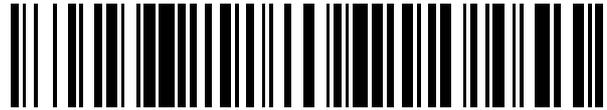


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 566**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2008 E 08770406 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2013 EP 2164328**

54 Título: **Derivados terapéuticos de pirazoloquinolinurea**

30 Prioridad:

08.06.2007 US 942992 P

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

11.12.2013

73 Titular/es:

**DART NEUROSCIENCE (CAYMAN) LTD (100.0%)
10 Market Street PO Box 771 Camana Bay
Grand Cayman KY1-9006, KY**

72 Inventor/es:

**KAPLAN, ALAN, P. y
GUPTA, VARSHA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 433 566 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

Derivados terapéuticos de pirazoloquinolinurea

Campo de la invención

5 La presente invención concierne al uso de derivados de pirazoloquinolinureas como moduladores de GABA_Aα5 para el uso previsto de terapia para potenciar la cognición.

Descripción de la técnica relacionada

10 El neurotransmisor inhibitor ácido γ-aminobutírico (GABA) actúa como ligando para dos clases distintas de receptores, GABA_A y GABA_B. La clase GABA_A es un canal iónico controlado con ligando, mientras que GABA_B es un receptor canónico acoplado a proteína G de siete transmembranas. El receptor GABA_A comprende una serie de subunidades, incluidas las α, β, γ y δ. La clonación de las subunidades del receptor GABA_A ha confirmado la existencia hasta el momento de seis subunidades α, tres subunidades β, tres subunidades γ y una subunidad δ. La estructura global del receptor es pentámera con un requerimiento mínimo de al menos una subunidad α, una subunidad β y una subunidad γ.

15 Debido a la antes mencionada diversidad de subunidades, hay más de 10.000 combinaciones posibles de las subunidades que comprenden el prerreceptor GABA_A, aunque no todas aparecen en la naturaleza. Entre las combinaciones específicas que se han identificado como que tienen relevancia biológica (y su abundancia relativa en el cerebro de ratas, figuran α1β2γ2 (43%), α2β2/3γ2 (18%), α3βγ2/3 (17%), α2βγ1 (8%), α5β3γ2/3 (4%), α6βγ2 (2%) y α4βδ (3%) (Barnard, E.A. y otros (1998) Pharmacol. Rev. 50:291-313).

20 Hay numerosos sitios de unión de moléculas pequeñas distintos sobre el receptor GABA_A que modulan la actividad del receptor, incluidos los sitios para benzodiazepinas, esteroides, barbituratos, etanol y convulsivos (por ejemplo picrotoxina). El sitio de unión de GABA está localizado en la interfaz α/β. Se ha efectuado mucha investigación farmacéutica en la identificación de compuestos que se unen al sitio de unión de benzodiazepina (sitio BZ), que está localizado en la interfaz α/β. La unión de GABA está marcadamente modelada por la unión de fármacos al sitio BZ, que pueden causar varias respuestas farmacológicas. Fármacos tales como diazepam y zolpiden, agonistas de la función de GABA_A, han revelado un éxito histórico como agentes ansiolíticos. (Müller W.E. (1988) Drugs of Today 24:649-663). Trabajos más recientes han sugerido que los efectos sedativos e hipnóticos de estos fármacos son debidos principalmente a la interacción con el receptor que contiene la subunidad α1, por lo que se ha hecho un gran esfuerzo de investigación para encontrar fármacos que tengan una actividad preferente a favor de α2β2γ2 y α3βγ2 respecto a α1βγ2 para mantener la actividad ansiolítica pero reducir los efectos derivados sedativos (Rudolf U.F. y otros, (1999) Nature 401: 796-800; Low K.F. y otros (2000) Science 290: 131-134; McKernan R.M. y otros (2000) Nat. Neurosci. 3: 587-592 enteramente).

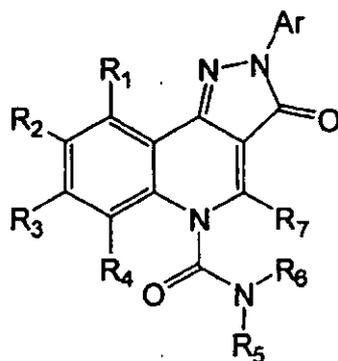
35 La subunidad α5 se encuentra predominantemente en el hipocampo, una parte del cerebro que desempeña un papel en la memoria y la navegación espacial. Como resultado de ello, se ha enfocado mucha investigación en la identificación de uniones entre la función de GABA que contiene α-5 y la cognición. Los resultados de varios laboratorios han indicado que el agonismo selectivo inverso del receptor GABA_A α5βγ2/3 puede mostrar una mejora marcada de la función de la memoria en varios modelos animales. Ha habido un número creciente de ejemplos de agonistas inversos en la bibliografía de patentes y la científica (Yokoyama N. y otros (1982) J. Med. Chem. 25: 337-339; Takada S. y otros (1988) J. Med. Chem. 31: 1738-1745; Atack J.R. y otros (2006) European Journal of Pharmacology 548: 77-82). Un perfil preferible para un potenciador cognitivo es uno que muestra modulación negativa en α5, pero con menos modulación de α1, α2 o α3 para minimizar efectos secundarios tales como convulsión o sedación. Hasta ahora no hay en el mercado modulador negativo alguno de GABA_A selectivo de α5 y sólo se ha investigado un número limitado en ensayos clínicos humanos.

45 Se describe aquí un compuesto de fórmula I, en cuyo uso se demuestra que se une al sitio de la benzodiazepina del receptor GABA_A y modula negativamente el subtipo α5 de GABA_A, y el uso del compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento de trastornos asociados en el receptor GABA_A.

Realizaciones, aspectos y variaciones de la invención

La presente descripción proporciona las siguientes realizaciones, aspectos y variaciones:

Las presentes realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la que:

R₁, R₂, R₃ y R₄, se seleccionan, cada uno independientemente, entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, -CONR_aR_b, NR_aR_b, hidroxialquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclo, aminoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 5 flúores, y alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 5 flúores;

cada R_a y R_b son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo, alquilo C₁₋₆OC(O)- o ariloOC(O)-, o R_a y R_b juntos forman con el nitrógeno al que están unidos un grupo heterociclo opcionalmente sustituido con uno o varios R_d; incluyendo opcionalmente el grupo heterociclo uno o varios grupos seleccionados entre O (oxígeno), S(O)_z y NR_c;

cada z es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2;

cada R_c es independientemente hidrógeno, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -C(O)O alquilo C₁₋₆, -C(O)O arilo, alcoxiC₁₋₆ alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ (CH₂)_m-, hidroxialquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclo, aril O alquilo C₁₋₆, -C(O)NR_g alquilo C₁₋₆, -C(O)NR_garilo, -S(O)_zalquilo C₁₋₆, -S(O)_z arilo, -C(O)alquilo C₁₋₆, arilo C(O)-, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 5 flúores, o alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 5 flúores;

cada m es un número entero seleccionado entre 2, 3, 4, 5 y 6;

cada R_d se selecciona independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, oxo, hidroxilo, -C(O)NR_aR_b, -NR_aR_b, hidroxialquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 5 flúores, y alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 5 flúores;

R_e y R_f se seleccionan, cada uno independientemente, entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo, -S(O)_z alquilo C₁₋₆, -S(O)_zarilo, -CONR_galquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆C(O)-, ariloC(O)-, alquilo C₁₋₆ OC(O)-, y arilo OC(O)-;

R_g es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R₅ y R₆, cada uno independientemente, se seleccionan entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, y arilo, o R₅ y R₆ juntos, con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterociclo opcionalmente sustituido con uno o varios R_d; incluyendo opcionalmente el grupo heterociclo uno o varios grupos seleccionados entre O (oxígeno), S(O)_z y NR_c;

R₇ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 5 flúores, y alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 5 flúores.

Ar es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o varios R₈, y

cada R₈ es independientemente hidrógeno, halo, CF₃, CF₂H, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -NR_aR_b, arilo, heteroarilo o heterociclo.

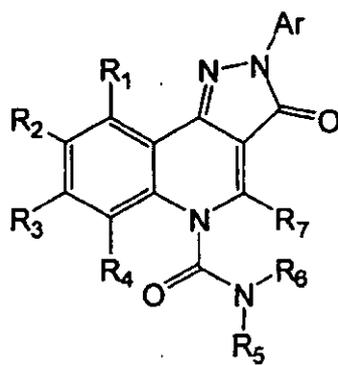
Algunas realizaciones dadas a conocer aquí se refieren al uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento de una disfunción cognitiva en un animal. En una realización, el animal puede ser un animal sano. En otra realización el animal es un animal viejo. En otra realización, la disfunción cognitiva es la enfermedad de Alzheimer u otra enfermedad neurodegenerativa.

Algunas realizaciones descritas aquí se refieren al uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de trastornos psiquiátricos en un animal. En una realización, el trastorno psiquiátrico puede ser un trastorno de ansiedad, trastorno del sueño, depresión o esquizofrenia.

Algunas realizaciones dadas a conocer aquí se refieren al uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento de trastornos que se mejoran por modulación de subunidades de GABA_A que no son $\alpha 5$ en un animal. En una realización, la modulación puede ser positiva. En otra realización, la modulación puede ser negativa.

5 Algunas realizaciones descritas aquí se refieren al uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para aumentar la función cognitiva en un animal en el que el subtipo $\alpha 5$ de GABA_A en el animal se modula negativamente. En una realización, el animal es sano. En una realización, la memoria es una memoria a largo plazo. En una realización, la memoria es una memoria a corto plazo.

10 Una realización proporciona un compuesto de fórmula I:



(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable,

en la que:

15 R₁, R₂, R₃ y R₄, se seleccionan, cada uno independientemente, entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, -CONR_aR_b, NR_aR_b, hidroxialquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclo, aminoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 5 flúores, y alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 5 flúores;

20 cada R_a y R_b son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo, alquilo C₁₋₆OC(O)- o ariloOC(O)-, o R_a y R_b juntos forman con el nitrógeno al que están unidos un grupo heterociclo opcionalmente sustituido con uno o varios R_d; incluyendo opcionalmente el grupo heterociclo uno o varios grupos seleccionados entre O (oxígeno), S(O)_z y NR_c;

cada z es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2;

25 cada R_c es independientemente hidrógeno, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -C(O)O alquilo C₁₋₆, -C(O)O arilo, alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ (CH₂)_m-, hidroxialquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilo O alquilo C₁₋₆, -C(O)NR_g alquilo C₁₋₆, -C(O)NR_garilo, -S(O)_zalquilo C₁₋₆, -S(O)_z arilo, -C(O)alquilo C₁₋₆, arilo C(O)-, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 5 flúores, o alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 5 flúores;

cada m es un número entero seleccionado entre 2, 3, 4, 5 y 6;

30 cada R_d se selecciona independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, oxo, hidroxilo, -C(O)NR_aR_b, -NR_aR_b, hidroxialquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₆, alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 flúores, y alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 5 flúores;

R_e y R_f se seleccionan, cada uno independientemente, entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo, -S(O)_z alquilo C₁₋₆, -S(O)_zarilo, -CONR_galquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ C(O)-, arilo C(O)-, alquilo C₁₋₆ OC(O)-, y arilo OC(O)-.

R_g es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

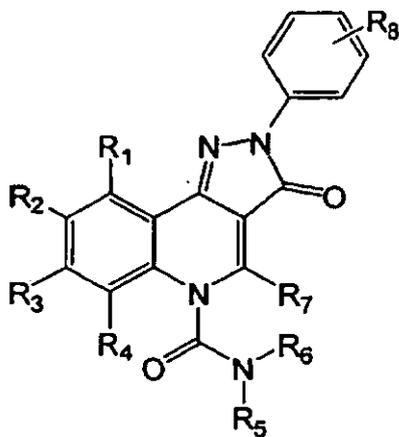
35 R₅ y R₆, cada uno independientemente, se seleccionan entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, y arilo, o R₅ y R₆ juntos, con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterociclo opcionalmente sustituido con uno o varios R_d; incluyendo opcionalmente el grupo heterociclo uno o varios grupos seleccionados entre O (oxígeno), S(O)_z y NR_c;

R₇ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 5 flúores;

Ar es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o varios R₈, y

cada R₈ es independientemente hidrógeno, halo, CF₃, CF₂H, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -NR_aR_b, arilo, heteroarilo o heterociclo.

Otra realización incluye el compuesto de fórmula I que tiene la fórmula Ia:



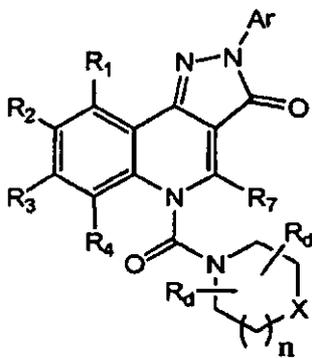
(Ia),

5

y sales del mismo farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, por ejemplo, R₅ y R₆ juntos, con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar en el compuesto de fórmula Ia un anillo de piperidino, pirrolidino, morfolino o tiomorfolino.

Otra realización de la invención incluye el compuesto de fórmula I que tiene la fórmula Ib:



(Ib),

10

y sales del mismo farmacéuticamente aceptables,

en la que

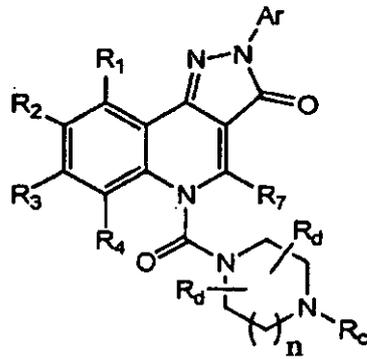
X es N(R_c), O (oxígeno), C(R_d)₂, o S(O)_z;

z es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2;

15 cada R_d se selecciona independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, oxo, hidroxilo, -C(O)NR_aR_b, -NR_aR_b, hidroxialquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 5 flúores, y alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 5 flúores;

n es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2, con la condición de que, cuando N = 0, X es C(R_d)₂.

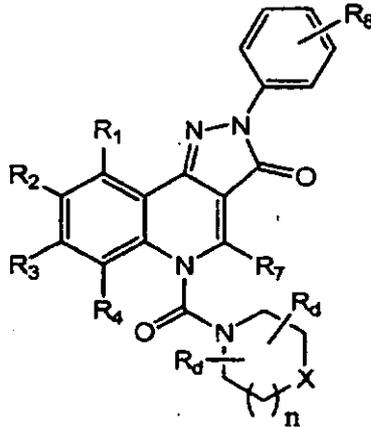
Otra realización incluye el compuesto de fórmula I que tiene la fórmula Ic:



(Ic),

y sales del mismo farmacéuticamente aceptables.

Otra realización incluye el compuesto de fórmula I que tiene la fórmula Id:



(Id),

5 y sales del mismo farmacéuticamente aceptables.

en la que

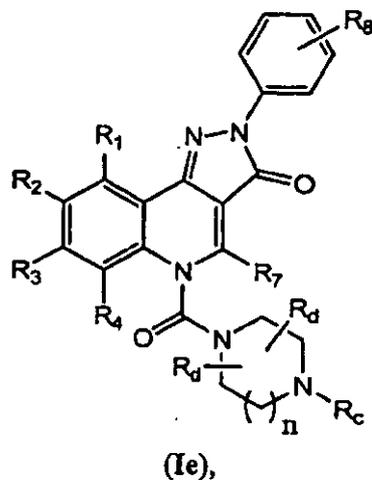
n es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones n puede ser 0. En otra realización n puede ser 1. En otra realización más n puede ser 2.

10 En algunas realizaciones, R₂ es metilo. En otra realización, R₂ es flúor. En otra realización, R₂ es OMe. En algunas realizaciones R₃ es metilo. En otra realización, R₃ es flúor. En otra realización, R₃ es OMe.

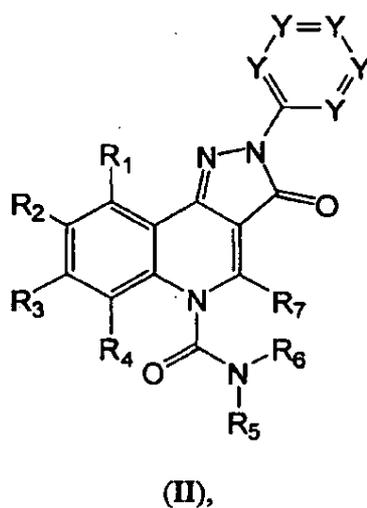
En algunas realizaciones, R₂ y R₃ son flúor. En otra realización, R₂ y R₃ son metilo.

Otra realización incluye el compuesto de fórmula I que tiene la fórmula Ie:



y sales del mismo farmacéuticamente aceptables.

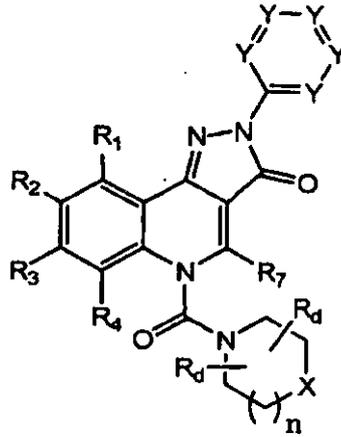
Otra realización incluye el compuesto de fórmula I que tiene la fórmula II:



5 y sales del mismo farmacéuticamente aceptables,
en la que:

cada Y es independientemente N o C(R₈). En algunas realizaciones, R₅ y R₆ juntos con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o varios R_d.

10 Otra realización incluye el compuesto de fórmula II que tiene la fórmula IIb:

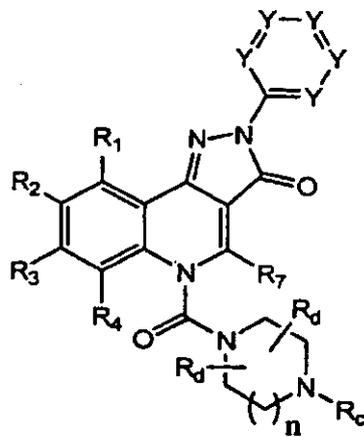


(IIb),

y sales del mismo farmacéuticamente aceptables.

- 5 En algunas realizaciones, n puede ser 0. En otra realización, n puede ser 1. En otra realización más n puede ser 2. En algunas realizaciones R₂ puede ser metilo. En otra realización, R₂ puede ser flúor. En otra realización, R₂ puede ser OMe. En algunas realizaciones R₃ puede ser metilo. En otra realización, R₃ puede ser flúor. En otra realización, R₃ puede ser OMe. En algunas realizaciones, R₂ y R₃ pueden ser flúor. En otra realización, R₂ y R₃ pueden ser metilo.

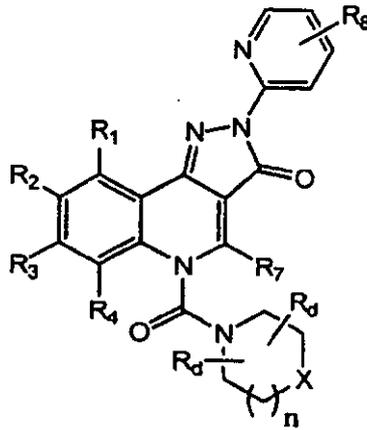
En otra realización, el compuesto de fórmula II tiene la fórmula IIc:



(IIc),

- 10 y sales del mismo farmacéuticamente aceptables.

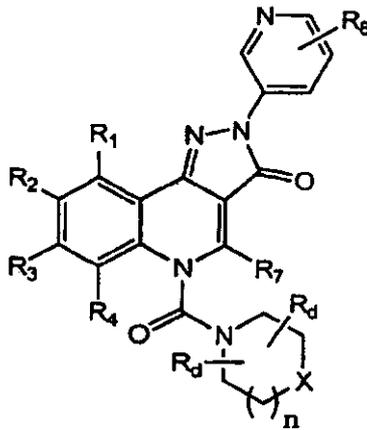
Otra realización incluye el compuesto de fórmula II que tiene la fórmula II d:



(II d),

y sales del mismo farmacéuticamente aceptables.

Otra realización incluye el compuesto de fórmula II que tiene la fórmula IIe:

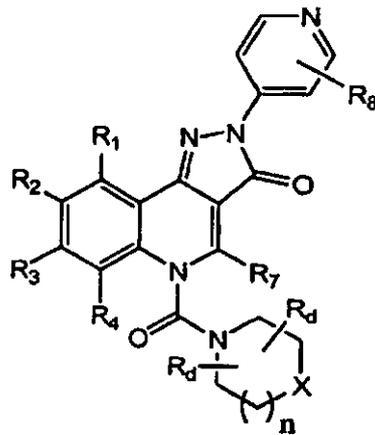


(II e),

5

y sales del mismo farmacéuticamente aceptables.

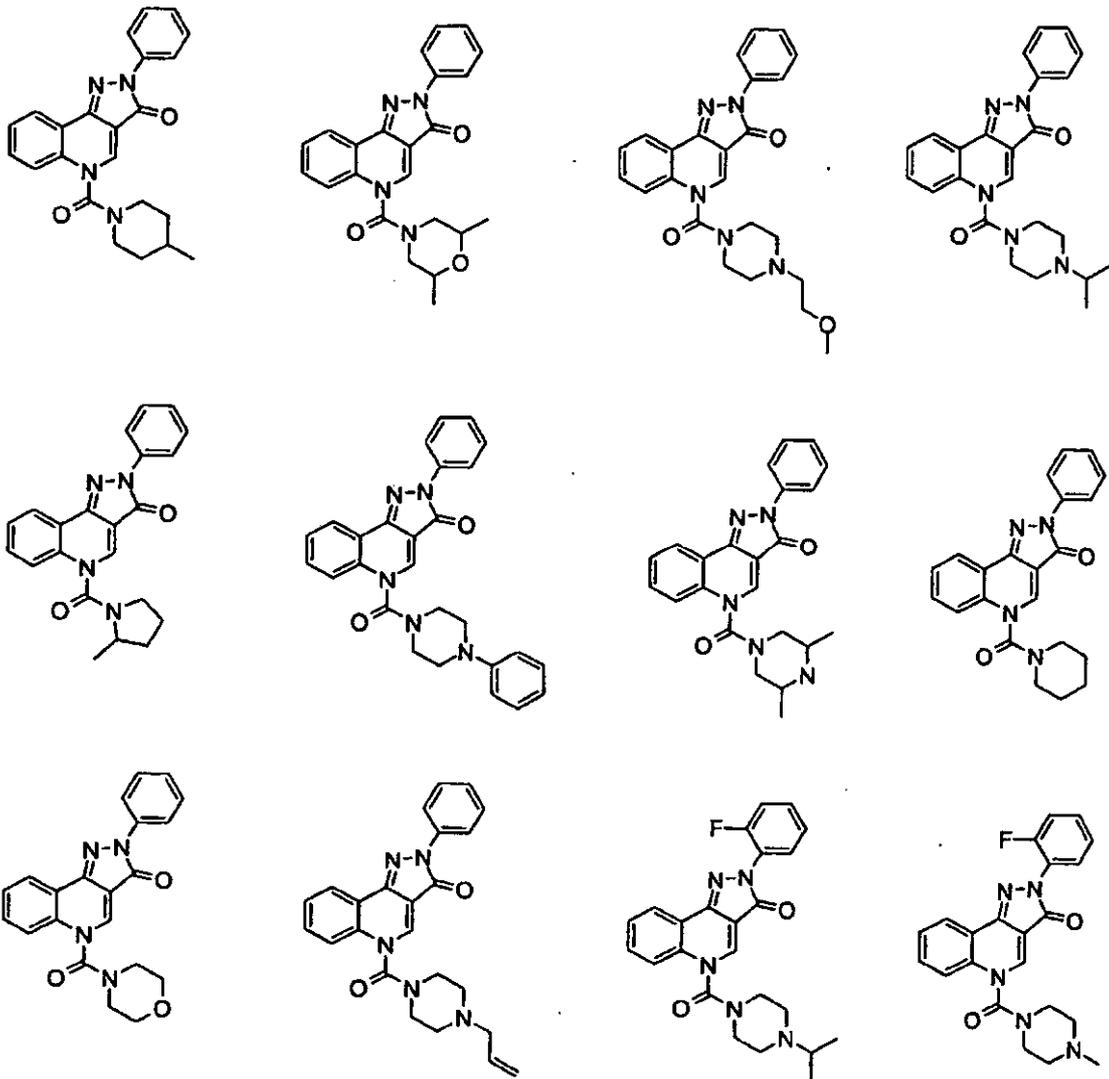
Otra realización incluye el compuesto de fórmula II que tiene la fórmula IIf:

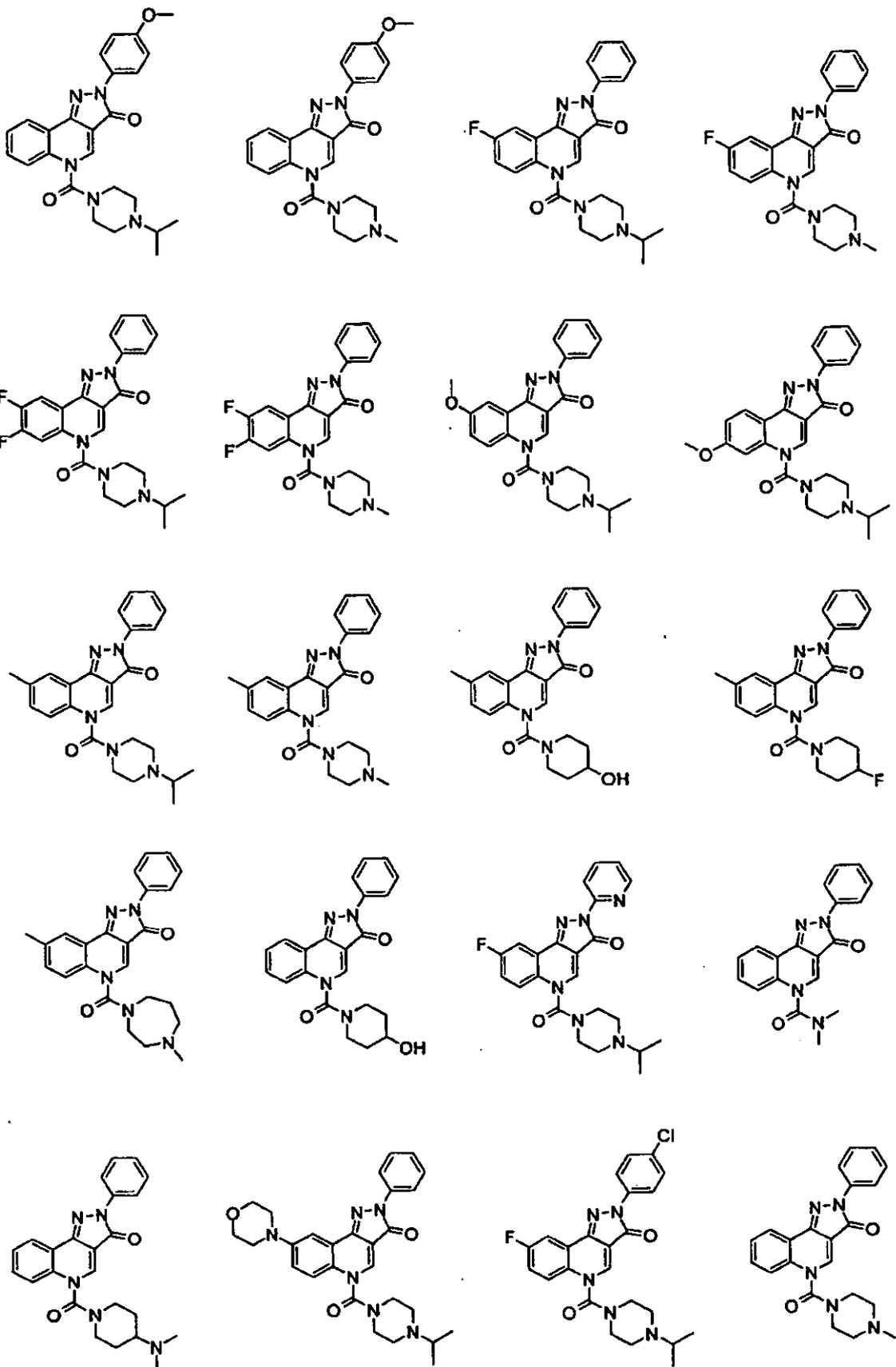


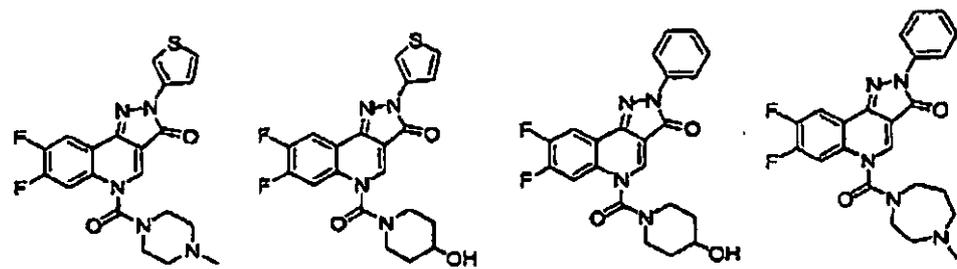
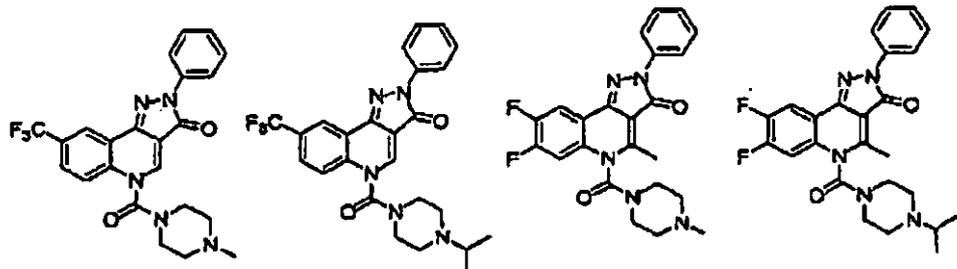
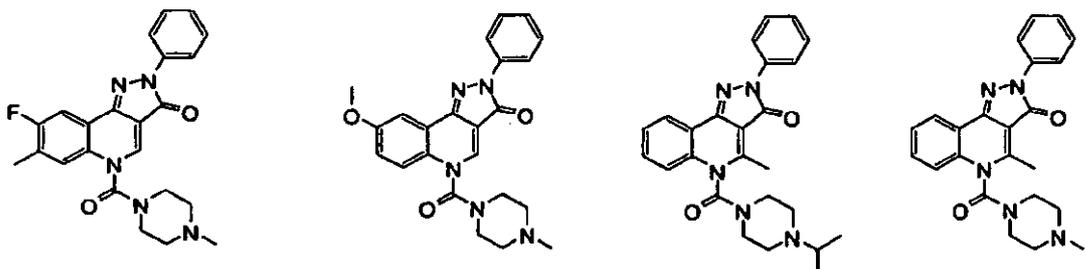
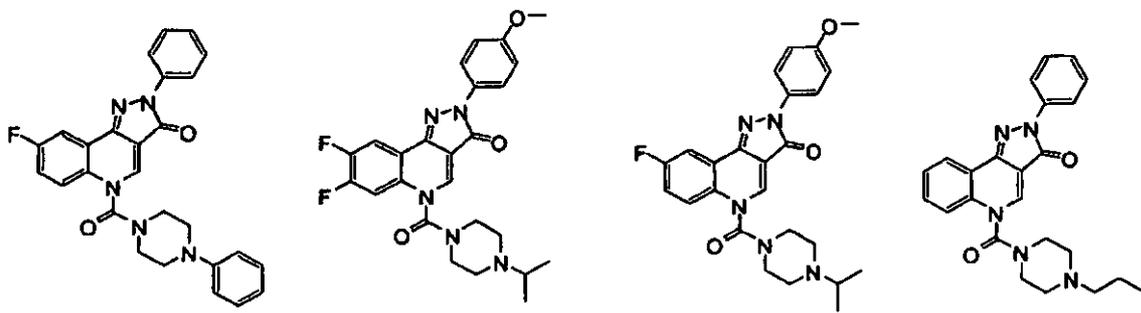
(III f),

y sales del mismo farmacéuticamente aceptables.

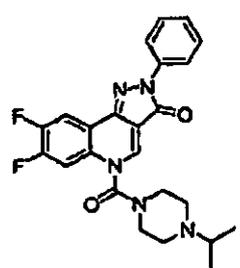
En otra realización, el compuesto se selecciona entre el grupo constituido por







y



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una realización de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende

- (a) el compuesto de cualquiera de las realizaciones y ejemplos considerados aquí, y
- (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Definiciones

Tal como se usan aquí, las abreviaturas orgánicas comunes se definen como sigue:

	Ac	acetilo
	ac	acuoso
	Bu	n-butilo
10	cat	catalítico
	CDI	1,1'-carbonildiimidazol
	°C	temperatura en °C
	Dowtherm®	mezcla eutéctica de dietiléter y biofenilo
	DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
15	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DIEA	diisopropiletilamina
	DMA	dimetilacetamida
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
20	Et	etilo
	g	gramo(s)
	h	hora(s)
	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
	iPr o isoprop	isopropilo
25	CLEM	cromatografía de líquidos con espectrometría de masas acoplada
	Me	metilo
	MeOH	metanol
	ml	mililitros
	Pd/C	paladio sobre carbón activo
30	ppt	precipitado
	ta	temperatura ambiente
	TEA	triethylamina
	terc.	t terciaria
	μl	microlitro(s)

35 El término "halo" usado aquí se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Tal como se usa aquí, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático. El resto alquilo puede ser un grupo alquilo saturado, lo que significa que no contiene restos alqueno o alquino. El resto "alqueno" se refiere a un grupo que consta de al menos dos átomos de carbono y de al menos un doble enlace carbono-carbono, y el resto "alquino" se refiere a un grupo que consta de al menos dos átomos de carbono y de al menos un triple enlace carbono-carbono. El resto alquilo puede ser ramificado, de cadena lineal o cíclico. Entre los ejemplos de grupos alquilo ramificados figuran, no limitativamente, isopropilo, s-butilo, t-butilo y similares. Entre los ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal figuran, no limitativamente, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo y similares.

Entre los ejemplos de grupos alquilo cíclicos figuran, no limitativamente, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

5 El término “alcoxi” usado aquí se refiere a un radical de cadena lineal o ramificada unido covalentemente a la molécula madre mediante un enlace –O-O. Entre los ejemplos de grupos alcoxi figuran, no limitativamente, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi y similares.

El término “alquenoilo” usado aquí se refiere a un radical monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a veinte átomos de carbono que contiene un doble enlace carbono-carbono, incluidos, no limitativamente, 1-propenoilo, 2-propenoilo, 2-metil-1-propenoilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares.

10 El término “alquiniilo” usado aquí se refiere a un radical monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a veinte átomos de carbono que contiene un triple enlace de carbono, incluidos, no limitativamente, 1-propiniilo, 1-butiniilo, 2-butiniilo y similares.

15 El término “arilo” usado aquí se refiere a un radical aromático homocíclico, de un anillo o de múltiples anillos. Además, el término “arilo” incluye sistemas de anillos condensados en los que al menos dos anillos arilo, o al menos un radical arilo y un radical carbocíclico bicíclico ortocondensado que tiene de aproximadamente nueve a diez átomos de carbono, en los que al menos un anillo es aromático, comparten al menos un enlace químico. Entre los ejemplos de anillos “arilo” figuran, pero no limitativamente, fenilo, bifenilo, naftalenilo, fenantrenilo, antracenoilo, tetralinilo, fluorenilo, indenilo e indanilo opcionalmente sustituidos.

20 El término “heterociclo” o “grupo heterocíclico” usado aquí se refiere a un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico opcionalmente sustituido que comprende al menos un heteroátomo en el esqueleto del sistema de anillos. Los heteroátomos se seleccionan indientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno. El término heterociclo incluye múltiples sistemas de anillos condensados. Además, el término heterociclo incluye sistemas de anillos condensados que pueden tener cualquier grado de saturación con tal de que al menos un anillo del sistema anular no sea aromático. El sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico puede ser sustituido o no sustituido y se puede unir a otros grupos mediante cualquier valencia disponible, preferiblemente cualquier carbono o nitrógeno disponible. Los sistemas anulares monocíclicos preferidos son de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros. Los anillos monocíclicos de 6 miembros contienen hasta tres heteroátomos, seleccionándose individualmente cada heteroátomo entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y en los que, cuando el anillo es de 5 miembros, preferiblemente tiene uno o dos heteroátomos, seleccionándose cada heteroátomo individualmente entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Los sistemas de anillos cíclicos bicíclicos preferidos son de 8 a 12 miembros e incluyen los espirociclos. Un ejemplo de sustituyente opcional incluye, pero no limitativamente, oxo(=O).

35 El término “heteroarilo” usado aquí se refiere a un grupo heterocíclico aromático de un anillo o de múltiples anillos condensados. En sistemas de anillos condensados, el único o los varios heteroátomos pueden estar presentes en sólo uno de los anillos. Entre los ejemplos de grupos heteroarilo figuran, no limitativamente, benzotiazilo, benzoxazilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, piridilo, pirrolilo, oxazolilo, indolilo, tienilo y similares. El término “heterociclo” abarca heteroarilo condensado a un sistema anular no aromático.

El término “heteroátomo” usado aquí se refiere a, por ejemplo, oxígeno, azufre y nitrógeno.

El término “amino” usado aquí se refiere a un radical de nitrógeno sustituido con hidrógeno, alquilo, arilo o combinaciones de los mismos. Entre los ejemplos de grupos amino figuran, no limitativamente, -NHmetilo, -NH₂-, -N-metilo₂, -Nfenilmetilo, -NHfenilo, -Netilmetilo y similares.

40 El término “arilalquilo” usado aquí se refiere a uno o varios grupos alquilo unidos a un radical alquilo. Entre los ejemplos de grupos arilalquilo figuran, no exclusivamente, bencilo, fenetilo, fenpropilo, fenbutilo y similares.

El término “heteroarilalquilo” usado aquí se refiere a un grupo heteroarilo o varios grupos heteroarilo unidos a un radical alquilo. Entre los ejemplos de heteroarilalquilo figuran, no exclusivamente, piridilmetilo, furanilmetilo, tiofeniletilo y similares.

45 El término “ariloxi” usado aquí se refiere a un radical arilo unido covalentemente a la molécula madre mediante un enlace -O-.

El término “ariltio” usado aquí se refiere a un radical arilo unido covalentemente a la molécula madre mediante un enlace -S-.

El término “carbonilo” usado aquí se refiere a C=O (esto es doble enlace con oxígeno).

50 El término “oxo” usado aquí se refiere a =O (esto es, doble enlace con oxígeno). Por ejemplo, ciclohexano sustituido con “oxo” es ciclohexanona.

El término “alcanoílo” usado aquí se refiere a un “carbonilo” sustituido con un grupo alquilo; el grupo “alcanoílo” está unido covalentemente a la molécula madre a través del carbono del grupo carbonilo. Entre los ejemplos de grupos

alcanoílo figuran, no limitativamente, metanoílo, etanoílo, propanoílo y similares. Comúbnmete, metanoílo es conocido como acetilo.

5 Tal como se usa aquí, un radical indica especies con un electrón individual no emparejado, de manera que que las especies que contienen el radical se pueden unir covalentemente a otras especies. Por ello, en este contexto, un radical no es necesariamente un radical libre. Más bien, un radical indica una porción específica de una molécula mayor. El término "radical" se puede usar de forma intercambiable con el término "grupo".

Tal como se usa aquí, un grupo sustituido deriva de una estructura madre no sustituida en la que ha habido un intercambio de uno o varios átomos de hidrógeno por otro átomo o grupo.

10 En los compuestos descritos pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos. Todos estos isómeros, incluidos diastereómeros y enantiómeros, así como mezclas de los mismos están incluidos en el alcance del compuesto considerado. En ciertos casos, los compuestos pueden existir en formas tautómeras. Se ha previsto incluir todas las formas tautómeras en el alcance de la invención. Análogamente, cuando los compuestos contienen un grupo alqueno o alquenoileno, hay la posibilidad de formas isómeras cis y trans de los compuestos. Se contemplan ambos isómeros, cis y trans, así como las mezclas de los isómeros cis y trans. Así, la referencia aquí de un compuesto incluye todas las formas isómeras antes mencionadas, a no ser que el contexto señale claramente lo contrario.

15 En las realizaciones están incluidas diversas formas, incluidos polimorfos, solvatos, hidratos, agentes de conformación, sales, y derivados profármaco. Un polimorfo es una composición que tiene la misma fórmula química perop una estructura diferente. Un solvato es una composición formada por solvatación (la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto). Un hidrato es un compuesto formado por incorporación de agua. Un agente conformativo es una estructura que es un isómero que conforma. La isomería de conformación es el fenómeno de moléculas con la misma fórmula estructural pero diferentes conformaciones de átomos sobre un enlace de rotación. Las sales de los compuestos se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las sales de los compuestos se pueden preparar haciendo reaccionar la base o el ácido apropiado con un equivalente estequiométrico del compuesto.

20 El término "animal" tal como se usa aquí incluye aves, reptiles y mamíferos (por ejemplo, mamíferos domesticados y seres humanos).

30 Los términos "individual", "huésped", "sujeto" y "paciente" se usan aquí de forma intercambiable y se refieren a un mamífero, incluidos, no limitativamente, murinos, simios, seres humanos, animales mamíferos de granja, animales mamíferos para deporte y animales mamíferos de acompañamiento.

Los valores que se dan seguidamente para radicales, sustituyentes e intervalos son sólo ilustrativos; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de los intervalos definidos para los radicales y sustituyentes de compuestos de fórmula I.

En algunas realizaciones, Ar puede ser fenilo, 4-metoxifenilo, 2-fluorfenilo o 2-piridilo.

35 En algunas realizaciones, R₁ puede ser hidrógeno.

En algunas realizaciones, R₂ puede ser hidrógeno, flúor, metilo, morfolinilo o metoxi.

En algunas realizaciones, R₃ puede ser hidrógeno, flúor, metilo o metoxi.

En algunas realizaciones, R₄ puede ser hidrógeno.

En algunas realizaciones, R₅ puede ser metilo.

40 En algunas realizaciones, R₆ puede ser metilo.

En algunas realizaciones, R₅ y R₆ juntos pueden ser piperazina, piperidina, morfolina, 4-metilpiperidina, 2,6-dimetilmorfolina, 4-(2-metoxietil)piperazina, 4-isopropilpiperazina, 2-metilpirrolidina, 4-fenilpiperazina, 3,5-dimetilpiperazina, 4-alilpiperazina, 4-hidroxipiperidina, 4-fluoropiperidina o 4-metilhomopiperazina, cada una opcionalmente sustituida con uno o varios R_d.

45 **Procedimiento de preparación**

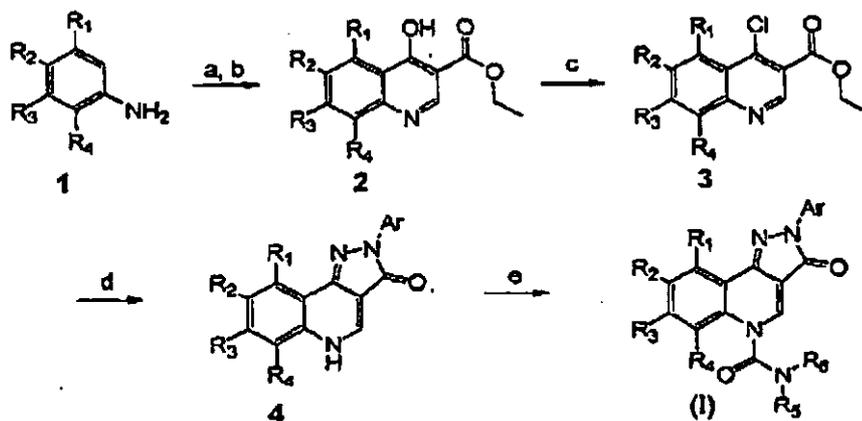
Los procedimientos para preparar compuestos de fórmula (I) se proporcionan como otras realizaciones de la invención y se ilustran por los procedimientos siguientes, en los que los significados de los radicales genéticos son los dados antes, a no ser que se haya especificado de otra manera.

50 Un compuesto de fórmula (I) se puede preparar usando el enfoque general de síntesis dado seguidamente en el Esquema 1. Por ejemplo, se puede preparar 4-hidroxiquinolina de fórmula 2 haciendo reaccionar la anilina 1 con 2-(etoximetil)malonato de dietilo. El compuesto 2 se convierte en 4-cloroquinolina 3 por reacción con cloruro de

oxalilo. La pirazoloquinolina 4 se forma por reacción de 3 con arilhidrazinas. La conversión en la urea 5-sustituída (I) se realiza por reacción de 4 con trifosgeno, a lo que sigue la adición de amina.

Los expertos en la técnica entienden que las estructuras indicadas que pueden existir en otras formas isómeras, bien por tautomerización o por vía de reordenamientos sigmatrópicos, abarcan las mencionadas formas isómeras.

5 **Esquema 1: Esquema general de reacción a pirazoloquinolin-5-ureas, R₇=H**



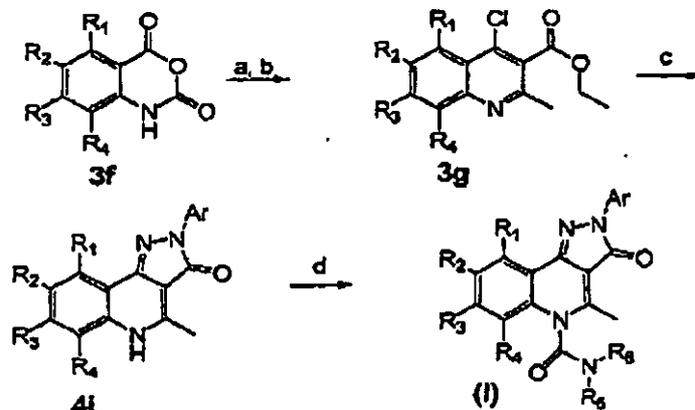
5-42

(a) 1 equiv 2-(etoximetilenmalonato) de dietilo, 125°C, 3h; (b) Ph₂O, reflujo, 30 min-3 h; (c) 4 equiv. cloruro de oxalilo, cat. DMF, cloroformo, reflujo, 3 h; (d) 2 equiv. arilhidrazina o heteroarilhidrazina, 2 equiv. trietilamina, O-xileno, reflujo, 12 h; (e) 0,55 equiv. trifosgeno, 1,2 equiv. DIEA, CH₂Cl₂, 0-25°C 2 equiv. HN-R₅R₆, 1,2 equiv. DIEA, 0-25°C.

El Esquema general de reacción 1 muestra un procedimiento representativo de síntesis para la síntesis de pirazoloquinolinil-5-ureas de fórmula (I). La anilina de fórmula 1 se puede hacer reaccionar con 2-(etoximetilen)malonato de dietilo con calentamiento para que resulte un precursor de ciclación, en una reacción de tipo adición-eliminación. La ciclación térmica del precursor de ciclación proporciona la hidroxiquinolina de fórmula 2. Entre los disolventes que se pueden usar en la etapa (b) figuran, no limitativamente, difenil éter, Dowtherm® y disolventes estables similares de alto punto de ebullición. La conversión de la hidroxiquinolina de fórmula 2 en la cloroquinolina de fórmula 3 se puede realizar usando un agente de cloración en un disolvente halogenado y opcionalmente DMF catalítico. Entre los agentes de cloración que se pueden usar en la etapa (c) figuran, no exclusivamente, cloruro de oxalilo, P(O)Cl₃, PCl₅, cloruro de tionilo, fosgeno, trifosgeno y agentes de cloración similares. Entre los disolventes que se pueden usar en la etapa (c) figuran, no exclusivamente, clorobenceno, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, cloroformo y disolventes similares. La cloroquinolina de fórmula 3 se puede hacer reaccionar con aril- o heteroarilhidrazina formando el oxopirazol tricíclico de fórmula 4. Entre las bases orgánicas que se pueden usar en la etapa (d) figuran, no limitativamente, trietilamina (TEA), diisopropilamina (DIEA), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), N-metilpiperidina y similares. Entre los disolventes que se pueden usar en la etapa (d) figuran, no limitativamente, o-xileno, xilenos, clorobenceno, tolueno y similares. La amina del compuesto de fórmula 4 se puede hacer reaccionar con fosgeno, trifosgeno, CDI y similares y tratar con HNR₅R₆, obteniéndose el compuesto de fórmula (I). Alternativamente, la amina del compuesto HNR₅R₆ se puede hacer reaccionar con fosgeno, trifosgeno, CDI y similares y combinar con el compuesto de fórmula 4, obteniéndose el compuesto de fórmula (I). Entre los disolventes que se pueden usar en la etapa (e) figuran, no limitativamente, clorobenceno, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano y disolventes similares. Entre las bases que se pueden usar en la etapa (e) figuran, no limitativamente, trietilamina (TEA), diisopropilamina (DIEA), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-enp (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-tno (DBN), N-metilpiperidina y similares.

35 **Esquema 2: Esquema de reacción para 4-metil-pirazoloquinolin-5-ureas,**

(R₁-R₄=H₂, R₇= metilo, Ar= fenilo



43 y 44

(a) 10 equiv. acetoacetato de etilo, 1,1 equiv. NaH, DMA, 125°C, 10 min; (b) POCl₃, 0,5 h; (c) 2 equiv. arilhidrazina o heteroarilhidrazina, 2 equiv. trietilamina, o-xileno, reflujo, 12 h; (d) 0,55 equiv. trifosgeno, 1,2 equiv. DIEA, CH₂Cl₂, 0-25°C, 2 equiv. 1-alkuil-piperazina, 1,2-equiv. DIEA, 0-25°C.

El Esquema de reacción 2 muestra un procedimiento sintético representativo para la síntesis de 4-metil-pirazoloquinolin-5-ureas. La reacción de un anhídrido isatoico de fórmula 3f con acetoacetato de etilo en presencia de una base proporciona una hidroximetilquinolina que se puede convertir en una cloro-metilquinolina de fórmula 3g usando un agente de cloración. Entre los agentes de cloración que se pueden usar en la etapa (b) figuran, no limitativamente, cloruro de oxalilo, P(O)Cl₃, PCl₅, cloruro de tionilo, fosgeno, trifosgeno y agentes de cloración similares. La clorometilquinolina de fórmula 3g se puede hacer reaccionar con arilhidrazina o heteroarilhidrazina formando el oxipirazol tricyclico de fórmula 4i. Entre las bases orgánicas que se pueden usar en la etapa (c) figuran, no limitativamente, trietilamina (TEA), diisopropiltilamina (DIEA), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), N-metilpiperidina y similares. Entre los disolventes que se pueden usar en la etapa (c) figuran, no limitativamente, o-xileno, xilenos, clorobenceno, tolueno y similares. La amina del compuesto de fórmula 4 se puede hacer reaccionar con fosgeno, trifosgeno, CDI y similares y tratar con HNR₅R₆, obteniéndose el compuesto de fórmula (I). Entre los disolventes que se pueden usar en la etapa (d) figuran, no limitativamente, clorobenceno, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, dimetoxietano (DME), tetrahydrofurano (THF), dioxano, dietil éter y disolventes similares. Entre las bases que se pueden usar en la etapa (e) figuran, no exclusivamente, trietilamina (TEA), diisopropiltilamina (DIEA), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-enp (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), N-metilpiperidina y similares.

Se entiende que los compuestos de fórmula (I) pueden ser componentes individuales o mezclas de diastereómeros o enantiómeros si las sustituciones de (I) contienen centros quirales.

En los casos en los que los compuestos son suficientemente básicos o ácidos para formar sales de ácido o base estables no tóxicas conocidas por los expertos en la técnica, puede ser apropiada la administración de los compuestos como sales. Son ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables sales de adición de ácido orgánico formadas con ácidos que forman un anión fisiológico aceptable, por ejemplo, besilato, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, α-cetoglutarato y α-glicerofosfato. También se pueden formar sales inorgánicas adecuadas, incluidas sales hidrocioruro, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato.

Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden obtener usando procedimientos estándar bien conocidos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido adecuado, resultando un anión fisiológicamente aceptable. También se pueden hacer sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o metal alcalinotérreo (por ejemplo calcio) de ácidos carboxílicos.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden formular como composiciones farmacéuticas y administrarlas a un mamífero hospedante, tal como un paciente humano en una variedad de formas adaptadas a la vía de administración escogida, esto es, oralmente o parenteralmente, o por las vías intravenosa, intramuscular, tópica o subcutánea.

Así, los presentes compuestos se pueden administrar sistémicamente, por ejemplo oralmente, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. Pueden estar contenidos en cápsulas de gelatina dura o blanda, o se pueden incorporar directamente con el alimento de la dieta del paciente. Para administración terapéutica oral, el compuesto activo se puede combinar con un excipiente o con varios y usar en forma de comprimidos digeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires,

suspensiones, obleas y similares. Tales composiciones y preparaciones deben contener como mínimo 0,1% de compuesto activo. Obviamente, el porcentaje de las composiciones y preparaciones puede variar y convenientemente será de entre aproximadamente 2 a aproximadamente 60% del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá el nivel de dosificación eficaz.

Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas y similares pueden contener también lo siguiente: aglutinantes tales como goma tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato magnésico y un agente edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo, o un agente saboreador tal como menta piperácea, aceite de gaulteria o se puede añadir un saboreador de cereza. Cuando la forma de dosificación unidad es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Otros diversos materiales pueden estar presentes como revestimientos o para modificar de otra manera la forma física de la unidad de dosificación sólida. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas pueden estar revestidos con gelatina, cera goma laca o azúcar o similar. Un jarabe o elixir puede contener al compuesto activo, sacarosa o fructosa como agente edulcorante metilpropilparabenos como conservante, un colorante y un agente saboreador de sabor a cereza o naranja. Obviamente, cualquier material usado en la preparación de la forma unidad debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo debe incorporarse en preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.

El compuesto activo también se puede administrar intravenosamente o intraperitonealmente por infusión o inyección. Las soluciones del compuesto activo o sus sales se pueden preparar en agua, opcionalmente mezclada con un tensioactivo no tóxico. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina, y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para impedir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el ingrediente activo, que están adaptadas para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables o infusibles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todo caso, la forma farmacéutica final debe ser estéril, fluida y estable en condiciones de fabricación y almacenamiento. El soporte o vehículo líquido debe ser un disolvente o un medio líquido dispersivo que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, formando liposomas, por mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, o por el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede lograr con diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosol y agentes similares. En muchos casos será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, tampones o cloruro sódico. Una absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede lograr usando en las composiciones agentes que demoran la absorción, por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando el el compuesto activo en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con varios otros ingredientes enumerados antes que se requieran, a lo que sigue la esterilización por filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son las técnicas de secado en vacío y la liofilización, que dan un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado presente en las soluciones previamente esterilizadas por filtración.

Para administración tópica, los presentes compuestos se pueden aplicar en forma pura, esto es, cuando son líquidos. Sin embargo, generalmente será deseable administrarlos en la piel como composiciones y formulaciones, en combinación con un vehículo dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido.

Entre los vehículos sólidos útiles figuran sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Entre los vehículos líquidos útiles figuran agua, alcoholes o glicoles o mezclas de agua-alcohol/glicol en las que están presentes compuestos que se pueden disolver o dispersar a niveles eficaces, opcionalmente con ayuda de tensioactivos no tóxicos. Se pueden añadir coadyuvantes tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales para optimizar las propiedades para un uso dado. Las composiciones líquidas resultantes se pueden aplicar con paños absorbentes, usar para impregnar vendajes y otros artículos o proyectar sobre la zona afectada usando atomizadores del tipo de bombas o de aerosoles.

También se pueden emplear con vehículos líquidos espesativos tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales y ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados para formar pastas untables, geles, ungüentos, jabones, y similares para aplicación directa a la piel del usuario.

Las dosificaciones útiles de los compuestos de fórmula I se pueden determinar por comparación de su actividad in

vitro y in vivo en modelos animales. Los procedimientos para la extrapolación de dosis eficaces en ratones y otros animales a seres humanos son conocidos por los expertos en la técnica.

5 La cantidad del compuesto, o una de sus sales o derivados, requerida para uso en el tratamiento variará no sólo con la sal particular seleccionada, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se está tratando y la edad y estado del paciente y finalmente está a discreción del médico o internista que atiende al paciente.

10 En general, sin embargo, una dosis adecuada estará en el intervalo de aproximadamente 0,15 a aproximadamente 100 mg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 75 mg/kg de peso corporal por día, como puede ser de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal del receptor por día, preferiblemente en el intervalo de 1 a 90 mg/kg/día, muy preferiblemente en el intervalo de 1 a 60 mg/kg/día.

El compuesto se administra convenientemente en forma de dosis unidad, por ejemplo, que contiene de 1 a 1000 g, convenientemente de 10 a 750 mg, muy convenientemente de 5 a 500 mg de ingrediente activo por forma de unidad de dosis.

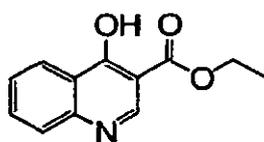
15 Idealmente, el ingrediente activo se debe administrar para alcanzar concentraciones en plasma del compuesto activo en plasma de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 75 μM , preferiblemente de aproximadamente 1 a 50 μM , muy preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 μM . Esto se puede lograr, por ejemplo, por inyección intravenosa de una solución del ingrediente activo al 0,05 a 5%, opcionalmente en solución salina, o por administración oral de un bolo que contenga aproximadamente 1-100 mg del ingrediente activo. Se pueden mantener niveles de sangre deseables por infusión continua para tener aproximadamente 0,1-5,0 mg/lg/h o por infusiones intermitentes que contienen aproximadamente 0,4-15 mg/kg del ingrediente activo.

La dosis deseada puede estar presente convenientemente en una dosis individual o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como 2, 3, 4 o más subdosis por día. A su vez, la propia subdosis puede dividirse, por ejemplo, en varias administraciones discretas espaciadas convenientemente.

25 Los compuestos de la invención se pueden administrar convenientemente solos o en combinación con uno o varios otros agentes terapéuticos que son eficaces para tratar trastornos del SNC, incluidos, no limitativamente, AAMI (alteración de la memoria asociada con la edad) MCI (alteración cognitiva suave), enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, demencia (debida a alteración de la memoria debida a enfermedad por VIH, enfermedad de Parkinson, traumatismo cerebral, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jakob) y delirio.

30 Ejemplos de síntesis

Etapa 1:

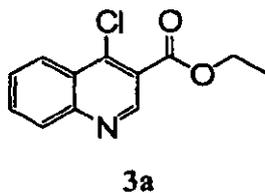


2a

35 Síntesis de 5-hidroxi-quinolin-3-carboxilato de etilo (2a): Se calentó a 110°C una mezcla de anilina (1a) (9,3 g, 0,1 M) y 2-(etoximetilen)malonato de dietilo (21,6 g, 0,1 M). Después de tres horas se enfrió la mezcla de reacción y se evaporó en vacío el etanol, obteniéndose un sólido blancuzco que se usó en la siguiente reacción sin más purificación.

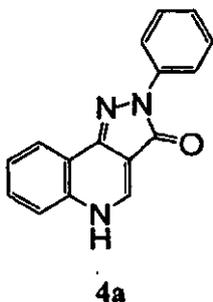
El éster de dietilo del ácido 2-fenilaminometilen-malónico se sometió a reflujo en Dowtherm® durante 15 min-2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 80°C y se recogió el óxido por filtración y se lavó con hexano, obteniéndose el 4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de etilo 2a en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

40 Etapa 2:



5 Síntesis de 4-cloroquinolin-3-carboxilato de etilo (3a): Se sometió a refluxo 4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de etilo (2) (2,17 g, 0,01 M) con cloruro de oxalilo (5,16 g, 0,04 M) y 0,4 ml de DMF en 75 ml de cloroformo durante 3 h. La mezcla de reacción se apagó añadiendo 150 ml de solución acuosa 2N de hidróxido sódico a 0°C. El producto en bruto se obtuvo recogiendo la capa de cloroformo, lavándola con agua y solución de salmuera, secándola sobre sulfato sódico y evaporando el disolvente en vacío. El producto se obtuvo por recristalización usando acetona.

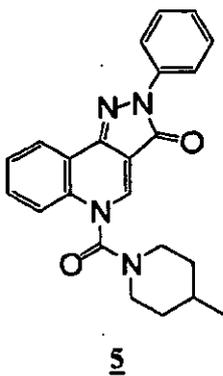
Etapa 3:



10 Síntesis de 2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (4a): Una suspensión de 4-cloroquinolin-3-carboxilato de etilo (3a) (2,35 g, 0,01 M) en 20 ml de o-xileno se sometió a refluxo durante la noche con trietilamina (2,0 ml, 0,02 M) y fenilhidrazina (2,89 g, 0,02 M). El producto en bruto se obtuvo por filtración, lavando seguidamente el sólido con metanol frío.

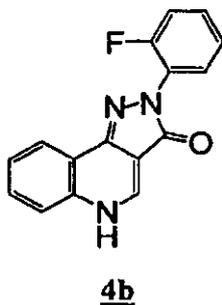
Etapa 4:

Ejemplo 1



15 Síntesis de 5-(4-metilpiperidin-1-carbonil)-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (5): Una solución de 2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (4a) (0,261 g, 1 mM) en 2 ml de cloruro de metileno anhidro se agitó con N,N-diisopropiletilamina (0,145 g, 1,2 mM) y trifosgeno (0,173 g, 0,55 mM) a 0°C durante 1 h y a 25°C durante 2 h. Se añadió a 0°C N,N-diisopropiletilamina (0,145 g, 1,2 mM) y 4-metilpiperidina (0,208 g, 2 mM) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se apagó añadiendo una solución acuosa de bicarbonato sódico. Se recogió la capa orgánica, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró en vacío. El producto se obtuvo por cromatografía en columna. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,0 (3H, d, J = 6,59); 1,6 (4H, m), 1,84 (1H, m), 3,14 (1H, m), 4,01 (1H, m), 4,60 (1H, m), 7,20 (1H, t, J = 8,57), 7,38 (1H, m), 7,68-7,42 (4H, m), 8,18 (2H, m), 8,28 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 8,81 Hz), m/z 387,5 (MH⁺).

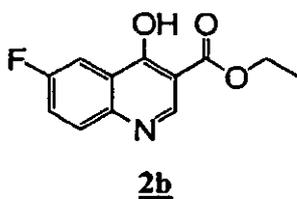
20



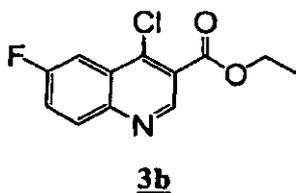
2-(2'-fluorofenil)-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (4b). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 3 para la síntesis de (4a) usando hidrocloreto de 2-fluorofenilhidrazina en vez de hidrocloreto de fenilhidrazina. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,13-7,46 (3H, m), 7,48-7,62 (2H, m), 7,67 (1H, dd, J = 6,87, 1,37 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,24 Hz), 8,11 (1H, dd, J = 8,24, 1,09 Hz), 8,70 (1H, d, J = 6,31 Hz). m/z 280,3 (MH⁺).



2-(4'-metoxifenil)-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (4c): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 3 para la síntesis de 4a, pero usando hidrocloreto de 4-metoxifenilhidrazina en vez de hidrocloreto de fenilhidrazina. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,76 (3H, s), 6,98 (1H, q, J = 5,50 Hz), 7,01 (1H, d, J = 9,33 Hz), 7,55 (1H, m), 7,70 (2H, m), 8,05 (1H, q, J = 5,09 Hz), 8,08 (1H, d, J = 9,33 Hz), 8,19 (1H, d, J = 7,96 Hz), 8,70 (1H, d, J = 6,31 Hz). m/z 292,4 (MH⁺).

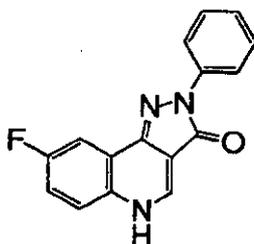


6-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de etilo (2b): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 1 para la síntesis de 2a usando 4-fluoroanilina en vez de anilina. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,15 (3H, t, J = 7,080 Hz), 4,1 (2H, q, J = 7,08 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,30, 2,93 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 9,03, 4,63 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 9,27, 2,93 Hz), 8,56 (1H, s). m/z 236,5 (NH⁺).

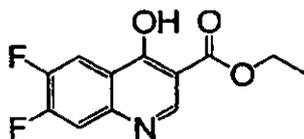


4-cloro-6-fluoroquinolin-3-carboxilato de etilo (3b): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 2 para la síntesis de 3a usando 2b en vez de 2a. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,47 (3H, t, J = 7,08

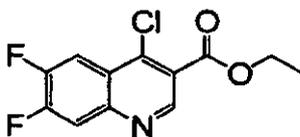
Hz), 4,51 (2H, q, J = 7,08 Hz), 7,63 (1H, m), 8,02 (1H, dd, J = 9,52, 2,68 Hz), 8,15 (1H, dd, J = 9,27, 5,37 Hz), 9,15 (1H, s). m/z 254,6 (MH⁺).

**4d**

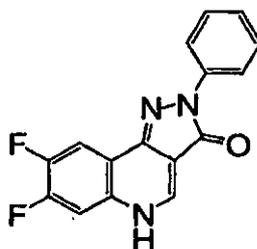
5 8-fluoro-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (4d). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 3 para la síntesis de 2a usando 3b y fenilhidrazina. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,16 (1H, t, J = 13,67 Hz), 7,41 (2H, t, J = 7,56 Hz), 7,55 (1H, dt, J = 8,54, 2,93 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 9,27, 4,88 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 9,27, 2,93 Hz), 8,18 (2H, dd, J = 7,58, 1,95 Hz), 8,73 (1H, s).m/z 280,5 (MH⁺).

**2c**

10 6,7-difluoro-4-hidroxiquinoln-3-carboxilato de etilo (2c). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 1 para la síntesis de 2a usando 3,4-difluoroanilina. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,15 (3H, t, J = 7,08 Hz), 4,1 (2H, q, J = 7,08 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,30, 2,93 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 4,63, 9,03 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 9,27, 2,93 Hz), 8,56 (1H, s). m/z 254,3 (MH⁺).

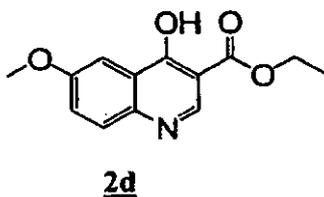
**3c**

15 4-cloro-6,7-difluoroquinolin-3-carboxilato de etilo (3c). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 2 para la síntesis de 3a usando 2c en vez de 2a. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,47 (3H, t, J = 7,08 Hz), 4,56 (2H, q, J = 7,08 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,79 Hz), 8,39 (1H, d, J = 8,78 Hz), 9,23 (1H, s). m/z 271,6/273,6 (M⁺/M+2). M/z 272,6 (MH⁺).

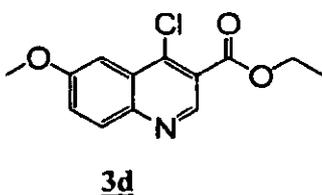
**4e**

20 7,8-difluoro-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (4e). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 3 para la síntesis de 4a, usando 3c y fenilhidrazina. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,18 (1H, t, J = 7,82 Hz), 7,43 (2H, dd, J = 8,30, 7,33 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 11,22, 7,32 Hz), 8,18 (3H, m), 8,90 (1H,

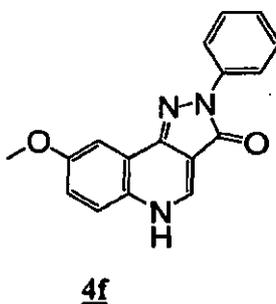
s). m/z 298,2 (MH⁺).



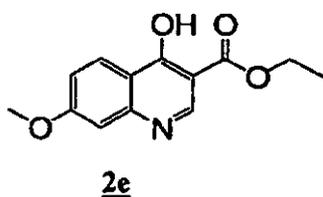
5 4-hidroxi-6-metoxi-quinolin-3-carboxilato de etilo (2d): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 1 usando 4-metoxianilina en vez de anilina. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,24 (3H, t, J = 6,86 Hz), 3,81 (3H, s), 4,19 (2H, q, J = 6,86 Hz), 7,30 (1H, d, J = 9,06, 3,02 Hz), 7,53 (2H, m), 8,45 (1H, s). m/z 248,3 (MH⁺).



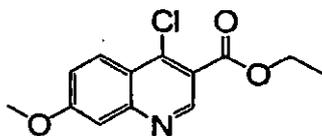
10 4-cloro-6-metoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (3d): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 2 usando 2d. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,45 (3H, t, J = 7,14 Hz), 3,99 (3H, s), 4,50 (2H, q, J = 7,14 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 9,33, 2,74 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,47 Hz), 8,05 (1H, d, J = 9,34 Hz), 9,04 (1H, s). m/z 265,6/267,6 (M⁺/M). m/z 266,6 (MH⁺).



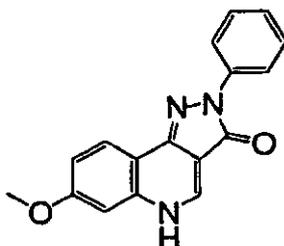
15 8-metoxi-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (4f). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 3 usando 3d y fenilhidrazina. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,90 (3H, s), 7,17 (1H, m), 7,27 (1H, dd, J = 9,06, 2,64 Hz), 7,40 (2H, m), 7,57 (1H, d, J = 3,02 Hz), 7,67 (1H, d, J = 9,06 Hz), 8,20 (2H, m), 8,63 (1H, s). m/z 292,3 (MH⁺).



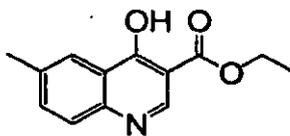
20 4-hidroxi-7-metoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (2e): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 1 usando 3-metoxianilina en vez de anilina. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,24 (3H, t, J = 6,86 Hz), 3,83 (3H, s), 4,13 (2H, q, J = 6,86 Hz), 6,96 (1H, m), 8,04 (1H, d, J = 8,06 Hz), 8,45 (1H, s). m/z 248,3 (MH⁺).

**3e**

5 4-cloro-7-metoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (3e): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 2 usando 2e. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,45 (3H, t, J = 7,14 Hz), 3,98 (3H, s), 4,46 (2H, q, J = 7,14 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 9,06, 2,74 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,47 Hz), 8,28 (1H, d, J = 9,34 Hz), 9,16 (1H, s). m/z 265,6/267,6 (M⁺/M+2) m/z 265,6 (MH⁺).

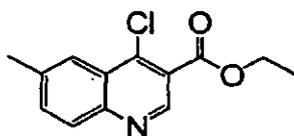
**4g**

7-metoxi-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (4g). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 3 usando 3e y fenilhidrazina. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,86 (3H,s), 7,10 (3H, m), 7,38 (2H, dd, J = 8,24, 7,42 Hz), 8,09 (3H, m), 8,65 (1H, d, J = 6,04 Hz). m/z 292,3 (MH⁺).

**2f**

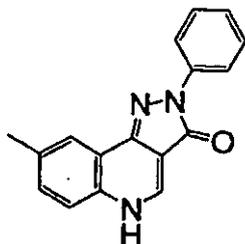
10

4-hidroxi-6-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (2f): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 1 usando 4-metilamina en vez de anilina. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,24 (3H, t, J = 6,86 Hz), 2,39 (3H, s), 4,16 (2H, q, J = 6,86 Hz), 7,49 (2H, a), 7,91 (1H, s), 8,46 (1H, s).m/z 232,3 (MH⁺).

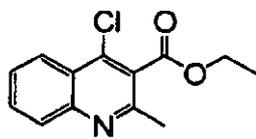
**3f**

15

4-cloro-6-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (3f): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 2 usando 2f. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,43 (3H, t, J = 7,14 Hz), 2,61 (3H, s), 4,50 (2H, q, J = 7,14 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 8,24, 1,92 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,79 Hz), 8,17 (1H, a), 9,13 (1H, s). m/z 250,6 (NH⁺).

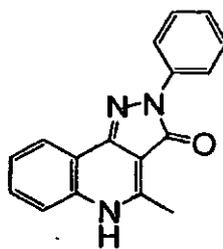
**4h**

5 8-metil-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (4h). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 3 usando 3f y fenilhidrazina. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,46 (3H, s), 7,16 (1H, t, J = 7,41 Hz), 7,41 (2H, dd, J = 8,51, 7,14 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,52, 1,92 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,51 Hz), 8,00 (1H, a), 8,21 (2H, dd, J = 7,69, 1,10 Hz), 8,66 (1H, s). m/z 276,3 (MH⁺).

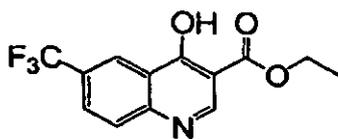
**3g**

10 4-cloro-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (3g): Se añadió una solución de anhídrido isatoico em N,N-dimetilacetamida a una solución de hidruro sódico (1,1 equiv) y acetoacetato de etilo (1,1 equiv) en N,N-dimetilacetamida con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 120°C durante 10 min. Se eliminó el disolvente en vacío y se precipitó con agua el éster etílico del ácido 4-hidroxi-2-metilquinolin-3-carboxílico a lo que siguió la filtración. Se mantuvo a reflujo una suspensión de 4-hidroxiquinolin-3-ona, 2 g, con oxiclورو de fósforo durante 30 min. A la mezcla de reacción en frío se añadió amoniaco acuoso y el producto se obtuvo por extracción con cloruro de metileno, se secó sobre sulfato sódico y se concentró en vacío. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,45 (3H, t, J = 7,14 Hz), 2,72 (3H, s), 4,50 (2H, q, J = 7,14 Hz), 7,62 (1H, t, J = 7,69 Hz), 7,74 (1H, dt, J = 6,87, 1,10 Hz), 8,01 (1H, d, J = 8,52 Hz), 8,22 (1H, ddd, J = 9,06, 0,82, 0,55 Hz). m/z 250,7 (MH⁺).

15

**4i**

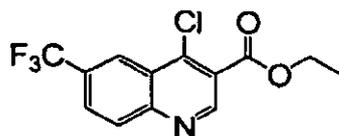
4-metil-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (4i). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 3 usando 3g y fenilhidrazina. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,77 (3H, s), 7,13 (1H, t, J = 7,42 Hz), 7,45 (3H, m), 7,62 (2H, m), 8,20 (3H, m). m/z 276,4 (MH⁺).

**2h**

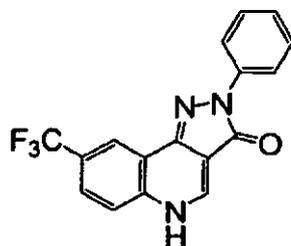
20

4-hidroxi-6-trifluorometil-quinolin-3-carboxilato de etilo (2h). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 1 para la síntesis de 2a usando 4-trifluorometilanilina en vez de anilina. RMN ¹H

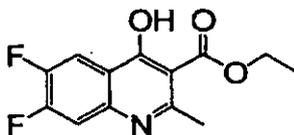
(DMSO- d_6) δ (ppm): 1,26 (3H, t, J = 7,14 Hz), 4,22 (2H, q, J = 7,14 Hz), 7,80 (1H, t, J = 9,34 Hz), 8,00 (m), 8,39 (1H, s). m/z 286,5 (MH^+).

**3h**

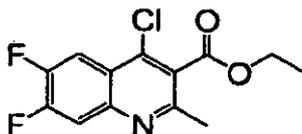
- 5 4-cloro-6-trifluorometil-quinolin-3-carboxilato de etilo (3h). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 2 para la síntesis de 3a usando 2b en vez de 2a. RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,46 (3H, t, J = 7,14 Hz), 4,51 (2H, q, J = 7,14 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 8,79, 1,92 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8,79 Hz), 8,78 (1H, dd, J = 1,92, 0,83 Hz), 9,34 (1H, s). m/z 304,6 (MH^+).

**4j**

- 10 2-fenil-8-trifluorometil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (4j). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 3 para la síntesis de 4a usando 3b y fenilhidrazina. RMN 1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,21 (1H, m), 7,42 (2H, t, J = 7,56 Hz), 7,97 (1H, d, J = 2,20 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,20 Hz), 8,20 (1H, ddd, J = 7,41, 1,10, 0,83 Hz), 8,43 (2H, dd, J = 1,33, 0,83 Hz), 8,82 (1H, s). m/z 330,2 (MM^+).

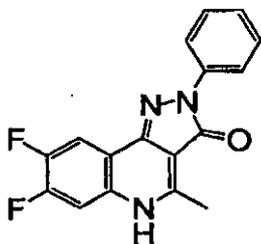
**2i**

- 15 6,7-difluoro-4-hidroxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo (2i): Se añadió una solución de anhídrido difluoroisatoico en N,N-dimetilacetamida a una solución de hidruro sódico (1,1 equiv) y acetoacetato de etilo (1,1 equiv) en N,N-dimetilacetamida con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 120°C durante 10 min. Se eliminó el disolvente en vacío y se precipitó con agua el 6,7-difluoro-4-hidroxi-2-metilquinolin-3-carboxilato de etilo, a lo que siguió la filtración. RMN 1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,21 (3H, t, J = 7,14 Hz), 2,30 (3H, s), 4,10 (2H, q, J = 7,14 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 10,71, 7,69 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 10,69, 8,24 Hz). m/z 268,7 (MH^+).

**3i**

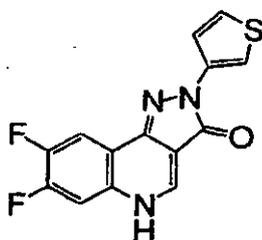
- 20 4-cloro-6,7-difluoro-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo (3i). Se mantuvo a reflujo con oxiclورو de fósforo durante 30 min una suspensión de 6,7-difluoro-4-hidroxiquinolina 2i. A la mezcla de reacción enfriada se añadió amoniaco acuoso y el producto se obtuvo por extracción con cloruro de metileno, se secó sobre sulfato sódico y se concentró en vacío. RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,44 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,70 (3H, s), 4,50 (2H, q, J = 7,14 Hz), 7,62 (1H, t, J =

7,69 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 10,71, 7,69 Hz), 7,69 (2H, d, J = 10,72, 8,24 Hz). m/z 286,7 (MH⁺).



4k

5 7,8-difluoro-4-metil-2-fenil-2,5-dihidropirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (4k): El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de 4a usando 3i y fenilhidrazina, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,80 (3H, s), 6,87 (1H, m), 7,19 (1H, m) 7,34 (1H, m), 7,42 (1H, m), 7,61 (1H, m), 8,17 (1H, m). m/z 312,2 (MH⁺).

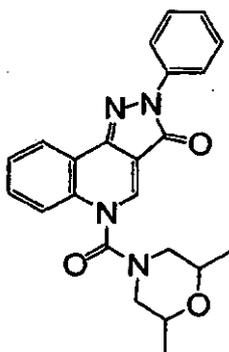


4l

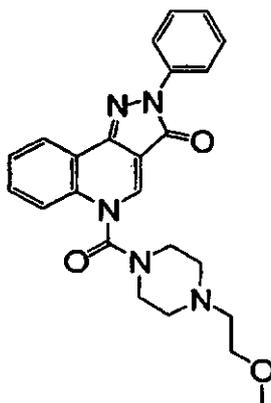
10 7,8-difluoro-2-(tiofen-3-il)-2,5-dihidropirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (4l): Se añadieron 1,05 equiv de 3-hidraziniltiofen-2-carboxilato de metilo a una solución de 3c en etanol. Después de 1 h de agitación a temperatura ambiente, se concentró en vacío la solución y el residuo se disolvió en cloroformo y se lavó con solución acuosa de bicarbonato sódico, se secó y se concentró en vacío. El sólido resultante se puso en suspensión en etanol y se agitó con solución 1 N de hidróxido sódico durante 30 min, se acidificó con ácido acético y se concentró en vacío. Se filtró el sólido, se lavó con agua, se secó y se puso en suspensión en etanol. Se añadió hidróxido sódico 1N y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 h. se acidificó con ácido acético y se recogieron los cristales por filtración. El sólido amarillo se combinó con polvo de cobre y quinolina y se agitó a 190°C durante 1 h. El cobre se eliminó por filtrado se mezcló con solución 1N de hidróxido sódico, y se sometió seguidamente a extracción con éter. La fase acuosa separada se trató con carbón vegetal activo y se acidificó con ácido acético, obteniéndose el compuesto 4l como un sólido amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,58 (1H, dd, J = 5,22, 3,30 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 11,26, 7,14 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 5,22, 1,38 Hz), 7,80 (1H, m), 8,15 (1H, dd, J = 10,7, 8,2 Hz), 8,77 (1H, d, J = 6,2 Hz). m/z 304,2 (MH⁺).

20 7,8-difluoro-2-(2'-piridil)-2,5-dihidropirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (4m): El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de 4a usando 3c y piridil-2-hidrazina•HCl. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,31 (1H, t, J = 8,24 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 11,26, 7,14 Hz), 8,01 (1H, dt, J = 8,79, 1,65 Hz), 8,16 (1H, t, J = 8,24 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8,24 Hz), 8,50 (1H, d, J = 3,85 Hz), 8,82 (1H, s). m/z 299,3 (MH⁺).

Ejemplo 2

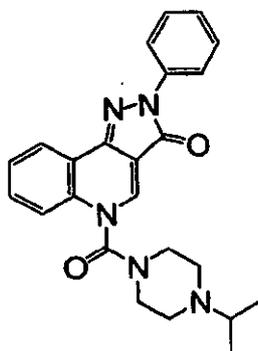
**6**

5 5-(2,6-dimetilmorfolin-4-carbonil)-2-fenil-2,5-dihidropirazolo(4,3-c)quinolin-3-ona (6): El compuesto del título es preparó siguiendo el procedimiento de la Etapa 4 para la síntesis de 5, usando 2,6-dimetilmorfolina en vez de 4-metilpiperidina. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,05 (3H, d, J = 6,35), 1,38 (3H, d, J = 6,10), 2,76 (1H, m), 2,95 (1H, m), 3,15 (1H, m), 3,40 (1H, m), 3,60 (1H, m), 4,40 (1H, m), 7,20 (1H, m), 7,55 (5H, m), 8,20 (2H, m), 8,30 (1H, s), 8,45 (1H, m). m/z 403,5 (MH^+).

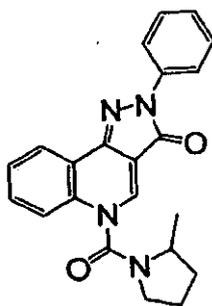
Ejemplo 3**7**

10 5-(4-(2-metoxietil)-piperazin-1-carbonil)-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (7). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 para la síntesis de 5, usando N-(2-metoxietil)piperazina en vez de 4-metilpiperidina. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 2,4 (4H, m), 3,35 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,45 (4H, m), 3,8 (2H, m), 7,20 (1H, tt, J = 7,08, 1,22), 7,40-7,65 (H, m), 8,18 (2H, m), 8,22 (1H, s), 8,40 (1H, m). m/z 432,6 (MH^+).

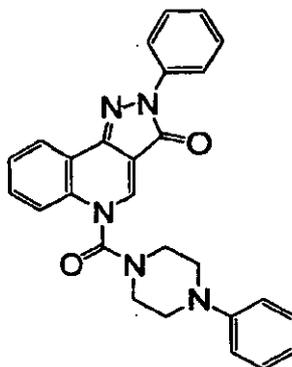
Ejemplo 4

**8**

5 5-(4-isopropilpiperazin-1-carbonil)-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (8). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 para la síntesis de 5, usando 4-isopropilpiperazina en vez de 4-metilpiperidina. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,0 (6H, d, 5,60), 2,4 (2H, m), 2,75 (3H, ma), 3,2 (2H, ma), 3,8 (ma, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,42 (3H, m), 7,58 (2H, m), 8,18 (2H, m), 8,25 (1H, s), 8,42 (1H, dd, $J = 7,57, 1.95$). m/z 416,5 (MH^+).

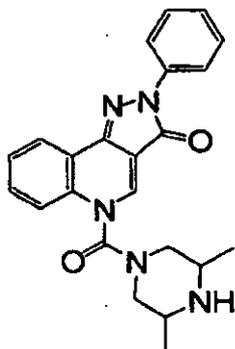
Ejemplo 5**9**

10 5-(2-metilpirrolidin-1-carbonil)-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (9). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 para la síntesis de 5, usando metilpirrolidina en vez de 4-metilpiperidina. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,52 (3H, d), 1,75 (1H, m), 1,87 (1H, m), 2,05 (1H, m), 2,27 (1H, m), 3,31 (1H, a), 3,48 (1H, a), 4,37 (1H, a), 7,20 (1H, m), 7,45 (2H, t, $J = 8,24$ Hz), 7,58 (2H, m), 8,21 (2H, d, $J = 8,51$ Hz), 8,27 (1H, a), 8,41 (1H, d, $J = 7,87$ Hz). m/z 373,4 (MH^+).

Ejemplo 6**10**

5-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (10). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 para la síntesis de 5, usando 1-fenilpiperazina en vez de 4-metilpiperidina. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 3,0-4,2 (8H, sa), 6,80 (2H, m), 7,24 (4H, m), 7,40 (3H, m), 7,61 (2H, m), 8,18 (2H, m), 8,27 (1H, s), 8,42 (2H, m). m/z 450,5 (MH^+).

5 **Ejemplo 7**

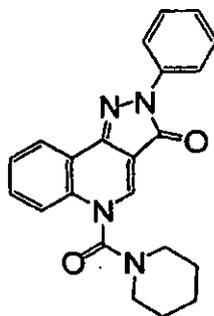


11

5-(3,5-dimetilpiperazin-1-carbonil)-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (11). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 para la síntesis de 5, usando 2,6-dimetilpiperazina en vez de 4-metilpiperidina. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,65 (3H, d), 1,1-3,9 (4G, ma), 7,20 (1H, m), 7,38-7,62 (5H, m), 8,18 (2H, m), 8,21 (1H, m), 8,41 (1H, m). m/z 402,5 (MH^+).

10

Ejemplo 8

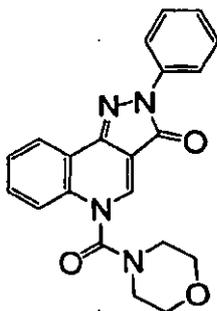


12

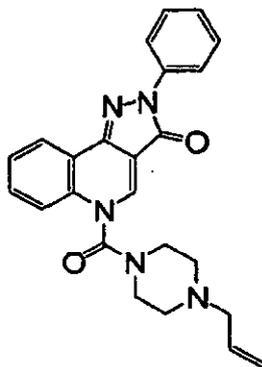
5-(piperidin-1-carbonil)-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (12). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 para la síntesis de 5, usando piperidina en vez de 4-metilpiperidina. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,05 (6H, ma), 3,1-3,9 (4H, ma), 7,20 (1H, b), 8,22 (1H, m), 8,41 (1H, m). m/z 387,5 (MH^+).

15

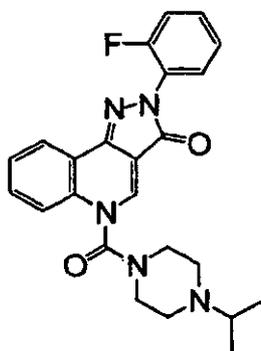
Ejemplo 9

**13**

5-(morfolin-4-carbonil)-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (13). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 para la síntesis de 5, usando morfolina en vez de 4-metilpiperidina. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 3,15-4,0 (8H, ma), 7,20 (1H, m), 7,38-7,62 (5H, m), 8,18 (2H, m), 8,21 (1H, m), 8,41 (1H, m). m/z 375,5 (MH^+).

Ejemplo 10**14**

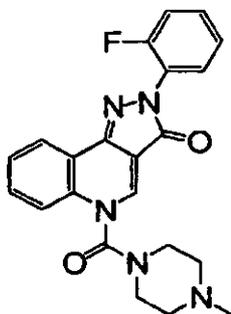
5-(4-alilpiperazin-1-carbonil)-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (14). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 para la síntesis de 5, usando 1-alilpiperazina piperidina en vez de 4-metilpiperidina. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,11 (1H, d, $J = 6,59$ Hz), 2,65 (2H, m), 3,00 (2H, m), 3,48 (2H, m), 3,82 (2H, m), 5,18 (1H, s), 5,21 (1H, m), 5,81 (1H, m), 7,21 (1H, t, $J = 8,54$ Hz), 7,45 (2H, m), 7,64 (2H, m), 8,19 (2H, d, $J = 8,79$ Hz), 8,21 (1H, s), 8,44 (1H, dt, $J = 7,56, 1,22$ Hz). m/z 414,6 (MH^+).

Ejemplo 11**15**

5-(4-isopropilpiperazin-1-carbonil)-2-(2'-fluorofenil)-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (15). El compuesto del

título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 usando 4b y 1-alilpiperazina. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,05 (6H, d, $J = 5,60$ Hz), 2,35-2,85 (5H, ma), 3,20 (2H, m), 3,82 (2H, m), 7,20-7,66 (7H, m), 8,32 (1H, a), 8,36 (1H, m). m/z 434,5 (MH^+).

Ejemplo 12

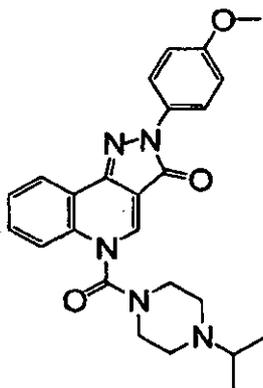


16

5

5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2-(2'-fluorofenil)-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (16). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 usando 4b y 1-metilpiperazina. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2,35 (3H, s), 2,60 (4H, a), 7,65 (7H, m), 8,30 (2H, m). m/z 406,4 (MH^+).

Ejemplo 13



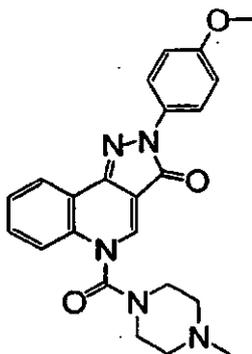
17

10

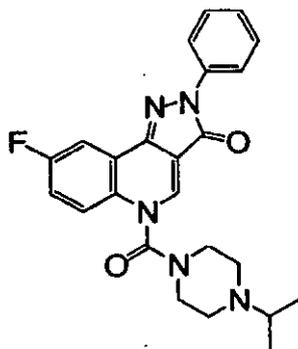
5-(4-isopropilpiperazin-1-carbonil)-2-(4'-metoxifenil)-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (17). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 usando 4c y 4-isopropilpiperazina. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,05 (6H, d, $J = 6,59$ Hz), 2,23 (2H, a), 2,67 (3H, a), 3,20 (2H, a), 3,80 (3H, s), 3,82 (2H, a), 7,0 (2H, m), 7,40-7,65 (3H, m), 8,00 (2H, m), 8,30(1H, a), 8,42 (1H, a). m/z 446,6 (MH^+).

15

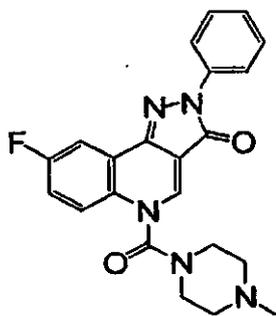
Ejemplo 14

**18**

5- (4-metilpiperazin-1-carbonil)-2-(4'-metoxifenil)-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (18). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 usando 4c y 1-metilpiperazina. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 2,35 (3H, s), 2,35-2,68 (4H, a), 3,25 (2H, a), 3,80 (3H, s), 3,83 (2H, a), 7,0 (2H, m), 7,40-7,65 (3H, m), 8,00 (2H, m), 8,30(1H, a), 8,42 (1H, a). m/z 418,5 (MH⁺).

Ejemplo 15**19**

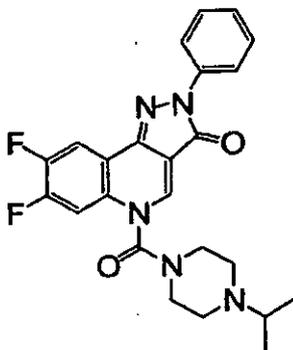
10 5-(4-isopropilpiperazin-1-carbonil)-8-fluoro-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (19). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 usando 4d y 1-isopropilpiperazina. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,0 (6H, d, J = 6,60 Hz), 2,55 (4H, a), 2,80 (1H, m), 3,24 (2H, a), 3,80 (2H, a), 7,18-7,5 (5H, m), 8,05 (1H, dd, J = 8.31, 2.69 Hz), 8,18 (2H, m), 8,30 (1H, a). m/z 434,5 (MH⁺).

Ejemplo 16**20**

15 5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-8-fluoro-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (20). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 usando 4d y 1-metilpiperazina. RMN ¹H (CDCl₃) δ

(ppm): 2,25 (3H, s), 2,46 (4H, a), 3,25 (2H, a), 3,80 (2H, a), 7,20-7,5 (5H, m), 8,03 (1H, dd, J = 8.30, 2,68 Hz), 8,15 (2H, m), 8,26 (1H, s). m/z 406,5 (MH⁺).

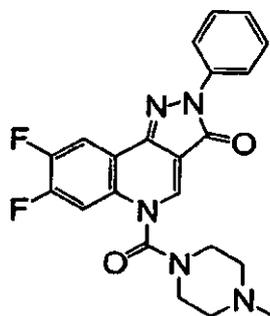
Ejemplo 17



21

5 5-(4-isopropilpiperazin-1-carbonil)-7,8-difluoro-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (21). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 de la síntesis de 5 usando 4e y 1-isopropilpiperazina. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,02 (6H, d, J = 6,55 Hz), 2,6 (4H, a), 2,80 (1H, m), 3,3-4,0 (4H, a), 7,18 (1H, tt, J = 7,57, 0,69 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 11,23, 6,59 Hz), 7,45 (2H, m), 8,16 (3H, m), 8,26 (1H, s). m/z 452,5 (MH⁺).

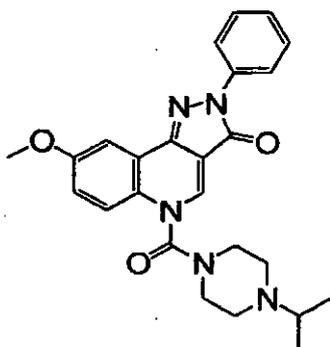
10 **Ejemplo 18**



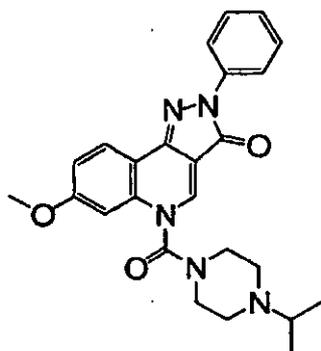
22

15 5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-7,8-fluoro-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (22). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 de la síntesis de 5 usando 4e y 1-metilpiperazina. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 2,40 (3H, s), 2,56 (4H, a), 2,80 (1H, m), 3,3-4,0 (4H, a), 3,80 (2H, a), 7,18 (1H, tt, J = 7,57, 0,89 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 11,23, 6,59 Hz), 7,45 (2H, m), 8,16 (3H, m), 8,22 (1H, s). m/z 424,5 (MH⁺).

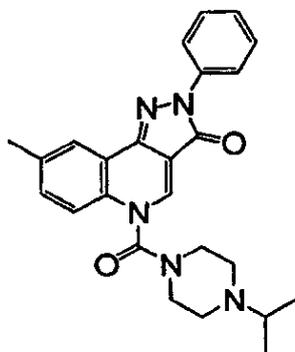
Ejemplo 19

**23**

5 5-(4-isopropilpiperazin-1-carbonil)-8-metoxi-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (23). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 usando 4f y 1-isopropilpiperazina. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,0 (6H, d, J = 6,60 Hz), 2,5 (4H, a), 2,80 (1H, m), 3,24 (2H, a), 3,80 (2H, a), 7,18-7,5 (5H, m), 8,05 (1H, dd, J = 8,31, 2,69 Hz), 8,18 (2H, m), 8,30 (1H, a). m/z 446,5 (MH^+).

Ejemplo 20**24**

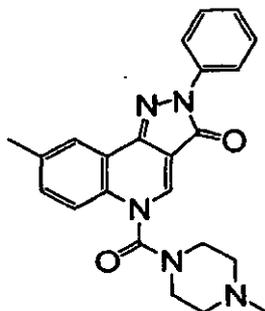
10 5-(4-isopropilpiperazin-1-carbonil)-7-metoxi-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (24). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 usando 4g y 1-isopropilpiperazina. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,98 (6H, d, J = 6,59 Hz), 2,44 (4H, a), 2,80 (1H, m), 3,24 (2H, a), 3,80 (2H, a), 3,82 (3H, s), 6,79 (1H, d, J = 2,20 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,79, 2,20 Hz), 7,10 (1H, m), 7,38 (2H, m), 8,12 (2H, m), 8,14 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 8,06 Hz), m/z 446,5 (MH^+).

Ejemplo 21**25**

15 5-(4-isopropilpiperazin-1-carbonil)-8-metil-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (25). El compuesto del

título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 usando 4h y 1-isopropilpiperazina. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,00 (6H, d, J = 6,60 Hz), 2,45 (4H, a), 2,55 (3H, s), 2,75 (3H, m), 3,24 (2H, a), 3,84 (2H, a), 7,22 (1H, t, J = 7,41 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,79 Hz), 7,44 (3H, m), 8,20 (3H, m), 8,23 (1H, s), m/z 430,5 (MH^+).

Ejemplo 22



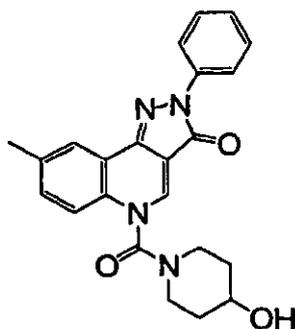
26

5

5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-8-metil-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (26). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 usando 4h y 1-metilpiperazina. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2,23 (3H,s), 2,45 (2H, a), 2,52 (3H, s), 2,45 (2H, a), 3,24 (2H, a), 3,84 (2H, a), 7,22 (1H, t, J = 7,41 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,79 Hz), 7,44 (3H, m), 8,20 (3H, m), 8,23 (1H, s), m/z 402,4 (MH^+).

10

Ejemplo 23

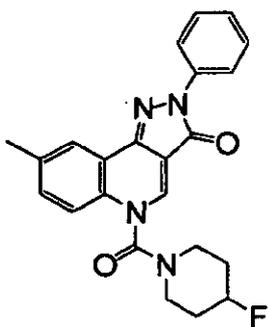


27

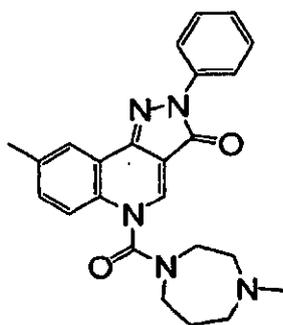
5-(4-hidroxilpiperina-1-carbonil)-8-metil-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (27). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 usando 4h y 4-hidroxipiperidina. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,90 (4H, a), 2,51 (3H, s), 3,11 (1H, a), 3,42 (1H, a), 3,78 (1H, a), 4,10 (2H, a), 7,22 (1H, t, J = 7,41 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,79 Hz), 7,44 (3H, m), 8,20 (3H, m), 8,23 (1H, s), m/z 403,5 (MH^+).

15

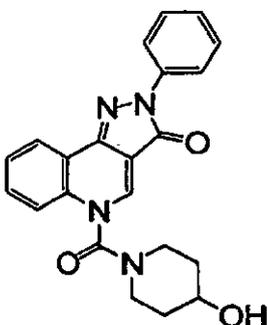
Ejemplo 24

**28**

5-(4-fluoropiperidin-1-carbonil)-8-metil-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (28). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 usando 4h y 4-fluoropiperidina. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,90 (4H, a), 2,51 (3H, s), 3,58 (4H, a), 5,00 (1H, a), 7,22 (1H, t, J = 7,41 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,79 Hz), 7,44 (3H, m), 8,20 (3H, m), 8,23 (1H, s), m/z 405,5 (MH⁺).

Ejemplo 25**29**

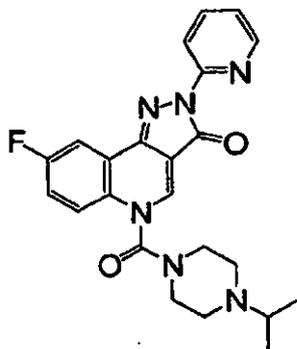
5-(4-metilperhidro[1,4]diazepin-1-carbonil)-8-metil-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (29). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 usando 4h y 1-metilperhidro[1,4]diazepina. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,90 (4H, a), 2,51 (3H, s), 3,58 (4H, a), 5,00 (1H, a), 7,22 (1H, t, J = 7,41 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,79 Hz), 7,44 (3H, m), 8,20 (3H, m), 8,23 (1H, s), m/z 416,5 (MH⁺).

Ejemplo 26**30**

5-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (30). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 usando 4-hidroxipiperidina en vez de 4-metilpiperidina. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,0 (3H, d, J = 6,59), 1,6 (4H, m), 1,84 (4H, m), 3,14 (1H, m), 3,30 (1H, m), 4,01 (1H, m), 4,60 (1H, m), 7,20 (1H, t, J = 8,57), 7,38 (1H, m), 7,68-7,42 (4H, m), 8,16 (2H, m), 8,28 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 8,81).

Hz), m/z 387,5 (MH⁺).

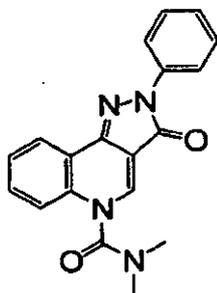
Ejemplo 27



31

- 5 5-(4-isopropilpiperazin-1-carbonil)-8-fluoro-2-piridil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)-quinolin-3-ona (31). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 usando 8-fluoro-2-piridil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)-quinolin-3-ona y 1-i-propilpiperazina. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,0 (6H, d, J = 6,59), 2,51 (4H, a), 2,66 (1H, m), 3,55 (2H, m), 3,68 (1H, a), 3,85 (1H, a), 6,70 (1H, m), 7,18 (2H, m), 7,60 (2H, m), 7,82 (2H, m), 8,21 (1H, dd, J = 9,06, 5,50 Hz), 8,90 (1H, s), m/z 434,5 (MH⁺).

Ejemplo 28

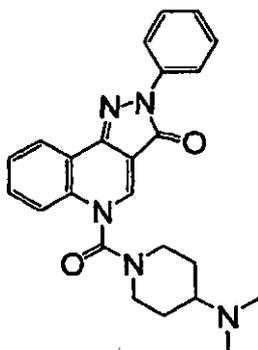


32

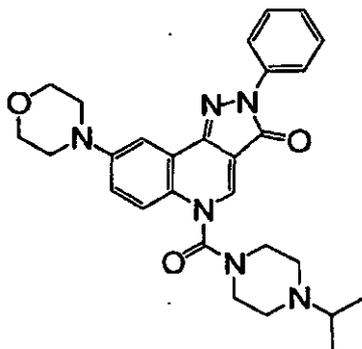
10

- 5-(dimetilaminocarbonil)-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (32). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 para la síntesis de 5, usando dimetilamina en vez de 4-metilpiperidina. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 2,88 (3H, a), 3,26 (3H, a), 7,16 (1H, m), 7,38 (3H, m), 7,55 (2H, m), 8,18 (2H, dd, J = 7,41, 1,10 Hz), 8,27 (1H, s), 8,42 (1H, dd, J = 7,69, 1,37 Hz). m/z 333,6 (MH⁺)

- 15 **Ejemplo 29**

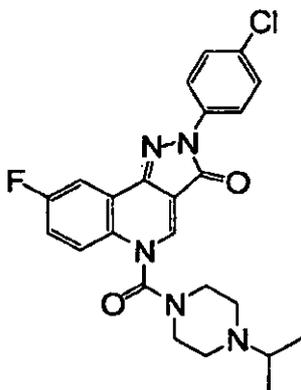
**33**

5 5-(4-N,N-dimetilaminopiperidin-1-carbonil)-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (33). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 para la síntesis de 5, usando 4-N,N-dimetilaminopiperidina. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,11 (2H, m), 1,80 (2H, m), 2,61 (3H, s), 2,75 (3H, s), 2,75 (3H, s), 3,15 (2H, a), 3,58 (2H, a), 3,81 (1H, a), 7,20 (1H, m), 7,42 (3H, m), 7,60 (2H, m), 8,20 (2H, m), 8,23 (1H, s), 8,44 (1H, dd, J = 6,32, 1,10 Hz). m/z 416,5 (MH⁺).

Ejemplo 30**34**

10 S-(4-isopropilpiperazin-1-carbonil)-8-morfolino-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (34). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 usando 8-morfolino-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona y 1-isopropilpiperazina, RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,02 (6H, d, J = 6,59 Hz), 2,40-2,84 (6H, a), 3,20 (2H, a), 3,32 (4H, a), 3,93 (4H, tt), 7,24 (3H, tt, J = 8,77, 1,22 Hz), 7,35 (1H, d, J = 9,03 Hz), 7,45 (2H, dd, J = 8,06, 7,32 Hz), 7,73 (1H, d, J = 2,73 Hz), 8,20 (2H). m/z 416,5 (MH⁺).

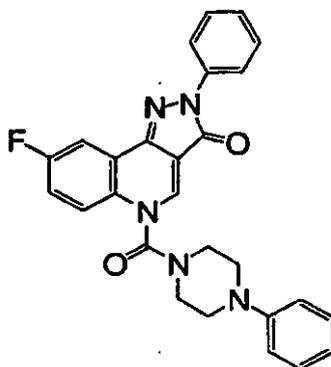
Ejemplo 31

**35**

5 5-(4-isopropilpiperazin-1-carbonil)-8-fluoro-2-(4-clorofenil)-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (35). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 usando 8-fluoro-2-piridil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)-quinolin-3-ona y 1-isopropilpiperazina. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,6 (6H, d, J = 6,60 Hz), 2,56 (4H, a), 2,78 (1H, m), 3,25 (2H, a), 3,84 (2H, a), 7,49 (2H, d, J = 9,06 Hz), 7,60 (1H, dt, J = 9,06, 3,02 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 9,34, 4,67 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,79, 3,02 Hz), 8,24 (2H, d, J = 9,06 Hz), 8,76 (1H, a). m/z 468,9 (MH^+).

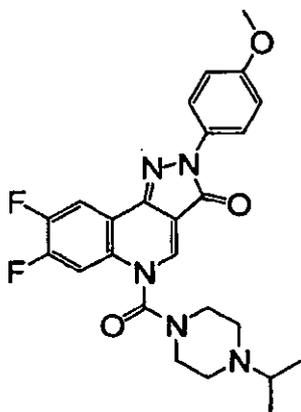
Ejemplo 32**36**

10 5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (36). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 para la síntesis de 5, usando 1-metilpiperazina en vez de 4-metilpiperidina. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2,39 (3H, s), 2,42 (2H, a), 2,60 (2H, a), 3,25 (2H, a), 3,87 (2H, a), 7,20 (1H, m), 7,42 (3H, m), 7,60 (2H, m), 8,20 (2H, m), 8,23 (1H, s), 8,44 (1H, dd, J = 6,32, 1,10 Hz). M/z 388,4 (MH^+).

Ejemplo 33**37**

5-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)-8-fluoro-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (37). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 usando 4d y 1-fenilpiperazina. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 3,20 (4H, a), 3,38 (2H, a), 3,87 (2H, a), 6,92 (4H, m), 7,28 (3H, m), 7,46 (3H, m), 8,08 (1H, dd, J = 8,30, 2,93 Hz), 8,08 (1H, dd, J = 8,30, 2,93 Hz), 8,18 (2H, m), 8,26 n(1H, s). M/z 468,5 (MH⁺).

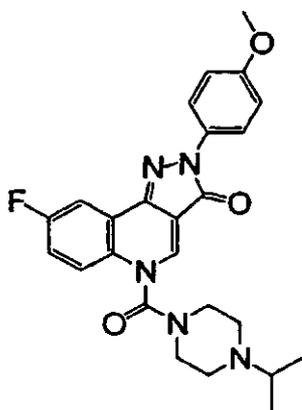
5 **Ejemplo 34**



38

10 5-(4-isopropilpiperazin-1-carbonil)-7,8-difluoro-2-(4'-metoxifenil)-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (38). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 usando 7,8-difluoro-2-(4'-metoxifenil)-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona y 1-isopropilpiperazina. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,03 (6H, d, J = 6,60 Hz), 2,56 (4H, a), 2,78 (1H, m), 3,25 (2H, a), 3,78 (2H, a), 3,84 (3H, s), 6,98 (2H, dd, J = 9,07 9,07, 2,20 Hz), 7,28 (1H, m), 8,04 (2H, m), 8,19 (2H, m/z 482,5 (MH⁺).

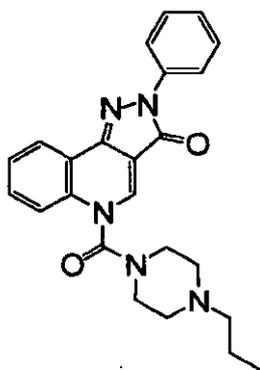
Ejemplo 35



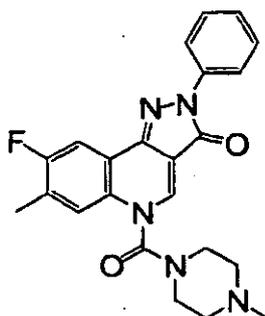
39

15 5-(4-isopropilpiperazin-1-carbonil)-8-fluoro-2-(4'-metoxifenil)-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (39). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 usando 8-fluoro-2-(4'-metoxifenil)-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona y 1-isopropilpiperazina. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,03 (6H, d, J = 6,59 Hz), 2,56 (4H, a), 2,78 (1H, m), 3,25 (2H, a), 3,78 (2H, a), 3,84 (3H, s), 6,98 (2H, d, J = 9,33 Hz), 7,28 (1H, m), 7,47 (1H, dd, J = 9,34, 4,39 Hz), 8,04 (3H, m), 8,19 (1H, s). m/z 464,5 (MH⁺).

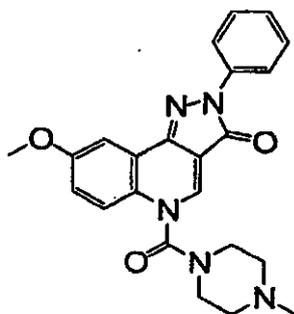
Ejemplo 36

**40**

5 5-(4-propilpiperazin-1-carbonil)-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (40). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 para la síntesis de 5, usando 1-propilpiperazina en vez de 4-metilpiperidina. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,11 (3H, T, J = 7,96 Hz), 1,45 (2H, m), 1,45 (2H, m), 2,38 (2H, m), 2,65 (4H, a), 3,25 (2H, a), 3,82 (2H, a), 7,21 (1H, a), 7,45 (2H, m), 7,64 (2H, m), 8,19 (2H, d, J = 8,79 Hz), 8,21 (1H, s), 8,44 (1H, m dt, J = 7,56, 1,22 Hz). m/z 416,6 (MH⁺).

Ejemplo 37**41**

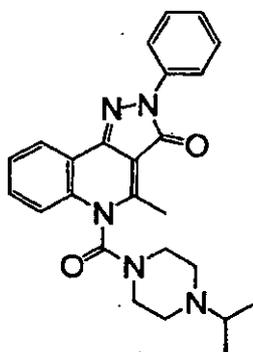
10 8-fluoro-7-metil-5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (41). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 para la síntesis de 5, usando 8-fluoro-7-metil-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona y 1-metilpiperazina en vez de 4 y 4-metilpiperidina. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 2,39 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,62 (4H, a), 3,25 (2H, a), 3,81 (3h, a), 7,18 (2H, m), 7,45 (2H, m), 8,01 (1H, d, J = 8,96 Hz), 8,15 (2H, m), 8,18 (1H, s). m/z 420,5 (MH⁺).

Ejemplo 38**42**

15 8-metoxi-5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (42). El compuesto del título

se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 usando 4f y 1-metilpiperazina. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2,33 (3H, s), 2,45 (4H, a), 3,26 (2H, a), 3,86 (1H, a), 3,98 (3H, s), 7,19 (2H, m), 7,40 (3H, m), 7,78 (1H, d, J = 3,02 Hz), 8,20 (3H, m). m/z 418,5 (MH^+).

Ejemplo 39



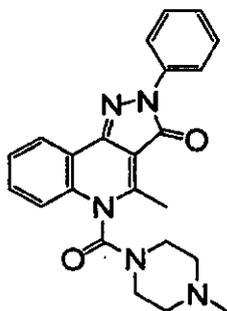
43

5

5-(4-isopropilpiperazin-1-carbonil)-4-metil-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (43). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4, usando 4i y 1-isopropilpiperazina. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,94 (6H, d, J = 6,60 Hz), 2,25 (4H, a), 2,65 (1H, m), 3,05 (3H, s), 3,56 (4H, a), 7,51 (6H, m), 7,80 (1H, t, J = 7,14 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,24 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,51 Hz). m/z 446,5 (MH^+).

10

Ejemplo 40

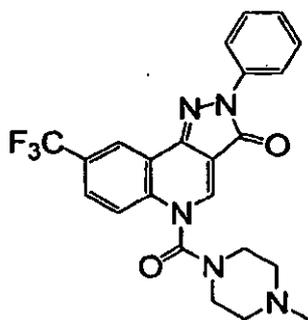


44

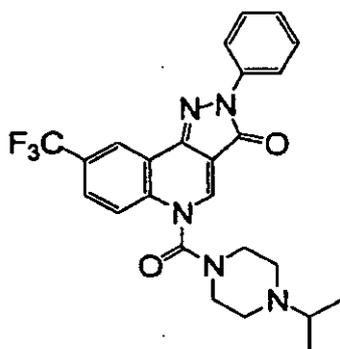
4-metil-5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (44). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 usando 4i y 1-metilpiperazina. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2,08 (4H, a), 2,20 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,56 (4H, a), 7,51 (6H, m), 7,84 (1H, t, J = 7,54 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,24 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,25 Hz). m/z 418,5 (MH^+).

15

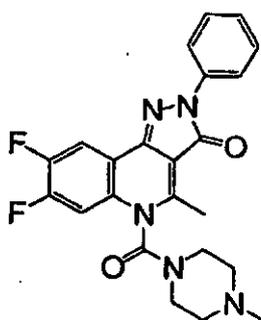
Ejemplo 41

**45**

5 5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2-fenil-8-trifluorometil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (45). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 usando 4j y 1-metilpiperazina. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2,35 (3H, s), 2,48 (2H, a), 2,52 (2H, a), 3,27 (2H, a), 3,83 (2H, a), 7,20 (1H, m), 7,42 (2H, m), 7,57 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 9,0, 2,2 Hz), 8,16 (2H, m), 8,21 (1H, s), 8,69 (1H, dd, J = 1,4, 0,8 Hz). m/z 456,5 (MH^+).

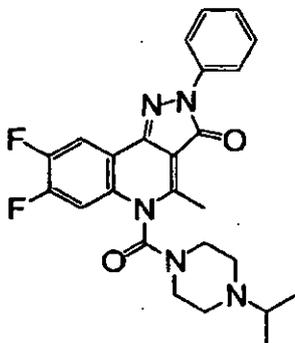
Ejemplo 42**46**

10 S-(4-isopropilpiperazin-1-carbonil)-2-fenil-8-trifluorometil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (46). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 usando 4j y 1-isopropilpiperazina. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,35 (6H, d, J = 7,2 Hz), 2,52 (4H, a), 3,53 (5H, a), 7,20 (1H, m), 7,42 (2H, m), 7,57 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 9,0 Hz), 8,16 (2H, m), 8,21 (1H, s), 8,69 (1H, dd, J = 1,4, 0,8 Hz). m/z 484,3 (MH^+).

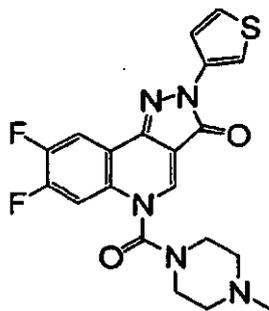
Ejemplo 43**47**

15 5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-7,8-difluoro-4-metil-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona (47). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 de la síntesis de 5 usando 4k y 1-

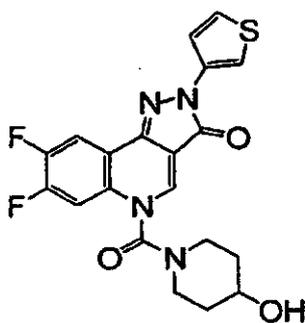
metilpiperazina. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2,40 (3H, s), 2,40 (4H, a), 2,75 (3H, s), 3,53 (2H, a), 3,70 (2H, a), 7,53 (3H, m), 7,67 (2H, m), 7,76 (1H, dd, $J = 11,6, 7,4$ Hz), 8,19 (1H, dd, $J = 10,7, 8,3$ Hz). m/z 438,5 (MH^+).

Ejemplo 44**48**

5 5-(4-isopropilpiperazin-1-carbonil)-7,8-difluoro-4-metil-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)-quinolin-3-ona (48). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 usando 4k y 1-isopropilpiperazina. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): (6H, d, $J = 7,2$ Hz), 3,13 (3H, s), 3,63 (5H, a), 4,21 (2H, a), 4,61 (2H, a), 7,20 (1H, m), 7,42 (2H, m), 7,67 (3H, m), 7,81 (2H, m), 7,98 (1H, s), 8,54 (1H, dd, $J = 1,4, 0,8$ Hz). m/z 465,3 (MH^+).

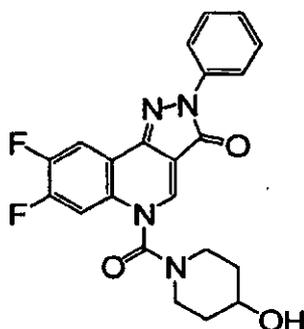
10 **Ejemplo 45****49**

15 5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2-(tiofen-3-il)-7,8-difluoro-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)-quinolin-3-ona (49). El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 usando 41 y 1-metilpiperazina. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2,35 (3H, s), 2,55 (4H, a), 3,42 (2H, a), 3,80 (2H, a), 7,35 (2H, m), 7,80 (1H, dd, $J = 5,2, 1,4$ Hz), 7,86 (1H, dd, $J = 3,3, 1,3$ Hz), 8,13 (1H, dd, $J = 9,9, 8,2$ Hz), 8,18 (1H, s). m/z 430,5 (MH^+).

Ejemplo 44**50**

5-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-2-(tiofen-3-il)-7,8-difluoro-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)-quinolin-3-ona (50). El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 usando 41 y 4-hidroxipiperidina. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,7 (4H, a), 2,82 (1H, a), 3,52 (1H, a), 3,82 (2H, a), 4,15 (1H, a), 7,35 (2H, m), 7,80 (1H, dd, $J = 5,2, 1,4$ Hz), 7,86 (1H, dd, $J = 3,3, 1,3$ Hz), 8,13 (1H, dd, $J = 9,9, 8,2$ Hz), 8,18 (1H, s). m/z 431,3 (MH^+).

5 **Ejemplo 45**

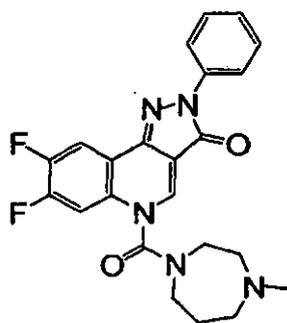


51

5-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-2-fenil-7,8-difluoro-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)-quinolin-3-ona (51). El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 usando 4e y 4-hidroxipiperidina. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,5-2,0 (4H, a), 2,85 (1H, ddd, $J = 13,5, 10,2, 3,3$ Hz), 3,52 (1H, a), 3,82 (2H, a), 4,15 (1H, a), 7,34 (2H, m), 7,46 (2H, dd, $J = 3,3, 1,3$ Hz), 8,14 (3H, m), 8,21 (1H, s). m/z 425,3 (MH^+).

10

Ejemplo 46

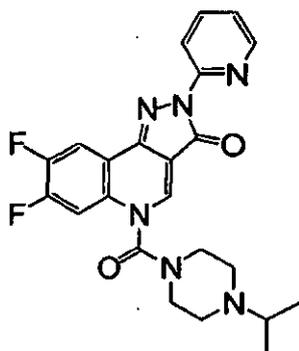


52

5-(4-metilperhidro[1,4]-diazepin-1-carbonil)-7,8-difluoro-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)-quinolin-3-ona (52). El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 usando 4e y [1,4]diazepina. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2,01 (2H, a), 2,40 (3H, s), 2,58 (2H, a), 2,76 (1H, a), 2,82 (1H, a), 3,37 (2H, a), 3,82 (2H, a), 7,34 (2H, m), 7,46 (2H, dd, $J = 3,3, 1,3$ Hz), 8,14 (3H, m), 8,21 (1H, s). m/z 438,3 (MH).

15

Ejemplo 47

**53**

5- (4-isopropilpiperazin-1-carbonil)-7,8-difluoro-2-(2'-piridil)-2,5-dihidropirazolo-(4,3-c)-quinolin-3-ona (53). El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 4 usando 4m y 1-isopropilpiperazina. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,14 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,64 (2H, a), 2,84 (3H, a), 2,84 (3H, a), 3,65 (2H, a), 3,86 (2H, a), 7,35 (1H, m), 7,90 (2H, m), 8,18 (1H, d, J = 8,24 Hz), 8,25 (1H, dd, J = 10,44, 8,24 Hz), 8,53 (1H, m), 9,27 (1H, s).

Ejemplos biológicos

La capacidad de un compuesto de la invención de actuar como ligando para el sitio de la benzodiazepina de GABA_A se puede determinar usando modelos farmacológicos que son bien conocidos en la técnica usando el ensayo siguiente.

Ensayo de unión de benzodiazepina

Para preparar el receptor de benzodiazepina central GABA_A se usó cerebro entero (excepto el cerebelo) en tampón fosfato de Na-K, pH 7,4. Se incubó una parte alícuota de 5 mg con (³H)-flunitrazepam durante 60 min a 25°C. Los experimentos se realizaron en presencia o ausencia de 30 μM de GABA. La unión no específica se estimó en presencia de 10 μM de diazepam. Se filtraron las membranas y se lavaron, luego se sometieron a recuento los filtros para determinar el (³H)-flunitrazepam unido específicamente. Los compuestos de ensayo se ensayaron por duplicado de acuerdo con las concentraciones requeridas (Damm, H.W. y otros (1978) Rev. Comm. Pathol. Pharmacol. 22: 597-560; Speth, R.C. y otros (1979) Life Sci. 24: 351-357). Los valores de Cl₅₀ para los compuestos ejemplificados variaban de 1 nM a 1 μM en una curva de respuesta de 3 concentraciones.

Ejemplos de actividad:

En la que

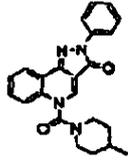
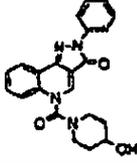
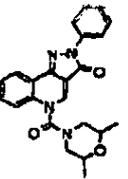
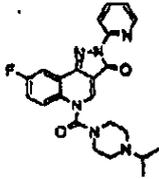
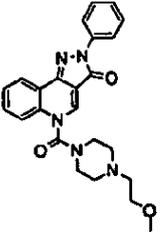
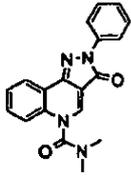
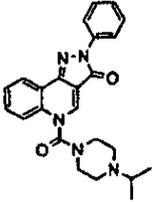
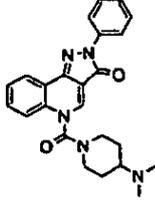
A indica una Cl₅₀ de > 1 μM

B indica una Cl₅₀ de < 1 μM

C indica una Cl₅₀ de < 1 nM.

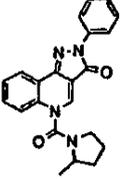
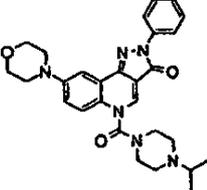
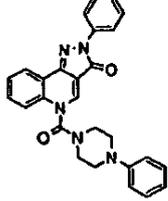
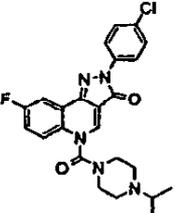
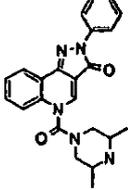
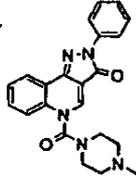
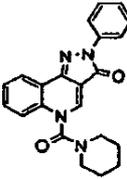
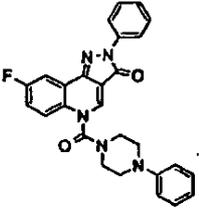
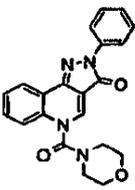
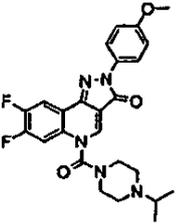
Todos los compuestos considerados en la Tabla 1 se supone que se han de considerar como neutros. Si no se indica, un átomo de hidrógeno se supone que está presente sobre átomos de nitrógeno para que resulte un compuesto neutro. Téngase en cuenta que se contemplan también sales, incluidas sales de adición de ácido.

Tabla

Comp.	Estructura	Unión BZ Cl ₅₀	Comp.	Estructura	Ensayo unión BZ, Cl ₅₀
5		B	30		A
6		B	31		B
7		B	32		B
8		B	33		B

5

10

Comp.	Estructura	Unión BZ Cl ₅₀	Comp.	Estructura	Ensayo unión BZ, Cl ₅₀
9		B	34		B
10		B	35		B
11		B	36		B
12		B	37		B
13		A	38		B

Comp.	Estructura	Unión BZ Cl ₅₀	Comp.	Estructura	Ensayo unión BZ, Cl ₅₀
14		B	39		B
15		B	40		B
16		B	41		B
17		B	42		B
18		B	43		B

Comp.	Estructura	Unión BZ Cl ₅₀	Comp.	Estructura	Ensayo unión BZ, Cl ₅₀
19		B	44		B
20		B	46		C
21		B	45		B
22		B	48		A
23		B	47		A
24			49		B

Comp.	Estructura	Unión BZ Cl ₅₀	Comp.	Estructura	Ensayo unión BZ, Cl ₅₀
25		B	50		B
26		B	51		A
27		B	52		B
28		B	53		A
29		B			

La modulación de la función de GABA_A se determina por cambios en la corriente determinados en un ensayo de electrofisiología como se detalla seguidamente.

5 Ensayo de electrofisiología

Preparación de ARN

Se preparó ARNm de sedimentos de plásmido liofilizado que contenían insertos de ADNc que codifica la subunidad de receptor GABA_A. Se subclonaron elementos ADNc que codifican las subunidades $\alpha 2$, $\alpha 3$ y $\gamma 3$ en pBluescript, SK: los ADNc que codifican las subunidades 1 y 5 se subclonaron en pRC, mientras que el ADNc que codifica la subunidad $\beta 2$ se subclonó en ADN1pc. La construcción ADNc que codifica la subunidad g2s es la construcción de expresión pGH19. Los cultivos nocturnos de células bacterianas de DH5a transformadas se realizaron para que crecieran cantidades suficientes para aislamiento maxiprep del ADNc de plásmido. El ADNc de plásmido resultante se linealizó por digestión con una enzima de restricción adecuada que escinde distalmente al inserto de DNAc [XbaI ($\alpha 1$, $\beta 2$), NotI ($\alpha 3$, $\gamma 2s$), SacII ($\alpha 2$) o ApaI ($\alpha 5$)]. Seguidamente a la digestión, el ADNc de plásmido se trató con

proteinasas K y se sometió a extracción con feol/cloroformo/alcohol isoamílico, luego se precipitó con etanol. La calidad del ADNc se estimó por electroforesis con gel de agarosa (1,5% de gel de agarosa). Las muestras se almacenaron a -20°C hasta su uso. La transcripción in vitro se realizó con polimerización de T7ARN. El ARNm se almacenó luego a -80°C hasta su uso. Los plásmidos se linearizaron con enzimas de restricción apropiadas antes de transcripción in vitro usando el kit Message Machine (Ambion, Austin, TX). La expresión del receptor GABA_A en oocitos de Xenopus.

Expresión del receptor GABA_A en oocitos de Xenopus: Después de anestesia durante 45 min con 0,15% de Tricaina, se eliminó del ovario, a través de una incisión abdominal lateral, una sección de ovario que contenía oocitos foliculares. Los oocitos se pusieron inmediatamente en una solución exenta de calcio (NaCl 96 mM, MgCl₂ 1 mM, Hepes 50 mM, piruvato 2,5 mM, gentamicina 100 mg/ml, penicilina-estreptomina 50 U/ml, pH 7,4). Después de incubación durante 1,5-2 h a temperatura ambiente en colagenasa al 0,2% (tipo II, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) oocitos Dumont individuales de las etapas V y VI se transfirieron a una incubadora y se mantuvieron durante la noche en solución de Barth (NaCl 84 mM, NaHCO₃ 2,4 mM, MgSO₄ 0,82 mM, KCl 1 mM, Ca(NO₃)₂ 0,33 mM, CaCl₂ 0,41 mM, Tris/HCl 7,5 mM, piruvato 2,5 mM, gentamicina 50 µg/ml, penicilina-estreptomina 100 unid/ml, pH 7,4) a 18-20°C y se usaron para experimentos 1-5 días después de la inyección. Los oocitos se inyectaron en solución usando un microinyector electrónico (Drummond, Broomal, PA) con 50 nl de ARN que contenía 0,3-0,5 ng de cada subunidad de ARN en una relación de 1:1:2. Los oocitos inyectados se usaron para experimentos después de 1-5 días de incubación en solución de Barth a 18-20°C.

Electrofisiología. La medición de corrientes iónicas de oocitos que expresan receptores GABA_A se realizó usando un amplificador de voltaje-pinza de dos electrodos Warner (Warner Instruments, Inc., Foster City, CA) (Park-Chung M. y otros (1999) Brain Res. 830:72-87). Los microelectrodos se fabricaron de tubos capilares de vidrio borosilicato con un elemento de empuje de pipeta programado (Sutter Instrument Co., CA). La resistencia del microelectrodo era de 1-3 MΩ cuando se llenaron con KCl 3 M. La cámara de registro de los oocitos se profundió continuamente con solución ND-96. Los oocitos se pinzaron a un potencial de mantenimiento de -70 mV durante la adquisición de datos. La corriente de membrana se filtró a 10 Hz y se muestreó a 100 Hz. Los compuestos se aplicaron por un sistema de perfusión externo accionado por gravedad. El volumen de trabajo de la cámara de registro era de 30 ml y la velocidad de perfusión de aproximadamente 50 ml/s. La aplicación del compuesto era de 20-25 s seguida de un mínimo de 150 s de lavado. La adquisición de datos y la perfusión externa se controlaron con ordenador por software desarrollado por el cliente. Todos los experimentos se realizaron a temperatura ambiente (22-24°C). Los datos de dosis-respuesta de cada oocito se suministraron a la ecuación de Hill por regresión lineal usando la ecuación:

$$I_{\text{GABA}} = E_{\text{max}} / (1 + (CE_{50}/c)^{nH})$$

E_{max} es la respuesta máxima, CE_{50} es la concentración que produce el 50% de la respuesta máxima, nH es el coeficiente de Hill y c es la concentración de agonista. Sobre la base del ajuste de la curva de concentración de GABA-respuesta se determinó una CE_{50} para GABA para subcombinación de subunidad y se usó esta concentración para posteriores estudios de concentración de modulador respuesta. Las mediciones de la corriente pico se normalizaron y expresaron como fracción de las mediciones de la corriente de control de pico. Las respuestas de la corriente de control a la concentración CE_{20} de GABA se redeterminaron después de cada 2-4 aplicaciones del modulador. La modulación porcentual se determinó con la ecuación:

$$\% \text{ de cambio} = (I'/I - 1) \times 100$$

en la que I es la respuesta de control a CE_{20} de GABA e I' la respuesta en presencia de modulador (Lippa A. y otros, (2005) Pro, Natl. Acad. Sci. USA 102(20): 7380-7385, que se incorpora aquí en su totalidad).

Algunos compuestos mostraron modulación positiva y algunos otros modulación negativa a la concentración de exploración de 10 µM.

Ensayo de reconocimiento de objeto

El efecto sobre el comportamiento de un animal, específicamente la mejora de la función cognitiva (incluida, pero no limitativamente, la memoria de trabajo a corto plazo y la memoria a largo plazo) se puede determinar usando una serie de protocolos establecidos. Seguidamente se describe un método, nuevo reconocimiento del objeto.

Ensayo de reconocimiento de objeto

Un reconocimiento de objeto es una tarea etológicamente relevante para roedores, que no resulta de un refuerzo

negativo (choque plantar). Esta tarea descansa en la curiosidad natural de los roedores para explorar nuevos objetos en su ambiente, más que los familiares. Obviamente, para que un objeto sea "familiar", el animal debe haber tenido que prestarle atención antes y recordar esa experiencia. Por ello, los animales que tienen mejor memoria prestará atención a un objeto nuevo y lo explorará mas que a un objeto familiar para él. Durante el ensayo, el animal se presenta con el objeto de entrenamiento y un segundo objeto nuevo. La memoria del objeto de entrenamiento lo hace familiar para el animal, y luego dedica más tiempo a explorar el objeto nuevo que el familiar (Bourtchouladze, R. y otros, (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100: 10518-10522). Recientes estudios de obtención de neuroimagen en seres humanos han demostrado que la memoria en el reconocimiento del objeto depende del cortex prefrontal (PFC) (Delbert E. y otros (1999) Neurology 52: 1413-1417). Concordantes con estos hallazgos, las ratas con lesiones del PFC muestran una memoria de trabajo mala cuando son requeridos a discriminar entre objetos familiares y nuevos (Mottschall J.B. y Laiacina, J. (1998) Behav. Rea. 97: 107-113). Otros estudios con monos y roedores sugieren que el hipocampo es importante para reconocimiento de objetos nuevos Teng, E. y otros (2000) J. Neuroscience 20: 385-3863; Mumby, D.G. (2001) Behavioural Brain Research 127: 159-1881). Por tanto, el reconocimiento de objetos proporciona un modelo de comportamiento excelente para evaluar los efectos de compuesto-fármaco en una tarea cognitiva asociada con la función de hipocampo y cortex.

La resistencia de la retención de la memoria en la mayoría de los casos depende de la cantidad de entrenamiento (repetición de pruebas explícitas o implícitas). Esta "curva de adquisición de memoria" puede ser influida por variables experimentales y físicas que incluyen, pero no son las únicas, temperatura, humedad, ruido ambiental, niveles de luz, tamaño de la arena de entrenamiento, tamaño y dimensiones de los objetos, texturas y colores de la arena de entrenamiento y niveles de tensión del animal, estados de motivación o experiencias antes del entrenamiento. Para evaluar compuestos que intensifican la memoria para NOR, el experimentador debe asignar parámetros de la duración del entrenamiento con el fin de definir (i) la duración (cuantía de entrenamiento) requerida para alcanzar un nivel asintótico de retención de la memoria y (ii) una duración menor a la que la retención de memoria es submáxima. Los compuestos que intensifican la memoria producirán una retención más alta de la memoria con un entrenamiento submáximo (pero puede no haber un efecto mensurable con entrenamiento asintótico ("máximo"). Típicamente, la diferencia entre memoria submáxima y asintótica debe ser suficientemente mayor para dar una fuerza estadística apropiada. Un ejemplo es el siguiente

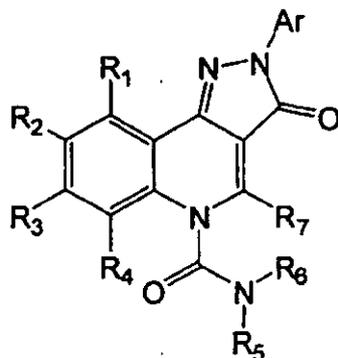
Antes de la iniciación del entrenamiento, los animales se trataron y habituaron a la arena de entrenamiento. Se usaron arenas de un tamaño adecuado para diferentes especies (por ejemplo, para ratones, una caja de plexiglas de L = 48 cm y H = 48 cm; W = 38 cm y H = 20 cm; para ratas: una caja de plexiglas de L = 70 cm; W = 60 cm y H = 35 cm). El día anterior al entrenamiento, se puso un animal en un aparato de entrenamiento situado en una habitación poco iluminada y se dejó que se habituara al ambiente durante 15 min (véase también (Pittinger, C. y otros (2002) Neuron 34:447-462; Bourtchouladze, R. y otros (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100: 10518-10522). El entrenamiento se inició 24 h después de la habituación. Se volvió a poner un animal en la caja de entrenamiento que contenía dos objetos idénticos (por ejemplo un objeto pequeño en forma de cono). Y se dejó que explorara estos objetos. Los objetos se colocaron en la zona central de la caja y la posición espacial de los objetos (lados izquierda-derecha) se equilibraron entre sujetos. Los animales se entrenaron durante 15 min. Para ensayar la retención de memoria, los animales se observaron durante 10 min 24 h después del entrenamiento. Se presentó un roedor con dos objetos, uno de los cuales se usó durante el entrenamiento, y así era "familiar", y el otro, que era nuevo (por ejemplo, un objeto pequeño de forma piramidal). Para asegurar que las dianas de discriminación no se diferenciaban en el olor, después de cada sujeto experimental el aparato y los objetos se limpiaron a fondo con etanol al 95%, se secaron y ventilaron durante unos pocos minutos.

Los experimentos se grabaron en video con un sistema de cámara de video desde arriba. Los registros se revisaron por un observador a ciegas y se determinaron los siguientes parámetros de comportamiento: tiempo de exploración de cada objeto; el tiempo total de exploración de los objetos; número de aproximaciones a los objetos; y tiempo (latencia) hasta la primera aproximación a un objeto. La puntuación de índice de discriminación-memoria se determinó como se ha descrito previamente (Ennaceur, A. y Aggleton, J.F. (1997) Behav. Brain Res. 88: 181-193; Bourtchouladze R. Y otros (2003) Proc. Natl. Acad. Sci, USA 100: 10518-10552). Este dato se analizó por el ensayo no emparejado de Student usando un paquete de software (Statview 5.0.1; SAPS Institute, Inc.). Todos los valores en el texto y las figuras se expresan como media + DEM.

Para NOR, la retención de memoria de 1 h representa una medida de memoria a corto plazo que disminuye (usualmente independiente de la transcripción) que contribuye a funciones cognitivas, tales como memoria de trabajo (laberinto radial en mm, ajuste demorado con la muestra, etc.), función ejecutiva (conexión con la tarea, etc.) y procesos de atención (impresión, etc.). Retención de la memoria de 24 horas representa una medida de memoria a largo plazo en la que se transforma la STM (memoria a corto plazo) por los procesos moleculares y celulares de consolidación de la memoria. La LTM (a largo plazo) contribuyó a la duración de funciones cognitivas tales como la memoria de referencia.

REIVINDICACIONES

Un compuesto de fórmula I:



(I)

- 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable,
en la que:
- R_1 , R_2 , R_3 y R_4 , se seleccionan, cada uno independientemente, entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, $-\text{CONR}_a\text{R}_b$, NR_aR_b , hidroxialquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, heterociclo, aminoalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hasta 5 flúores, y alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 flúores;
- 10 cada R_a y R_b son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, alquilo $\text{C}_{1-6}\text{OC}(\text{O})-$ o arilo $\text{OC}(\text{O})-$, o R_a y R_b juntos forman con el nitrógeno al que están unidos un grupo heterociclo opcionalmente sustituido con uno o varios R_d ; incluyendo opcionalmente el grupo heterociclo uno o varios grupos seleccionados entre O (oxígeno), $\text{S}(\text{O})_z$ y NR_c ;
- cada z es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2;
- 15 cada R_c es independientemente hidrógeno, alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ alquilo C_{1-6} , $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ arilo, alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} $\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, hidroxialquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, heterociclo, aril O alquilo C_{1-6} , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_g$ alquilo C_{1-6} , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_g$ arilo, $-\text{S}(\text{O})_z$ alquilo C_{1-6} , $-\text{S}(\text{O})_z$ arilo, $-\text{C}(\text{O})$ alquilo C_{1-6} , arilo $\text{C}(\text{O})-$, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 flúores, o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 flúores;
- cada m es un número entero seleccionado entre 2, 3, 4, 5 y 6;
- 20 cada R_d se selecciona independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, oxo, hidroxilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_e\text{R}_f$, $-\text{NR}_e\text{R}_f$, hidroxialquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 flúores, y alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 flúores;
- R_e y R_f se seleccionan, cada uno independientemente, entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, $-\text{S}(\text{O})_z$ alquilo C_{1-6} , $-\text{S}(\text{O})_z$ arilo, $-\text{CONR}_g$ alquilo C_{1-6} , alquilo $\text{C}_{1-6}\text{C}(\text{O})-$, arilo $\text{C}(\text{O})-$, alquilo C_{1-6} $\text{OC}(\text{O})-$, y arilo $\text{OC}(\text{O})-$.
- 25 R_g es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- R_5 y R_6 , cada uno independientemente, se seleccionan entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , y arilo, o R_5 y R_6 juntos, con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterociclo opcionalmente sustituido con uno o varios R_d ; incluyendo opcionalmente el grupo heterociclo uno o varios grupos seleccionados entre O (oxígeno), $\text{S}(\text{O})_z$ y NR_c ;
- 30 R_7 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halo, hidroxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 flúores, y alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 flúores;
- Ar es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o varios R_8 , y
- cada R_8 es independientemente hidrógeno, halo, CF_3 , CF_2H , hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-\text{NR}_a\text{R}_b$, arilo, heteroarilo o heterociclo, preferiblemente Ar es un heteroarilo seleccionado entre el grupo
- 35 constituido por tienilo y piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o varios R_8 .

2. El compuesto de la reivindicación 1,

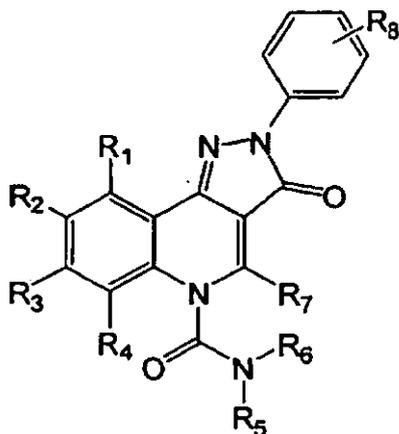
en el que:

R₁, R₂, R₃ y R₄, son, cada uno independientemente, hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 5 flúores, o alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 5 flúores;

5 R₅ y R₆ juntos, con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterociclo opcionalmente sustituido con uno o varios R_d; incluyendo el grupo heterociclo opcionalmente uno o varios grupos seleccionados entre O (oxígeno), S(O)_z y NR_c; y

R₇ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 5 flúores.

3. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula la:

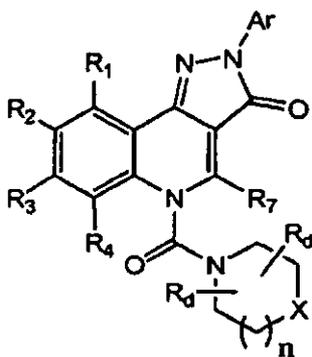


(Ia),

10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

4. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R₅ y R₆ juntos, con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo.

5. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula Ib:



(Ib),

15 o una de sales farmacéuticamente aceptable,

en la que

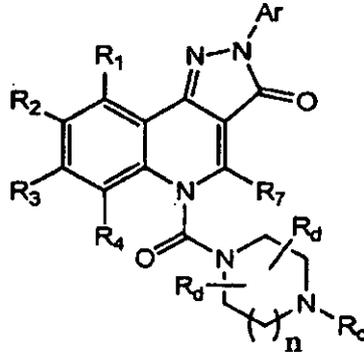
X es N(R_c), O (oxígeno), C(R_d)₂, o S(O)_z;

z es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2;

20 cada R_d se selecciona independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, oxo, hidroxilo, -C(O)NR_aR_b, -NR_aR_b, hidroxialquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 5 flúores, y alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 5 flúores; y

n es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2, con la condición de que cuando n = 0, X es C(R_d)₂.

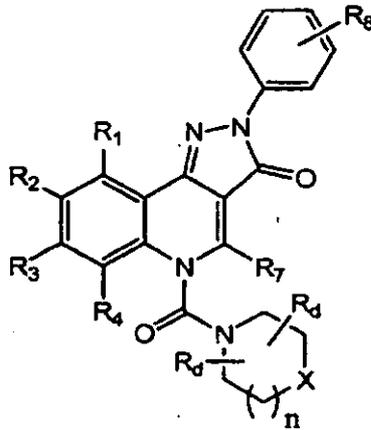
6. El compuesto de la reivindicación 5 que tiene la fórmula Ic:



(Ic),

o una sales farmacéuticamente aceptable.

5 7. El compuesto de la reivindicación 3 que tiene la fórmula Id



(Id),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable,

en la que

10 n es un número entero seleccionado entre 0, 1 o 2; con la condición de que cuando n = 0, x es CCR_d₂ y X es N(R_c), O (oxígeno), C(R_d)₂ o S(O)_z.

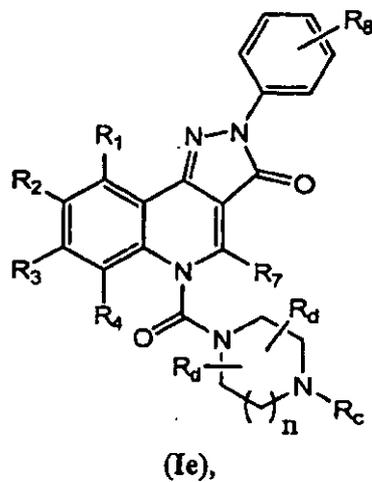
8. El compuesto de la reivindicación 7 en el que

R₂ es metilo, trifluorometilo, flúor o OMe,

9. El compuesto de la reivindicación 7 en el que

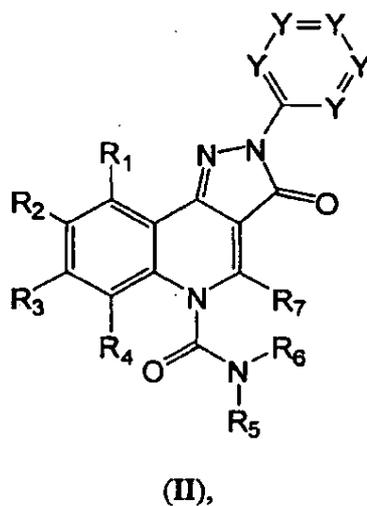
15 R₃ es metilo, flúor o OMe,

10. El compuesto de la reivindicación 7 que tiene la fórmula le:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

11. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula II



5

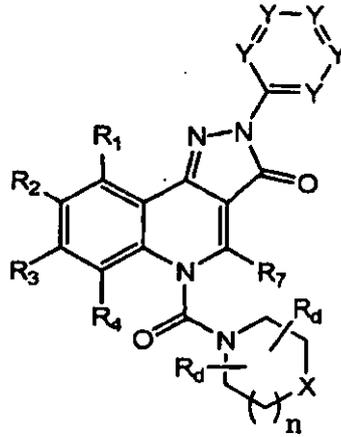
o una de sus sales farmacéuticamente aceptable,

en la que:

cada Y es independientemente N o C(R₈), preferiblemente R₅ y R₆ juntos, con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o

10

varios R_d.
12. El compuesto de la reivindicación 11 que tiene la fórmula IIb:



(IIb),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable,

en la que

5 n es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2; con la condición de que cuando $n = 0$, X es CCR_d y X es $N(R_c)$, O (oxígeno), $C(R_d)_2$ o $S(O)_2$.

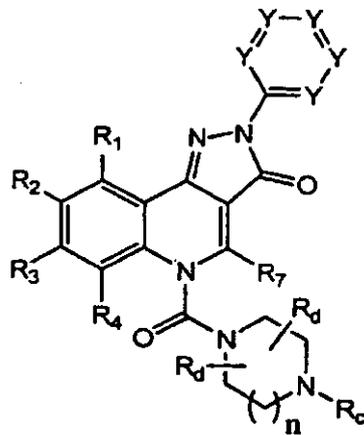
13. El compuesto de la reivindicación 11 en el que:

R_2 es metilo, trifluorometilo, flúor o OMe

14. El compuesto de la reivindicación 11 en el que:

R_3 es metilo, flúor o OMe

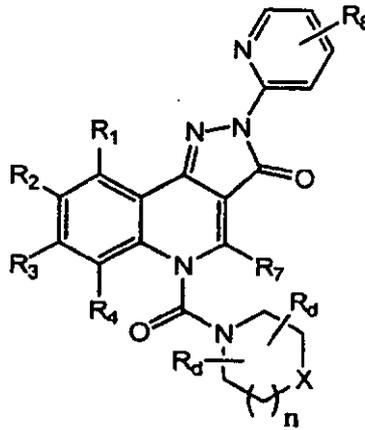
10 15. El compuesto de la reivindicación 11 que tiene la fórmula IIc:



(IIc),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

16. El compuesto de la reivindicación 11 que tiene la fórmula II d:



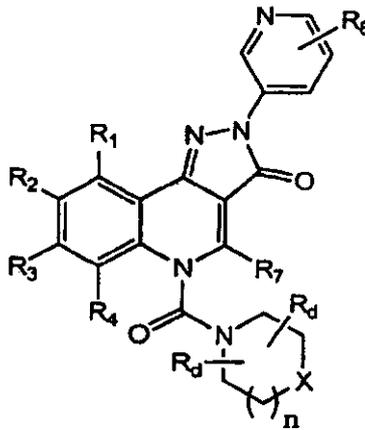
(IIc),

o una

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la que

n es un número entero seleccionado entre 0,1 y 2; con la condición que cuando n = 0, X es C(Rd)₂ y X es N(Rc), O (oxígeno), C(Rd)₂ o S(O)₂.

5 17. El compuesto de la reivindicación 11 que tiene la fórmula IIc:



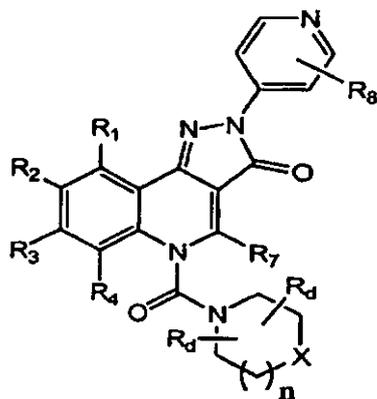
(IIc),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable,

en la que

10 n es un número entero seleccionado entre 0,1 y 2; con la condición de que cuando n = 0, X es C(Rd)₂ X y X es N(Rc), O (oxígeno), C(Rd)₂ o S(O)₂.

18. El compuesto de la reivindicación 11 que tiene la fórmula IIc:



(II f),

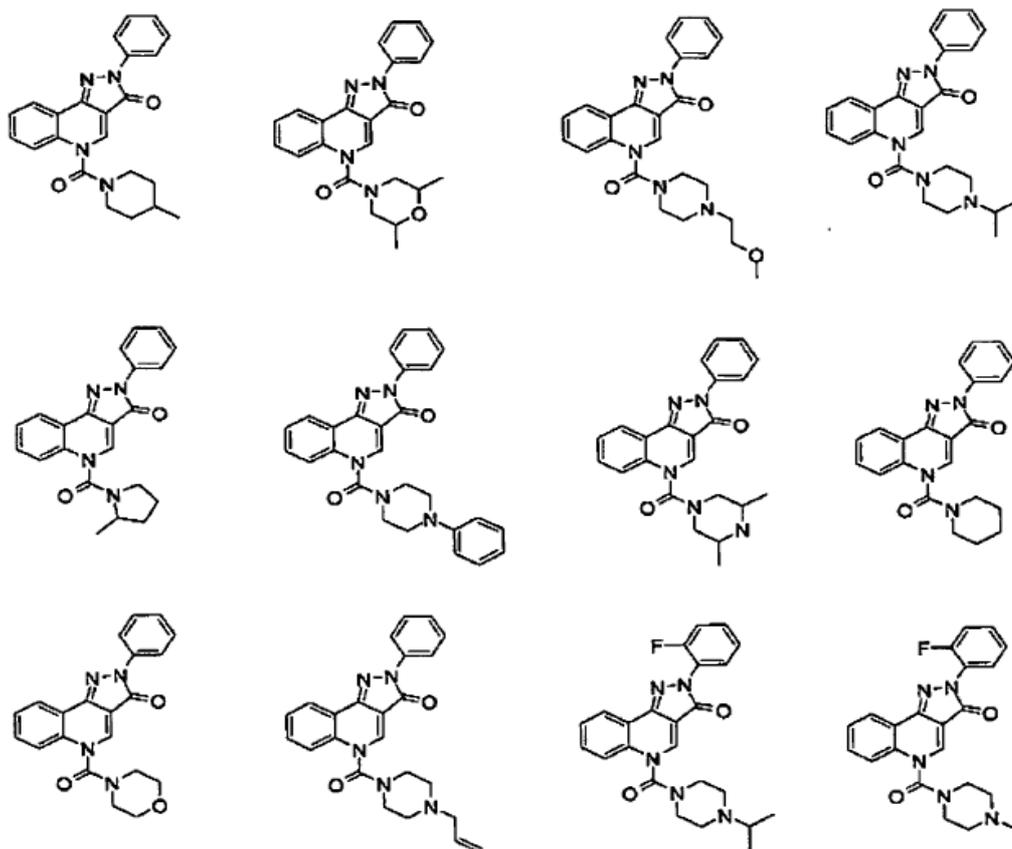
o una de sus sales farmacéuticamente aceptable:

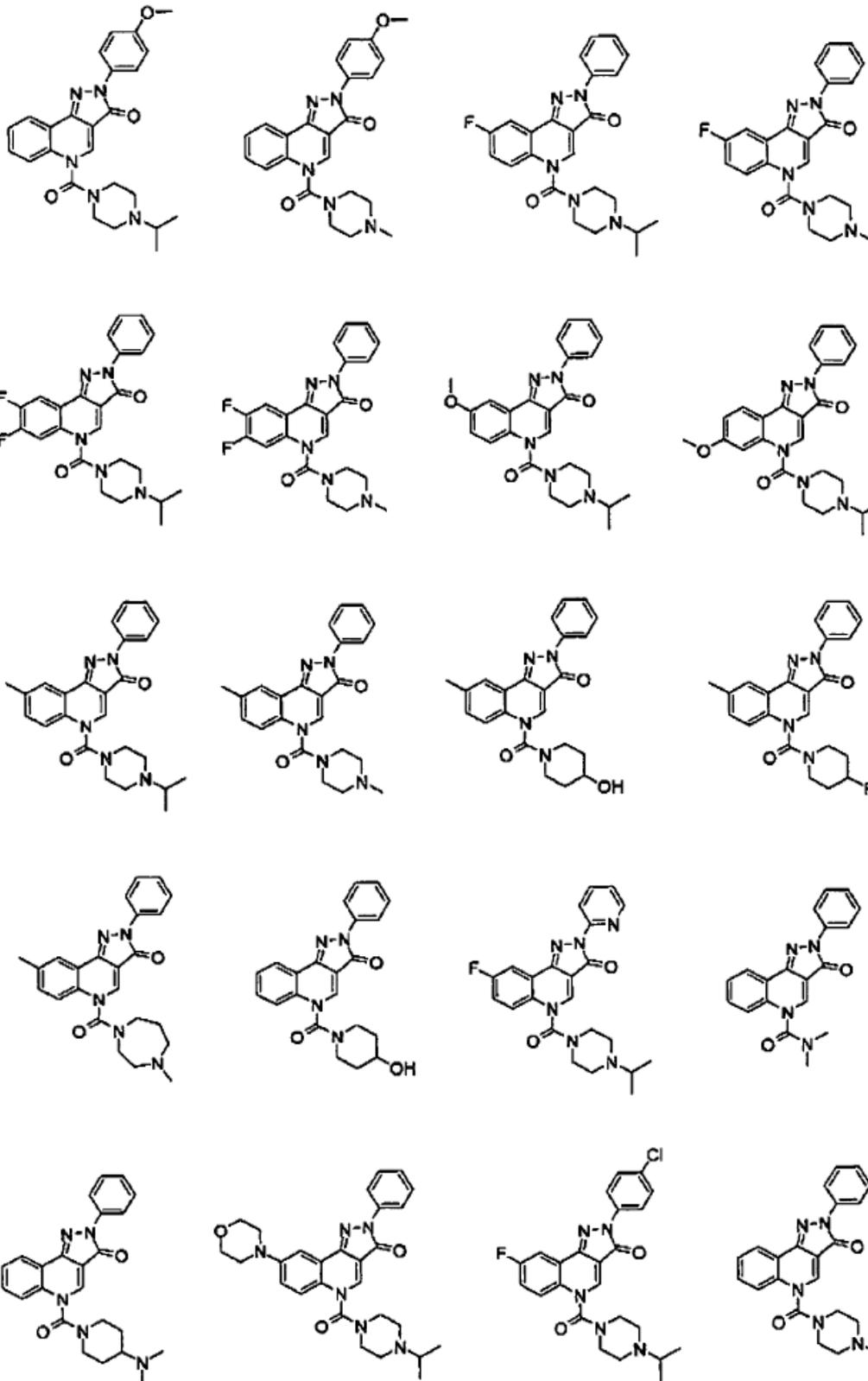
en la que

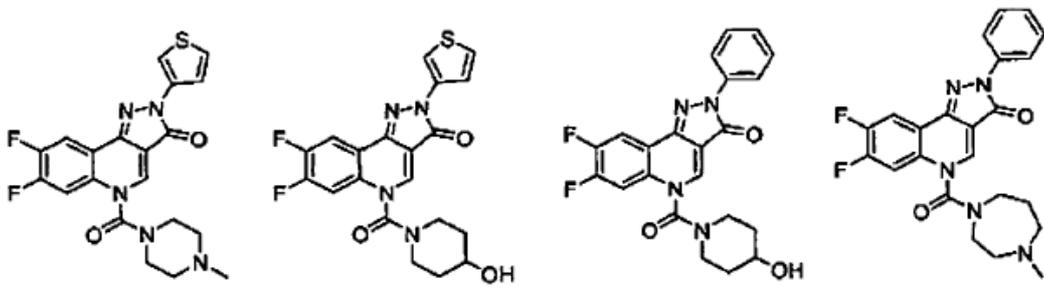
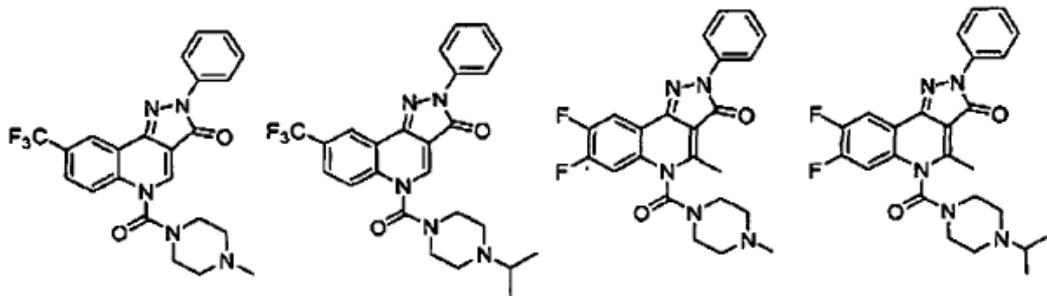
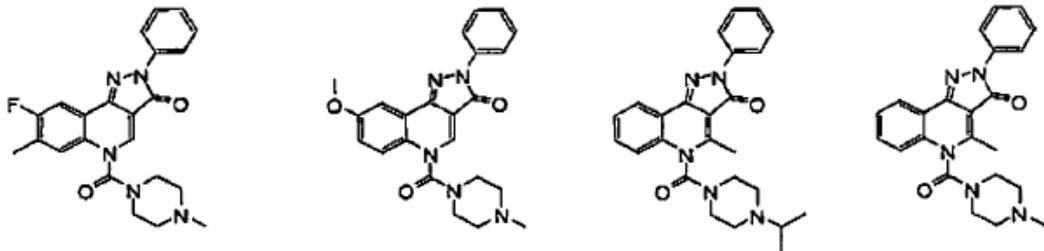
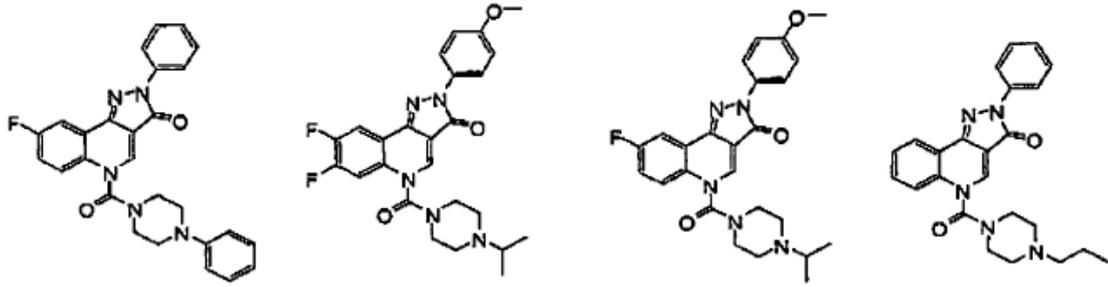
n es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2; con la condición de que cuando n = 0, X es C(R_d)₂ y

5 X es N(R_c), O (oxígeno), C(R_d)₂ o S(O)₂.

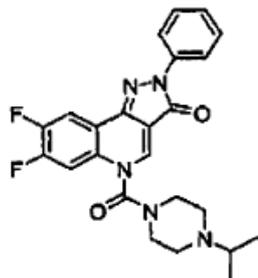
19. El compuesto de la reivindicación 1 que se selecciona entre el grupo constituido por:







y



o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

20. Una composición farmacéutica que comprende:
- (a) un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, y
 - (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 21. El compuesto de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de la disfunción cognitiva en un animal por modulación de uno o varios subtipos de GABA_A en el animal, siendo preferiblemente el subtipo de GABA_A GABA_A α5; y, preferiblemente, la modulación es negativa o positiva.
22. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para modulación de uno o varios subtipos de GABA_A en un animal, siendo preferiblemente el subtipo de GABA_A GABA_A α5; y, preferiblemente, la modulación es negativa o positiva.
- 10 23. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para tratamiento de trastornos psiquiátricos en un animal, siendo preferiblemente el trastorno psiquiátrico un trastorno de ansiedad, trastorno del sueño, depresión o esquizofrenia.
24. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para tratamiento de trastornos que son mejorables por modulación de subunidades de GABA_A α5 que no sean αS en un animal, siendo preferiblemente la modulación positiva o negativa.
- 15 25. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para aumentar la función cognitiva en un animal en condiciones en las que se incrementa la memoria.
26. El uso de la reivindicación 25 siendo el animal un animal sano.
27. El uso de la reivindicación 25, en el que la memoria es memoria a largo plazo o memoria a corto plazo.
- 20 28. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para aumentar la función cognitiva en un animal, en el que el subtipo GABA_A α5 del animal se modula negativamente.
29. El uso de la reivindicación 28, en el que el animal es un animal sano.
30. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una disfunción cognitiva en un animal, siendo la disfunción cognitiva preferiblemente la enfermedad de Alzheimer, demencia u otra enfermedad neurodegenerativa.
- 25 31. El uso de la reivindicación 30, en el que uno o varios subtipos de GABA_A en el animal se modulan negativamente, preferiblemente el animal es un mamífero y preferiblemente el subtipo GABA_A es GABA_A α5.
32. El uso de la reivindicación 30, en el que el animal es un animal viejo.