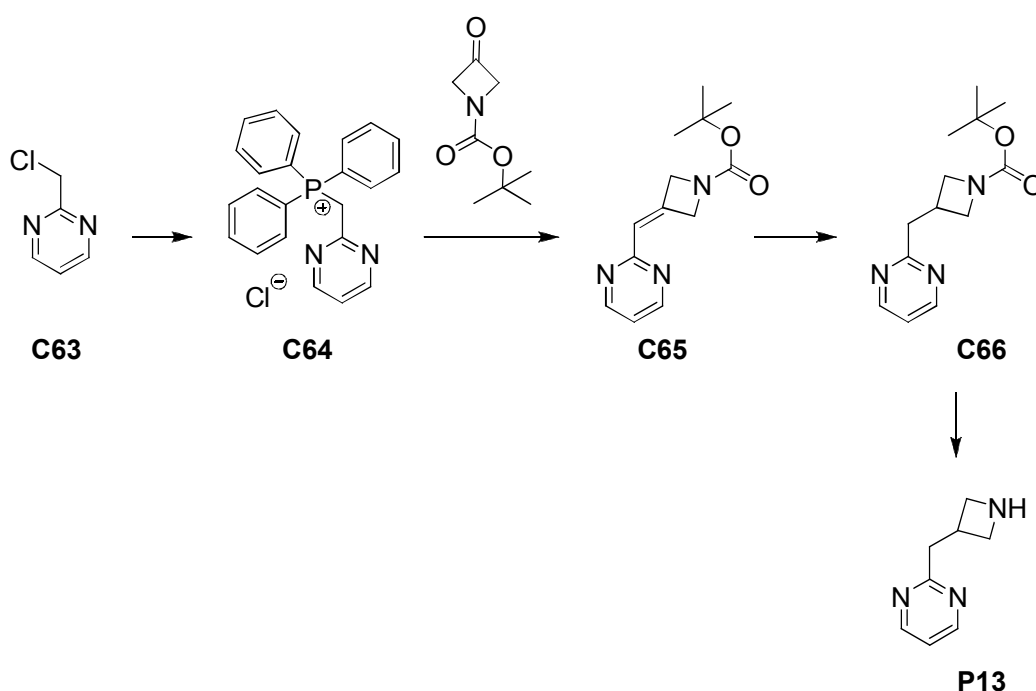
B. Preparación de 2-yodo-5-metilpirimidina (**C61**). A **C60** (2,0 g, 15,6 mmol) se le añadió ácido yodhídrico (13 ml), enfriado a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla se neutralizó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y se trató con tiosulfato sódico. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: EtOAc del 0% al 100% en heptano), dando **C61** en forma de un polvo de color blanco. Rendimiento: 1,54 g, 6,99 mmol, 45%. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,24 (s, 3H), 8,29 (s, 2H).

C. Preparación de 3-(5-metilpirimidin-2-il)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**C62**). El compuesto **C62** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para la síntesis de **C8** en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 2-yodo-5-metilpirimidina **C61** en lugar de 2-bromo-4-metilpiridina. Rendimiento: 1,01 g, 4,05 mmol, 81%. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,44 (s, 9H), 2,37 (s, 3H), 4,25 (m, 3H), 4,33 (m, 2H), 8,78 (s, 2H).

D. Preparación del compuesto **P12**. A una solución de **C62** (469 mg, 1,88 mmol) en propan-2-ol se le añadió una solución de ácido clorhídrico en propan-2-ol (1 N, 0,376 ml, 3,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentró, el residuo se diluyó con diclorometano y se trató con una solución acuosa de hidróxido sódico (6 N, 0,625 ml, 3,76 mmol). La fase orgánica se decantó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El sólido resultante se trituró con una mezcla de diclorometano (1 ml) y éter dietílico (10 ml), se filtró y se lavó con éter dietílico, dando **P12**. Rendimiento: 203 mg, 1,36 mmol, 72%. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,34 (s, 3H), 4,18-4,23 (m, 5H), 8,66 (s, 2H).

Preparación 13

Preparación de 2-(azetidin-3-ilmetil)pirimidina



A. La preparación de 2-(clorometil)pirimidina (C63) se describe en M.G.N. Russel & R.W. Carling, J. Med. Chem., 2005, 48, 1367-1383 y en Y. Todoroki & M. Sawada, Bioorganic & Med. Chem., 2004, 13, 363-386.

B. Preparación de cloruro de trifenil(pirimidin-2-ilmetil)fosfonio (**C64**). A una solución de **C63** (8 g, 48,5 mol) en benceno (80 ml) se le añadió trifenilfosfina (12,7 g, 48,5 mol) y la mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 24 h. Después de la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el sólido resultante se filtró y se lavó con benceno (80 ml). El filtrado se concentró al vacío, dando **C64**. Rendimiento: 17,1 g, 48,2 mol, 99%. CLEM (ES⁺) *m/z* 355,2 (M⁺).

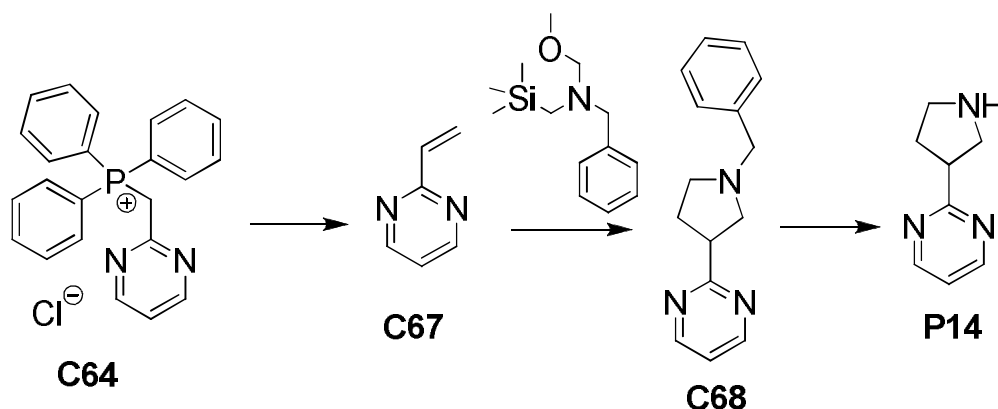
C. Preparación de 3-(pirimidin-2-ilmetileno)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**C65**). Una mezcla de **C64** (900 mg, 2,3 mmol) y *t*-butóxido sódico (221 mg, 2,3 mmol) en dimetilsulfóxido (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de que se añadiera 3-oxoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (473 mg, 2,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 18 h, se diluyó con diclorometano (50 ml) y se trató con agua (25 ml). La mezcla se agitó durante 10 min y la fase orgánica se decantó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se pre-adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía, dando **C65**. Rendimiento: 460 mg, 1,86 mmol, 80%. CLEM (ES⁺) *m/z* 248,3 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,46 (s, 9H), 4,67 (s, 2H), 4,94 (m, 2H), 6,44 (s a, 1H), 7,03 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,65 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H).

D Preparación de 3-(pirimidin-2-ilmetil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**C66**). A una mezcla de piperidina (1,27 g, 14,9 mmol) y ácido fórmico (1,59 ml, 14,9 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadieron **C65** (3,5 g, 14,2 mmol) y paladio (al 10% en peso sobre carbono, 350 mg). La mezcla de reacción se calentó a 78°C durante 5 h, se filtró a través de una capa de Celite y se concentró al vacío. El residuo se pre-adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía (Gradiente: heptano:EtOAc), dando **C66**. Rendimiento: 3,23 g, 13,0 mmol, 92%. CLEM (ES⁺) *m/z* 250,4 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,41 (s, 9H), 3,09 (m, 1H), 3,24 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 3,72 (dd, *J* = 8,8, 5,5 Hz, 2H), 4,07 (dd, *J* = 8,5, 8,5 Hz, 2H), 7,13 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,63 (d, *J* = 5 Hz, 2H).

E. Preparación del compuesto **P13**. **P13** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para la síntesis de **P11** en la Preparación 11, con la excepción de que se usó **C66** en lugar de **C59**. El compuesto **P13** se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación 14

Preparación de 2-pirrolidin-3-il-pirimidina



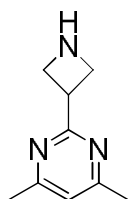
A. Preparación de 2-vinilpirimidina (**C67**). A una solución de **C64** (4,5 g, 12,7 mmol) se le añadió *terc*-butóxido sódico (1,22 g, 12,7 mmol) en THF (13 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió una solución de formaldehído en agua (al 37%, 2,8 ml, 38 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 h más. La mezcla de reacción se pre-adsorbió sobre gel de sílice y se purificó dos veces por cromatografía (Eluyente:éter dietílico), dando **C67**. Rendimiento: 950 mg, 8,96 mmol, 71%. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,72 (dd, *J* = 10,6, 2,1 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 17,4, 2,1 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 17,4, 10,6 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H).

B. Preparación de 2-(1-bencilpirrolidin-3-il)pirimidina (**C68**). A una solución de **C67** (888 mg, 8,37 mmol) en diclorometano (8 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,19 ml, 2,51 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución de N-(metoximetil)-N-(trimetilsilimetil)bencilamina (2,58 g, 10,9 mmol) en diclorometano (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 h. La mezcla de reacción se pre-adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía (Gradiente: diclorometano:MeOH), dando **C68**. Rendimiento: 1,37 g, 5,73 mmol, 68%. CLEM (ES⁺) *m/z* 240,4 (M+1).

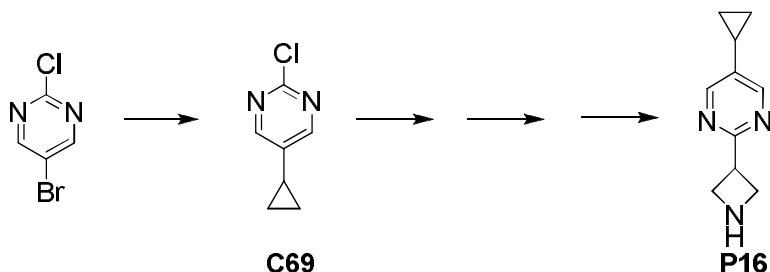
C. Preparación de 2-pirrolidin-3-il-pirimidina (**P14**). A una mezcla de formiato amónico (166 mg, 2,51 mmol) en MeOH (8 ml) se le añadieron una solución de **C68** (600 mg, 2,51 mmol) en EtOH (2 ml) y paladio sobre carbono (al 10%, 60 mg). La reacción se calentó a 60°C durante 46 h y después se dejó durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se pre-adsorbió sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: heptano:EtOAc) dio **P14**. Rendimiento: 120 mg, 0,80 mmol, 32%. Este material no era puro, como se evaluó por RMN de ¹H, pero se usó sin purificación adicional.

Preparación 15

Preparación de 2-azetidín-3-il-4,6-dimetilpirimidina

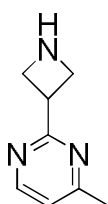
**P15**

El compuesto **P15** se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito para la síntesis de **P12** en la Preparación 12, con la excepción de que se usó 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina (la síntesis de 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina se describe en G. Vlad & I.T. Horvath, *J. Organic Chem.*, 2002, 67, 6550-6552) en lugar de 2-cloro-5-metilpirimidina, proporcionando **P15**. Rendimiento: 345 mg, 2,11 mmol, 43%. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,44 (s, 6H), 4,00 (m, 2H), 4,14 (m, 3H), 7,12 (s, 1H).

Preparación 16Preparación de 2-azetidin-3-il-5-ciclopropilpirimidina**C69****P16**

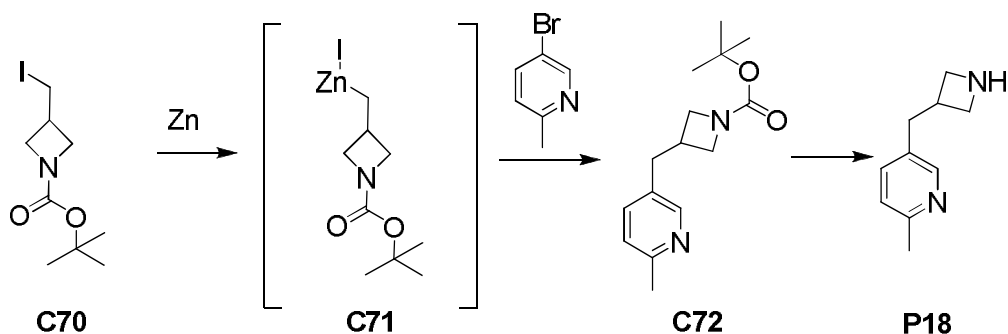
A. Preparación de 2-cloro-5-ciclopropilpirimidina (**C69**). El compuesto **C69** se preparó a partir de 5-bromo-2-cloropirimidina de acuerdo con el procedimiento que se describe en D. J. Wallace & C-y. Chen, *Tetrahedron Letters*, 2002, 43, 6987-6990, RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,79 (m, 2H), 1,14 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 8,36 (s, 2H).

B. Preparación de 2-azetidin-3-il-5-ciclopropilpirimidina (**P16**). El compuesto **P16** se preparó de acuerdo con los procedimientos generales que se han descrito para la síntesis de **P12** en la Preparación 12, con la excepción de que se usó 2-cloro-5-ciclopropilpirimidina **C69** en lugar de 2-cloro-5-metilpirimidina. Rendimiento: 303 mg, 1,73 mmol, 59%. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 0,82 (m, 2H), 1,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 4,2-4,3 (m a, 5H), 8,55 (s, 2H).

Preparación 17Preparación de 2-azetidin-3-il-4-metilpirimidina**P17**

El compuesto **P17** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **P12** que se describe en la Preparación 51, con la excepción de que se usó 2-cloro-4-metilpirimidina (la síntesis de 2-cloro-4-metilpirimidina se describe en D.B. Harden & M.J. Mokrosz, *J. Organic Chem.*, 1998, 53, 4137-4140) en lugar de 2-cloro-5-metilpirimidina, proporcionando **P17**. Rendimiento: 647 mg, 4,34 mmol, 87%. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,52 (s, 3H), 4,0 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 7,23 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H).

Preparación 18Preparación de 5-(azetidin-3-ilmetil)-2-metilpiridina



A. Se preparó 3-(yodometil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**C70**) de acuerdo con el procedimiento que se describe en W.A. Slusarchyk & S.A. Bolton, *Bioorganic & Med. Chem. Letters*, 2002, 12, 3235-3238.

5 B. Preparación de {[1-(*t*-butoxicarbonil)azetidín-3-il]metil}(yodo)cinc (**C71**). Se suspendió polvo de cinc (116,5 g, 1,78 mol) en dimetilacetamida (300 ml) en atmósfera de argón. Se añadió una mezcla de cloruro de trimetilsililo y 1,2-dibromoetano (7:5 v/v, 34,5 ml) y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió una solución de **C70** (426,8 g, 1,437 mol) en dimetilacetamida (650 ml) en agua enfriada con hielo y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La concentración de la solución resultante del compuesto **C71** era de aproximadamente 1 mol/l y ésta se usó en la siguiente etapa.

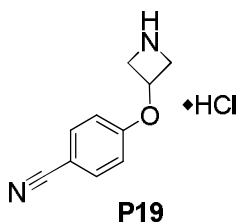
10 C. Preparación de 3-[(6-metilpiridin-3-il)metil]azetidina-1-carboxilato de *t*-butilo (**C72**). Se disolvió 5-bromo-2-metilpiridina (25 g, 0,145 mol) en dimetilacetamida (150 ml) y la solución se desgasificó. A la solución se le añadieron *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (5 g, 4,4 mmol), yoduro de cobre (1,7 g, 8,7 mmol) y la solución 1 mol/l del compuesto **C71** (170 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 12 h; durante este tiempo, se observó la descomposición parcial del catalizador y se añadieron cantidades adicionales de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (5 g, 4,4 mmol) y yoduro de cobre (0,9 g, 4,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 48 h, se enfrió y se vertió en una mezcla de una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (600 ml) y éter dietílico (600 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min y se filtró a través de una capa de Celite para retirar impurezas insolubles. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (4 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron.

20 El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: EtOAc), dando el compuesto **C72**. Rendimiento: 27,9 g, 0,106 mol, 73%.

D. Preparación del compuesto **P18**. El compuesto **C72** (27,9 g, 0,106 mol) se disolvió en ácido trifluoroacético (100 ml) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h antes de la evaporación. El residuo se destiló azeotrópicamente con benceno, la sal trifluoroacetato resultante se trató con una solución al 30% de carbonato potásico y el producto de la base libre se extrajo con diclorometano varias veces. Los extractos orgánicos combinados se evaporaron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: cloroformo:MeOH:amoníaco), dando el compuesto **P18**. Rendimiento: 3,8 g, 0,024 mol, 23%. CLEM *m/z* 163,1 (*M*+1). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,40 (s, 3H), 2,79 (m, 3H), 2,93 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H).

30 Preparación 19

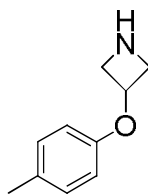
Preparación de clorhidrato de 4-(azetidín-3-iloxi)benzonitrilo



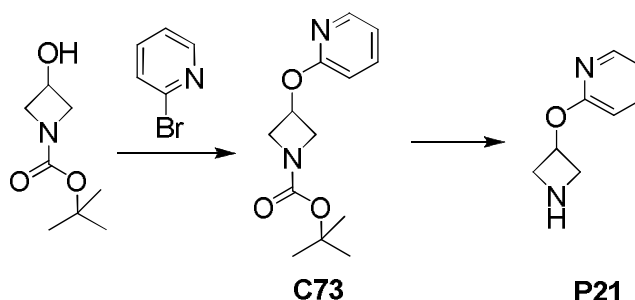
El compuesto **P19** se preparó de acuerdo con los procedimientos generales que se han descrito para la síntesis de **C50** en la Preparación 1, con la excepción de que se usó 4-hidroxibenzonitrilo en lugar de 4-(trifluorometil)fenol. La etapa final de desprotección se realizó como se ha descrito en la preparación de **P2** en la Preparación 2, dando **P19** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 34,9 g, 0,166 mmol, 71%. Punto de fusión 88-90°C.

Preparación 20

Preparación de 3-(4-metilfenoxi)azetidina

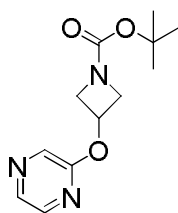
**P20**

5 El compuesto **P20** se preparó de acuerdo con los procedimientos generales que se han descrito para la síntesis de **P1** en la Preparación 1, con la excepción de que se usó 4-metilfenol en lugar de 4-(trifluorometil)fenol, dando **P20** en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 3,6 g, 0,02 mol, 69%. CLEM m/z 164,1 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,24 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 4,89 (m, 1H), 6,67 (d, 2H), 7,06 (d, 2H).

Preparación 21Preparación de 2-(azetidin-3-iloxi)piridina**C73****P21**

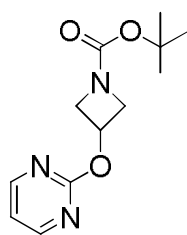
10 A. Preparación de 3-(piridin-2-iloxi)azetidina-1-carboxilato de *t*-butilo (**C73**). El compuesto **C73** se preparó a partir de 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo de acuerdo con el procedimiento para la etapa final que se ha descrito en la preparación del Ejemplo 3, dando **C73**. Rendimiento: 578 mg, 2,31 mmol, 80%. CLEM (ESI) m/z 251,4 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,43 (s, 9H), 3,96 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 8,08 (m, 1H).

15 B. Preparación del compuesto **P21**. El compuesto **P21** se preparó mediante la desprotección de **C73** con ácido trifluoroacético como se ha descrito para 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de *t*-butilo en la preparación de **C19** en el Ejemplo 3, antes de usarse en la etapa de acoplamiento.

Preparación 22Preparación de 3-(pirazin-2-iloxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo**P22**

20 El compuesto **P22** se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito para la síntesis de **P21** en la Preparación 21, usando 2-cloropirazina en lugar de 2-bromopiridina, dando **P22**. CLEM (ESI) m/z 252,4 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,43 (s, 9H), 3,97 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 8,03 (dd, $J = 2,5, 1,2$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H). El compuesto **P22** se desprotegió con ácido trifluoroacético como se ha descrito para 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en la preparación de **C19** en el Ejemplo 3, antes de usarse en la etapa de acoplamiento.

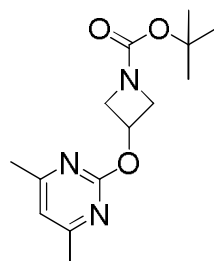
Preparación 23Preparación de 3-(pirimidin-2-iloxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

**P23**

El compuesto **P23** se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en la preparación de **P21** en la Preparación 21, con la excepción de que se empleó 2-cloropirimidina en lugar de 2-bromopiridina, dando **P23**. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,42 (s, 9H), 4,02 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 5,29 (m, 1H), 6,97 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H). El compuesto **P23** se desprotegió con ácido trifluoroacético como se ha descrito para 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de *t*-butilo en la preparación de **C19** en el Ejemplo 3, antes de usarse en la etapa de acoplamiento.

Preparación 24

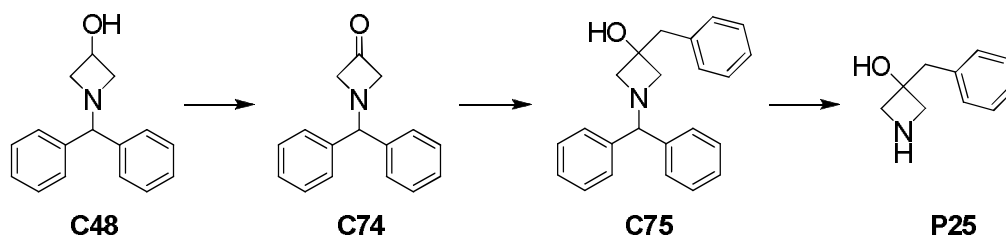
Preparación de 3-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)oxi]azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

**P24**

El compuesto **P24** se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en la preparación de **P21**, con la excepción de que se usó 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina en lugar de 2-bromopiridina, dando **P24**. CLEM (ESI) m/z 280,3 ($M+1$). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,39 (s, 9H), 2,34 (s, 6H), 3,96 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 5,26 (m, 1H), 6,66 (s, 1H). El compuesto **P24** se desprotegió con ácido trifluoroacético como se ha descrito para 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en la preparación de **C19**, Ejemplo 3 antes de usarse en la etapa de acoplamiento.

Preparación 25

Preparación de 3-bencilazetidina-3-ol



A. Preparación de 1-(difenilmetil)azetidina-3-ona (**C74**). A una solución de trióxido de piridina azufre (29,95 g, 188 mmol) en DMSO (100 ml) a 0°C se le añadieron trietilamina (26,2 ml) y **C48** (15,0 g, 62,7 mmol) en DMSO (50 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente después de 5 min y se agitó durante 3 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se extrajo con EtOH; y la fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: 1:1:100:200 de MeOH:triethylamina:EtOAc:hexano), dando **C74** en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 12,2 g, 51,4 mmol, 82%. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,02 (s, 4H), 4,61 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,49 (m, 4H).

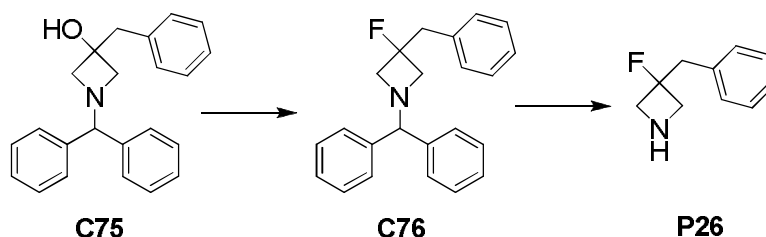
B. Preparación de 3-bencil-1-(difenilmetil)azetidina-3-ol (**C75**). A una solución de **C74** (5,8 g, 24,4 mmol) en éter dietílico anhidro (200 ml) a -78°C se le añadió cloruro de bencilmagnesio (1,0 M, 24,4 ml, 24,4 mmol). La mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a 0°C , se inactivó con agua y se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con EtOAc, y el extracto orgánico se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: 1:9 de EtOAc:hexano), dando **C75** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 3,0 g, 9,1 mmol, 37%.

C. Preparación de 3-bencilazetidina-3-ol (**P25**). El compuesto **P25** se preparó de acuerdo con el procedimiento

descrito en la preparación de **P1** en la Preparación 1, con la excepción de que se usó **C75** en lugar de **C50**, EM m/z 164,1 (M+1).

Preparación 26

Preparación de 3-bencil-3-fluoroazetidina

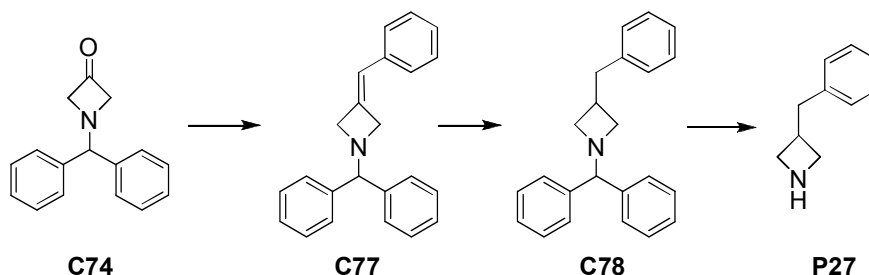


A. Preparación de 3-bencil-1-(difenilmethyl)-3-fluoroazetidina (**C76**). A una solución de **C75** (0,64 g, 1,95 mmol) en THF seco (20 ml) a -78°C se le añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (0,51 ml, 3,89 mmol). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 1:9 de EtOAc:hexano), dando **C76** en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 0,52 g, 1,57 mmol, 81%. EM m/z 332,1 (M+1).

B. Preparación de 3-bencil-3-fluoroazetidina (**P26**). El compuesto **P26** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la preparación de **P1** en la Preparación 1, con la excepción de que se usó **C76** en lugar de **C50**, dando **P26**. El compuesto **P26** se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM m/z 166,2 (M+1).

Preparación 27

Preparación de 3-bencilazetidina



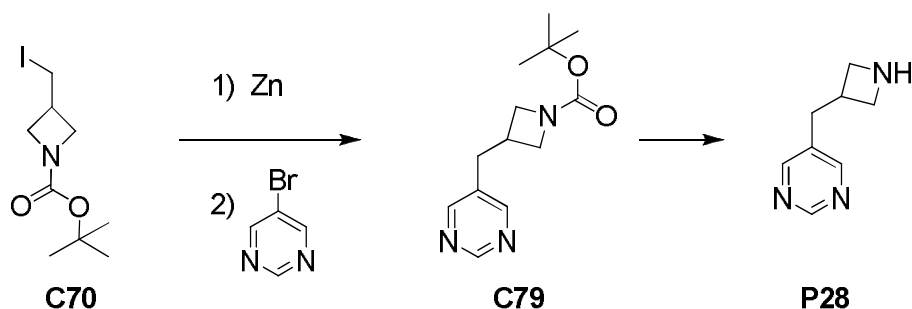
A. Preparación de 3-bencilideno-1-(difenilmethyl)azetidina (**C77**). A una suspensión de bromuro de bencil trifenilfosfonio (7,31 g, 16,86 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro se le añadió *tert*-butoxido potásico (2,08 g, 18,54 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min antes de que se añadiera **C74** (2,0 g, 8,43 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante una noche, se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con éter dietílico (4 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se disolvió en hexano caliente (100 ml) y se enfrió a temperatura ambiente. El sólido resultante se retiró por filtración, y el filtrado se evaporó, dando **C77** en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 2,8 g, 8,93 mmol, cuantitativo. EM m/z 312,3 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,96 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,20-7,35 (m, 9H), 7,47 (m, 4H).

B. Preparación de 3-bencil-1-(difenilmethyl)azetidina (**C78**). A una solución de **C77** (0,85 g, 2,74 mmol) en MeOH (20 ml) y hexano (20 ml) se le añadió paladio sobre carbón (húmedo al 10%, 200 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó en un aparato Parr durante 6 horas a temperatura ambiente en 275,79 kPa (40 psi) de hidrógeno. La mezcla se filtró y se concentró al vacío, dando **C78**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

C. Preparación de 3-bencilazetidina (**P27**). El compuesto **P27** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la preparación de **P1** en la Preparación 1, con la excepción de que se usó **C78** en lugar de **C50**, dando **P27**. El compuesto **P27** se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM m/z 148,2 (M+1).

Preparación 28

Preparación de 5-(azetidin-3-ilmetil)pirimidina

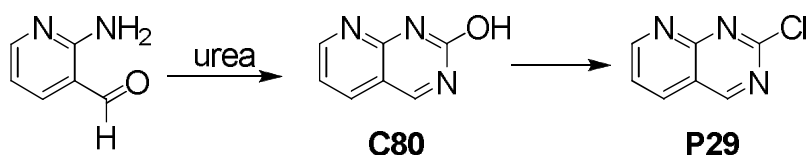


A. Preparación de 3-(pirimidin-5-ilmetil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**C79**). El compuesto **C79** se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C72** en la Preparación 18, con la excepción de que se usó 5-bromopirimidina en lugar de 5-bromo-2-metilpiridina. Rendimiento: 51,5 g, 0,206 mol, 83%.

- 5 B. Preparación de 5-(azetidín-3-ilmetil)pirimidina (**P28**). Una solución de **C79** (51,5 g, 0,026 mol) en MeOH (100 ml) se trató con una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 250 ml) y la mezcla se agitó durante 18 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se evaporó de nuevo con MeOH. El residuo se purificó dos veces por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo:MeOH:amoníaco), proporcionando **P28**. Rendimiento: 3,2 g, 0,021 mol, 10%. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 2,9 (m, 3H), 3,2 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 8,7 (s, 2H), 9,0 (s, 1H).

10 Preparación 29

Preparación de 2-cloropirido[2,3-*d*]pirimidina



- 15 A. Preparación de pirido[2,3-*d*]pirimidin-2-ol (**C80**). Una mezcla de 2-aminonicotinaldehído (100 g, 0,82 mol) y urea (220 g, 3,67 mol) se calentó a 165°C durante 4 h. Cuando el baño de aceite se había enfriado a 90°C, se añadió agua (350 ml) y la reacción se dejó enfriar durante aproximadamente 18 h más. Después, la mezcla se filtró y el sólido se suspendió en agua (1 l) y se puso en un baño ultrasónico durante 1 h. Este procedimiento se repitió dos veces, una vez con agua y después con MeOH, dando **C80** en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 145 g, >100%.

- 20 B. Preparación de 2-cloropirido[2,3-*d*]pirimidina (**P29**). Una mezcla de oxiclورو de fósforo (750 ml) y **C80** (145 g, $\leq 0,82$ mol, de la etapa anterior) se calentó a reflujo durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el oxiclورو de fósforo se retiró a presión reducida y el aceite y el sólido resultantes se diluyeron con diclorometano frío y se vertieron en hielo. Esta mezcla se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se filtró a través de Celite. La extracción del filtrado con diclorometano (5 x 1,5 l) se siguió de combinación de los extractos orgánicos, que se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando **P29** en forma de un sólido de color naranja, que se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 30 g, 0,18 mol, 22% en dos etapas.
- 25 CLEM m/z 165,9 (M+1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,6 (m, 1H), 8,4 (m, 1H), 9,3 (m, 1H), 9,4 (s, 1H).

Tabla 2

Ej. N°	Procedimiento de Preparación	Cadena Lateral*	Nombre IUPAC	EM m/z (M+1)	RMN de ¹³ C (100 MHz), CDCl ₃ (a menos que se indique otra cosa), picos observados, δ (ppm); datos adicionales
14	Ej. 4; eluyente de purificación final 1:2:1% de EtOAc:hexanos:NH ₄ OH	com'l	1-ciclopentil-6-((1R)-1-((3R)-3-fenilpirrolidin-1-il)propil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	392,2, IQPA	9,81, 24,71, 32,33, 32,44, 32,71, 42,81, 43,17, 52,00, 52,70, 57,92, 105,10, 126,42, 126,54, 127,10, 128,56, 134,50, 158,01
15	Ej. 14	com'l	1-ciclopentil-6-((1R)-1-((3R)-3-fenilpirrolidin-1-il)etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	378,2, IQPA	18,47, 18,63, 24,72, 32,41, 32,60, 32,77, 43,02, 43,29, 51,38, 52,31, 57,74, 105,02, 126,41, 126,50, 127,08, 128,55, 134,53, 158,02
16	Ej. 4; eluyente de purificación final 1:1:1% de EtOAc:hexanos:NH ₄ OH	P1	1-ciclopentil-6-((1-{3-[4-(trifluorometil)fenoxil]azetidín-1-il}etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	447,9, IQPA	17,98, 24,71, 32,39, 32,42, 57,77, 58,53, 60,06, 65,19, 65,90, 105,04, 114,58, 127,11, 134,54, 151,92, 157,96, 159,13, 159,55
17	Ej. 16	P2	6-{1-[3-(3-clorofenoxi)azetidín-1-il]etil}-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	413,9, IQPA	18,02, 24,71, 32,38, 32,44, 57,77, 58,59, 60,18, 65,23, 65,87, 105,05, 112,98, 115,06, 121,67, 130,43, 134,56, 135,05, 151,93, 157,41, 157,92, 159,65
18	Ej. 1; gradiente de purificación final de EtOH al 0-10%/EtOAc	P4	1-ciclopentil-6-((1R)-1-(3-piridin-2-ilazetidín-1-il)etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	365,2, IQPA	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,11 (m, 4H), 3,47 (dd, J = 6,8, 6,8 Hz, 1H), 3,59 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 7,18 (dd a, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,23 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 7,65 (ddd, J = 7,7, 7,7, 1,9 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,61 (d a, J = 5,0 Hz, 1H)
19	Ej. 18	P5	1-ciclopentil-6-((1R)-1-(3-piridin-4-ilazetidín-1-il)etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	365,2, IQPA	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,12 (m, 4H), 3,29 (dd, J = 6,6, 6,6 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 6,6, 6,6 Hz, 1H), 3,51 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,80 (m,

Ej. N°	Procedimiento de Preparación	Cadena Lateral*	Nombre IUPAC	EM m/z (M+1)	RMN de ¹³ C (100 MHz), CDCl ₃ (a menos que se indique otra cosa), picos observados, δ (ppm); datos adicionales
					2H), 5,17 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,58 (m, 2H), 9,65 (s a, 1H)
20	Ej. 18	P6	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-piridin-3-ilazetidín-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	365,2, IQPA	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,12 (m, 4H), 3,29 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,52 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 3,73-3,84 (m, 3H), 5,17 (m, 1H), 7,31 (ddd, J = 7,9, 4,8, 0,8 Hz, 1H), 7,70 (dd ad, J = 7,9, 1,9, 1,9 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,53 (m, 2H)
21	Ej. 18	P7	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-pirimidin-5-ilazetidín-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	366,2, IQPA	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 1,36 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,73 (m, parcialmente oscurecido por agua, supuesto 2H), 1,98 (m, 2H), 2,12 (m, 4H), 3,34 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 6,8, 6,8 Hz, 1H), 3,54 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 5,17 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,15 (s, 1H), 9,65 (s a, 1H)
22	Ej. 18	P8	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-piridazin-3-ilazetidín-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	366,2, IQPA	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 1,36 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,12 (m, 4H), 3,60 (dd, J = 7,1, 7,1 Hz, 1H), 3,62 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 3,85 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 9,14 (dd, J = 3,5, 3,1 Hz, 1H), 9,73 (s a, 1H)
23	Ej. 1; gradiente de purificación final de MeOH/CH ₂ Cl ₂	P28	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-[3-(pirimidin-5-ilmetil)azetidín-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	380,2, CLEM	18,02, 24,67, 30,64, 32,39, 34,42, 57,52, 57,71, 57,89, 65,43, 105,03, 132,75, 134,50, 151,95, 156,51, 157,17

Ej. N°	Procedimiento de Preparación	Cadena Lateral*	Nombre IUPAC	EM m/z (M+1)	RMN de ¹³ C (100 MHz), CDCl ₃ (a menos que se indique otra cosa), picos observados, δ (ppm); datos adicionales
24	Ej. 18	P9	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-pirimidin-4-ilazetidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	366,1, IQPA	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 3,48 (m, 1H), 3,56-3,65 (m, 2H), 3,74-3,85 (m, 3H), 5,16 (m, 1H), 7,26 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,67 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,82 (s a, 1H)
25	Ej. 18	C34 (véase Ej. 6)	6-[(1R)-1-(3-pirimidin-2-ilazetidin-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	382,2, IQPA	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,92 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 3,56-3,66 (m, 4H), 3,73 (dd, J = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 2H), 4,02 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 7,21 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,74 (d, J = 4,8 Hz, 2H)
26	Ej. 18	P4	6-[(1R)-1-(3-piridin-2-ilazetidin-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	381,2, IQPA	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,92 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 3,47 (dd, J = 6,9, 6,9 Hz, 1H), 3,57-3,66 (m, 4H), 3,77 (dd, J = 6,9, 6,9 Hz, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,84 (tt, J = 11,8, 4,2 Hz, 1H), 7,18 (ddd, J = 7,5, 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,23 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (ddd, J = 7,7, 7,7, 1,9 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,61 (ddd, J = 5,0, 1,9, 0,9 Hz, 1H)
27	Ej. 18	P5	6-[(1R)-1-(3-piridin-4-ilazetidin-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	381,2, IQPA	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,92 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 3,28 (dd, J = 6,7, 6,7 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 6,6, 6,6 Hz, 1H), 3,51 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,58 (m, 2H), 9,69 (s a, 1H)
28	Ej. 18	P6	6-[(1R)-1-(3-piridin-3-ilazetidin-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	381,2, IQPA	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,93 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,53 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,72-3,84 (m, 3H), 4,16 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 7,31 (ddd, J = 7,9, 5,0, 0,8 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J = 8,1, 1,9, 1,9 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,52-8,54 (m, 2H), 9,71 (s a, 1H)

Ej. N°	Procedimiento de Preparación	Cadena Lateral*	Nombre IUPAC	EM m/z (M+1)	RMN de ¹³ C (100 MHz), CDCl ₃ (a menos que se indique otra cosa), picos observados, δ (ppm); datos adicionales
29	Ej. 18	P7	6-[(1R)-1-(3-pirimidin-5-ilazetidin-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	382,2, IQPA	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 1,36 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,92 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 3,34 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 6,9, 6,9 Hz, 1H), 3,54 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,84 (tt, J = 11,6, 4,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,16 (s, 1H), 9,67 (s, 1H)
30	Ej. 18	P8	6-[(1R)-1-(3-piridazin-3-ilazetidin-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	382,2, IQPA	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) Espectro parcial: 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,92 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 9,14 (dd, J = 3,3, 3,3 Hz, 1H)
31	Ej. 1; calentado 18 h, gradiente de purificación final de EtOH al 0-10%/EtOAc	P10	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-[3-(2-metilpirimidin-4-il)azetidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	380,2, CLEM	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,12 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,57 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,72-3,79 (m, 3H), 5,17 (m, 1H), 7,06 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 9,73 (s, 1H)
32	Ej. 31	P10	6-[(1R)-1-[3-(2-metilpirimidin-4-il)azetidin-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	396,1, CLEM	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,92 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,56-3,66 (m, 4H), 3,77 (m, 3H), 4,15 (m, 2H), 4,84 (tt, J = 11,8, 4,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 9,79 (s, 1H)

Ej. N°	Procedimiento de Preparación	Cadena Lateral*	Nombre IUPAC	EM m/z (M+1)	RMN de ¹³ C (100 MHz), CDCl ₃ (a menos que se indique otra cosa), picos observados, δ (ppm); datos adicionales
33	Ej. 31	P3	6-[(1R)-1-[3-(3-fluorobencil)azetidin-1-il]etil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	414,1	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 1,35 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,92 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,55 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 4,78-4,87 (m, 2H), 6,50 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 9,71 (s a, 1H)
34	Ej. 31	C37 (véase Ej. 7)	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-quinolin-2-ilazetidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	415,1, CLEM	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,12 (m, 4H), 3,61 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (ddd, J = 8,1, 6,9, 1,1 Hz, 1H), 7,73 (ddd, J = 8,5, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 7,82 (d a, J = 8,1 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,08 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,84 (s a, 1H)
35	Ej. 3; NaH, 50°C, 5 h, eluyente de purificación final 9:1 de EtOAc/EtOH	P11	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-[(3R)-3-(pirimidin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	396,1, CLEM	(CD ₃ OD) 18,24, 25,82, 32,94, 33,36, 33,48, 51,06, 58,51, 59,27, 63,76, 77,90, 106,03, 116,64, 135,38, 153,44, 160,83, 162,85, 165,85
36	Ej. 1; 50°C, 24 h, eluyente de purificación final de EtOAc	P11	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-[(3S)-3-(pirimidin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	396,1, CLEM	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 1,46 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,09 (m, 5H), 2,32 (m, 1H), 2,76-2,89 (m, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 5,44 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,49 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 9,90 (s a, 1H)

Ej. N°	Procedimiento de Preparación	Cadena Lateral*	Nombre IUPAC	EM m/z (M+1)	RMN de ¹³ C (100 MHz), CDCl ₃ (a menos que se indique otra cosa), picos observados, δ (ppm); datos adicionales
37	Ej. 1; se usó 2-cloro-2-oxo-1-fenilacetato de etilo; K ₂ CO ₃ /CH ₃ CN etapa final; eluyente de purificación de MeOH al 2%/CH ₂ Cl ₂	com'l	6-[(3-fenoxiazetidin-1-il)(fenil)metil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	458,3, CLEM	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 1,90 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 3,26 (dd, J = 8,3, 5,4 Hz, 1H), 3,34 (dd, J = 7,9, 5,6 Hz, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,76 (dd a, J = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 3,93 (dd a, J = 7,1, 7,1 Hz, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,85 (m, 2H), 6,76 (d a, J = 8,6 Hz, 2H), 6,97 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,48 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 9,98 (s a, 1H)
38	Ej. 1; K ₂ CO ₃ /CH ₃ CN etapa final; gradiente de purificación de MeOH al 1-2,5%/CH ₂ Cl ₂	Com'l	6-[(1R)-1-(3-fenoxiazetidin-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	396,4, CLEM	RMN de ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,89 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 3,28 (dd, supuesto, parcialmente oscurecido por pico de disolvente, J = 8,1, 5,2 Hz, 1H), 3,34 (dd, supuesto, parcialmente oscurecido por pico de disolvente, J = 7,9, 5,4 Hz, 1H), 3,61 (m, 3H), 3,85 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 6,9, 6,9 Hz, 1H), 4,08 (m, 2H), 4,87 (m, 1H), 4,98 (tt, J = 11,7, 4,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,93 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H)
39	Ej. 1; se usó acetato de (1S)-1-(clorocarbonil)propilo	C39 (véase Ej. 8)	6-[(1R)-1-[3-(6-metilpiridin-2-il)azetidin-1-il]propil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	409,1, CLEM	9,18, 24,51, 25,12, 32,03, 32,20, 36,88, 53,84, 57,74, 58,73, 66,98, 70,96, 105,34, 118,33, 121,22, 134,63, 136,61, 151,68, 157,75, 158,04, 159,13, 159,73
40	Ej. 39	P4	6-[(1R)-1-(3-piridin-2-ilazetidin-1-il)propil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	395,1, CLEM	9,23, 25,17, 32,09, 32,20, 36,94, 53,91, 57,53, 58,89, 67,03, 70,94, 105,38, 121,83, 121,95, 134,65, 136,47, 149,45, 157,77, 159,11, 160,22

Ej. N°	Procedimiento de Preparación	Cadena Lateral*	Nombre IUPAC	EM m/z (M+1)	RMN de ¹³ C (100 MHz), CDCl ₃ (a menos que se indique otra cosa), picos observados, δ (ppm); datos adicionales
41	Ej. 39	P12	6-((1R)-1-{3-(5-metilpirimidin-2-il)azetidin-1-il}propil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	410,2, CLEM	9,29, 15,39, 32,08, 32,21, 53,97, 57,08, 57,92, 67,03, 134,69, 157,29 (sólo se observaron picos)
42	Ej. 39	C42 (véase el Ej. 10)	6-((1R)-1-{3-(5-cloropirimidin-2-il)azetidin-1-il}propil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	430,1, CLEM	9,24, 25,06, 32,06, 32,21, 37,25, 53,96, 57,04, 57,95, 67,03, 70,88, 134,68, 155,60 (sólo se observaron picos)
43	Ej. 1	P18	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-{3-[(6-metilpiridin-3-il)metil]azetidin-1-il}etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	393,2, CLEM	18,06, 23,86, 24,66, 31,13, 32,37, 36,57, 57,56, 57,65, 58,16, 65,38, 105,00, 122,94, 131,66, 134,46, 136,07, 148,84, 151,99, 156,33, 157,86, 160,23
44	Ej. 1	P13	6-((1R)-1-{3-(pirimidin-2-ilmetil)azetidin-1-il}etil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	396,1, CLEM	18,20, 29,32, 32,16, 43,17, 53,74, 57,89, 58,68, 65,40, 67,01, 105,32, 118,80, 134,71, 157,03, 160,83
45	Ej. 1; eluyente de purificación final de MeOH al 10%/EtOAc	P14	1:1 de <i>cis</i> - y <i>trans</i> -1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-pirimidin-2-ilpirolidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	380,2, CLEM	13,32, 14,02, 20,23, 20,96, 22,59, 24,67, 24,72, 30,59, 30,80, 32,28, 32,31, 32,36, 45,04, 45,30, 49,45, 50,81, 51,83, 56,59, 57,50, 57,60, 58,20, 61,18, 104,92, 105,13, 118,78, 134,28, 134,35, 152,34, 152,45, 157,50, 158,58, 158,67, 161,65, 162,47

Ej. N°	Procedimiento de Preparación	Cadena Lateral*	Nombre IUPAC	EM m/z (M+1)	RMN de ¹³ C (100 MHz), CDCl ₃ (a menos que se indique otra cosa), picos observados, δ (ppm); datos adicionales
46	Ej. 1; eluyente de purificación final 94:5:1 de EtOAc/MeOH/ NH ₄ OH	P12	1-ciclopentil-6-((1R)-1-[3-(5-metilpirimidin-2-il)azetidín-1-il]etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	380,1, IQPA	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,09 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 3,58 (m a, 2H), 3,69 (m a, 1H), 3,79 (m a, 2H), 3,97 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,53 (s, 2H)
47	Ej. 1; gradiente de purificación final de MeOH al 0-20%/CH ₂ Cl ₂	P12	6-((1R)-1-[3-(5-metilpirimidin-2-il)azetidín-1-il]etil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	396,1, IQPA	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,91 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,37 (m, 2H), 3,56-4,01 (m, 6H), 3,61 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,85 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,55 (s, 2H)
48	Ej. 1; purificación final por TLC preparativa; eluyente 92:7:1 de EtOAc/MeOH/ NH ₄ OH	P16	6-((1R)-1-[3-(5-ciclopropilpirimidin-2-il)azetidín-1-il]etil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	422,1, IQPA	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 0,76 (m, 2H), 1,07 (m, 2H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 3,52-3,67 (m, 5H), 3,76 (dd, J = 3,7, 3,7 Hz, 2H), 3,94 (m, 1H), 4,11 (d a, J = 11,3 Hz, 2H), 4,83 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,42 (s, 2H)
49	Ej. 48	P16	1-ciclopentil-6-((1R)-1-[3-(5-ciclopropilpirimidin-2-il)azetidín-1-il]etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	406,1, IQPA	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 0,78 (m, 2H), 1,09 (m, 2H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,86 (tt, J = 8,5, 5,1 Hz, 1H), 1,96 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 3,56 (m, 2H), 3,67 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 2H), 3,95 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,44 (s, 2H)
50	Ej. 1; gradiente de purificación final al 0-100% (MeOH al 10%/ EtOAc)/heptano	P15	6-((1R)-1-[3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)azetidín-1-il]etil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	410,1, IQPA	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,91 (d a, J = 12,5 Hz, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,46 (s, 6H), 3,54-3,64 (m, 4H), 3,69 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,83 (tt, J = 11,7, 4,2 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 8,05 (s, 1H)

Ej. N°	Procedimiento de Preparación	Cadena Lateral*	Nombre IUPAC	EM m/z (M+1)	RMN de ¹³ C (100 MHz), CDCl ₃ (a menos que se indique otra cosa), picos observados, δ (ppm); datos adicionales
51	Ej. 47	P15	1-ciclopentil-6-((1R)-1-[3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)azetidin-1-il]etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	394,1, IQPA	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 2,47 (s, 6H), 3,58 (m, 2H), 3,70 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 8,05 (s, 1H)
52	Ej. 47	P17	1-ciclopentil-6-((1R)-1-[3-(4-metilpirimidin-2-il)azetidin-1-il]etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	380,1, IQPA	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,09 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,69 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 7,03 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 9,89 (s a, 1H)
53	Ej. 47	P17	6-((1R)-1-[3-(4-metilpirimidin-2-il)azetidin-1-il]etil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	396,1, IQPA	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,91 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 3,57-3,65 (m, 4H), 3,71 (dd, J = 6,9, 6,9 Hz, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 7,05 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H)
54	Ej. 4; a la reacción se le añadió NEt ₃ ; se purificó por HPLC, gradiente de CH ₃ CN al 30-70%/agua con NH ₄ OH al 0,1% constante	P19	4-[(1-[1-(4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]etil)azetidin-3-il]oxi]benzonitrilo	421,5, CLEM	RMN de ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,89 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), supuesto, oscurecido por pico de disolvente), 3,37 (dd, J = 8,1, 5,2 Hz, 1H), 3,61 (m, 3H), 3,88 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 7,1, 7,1 Hz, 1H), 4,09 (m, 2H), 4,97 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H)
55	Ej. 4; eluyente de purificación final 100:1 de CHCl ₃ /MeOH	P19	4-[(1-[1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]etil)azetidin-3-il]oxi]benzonitrilo	405,0, IQPA	17,96, 24,71, 32,39, 32,44, 57,78, 58,41, 59,86, 65,14, 66,07, 105,05, 115,31, 118,78, 134,17, 134,56, 159,92

Ej. N°	Procedimiento de Preparación	Cadena Lateral*	Nombre IUPAC	EM m/z (M+1)	RMN de ¹³ C (100 MHz), CDCl ₃ (a menos que se indique otra cosa), picos observados, δ (ppm); datos adicionales
56	Ej. 4; purificación final por Chiralpak AD; eluyente 75:25 de heptano/IPA	P20	1-ciclopentil-6-[(1S)-1-[3-(4-metilfenoxi)azetidin-1-il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	394,0, IQPA	18,05, 20,43, 24,72, 32,39, 32,44, 57,77, 58,79, 60,55, 65,20, 65,62, 105,07, 114,40, 130,09, 130,80, 134,56, 151,96, 154,55, 157,90; Primer enantiómero en eluir
57	Ej. 56	P20	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-[3-(4-metilfenoxi)azetidin-1-il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	394,1, IQPA	18,05, 20,43, 24,72, 32,41, 32,45, 57,78, 58,79, 60,55, 65,20, 65,63, 105,08, 114,42, 130,09, 130,82, 134,57, 151,98, 154,55, 157,90; Segundo enantiómero en eluir
58	Ej. 4	P20	6-{1-[3-(4-metilfenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	410,0, IQPA	18,13, 20,43, 32,18, 53,79, 58,80, 60,58, 65,20, 65,62, 67,00, 105,29, 114,39, 130,09, 130,82, 134,74, 151,77, 154,54, 157,75, 160,17
59	Ej. 4; purificación final por Chiralcel OD, 10 x 50 cm, 250 ml/min; eluyente 65:35 de heptano/EtOH	com'l	1-ciclopentil-6-[(1S)-1-(3-fenoxiazetidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	380,0, IQPA	18,07, 24,72, 32,39, 32,44, 57,77, 58,77, 60,49, 65,22, 65,53, 105,08, 114,55, 121,47, 129,67, 134,57, 151,96, 156,69, 157,93; Tiempo de retención de 18 min
60	Ej. 59	com'l	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-fenoxiazetidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	380,0, IQPA	18,07, 24,72, 32,39, 32,45, 57,77, 58,77, 60,49, 65,23, 65,55, 105,08, 114,55, 121,47, 129,67, 134,57, 151,98, 156,69, 157,93; Tiempo de retención de 26 min
61	Ej. 4; se usó bromuro de 2-bromobutanol	com'l	6-[1-(3-fenoxiazetidin-1-il)propil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	410,0, IQPA	9,18, 25,29, 32,06, 32,18, 53,96, 59,07, 60,61, 65,69, 67,00, 71,15, 105,35, 114,53, 121,47, 129,65, 134,68, 151,56, 156,65, 157,69

Ej. N°	Procedimiento de Preparación	Cadena Lateral*	Nombre IUPAC	EM m/z (M+1)	RMN de ¹³ C (100 MHz), CDCl ₃ (a menos que se indique otra cosa), picos observados, δ (ppm); datos adicionales
62	Ej. 61	P20	6-{1-[3-(4-metilfenoxi)azetidin-1-il]propil}-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	424,0, IQPA	9,18, 20,43, 25,29, 32,08, 32,20, 53,96, 59,10, 60,69, 65,80, 67,00, 71,14, 105,37, 114,40, 130,09, 130,83, 134,69, 151,58, 157,72
63	Ej. 4	P20	1-isopropil-6-{1-[3-(4-metilfenoxi)azetidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	368,0, IQPA	18,04, 20,43, 22,03, 49,16, 58,77, 60,57, 65,17, 65,63, 105,08, 114,42, 130,09, 130,80, 134,54, 140,88, 151,43, 154,57, 157,92
64	Ej. 61	P21	6-{1-[3-(píridin-2-iloxi)azetidin-1-il]propil}-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	411,0, IQPA	9,14, 25,36, 32,03, 32,15, 53,87, 59,31, 60,49, 64,54, 66,97, 71,18, 105,34, 110,90, 117,24, 134,65, 138,76, 146,90, 151,62, 157,71, 158,87, 162,36
65	Ej. 61	com'l	1-isopropil-6-[1-(3-fenoxiazetidin-1-il)propil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	368,0, IQPA	9,18, 21,92, 22,04, 25,30, 49,29, 59,04, 60,60, 65,75, 71,26, 105,14, 114,55, 121,43, 129,64, 134,47, 151,25, 156,71, 157,81, 158,28
66	Ej. 61	P20	1-isopropil-6-{1-[3-(4-metilfenoxi)azetidin-1-il]propil}-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	382,0, IQPA	9,17, 20,41, 21,91, 22,03, 25,32, 49,28, 59,04, 60,67, 65,84, 71,26, 105,14, 114,40, 130,06, 130,75, 134,45, 154,58, 157,80, 158,37
67	Ej. 4	P22	6-{1-[3-(pirazin-2-iloxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	398,0, IQPA	18,11, 32,15, 53,82, 58,73, 60,10, 64,92, 65,23, 67,00, 105,31, 134,75, 135,74, 137,31, 140,55, 157,83, 158,86
68	Ej. 3	com'l	6-{1-[3-(quinoxalin-2-iloxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	448,0, IQPA	18,13, 32,15, 53,81, 58,73, 60,28, 65,11, 65,26, 66,98, 105,31, 127,01, 127,31, 128,98, 130,34, 134,75, 138,94, 155,81

Ej. N°	Procedimiento de Preparación	Cadena Lateral*	Nombre IUPAC	EM m/z (M+1)	RMN de ¹³ C (100 MHz), CDCl ₃ (a menos que se indique otra cosa), picos observados, δ (ppm); datos adicionales
69	Ej. 4	P23	6-{1-[3-(pirimidin-2-iloxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	398,0, IQPA	18,14, 32,17, 53,73, 58,49, 60,30, 65,20, 65,32, 67,00, 105,28, 115,63, 134,74, 151,76, 157,75, 159,41
70	Ej. 3	com'l	6-{1-[3-(quinolin-2-iloxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	447,0, IQPA	18,23 (br), 32,15, 53,76, 59,04, 60,64, 64,51, 65,26 (br), 67,00, 112,50, 124,34, 125,15, 127,40, 129,64, 134,74, 139,10, 146,28, 157,86, 160,46
71	Ej. 3	com'l	6-{1-[3-(ftalazin-1-iloxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	448,0, IQPA	18,20, 32,14, 53,73, 59,26, 59,85, 65,29, 66,29, 66,97, 105,28, 119,47, 122,74, 125,90, 128,86, 132,30, 132,52, 134,71, 148,35, 151,73, 157,78, 160,16
72	Ej. 3	com'l	6-{1-[3-(6-metilpiridazin-3-il)oxilazetidin-1-il]etil}-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	412,0, IQPA	18,17, 21,39, 32,13, 53,66, 59,13, 59,70, 65,13, 65,88, 66,97, 105,24, 117,29, 130,26, 134,70, 151,70, 155,77, 157,81, 162,34 dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona
73	Ej. 3	com'l	6-{1-[3-(pirimidin-4-iloxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	398,4, CLEM	18,05 (br), 32,17, 53,87, 58,73, 59,83, 65,13, 67,00, 105,32, 108,61, 134,75, 157,54, 158,37
74	Ej. 3	com'l	6-{1-[3-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)oxilazetidin-1-il]etil}-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	426,4, CLEM	18,13 (a), 23,78, 32,15, 53,70, 58,46, 60,58, 64,75, 65,11 (br), 66,98, 105,28, 114,46, 134,72, 169,46

Ej. N°	Procedimiento de Preparación	Cadena Lateral*	Nombre IUPAC	EM m/z (M+1)	RMN de ¹³ C (100 MHz), CDCl ₃ (a menos que se indique otra cosa), picos observados, δ (ppm); datos adicionales
75	Ej. 3	P29	6-{1-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-2-iloxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	449,0, IQPA	18,20, 32,14, 53,70, 58,76, 59,89, 65,40, 66,35, 66,98, 105,29, 116,30, 121,41, 134,75, 136,74, 158,31, 165,33
76	Ej. 3	com'l	6-{1-[3-(quinazolin-2-iloxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	448,3, CLEM	18,16 (a), 32,17, 53,72, 58,53, 60,57, 65,23, 65,37, 67,00, 122,01, 125,47, 126,78, 127,37, 134,74, 163,88
77	Ej. 4; purificación final por Chiralcel OD-H, 4,6 mm x 25 cm, 1 ml/min, eluyente 85:15 de heptano/EtOH	P21	6-{(1R)-1-[3-(piridin-2-iloxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	397,0, IQPA	18,23, 32,14, 53,75, 59,07, 60,40, 64,33, 65,25, 67,00, 105,31, 110,92, 117,29, 134,72, 138,78, 146,93, 157,74, 162,34; tiempo de retención de 13,32 min, segundo enantiómero en eluir
78	Ej. 3	com'l	6-{1-[3-(1,8-naftiridin-2-iloxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	448,0, IQPA	18,22, 32,14, 32,18, 53,75, 59,29, 59,77, 65,29, 65,47, 67,00, 105,32, 114,18, 119,50, 120,26, 134,75, 136,71, 139,58, 151,73, 152,89, 154,99, 157,71, 163,27
79	Ej. 3	com'l	6-(1-[3-[(3-metilquinoxalin-2-il)oxi]azetidin-1-il]etil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	462,0, IQPA	18,23 (br), 20,26, 32,14, 53,82, 58,85, 60,48, 65,13, 65,34 (br), 67,00, 105,32, 126,84, 126,90, 128,02, 129,04, 134,75, 138,78, 139,46, 147,46, 154,82, 157,81

Ej. N°	Procedimiento de Preparación	Cadena Lateral*	Nombre IUPAC	EM m/z (M+1)	RMN de ¹³ C (100 MHz), CDCl ₃ (a menos que se indique otra cosa), picos observados, δ (ppm); datos adicionales
80	Ej. 4	P24	1-ciclopentil-6-(1-{3-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)oxil]azetidin-1-il}etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	410,0, IQPA	18,10, 23,78, 24,69, 32,38, 57,71, 58,41, 60,60, 64,81, 65,20, 105,04, 114,42, 134,53, 157,90, 163,67, 169,43
81	Ej. 1: CH ₃ CN, K ₂ CO ₃ ; eluyente de purificación de MeOH al 5%/CHCl ₃	P25	6-[(1R)-1-(3-bencil-3-hidroxiazetidin-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	410,1, CLEM	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) 1,31 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,90 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 3,05 (s, 2H), 3,21-3,54 (m, 5H), 3,61 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,83 (m, 1H), 7,30 (m, 5H), 8,15 (s, 1H)
82	Ej. 81	P26	6-[(1R)-1-(3-bencil-3-fluoroazetidin-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	412,2, CLEM	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,91 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,76-3,66 (m, 8H), 3,86 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,83 (m, 1H), 7,12-7,36 (m, 5H), 8,05 (s, 1H)
83	Ej. 1: CH ₃ CN; eluyente de purificación de MeOH al 5%/CHCl ₃	P27	6-[(1R)-1-(3-bencilazetidin-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	394,2, CLEM	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,91 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,91 (m, 3H), 3,05 (dd, J = 6,6, 6,6 Hz, 1H), 3,42 (m, 3H), 3,61 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,83 (m, 1H), 7,12-7,31 (m, 5H), 8,05 (s, 1H)
84	Ej. 5	com'l	2-cloro-4-[(1-{1-[4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]etil}azetidin-3-il)oxil]benzonitrilo	455,3, CLEM	RMN de ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,89 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 3,31 (m, 1H, supuesto oscurecido por pico de disolvente), 3,38 (dd, J = 8,1, 5,2 Hz, 1H), 3,61 (m, 3H), 3,87 (dd, J = 7,1, 7,1 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 7,1, 7,1 Hz, 1H), 4,09 (m, 2H), 4,98 (m, 2H), 6,95 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H)

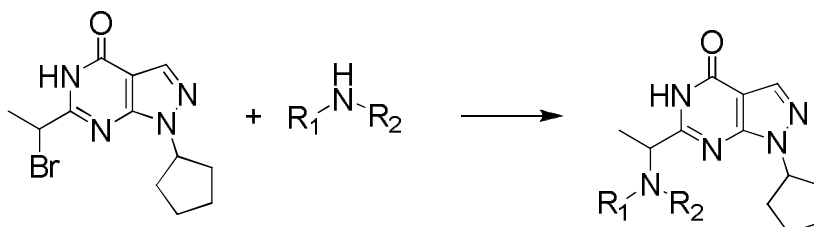
Ej. N°	Procedimiento de Preparación	Cadena Lateral*	Nombre IUPAC	EM m/z (M+1)	RMN de ¹³ C (100 MHz), CDCl ₃ (a menos que se indique otra cosa), picos observados, δ (ppm); datos adicionales
85	Ej. 5; reacción con microondas, 1 h, 140°C, 75 W	com'l	2-fluoro-4-[(1-{1-[4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]feti]azetidin-3-il}oxil)benzonitrilo	439,4, CLEM	RMN de ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) 1,37 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,89 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), supuesto, oscurecido por pico de disolvente), 3,38 (dd, J = 8,3, 5,0 Hz, 1H), 3,62 (m, 3H), 3,87 (dd, J = 7,1, 7,1 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 4,09 (d a, J = 11,6 Hz, 2H), 4,97 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 7,66 (dd, J = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H)
86	Ej. 5	com'l	3-[(1-{1-[4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]feti]azetidin-3-il}oxil)benzonitrilo	421,4, CLEM	RMN de ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) 1,37 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,89 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), supuesto, oscurecido por pico de disolvente), 3,35 (dd, J = 8,2, 5,2 Hz, 1H), 3,61 (m, 3H), 3,87 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 4,08 (d a, J = 11,6 Hz, 2H), 4,95 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,31 (d a, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H)
87	Ej. 18	P3	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-[3-(3-fluorobencil)azetidina-1-il]feti]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	398,1, CLEM	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 3,22 (dd, J = 7,6, 5,9 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 7,4, 5,9 Hz, 1H), 3,54 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 3,85 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 6,48 (ddd, J = 10,6, 2,3, 2,3 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,68 (ddd, J = 8,3, 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,21 (ddd, J = 8,3, 8,3, 6,8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 9,85 (s a, 1H)

• com'l = cadena lateral disponible en el mercado

Los compuestos de los Ejemplos 88-175 adicionales se prepararon de acuerdo con los Procedimientos A a E a continuación, como se indica en la Tabla 3 más adelante.

Procedimiento A

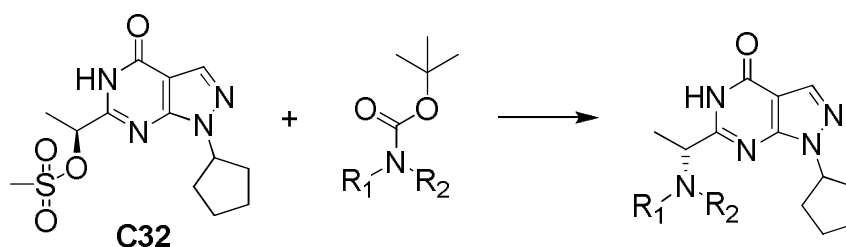
Preparación de 6-(1-aminoetil)-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-onas *N*-sustituidas



Las aminas (0,14 mmol) se pesaron en viales y se trataron con una solución de 6-(1-bromoetil)-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (22 mg, 0,07 mmol, que se preparó de manera análoga a la síntesis de **C25** en el Ejemplo 5, con la excepción de que se usó **C29** en lugar de **C2**) en una mezcla 1:5 de DMF:acetonitrilo (0,6 ml). Se añadió carbonato potásico (29 mg, 0,21 mmol) y las reacciones se agitaron y se calentaron a 82°C durante 8 h. Después, las reacciones se enfriaron a temperatura ambiente y se añadieron agua (1,5 ml) y EtOAc (2,5 ml). Después de agitar en un Vortex las reacciones, las porciones orgánicas se separaron y se pasaron a través de una columna corta de sulfato sódico. Este procedimiento se repitió dos veces. Los filtrados combinados para cada reacción se concentraron al vacío y después se trataron con una solución al 3% de ácido trifluoroacético en diclorometano (0,5 ml). Las mezclas se agitaron durante 15 min, el disolvente se retiró al vacío y las muestras en bruto se disolvieron en DMSO (1 ml) y se purificaron por HPLC preparativa (columna: Xterra PrepMS C₁₈, 5 μm, 19 x 100 mm; Disolvente A: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua (v/v); Disolvente B: acetonitrilo; Gradiente: del 5% al 95% en B), dando los Ejemplos finales.

Procedimiento B

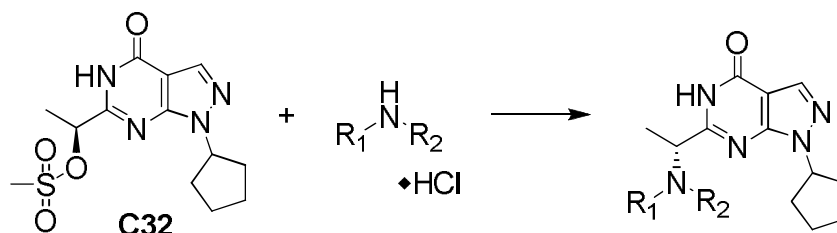
Preparación de 6-[(1*R*)-1-aminoetil]-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-onas *N*-sustituidas



Las aminas *t*-butoxicarbonil-prottegidas (0,1 mmol) se añadieron a una solución 1:1 de ácido trifluoroacético:diclorometano (0,75 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 h. Las reacciones se concentraron al vacío y se añadió una solución 2,33 mM de trietilamina en 1:1 de tolueno:acetonitrilo (0,15 ml). Después, se disolvió metanosulfonato de (1*S*)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)etilo (**C32**, 16,3 mg, 0,05 mmol) en 1:1 de tolueno:acetonitrilo (0,6 ml) y las reacciones se calentaron a 90°C durante 8 h. Las reacciones se enfriaron a temperatura ambiente, se dejaron durante 48 h y después se añadieron una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (1,5 ml) y EtOAc (2,2 ml). Las reacciones se agitaron en un Vortex y las fases orgánicas se separaron y se cargaron en un cartucho de extracción de fase sólida de intercambio de cationes fuerte (SCX SPE). El procedimiento de extracción se repitió dos veces seguido de un lavado final de la columna SPE con EtOAc (5 ml). Los productos en bruto se liberaron eluyendo las columnas con una solución de trietilamina en MeOH (1 N, 6 ml). Los eluyentes se concentraron al vacío, se disolvieron en DMSO (1 ml) y se purificaron por HPLC preparativa (columna: XBridge C₁₈, 5 μm; 19 x 100 mm; Disolvente A: hidróxido de amonio al 0,03% en agua (v/v); Disolvente B: hidróxido de amonio al 0,03% en acetonitrilo (v/v); Gradiente: del 15% al 95% en B), proporcionando los Ejemplos finales.

Procedimiento C

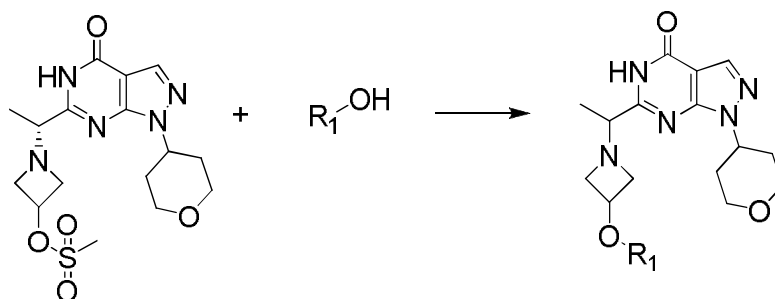
Preparación de 6-[(1*R*)-1-aminoetil]-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-onas *N*-sustituidas



Las sales clorhidrato de amina (0,150 mmol) se disolvieron en 1:1 de dicloroetano:metanol (2,4 ml) y se cargaron en columnas SCX SPE. Los viales fuente se aclararon con más cantidad de 1:1 de dicloroetano:MeOH (2,4 ml), que se añadió a la columna, y las columnas se eluyeron con MeOH (4 ml). La base libre de la amina se liberó eluyendo las columnas con trietilamina en MeOH (1 N). Estos eluyentes se concentraron al vacío y se trataron con una solución de trietilamina en 1:1 de tolueno:acetonitrilo (0,83 mM, 0,15 ml). Después, se añadió una solución de **C32** (16,3 mg, 0,05 mmol) en 1:1 de tolueno:acetonitrilo (0,6 ml) y las reacciones se calentaron a 90°C durante 8 h. Después, las reacciones se agitaron a temperatura ambiente durante 18 h y se añadieron una solución acuosa de hidróxido sódico (1 N, 1,5 ml) y acetato de etilo (2,2 ml). Las reacciones se agitaron en un Vortex, y los extractos orgánicos se separaron y se cargaron en columnas SCX SPE. El procedimiento de extracción se repitió dos veces seguido de un lavado final de la columna con EtOAc (5 ml). Los productos en bruto se liberaron eluyendo las columnas con una solución de trietilamina en MeOH (1 N, 6 ml). El disolvente se retiró al vacío, y los residuos se disolvieron en DMSO (1 ml) y se purificaron por uno de los siguientes procedimientos de HPLC preparativa. Procedimiento 1 (columna: XBridge C₁₈, 5 µm, 19 x 100 mm; Disolvente A: hidróxido de amonio al 0,03% en agua (v/v); Disolvente B: hidróxido de amonio al 0,03% en acetonitrilo (v/v) usando un gradiente apropiado); Procedimiento 2 (columna: XBridge C₁₈, 5 µm, 19 x 100 mm; Disolvente A: ácido trifluoroacético al 0,05% en agua (v/v); Disolvente B: ácido trifluoroacético al 0,05% en acetonitrilo (v/v) usando un gradiente apropiado); Procedimiento 3 (columna: Atlantis dC₁₈, 5 µm, 19 x 100 mm; Disolvente A: ácido trifluoroacético al 0,05% en agua (v/v); Disolvente B: ácido trifluoroacético al 0,05% en acetonitrilo (v/v) usando un gradiente apropiado), proporcionando los Ejemplos finales.

Procedimiento D

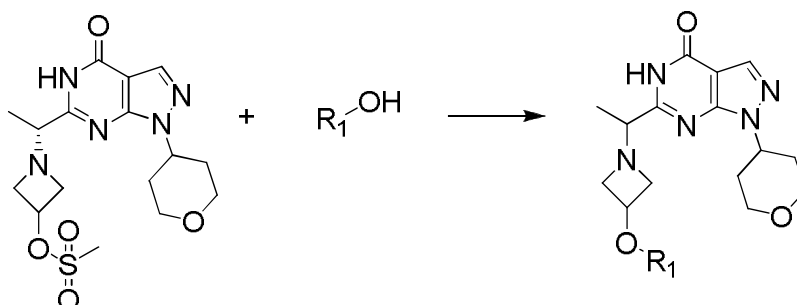
20 Preparación de 6-[1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-onas O-sustituidas



A los alcoholes (0,1 mmol) se les añadió metanosulfonato de 1-((1R)-1-[4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]etil]azetidin-3-ilo (20 mg, 0,05 mmol) en DMF (0,77 ml). Se añadió carbonato de cesio (49 mg, 0,15 mmol) y las reacciones se calentaron a 70°C durante 20 h. Las reacciones se enfriaron a temperatura ambiente y se añadió EtOAc (2 ml), después de lo cual las reacciones se calentaron a 35°C y se agitaron. Las reacciones se centrifugaron para segregar particulados y se transfirieron 2,4 ml de las mezclas de reacción a columnas SCX-SPE. Al recipiente de reacción se le añadieron 2,4 ml más de EtOAc, y se transfirieron a la columna SCX-SPE. Las columnas se lavaron con MeOH (5 ml) y después los productos deseados se liberaron eluyendo con una solución de trietilamina en MeOH (6 ml). El disolvente se retiró al vacío. Se añadió una solución de ácido trifluoroacético en diclorometano (al 10%, 0,5 ml) y la mezclas se agitaron durante 15 min. Los disolventes se retiraron al vacío y las muestras en bruto se disolvieron en DMSO (0,6 ml) y se purificaron usando las condiciones que se han descrito para el Procedimiento A, dando los Ejemplos finales.

Procedimiento E

35 Preparación de 6-[1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-onas O-sustituidas



Los productos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general del Procedimiento D, con la excepción de que se disolvió metanosulfonato de 1-((1R)-1-[4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]etil]azetidin-3-ilo (20 mg, 0,05 mmol) en 0,50 ml de acetonitrilo en lugar de DMF y carbonato potásico (21 mg, 0,15 mmol) en lugar de carbonato de cesio. Los compuestos se purificaron usando las condiciones que se han descrito para el Procedimiento A, proporcionando los Ejemplos finales.

Tabla 3

Ej. N°	Procedimiento	Nombre IUPAC	Tiempo de Retención (min)	EM: ión obs. (M+1)
88	A	1-ciclopentil-6-[1-(3-fenilpirrolidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,98 ^a	378,2
89	A	6-(1-azetidin-1-ilet)-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,41 ^a	288,2
90	A	1-ciclopentil-6-{1-[(3R)-3-(2-metoxifenoxi)pirrolidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,96 ^a	424,2
91	A	6-{1-[3-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il]etil}-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	3,11 ^a	412,2
92	A	1-ciclopentil-6-[1-(3-piridin-4-ilpirrolidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,33 ^a	379,41
93	D	5-fluoro-2-[(1-{1-[4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]etil}azetidin-3-il)oxi]benzonitrilo, sal trifluoroacetato	2,57 ^a	439,1
94	E	6-{1-[3-(piridin-3-iloxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	1,85 ^a	397,2
95	E	2-[(1-{1-[4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]etil}azetidin-3-il)oxi]benzonitrilo, sal trifluoroacetato	2,48a	421,2
96	E	6-{1-[3-(2-cloro-4-metilfenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,79a	444,2
97	E	6-{1-[3-(4-cloro-3-metilfenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,87a	444,3
98	D	6-{1-[3-(isoquinolin-5-iloxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,06a	447,2
99	D	6-{1-[3-(2,6-difluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,54a	432,1
100	D	6-{1-[3-(3-cloro-4-fluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,77a	448

Ej. N°	Procedimiento	Nombre IUPAC	Tiempo de Retención (min)	EM: ión obs. (M+1)
101	D	6-{1-[3-(2-cloro-3,4-difluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,82a	466
102	D	6-{1-[3-(4-cloro-2-metilfenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,88a	444,1
103	D	6-{1-[3-(2,5-diclorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,81a	464
104	D	3-fluoro-4-[(1-{1-[4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]etil}azetidin-3-il)oxi]benzonitrilo, sal trifluoroacetato	2,57a	437,9
105	D	3-cloro-4-[(1-{1-[4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]etil}azetidin-3-il)oxi]benzonitrilo, sal trifluoroacetato	2,62a	455,1
106	D	6-{1-[3-(quinolin-7-iloxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,12a	447,1
107	D	6-{1-[3-(2,3-difluoro-4-metilfenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,79a	446,1
108	D	6-{1-[3-(2-clorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,67a	430
109	D	2-cloro-3-fluoro-6-[(1-{1-[4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]etil}azetidin-3-il)oxi]benzonitrilo, sal trifluoroacetato	2,76a	473,1
110	D	6-{1-[3-(2-fluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,53a	414,1
111	D	6-{1-[3-(2-cloro-5-metoxifenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,72a	460,1
112	D	6-{1-[3-(isoquinolin-7-iloxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,11a	447,1
113	D	6-{1-[3-(4-clorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,73a	430,1

Ej. N°	Procedimiento	Nombre IUPAC	Tiempo de Retención (min)	EM: ión obs. (M+1)
114	D	6-{1-[3-(3-clorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,73a	430,1
115	D	6-{1-[3-(3,5-difluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,68a	432,1
116	D	6-{1-[3-(2-fluoro-5-metilfenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,71a	428,1
117	D	6-{1-[3-(4- <i>terc</i> -butilfenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	3,06a	452,2
118	D	6-(1-{3-[(7-cloroquinolin-4-il)oxi]azetidin-1-il}etil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,47a	481
119	D	6-{1-[3-(3-cloro-2-fluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,76a	448
120	D	6-(1-{3-[(4-fluoro-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)oxi]azetidin-1-il}etil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,64a	456,1
121	D	6-{1-[3-(2-cloro-6-fluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,64a	448,1
122	D	1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-(1-{3-[4-(trifluorometil)fenoxi]azetidin-1-il}etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,87a	464,1
123	D	6-{1-[3-(2,4-difluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,63a	432,1
124	D	6-{1-[3-(2-cloro-4,5-difluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,79a	466
125	D	1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-(1-{3-[3-(trifluorometil)fenoxi]azetidin-1-il}etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,84a	464,1
126	D	6-{1-[3-(2,5-difluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,61a	432,1

Ej. N°	Procedimiento	Nombre IUPAC	Tiempo de Retención (min)	EM: ión obs. (M+1)
127	D	1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-{1-[3-(2,3,4-trifluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,73a	450
128	D	6-{1-[3-(2-cloro-4-fluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,73a	448
129	D	5-cloro-2-[(1-{1-[4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]etil}azetidin-3-il)oxi]benzonitrilo, sal trifluoroacetato	2,7a	455,1
130	D	2-cloro-6-fluoro-3-[(1-{1-[4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]etil}azetidin-3-il)oxi]benzonitrilo, sal trifluoroacetato	2,72a	473,1
131	D	6-{1-[3-(2,3-diclorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,83a	464
132	D	1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(1-{3-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]azetidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,91a	480,1
133	D	1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-{1-[3-(3,4,5-trifluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,76a	450
134	D	1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-{1-[3-(2,4,5-trifluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,68a	450,1
135	D	6-{1-[3-(4-cloro-2-fluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,76a	448
136	D	6-{1-[3-(5-fluoro-2-metilfenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,75a	428,1
137	D	6-{1-[3-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,7a	444,1
138	D	6-{1-[3-(3,4-difluoro-2-metilfenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,82a	446,1
139	D	6-{1-[3-(2-cloro-6-metilfenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,76a	444

Ej. N°	Procedimiento	Nombre IUPAC	Tiempo de Retención (min)	EM: ión obs. (M+1)
140	B	(3aR,9bR)-2-[(1R)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)etil]-1,2,3,3a,5,9b-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-c]quinolin-4-ona	2,51b	419,1
141	B	6-[(1R)-1-[3-(6-bromopiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil]-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	3,06e	457
142	B	(3aR,9bR)-8-cloro-2-[(1R)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)etil]-1,2,3,3a,5,9b-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-c]quinolin-4-ona	2,57b	453
143	C	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-fenilpirrolidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,28c	378,2
144	C	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-[3-(2,3-dimetoxifenil)pirrolidin-1-il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,33c	438,2
145	C	4-[(1-[(1R)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)etil]azetidín-3-il)oxi]benzonitrilo	2,15c	405,1
146	C	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-[3-(3-metilfenoxi)azetidín-1-il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,39c	394,2
147	C	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-[3-(3-metoxifenoxi)azetidín-1-il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,29c	410,2
148	C	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-[3-(3-metoxifenil)-3-metilpirrolidin-1-il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,39c	422,2
149	C	6-[(1R)-1-[3-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il]etil]-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,42c	412,1
150	C	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-[3-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,31c	396,1
151	C	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-[3-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,35c	396,1
152	C	6-[(1R)-1-[3-(3-clorofenil)pirrolidin-1-il]etil]-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,46c	412,1

Ej. N°	Procedimiento	Nombre IUPAC	Tiempo de Retención (min)	EM: ión obs. (M+1)
153	C	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-piridin-4-il)pirrolidin-1-il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	1,47c	379,1
154	C	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-[(3R)-3-(2-metilfenoxi)pirrolidin-1-il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,45c	408,2
155	C	6-[(1R)-1-[3-(3-clorofenoxi)azetidin-1-il]etil]-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,44c	414
156	C	6-[(1S)-1-[(3R)-3-(2-clorofenoxi)pirrolidin-1-il]etil]-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,41c	428,1
157	C	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-[3-(piridin-3-iloxi)azetidin-1-il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	1,5c	381,1
158	C	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-[3-(2,5-diclorofenoxi)azetidin-1-il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,52c	448,1
159	C	4-{1-[(1R)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)etil]pirrolidin-3-il}-N,N-dimetilbenzamida	1,92c	449,2
160	C	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-[3-(2,5-dimetoxifenil)pirrolidin-1-il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,38c	438,2
161	C	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-[(3R)-3-(2-metoxifenoxi)pirrolidin-1-il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,24c	424,1
162	C	6-[(1R)-1-(3-bencilazetidin-1-il)etil]-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,31c	378,2
163	C	N-ciclobutil-3-{1-[(1R)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)etil]pirrolidin-3-il}benzamida	2,24c	475,2
164	C	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-[3-(3,4-difluorofenoxi)azetidin-1-il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,28d	416,1
165	C	6-[(1R)-1-[3-(4-clorofenoxi)azetidin-1-il]etil]-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,35d	414,1

Ej. N°	Procedimiento	Nombre IUPAC	Tiempo de Retención (min)	EM: ión obs. (M+1)
166	C	1-ciclopentil-6-((1R)-1-[3-(4-metoxifenoxi)azetidin-1-il]etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,13d	410,1
167	C	1-ciclopentil-6-((1R)-1-[(3S)-3-(2-metoxifenoxi)pirrolidin-1-il]etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,13d	424,1
168	C	2-(((3R)-1-[(1R)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)etil]pirrolidin-3-il)oxi)benzonitrilo	2,1d	419,1
169	C	1-ciclopentil-6-((1R)-1-[3-(4-(trifluorometil)fenoxi)azetidin-1-il]etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,47d	448,1
170	C	(3R,4S)-1-[(1R)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)etil]-4-(4-fluorofenil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo	2,37c	454,1
171	C	1-ciclopentil-6-((1R)-1-[(3S,4R)-3-metoxi-4-fenilpirrolidin-1-il]etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,32c	408,2
172	C	1-ciclopentil-6-((1R)-1-[3-(3-(trifluorometil)fenoxi)azetidin-1-il]etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,55c	448,1
173	C	6-((1R)-1-[3-(2-cloro-5-fluorofenoxi)azetidin-1-il]etil)-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,43c	432,2
174	C	1-[(1R)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)etil]espiro[azetidina-3,2'-cromen]-4'(3'H)-ona	2,15c	420,1
175	C	1-ciclopentil-6-((1R)-1-[3-(4-fluorofenoxi)azetidin-1-il]etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,3c	398,1

*Columna: Waters Xterra MS C18 de 3,0 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,1% en agua (v/v); Fase móvil B: Acetonitrilo; caudal 1,6 ml/min

Gradiente:	
0 minutos	5% de B
0,1 minutos	5% de B
5,0 minutos	95% de B
6,0 minutos	95% de B
*Columna: Xbridge Fenil de 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: NH ₄ OH al 0,03% en agua (v/v); Fase móvil B: NH ₄ OH al 0,03% en acetonitrilo (v/v); caudal 2 ml/min	

Gradiente:	
0 minutos	5% de B
4 minutos	95% de B
5 minutos	95% de B
°Columna: Atlantis dC18 de 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,1% en agua (v/v); Fase móvil B: acetonitrilo al 100%; caudal 2 ml/min	

Gradiente:	
0 minutos	5% de B
4 minutos	95% de B
5 minutos	95% de B
°Columna: Symmetry C8 de 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,1% en agua (v/v); Fase móvil B: acetonitrilo al 100%; caudal 2 ml/min	

Gradiente:	
0 minutos	5% de B
4,0 minutos	80% de B
5,0 minutos	80% de B
°Columna: Symmetry C8 de 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: NH ₄ OH al 0,03% en agua (v/v); Fase móvil B: NH ₄ OH al 0,03% en acetonitrilo (v/v); caudal 2 ml/min	

5

Gradiente:	
0 minutos	5% de B
4,0 minutos	95% de B
5,0 minutos	95% de B

PROTOCOLOS BIOLÓGICOS

- La utilidad de los compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en el tratamiento o prevención de enfermedades (tales como las que se han detallado en el presente documento) en mamíferos (por ejemplo, seres humanos) se puede demostrar mediante la actividad de los mismos en ensayos convencionales conocidos por un especialista en la técnica, que incluyen los ensayos descritos más adelante. Tales ensayos también proporcionan un medio mediante el cual las actividades de los compuestos de Fórmula (I) se pueden comparar con las actividades de otros compuestos conocidos.

Actividad inhibidora de la fosfodiesterasa 9 (PDE9)

- Cl₅₀ de PDE9, ensayo de 384 pocillos: Los compuestos de ensayo se solubilizaron en dimetil sulfóxido al 100% y se diluyeron hasta las concentraciones necesarias en dimetil sulfóxido al 15%/agua. La enzima PDE9A se descongeló lentamente y se diluyó en tampón Tris HCl 50 mM (pH 7,5 a temperatura ambiente) que contiene MgCl₂ 1,3 mM. Las incubaciones se iniciaron mediante la adición de enzima PDE9A a placas de 384 pocillos que contienen fármacos de ensayo y radioligando (³H-GMPc 50 nM). Después de una incubación de treinta minutos a temperatura ambiente, se añadió 6-bencil-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona 10 µM a cada pocillo de la placa para detener la reacción. Después se añadieron perlas de SPA fosfodiesterasa (Amersham/GE) a la placa de ensayo en una concentración de 0,2 mg/pocillo. La actividad de los compuestos de ensayo se evaluó midiendo la cantidad de ³H-5'GMP que se producía como resultado de la escisión enzimática de radioligando ³H-GMPc. Los niveles de ³H-5'GMP unido a perlas de SPA se determinaron mediante recuento paralux de las placas de ensayo en un Contador Microbeta Trilux (PerkinElmer). La unión inespecífica se determinó mediante unión de radioligando en presencia de una concentración saturante de 6-bencil-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (10 µM). El valor de Cl₅₀ de cada

compuesto de ensayo (concentración a la que ocurre inhibición del 50% de la unión específica) se calculó mediante regresión no lineal (ajuste de curva) de la concentración-respuesta y se muestra en la Tabla 4 más adelante.

Cl₅₀ de PDE9, ensayo de 96 pocillos: El ensayo se realizó usando el ensayo de Centelleo por Proximidad de Fosfodiesterasa (SPA) (GE Healthcare Life Sciences). El ensayo se realizó en placas de microtitulación de fondo transparente de 96 pocillos (Costar 3632, Corning Inc.). La enzima PDE9 recombinante humana se generó en células SF-9, los sedimentos celulares se sonicaron en tampón (Tris 20 mM, benzamidina 2 mM, EDTA 1 mM, sacarosa 250 mM, PMSF 100 μ M, pH 7,5 con HCl), se centrifugaron a 40.000 x g durante 20 min a 4°C. Los sobrenadantes se almacenaron a -80°C. [8-³H]guanosina fosfato 3',5'-cíclica (TRK 392, GE Healthcare Life Sciences) se diluyó en tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, pH 7,5 que contenía MgCl₂ 1,3 mM) de forma que la concentración en pocillo final fue 50 nM. Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO, se diluyeron en DI H₂O y se diluyeron en serie en DMSO al 20%/H₂O al 80%, para una concentración final de DMSO al 2%. Para el ensayo la PDE9 se diluyó con tampón de ensayo de forma que el 20% o menos del sustrato se hidrolizó a 5'GMP. Cada pocillo de ensayo contenía 10 μ l de compuesto de ensayo o disolvente, 40 μ l de [³H]GMPc y 50 μ l de enzima, el fondo se determinó mediante una concentración elevada de un inhibidor de PDE. El ensayo se inició con la adición de enzima y se realizó a temperatura ambiente durante 30 min. El ensayo se finalizó con la adición de 10 μ l de un inhibidor de PDE9 que fue suficiente para inhibir totalmente la actividad enzimática, seguido inmediatamente por la adición de 50 μ l por pocillo de perlas de SPA. Las placas se sellaron, se agitaron en un Vortex, se dejó que se ajustaran durante >300 min y después se contaron en Wallac TriLux MicroBeta LSC. El valor de Cl₅₀ de cada compuesto de ensayo se muestra en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4

Ej. N°	Cl ₅₀ de PDE9, ensayo de 384 pocillos (μ M)	Cl ₅₀ de PDE9, ensayo de 96 pocillos (μ M)	Ej. N°	Cl ₅₀ de PDE9, ensayo de 384 pocillos (μ M)	Cl ₅₀ de PDE9, ensayo de 96 pocillos (μ M)	Ej. N°	Cl ₅₀ de PDE9, ensayo de 384 pocillos (μ M)	Cl ₅₀ de PDE9, ensayo de 96 pocillos (μ M)
1	0,0866	N.R.	60	0,0332*	N.R.	118	N.R.	0,0404
2	0,00971*	N.R.	61	N.R.	0,0245*	119	N.R.	0,0449
3	N.R.	0,0373*	62	N.R.	0,0165*	120	N.R.	0,0701
4	N.R.	0,0817	63	N.R.	0,0429	121	N.R.	0,0911
5	N.R.	0,02	64	N.R.	0,245	122	N.R.	0,107
6	0,0324*	N.R.	65	N.R.	0,256	123	N.R.	0,211
7	0,00224*	N.R.	66	N.R.	0,216	124	N.R.	0,0646
8	0,00933*	N.R.	67	0,0735*	0,0399*	125	N.R.	0,0436
9	0,01218*	0,0107	68	0,00847*	0,00294*	126	N.R.	0,0574
10	0,0202*	N.R.	69	N.R.	0,0453	127	N.R.	0,11
11	0,0254*	0,0824	70	N.R.	0,0572	128	N.R.	0,0745
12	0,0404*	N.R.	71	N.R.	0,00463	129	N.R.	0,0447
13	N.R.	0,00949	72	N.R.	0,0228	130	N.R.	0,0362
14	N.R.	0,136	73	N.R.	0,0594	131	N.R.	0,0223
15	N.R.	0,211	74	N.R.	0,00745	132	N.R.	0,0489
16	N.R.	0,047*	75	N.R.	0,0202	133	N.R.	0,0514
17	N.R.	0,0156*	76	N.R.	0,0138	134	N.R.	0,102
18	0,0503*	N.R.	77	N.R.	0,0272*	135	N.R.	0,0991
19	0,0418*	N.R.	78	N.R.	0,00541	136	N.R.	0,119
20	0,0274*	N.R.	79	N.R.	0,00456	137	N.R.	0,0324
21	0,0437*	N.R.	80	N.R.	0,00381*	138	N.R.	0,0787
22	0,0419*	N.R.	81	N.R.	0,0892	139	N.R.	0,215
23	0,0282*	N.R.	82	N.R.	0,0503	140	0,292	N.R.

ES 2 420 860 T3

Ej. N°	Cl ₅₀ de PDE9, ensayo de 384 pocillos (μM)	Cl ₅₀ de PDE9, ensayo de 96 pocillos (μM)	Ej. N°	Cl ₅₀ de PDE9, ensayo de 384 pocillos (μM)	Cl ₅₀ de PDE9, ensayo de 96 pocillos (μM)	Ej. N°	Cl ₅₀ de PDE9, ensayo de 384 pocillos (μM)	Cl ₅₀ de PDE9, ensayo de 96 pocillos (μM)
24	0,0343*	N.R.	83	0,0132*	0,0314	141	0,0617	N.R.
25	0,043*	N.R.	84	N.R.	0,0132	142	0,763	N.R.
26	0,0319*	N.R.	85	N.R.	0,0348*	143	0,273	N.R.
27	0,0539*	N.R.	86	N.R.	0,0241*	144	0,0729	N.R.
28	0,0424*	N.R.	87	0,0555*	N.R.	145	0,0248*	N.R.
29	0,0633*	N.R.	88	N.R.	0,23*	146	0,0572*	N.R.
30	0,0596*	N.R.	89	N.R.	0,593*	147	0,0243*	N.R.
31	0,0127*	N.R.	90	N.R.	0,211*	148	0,568	N.R.
32	0,0219*	N.R.	91	N.R.	0,148*	149	0,321	N.R.
33	0,0127*	N.R.	92	N.R.	0,382*	150	0,517*	N.R.
34	0,00781*	N.R.	93	N.R.	0,0694	151	0,41	N.R.
35	0,169*	N.R.	94	N.R.	0,31	152	0,35	N.R.
36	0,237*	N.R.	95	N.R.	0,0283	153	0,174	N.R.
37	N.R.	0,032	96	N.R.	0,0142	154	0,661	N.R.
38	0,0225*	0,0125*	97	N.R.	0,0233	155	0,155	N.R.
39	0,0298*	N.R.	98	N.R.	0,0156	156	0,292	N.R.
40	0,066*	N.R.	99	N.R.	0,112	157	0,0289*	N.R.
41	0,0518*	N.R.	100	N.R.	0,0638	158	0,248*	N.R.
42	0,0325*	N.R.	101	N.R.	0,0488	159	0,332	N.R.
43	0,0146*	N.R.	102	N.R.	0,0845	160	0,151	N.R.
44	0,0851*	N.R.	103	N.R.	0,0309	161	0,216	N.R.
45	0,18*	N.R.	104	N.R.	0,0332	162	0,0348*	N.R.
46	0,025*	N.R.	105	N.R.	0,0426	163	0,0533*	N.R.
47	0,0312*	N.R.	106	N.R.	0,0214	164	0,125	N.R.
48	0,0186*	N.R.	107	N.R.	0,0472	165	0,184	N.R.
49	0,0198*	N.R.	108	N.R.	0,0521	166	0,0172*	N.R.
50	0,0105*	N.R.	109	N.R.	0,0301	167	0,915	N.R.
51	0,0115*	N.R.	110	N.R.	0,148	168	0,336	N.R.
52	0,032*	N.R.	111	N.R.	0,0344	169	0,713	N.R.
53	0,0258*	N.R.	112	N.R.	0,0583	170	0,693	N.R.
54	N.R.	0,0702	113	N.R.	0,0882	171	0,913	N.R.
55	N.R.	0,0211*	114	N.R.	0,0856	172	0,335	N.R.
56	N.R.	0,00537*	115	N.R.	0,0404	173	0,153	N.R.
57	0,0671*	0,222*	116	N.R.	0,0908	174	0,0617	N.R.

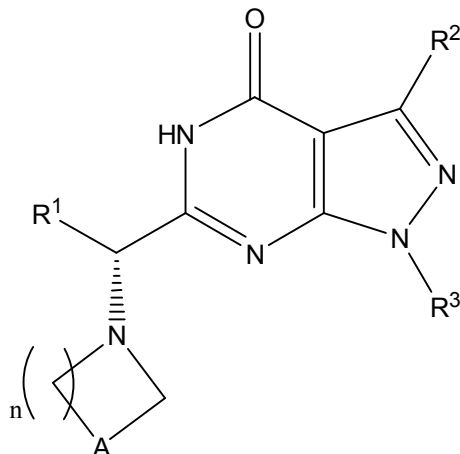
Ej. N°	Cl ₅₀ de PDE9, ensayo de 384 pocillos (μM)	Cl ₅₀ de PDE9, ensayo de 96 pocillos (μM)	Ej. N°	Cl ₅₀ de PDE9, ensayo de 384 pocillos (μM)	Cl ₅₀ de PDE9, ensayo de 96 pocillos (μM)	Ej. N°	Cl ₅₀ de PDE9, ensayo de 384 pocillos (μM)	Cl ₅₀ de PDE9, ensayo de 96 pocillos (μM)
58	N.R.	0,0225	117	N.R.	0,234	175	0,0612	N.R.
59	N.R.	0,0105*	N.R. = no realizado					
*El valor representa la media geométrica de 2-8 determinaciones de Cl ₅₀								

Todas las referencias que se citan a lo largo del presente documento se incorporan expresamente en el presente documento como referencia.

- 5 Aunque se han descrito ciertas realizaciones preferidas de la invención en el presente documento, será evidente para los expertos en la técnica a la que se refiere la invención que pueden realizarse variaciones y modificaciones de las realizaciones que se han descrito sin alejarse del espíritu y el alcance de la invención. Por consiguiente, se indica que la invención se limita únicamente al alcance requerido por las reivindicaciones adjuntas y reglas de leyes aplicables.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I),



5 (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ se selecciona entre el grupo constituido por

(i) alquilo (C₁-C₄),

(ii) alquenilo (C₂-C₄),

10 (iii) alquinilo (C₂-C₄),

(iv) alcoxi (C₁-C₄),

(v) haloalquilo (C₁-C₄),

15 (vi) cicloalquilo (C₃-C₆), opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), halo, haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), ciano, carboxi y carbamoilo,

(vii) heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), halo, haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), ciano, carboxi y carbamoilo,

20 (viii) arilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), halo, haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), ciano, carboxi y carbamoilo y

(ix) heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), halo, haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), ciano, carboxi y carbamoilo;

25 R² se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), ciano y cicloalquilo (C₃-C₆);

R³ se selecciona entre el grupo constituido por alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), halo y haloalquilo (C₁-C₄);

30 n es 1 o 2;

A es -CR⁴R⁵- o -CHR^a-CHR^b-;

R⁴ se selecciona entre el grupo constituido por

(i) hidrógeno,

35 (ii) alquilo (C₁-C₇),

(iii) cicloalquilo (C₃-C₈),

(iv) heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

(v) arilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), halo, haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, carboxi y carbamoilo,

5 (vi) heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), halo, haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, carboxi y carbamoilo, y

(vii) LR⁶, en el que:

L se selecciona entre el grupo constituido por -CH₂-, -NR⁷- y -O-;

10 R⁶ es arilo, heteroarilo, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros o alcoxi (C₁-C₈), cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), halo, haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, carboxi y carbamoilo; y

15 R⁷ es hidrógeno, metilo o etilo;

R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), halógeno y alquilo (C₁-C₆); o

20 R⁴ y R⁵, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo que incorpora opcionalmente un grupo oxo y está opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), halo, alcoxi (C₁-C₈) o haloalquilo (C₁-C₃);

R^a es alcoxi (C₁-C₄) o R⁸-O-C(O)-, donde R⁸ es alquilo (C₁-C₄); y

25 R^b es arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), alcoxi (C₁-C₈) o haloalquilo (C₁-C₃); o R^a y R^b, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo que incorpora opcionalmente un grupo oxo y está opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), halo, alcoxi (C₁-C₈) o haloalquilo (C₁-C₃).

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

R¹ se selecciona entre el grupo constituido por

- 30 (i) alquilo (C₁-C₄),
 (ii) cicloalquilo (C₃-C₆),
 (iii) haloalquilo (C₁-C₄),
 (iv) heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido,
 (v) arilo opcionalmente sustituido y
 (vi) heteroarilo opcionalmente sustituido;

35 R² se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), ciano y ciclopropilo;

R⁴ se selecciona entre el grupo constituido por

- 40 (i) hidrógeno,
 (ii) arilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), halo, haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, carboxi y carbamoilo,
 (iii) heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), halo, haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, carboxi y carbamoilo, y

45 (iv) LR⁶, donde:

L se selecciona entre el grupo constituido por -CH₂-, -NR⁷- y -O-; y

50 R⁶ es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), halo, haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, carboxi y carbamoilo;

R^5 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), halo y alquilo (C_1-C_6); o R^4 y R^5 , junto con el carbono al que están unidos, forman una cetona cíclica; y

5 R^b es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C_1-C_3) o haloalquilo (C_1-C_3); o R^a y R^b , junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo que incorpora opcionalmente un grupo oxo y está opcionalmente sustituido con alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), halo, alcoxi (C_1-C_8) o haloalquilo (C_1-C_3).

3. El compuesto de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R^1 es alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) o fenilo;

R^2 es hidrógeno;

10 R^3 se selecciona entre el grupo constituido por isopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropirranilo;

A es $-CR^4R^5-$; y

L es $-CH_2-$ o $-O-$.

15 4. El compuesto de la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R^1 es metilo, etilo, ciclopropilo o fenilo;

20 R^4 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, pirazinilo, piridazinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), halo, cicloalquilo (C_3-C_6), carbamoilo y LR^5 ;

R^5 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, hidroxilo y halo; o R^4 y R^5 , junto con el carbono al que están unidos, forman benzopirano; y

25 R^6 es fenilo, pirimidinilo, piridinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, piridazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, benzofuranilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), halo, haloalquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4) y ciano.

5. El compuesto de la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

30 R^1 es metilo o etilo;

n es 1;

R^3 es ciclopentilo o tetrahidro-2H-pirranilo;

R^4 es pirimidinilo o LR^6 ;

R^5 es hidrógeno, metilo, hidroxilo o flúor;

35 L es $-O-$; y

R^6 es fenilo opcionalmente sustituido.

6. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R^1 es metilo, etilo, ciclopropilo o fenilo;

R^2 es hidrógeno;

40 R^3 se selecciona entre el grupo constituido por isopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y tetrahidro-2H-piran-4-ilo;

n es 1;

A es $-CHR^a-CHR^b-$;

R^a es metoxi o $R^8-O-C(O)-$, donde R^8 es metilo; y

45 R^b es fenilo, opcionalmente sustituido con halo; o R^a y R^b , junto con los carbonos a los que están unidos, forman una dihidroquinolona, opcionalmente sustituida con halo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo constituido por:

- 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-pirimidin-2-ilazetidín-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-(pirimidin-2-iloxi)azetidín-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-piridin-2-ilazetidín-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-piridin-4-ilazetidín-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 5 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-piridin-3-ilazetidín-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-pirimidin-5-ilazetidín-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-piridazin-3-ilazetidín-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-(pirimidin-5-ilmetil)azetidín-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-pirimidin-4-ilazetidín-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 10 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-(2-metilpirimidin-4-il)azetidín-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-quinolin-2-ilazetidín-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3R)-3-(pirimidin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 15 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3S)-3-(pirimidin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-[(6-metilpiridin-3-il)metil]azetidín-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-pirimidin-2-ilpirrolidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-(5-metilpirimidin-2-il)azetidín-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 20 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-(5-ciclopropilpirimidin-2-il)azetidín-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)azetidín-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-(4-metilpirimidin-2-il)azetidín-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 25 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-(3-fluorobencil)azetidín-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- (3aR,9bR)-2-[(1R)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)etil]-1,2,3,3a,5,9b-hexahidro-4H-pirrol[3,4-c]quinolin-4-ona;
- 6-[(1R)-1-(3-(6-bromopiridin-2-il)pirrolidin-1-il)etil]-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 30 (3aR,9bR)-8-cloro-2-[(1R)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)etil]-1,2,3,3a,5,9b-hexahidro-4H-pirrol[3,4-c]quinolin-4-ona;
- 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-fenilpirrolidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-(2,3-dimetoxifenil)pirrolidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 4-[(1-(1R)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)etil)azetidín-3-il]oxi]benzonitrilo;
- 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-(3-metilfenoxi)azetidín-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 35 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-(3-metoxifenoxi)azetidín-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-(3-metoxifenil)-3-metilpirrolidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 6-[(1R)-1-(3-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)etil]-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 40 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 6-[(1R)-1-(3-(3-clorofenil)pirrolidin-1-il)etil]-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-piridin-4-ilpirrolidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3R)-3-(2-metilfenoxi)pirrolidin-1-il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

- 6-((1R)-1-[3-(3-clorofenoxi)azetidín-1-il]etil)-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 6-((1S)-1-[3-(2-clorofenoxi)pirrolidin-1-il]etil)-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-((1R)-1-[3-(piridin-3-iloxi)azetidín-1-il]etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-((1R)-1-[3-(2,5-diclorofenoxi)azetidín-1-il]etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 5 4-1-((1R)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)etil)pirrolidin-3-il)-N,N-dimetilbenzamida;
 1-ciclopentil-6-((1R)-1-[3-(2,5-dimetoxifenil)pirrolidin-1-il]etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-((1R)-1-[3-(2-metoxifenoxi)pirrolidin-1-il]etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 10 6-((1R)-1-(3-bencilazetidín-1-il)etil)-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 N-ciclobutil-3-1-((1R)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)etil)pirrolidin-3-il)benzamida;
 1-ciclopentil-6-((1R)-1-[3-(3,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il]etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 6-((1R)-1-[3-(4-clorofenoxi)azetidín-1-il]etil)-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 15 1-ciclopentil-6-((1R)-1-[3-(4-metoxifenoxi)azetidín-1-il]etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-((1R)-1-[3-(3S)-3-(2-metoxifenoxi)pirrolidin-1-il]etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 2-((3R)-1-((1R)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)etil)pirrolidin-3-il)oxi)benzonitrilo;
 20 1-ciclopentil-6-((1R)-1-[3-(4-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il]etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 (3R,4S)-1-((1R)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)etil)-4-(4-fluorofenil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo;
 1-ciclopentil-6-((1R)-1-[3-(3S,4R)-3-metoxi-4-fenilpirrolidin-1-il]etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 25 1-ciclopentil-6-((1R)-1-[3-(3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il]etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 6-((1R)-1-[3-(2-cloro-5-fluorofenoxi)azetidín-1-il]etil)-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 30 1-((1R)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)etil)espiro[azetidina-3,2'-cromen]-4'(3'H)-ona;
 1-ciclopentil-6-((1R)-1-[3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il]etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 8. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo constituido por:
- 6-((1R)-1-[3-(4-metilpiridin-2-il)azetidín-1-il]etil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 6-[ciclopropil(3-fenoxiazetidín-1-il)metil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 40 2-fluoro-5-((1-1-[4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)etil)azetidín-3-il)oxi)benzonitrilo;
 6-((1R)-1-(3-quinolin-2-ilazetidín-1-il)etil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 45 6-((1R)-1-[3-(6-metilpiridin-2-il)azetidín-1-il]etil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 6-((1R)-1-[3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il]etil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 6-((1R)-1-[3-(5-cloropirimidin-2-il)azetidín-1-il]etil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-

- d]pirimidin-4-ona;
- 6-[(1*R*)-1-(3-fenilazetidín-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 6-[(1*R*)-1-(3-pirazín-2-ilazetidín-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 5 6-[(1*R*)-1-(3-pirimidin-2-ilazetidín-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 6-[(1*R*)-1-(3-piridin-2-ilazetidín-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 10 6-[(1*R*)-1-(3-piridin-4-ilazetidín-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 6-[(1*R*)-1-(3-piridin-3-ilazetidín-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 6-[(1*R*)-1-(3-pirimidin-5-ilazetidín-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 15 6-[(1*R*)-1-(3-piridazín-3-ilazetidín-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 6-[(1*R*)-1-[3-(2-metilpirimidin-4-il)azetidín-1-il]etil]-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 20 6-[(1*R*)-1-[3-(3-fluorobencil)azetidín-1-il]etil]-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 6-[(1*R*)-1-(3-fenoxiazetidín-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 6-[(1*R*)-1-[3-(6-metilpiridin-2-il)azetidín-1-il]propil]-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 25 6-[(1*R*)-1-(3-piridin-2-ilazetidín-1-il)propil]-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 6-[(1*R*)-1-[3-(5-metilpirimidin-2-il)azetidín-1-il]propil]-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 6-[(1*R*)-1-[3-(5-cloropirimidin-2-il)azetidín-1-il]propil]-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 30 6-[(1*R*)-1-[3-(pirimidin-2-ilmetil)azetidín-1-il]etil]-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 6-[(1*R*)-1-[3-(5-metilpirimidin-2-il)azetidín-1-il]etil]-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 35 6-[(1*R*)-1-[3-(5-ciclopropilpirimidin-2-il)azetidín-1-il]etil]-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 6-[(1*R*)-1-[3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)azetidín-1-il]etil]-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona; y
- 6-[(1*R*)-1-[3-(4-metilpirimidin-2-il)azetidín-1-il]etil]-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;
- 40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo constituido por:

- 1-ciclobutil-6-[(1*R*)-1-[3-(pirimidin-2-iloxi)azetidín-1-il]etil]-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona; y
- 1-isopropil-6-[1-(3-fenoxiazetidín-1-il)etil]-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona;

45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de la reivindicación 1 que es 1-ciclopentil-6-[(1*R*)-1-(3-pirimidin-2-ilazetidín-1-il)etil]-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

12. La composición de la reivindicación 11, que comprende adicionalmente un segundo agente farmacéutico.

13. La composición de la reivindicación 12, en la que el segundo agente farmacéutico se selecciona del grupo constituido por dimebon, donepezilo, galantamina, memantina, rivastigmina y tacrina.

5 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para uso en el tratamiento del deterioro cognitivo.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para uso en la estimulación de la neurorrestauración.

10 17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para uso en la estimulación de la recuperación funcional.

18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para uso en la potenciación de la cognición

15 19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para uso en el tratamiento de la neurodegeneración, la demencia por cuerpos de Lewy, las ataxias espinocerebelosas, la depresión, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington.