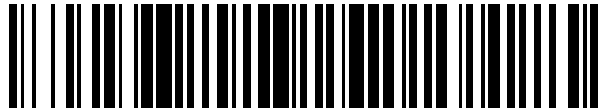


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 460 019**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2010 E 10711065 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014 EP 2414363**

54 Título: **Derivados de 1-heterociclil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona y su uso como moduladores de PDE9A**

30 Prioridad:

31.03.2009 WO PCT/VE2009/000574

01.04.2009 WO PCT/EP2009/053907

30.09.2009 EP 09171906

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

13.05.2014

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)**

**Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**GIOVANNINI, RICCARDO;
DORNER-CIOSSEK, CORNELIA;
EICKMEIER, CHRISTIAN;
FIEGEN, DENNIS;
FOX, THOMAS;
FUCHS, KLAUS;
HEINE, NIKLAS;
ROSENBROCK, HOLGER y
SCHAENZLE, GERHARD**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

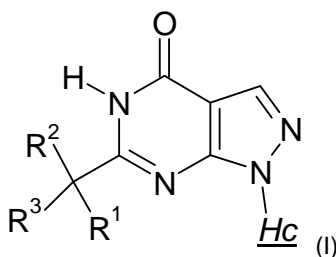
ES 2 460 019 T3

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 de 1-heterocicilil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona y su uso como moduladores de PDE9A

La invención se refiere a nuevas pirazolopirimidinonas 1,6-disustituidas de fórmula (I),



- 5 en que Hc es un grupo tetrahidropiraniilo y R^1 es el grupo V-W*, en que V y W, independientemente uno de otro, puede ser un grupo arilo o un grupo heteroarilo, que, independientemente uno de otro, puede estar opcionalmente sustituido.

De acuerdo con un aspecto de la invención, los nuevos compuestos son para uso como medicamentos o para la fabricación de medicamentos, en particular medicamentos para el tratamiento de estados concernientes a déficits en la percepción, concentración, aprendizaje o memoria, al igual que los asociados con ellos. Estados de este tipo pueden estar asociados, por ejemplo, con la enfermedad de Alzheimer. Los nuevos compuestos son también, por ejemplo, para la fabricación de medicamentos y/o para uso en el tratamiento de, p. ej., la enfermedad de Alzheimer, en particular para la discapacidad cognitiva asociada con la enfermedad de Alzheimer. Los compuestos de la invención son inhibidores de PDE 9.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCÓN

La inhibición de la fosfodiesterasa 9A (PDE9A) es uno de los conceptos actuales para encontrar nuevas rutas de acceso para el tratamiento de los deterioros cognitivos debidos a trastornos del SNC, tal como la enfermedad de Alzheimer o debidos a cualquier otro proceso neurodegenerativo del cerebro. Con la presente invención se presentan nuevos compuestos que siguen este concepto.

20 La fosfodiesterasa 9A es un miembro de la amplia familia de fosfodiesterasas. Estas enzimas modulan las concentraciones de los nucleótidos cíclicos 5'-3'-adenosina monofosfato cíclica (AMPC) y 5'-3'-guanosina monofosfato cíclica (GMPc). Estos nucleótidos cíclicos (AMPC y GMPc) son segundos mensajeros importantes y, por lo tanto, desempeñan un papel central en las cascadas de transducción de señales celulares. Cada uno de ellos reactiva, entre otros, pero no exclusivamente, las proteína quinasa. La proteína quinasa activada por AMPC se denomina proteína quinasa A (PKA), y la proteína quinasa activada por GMPc se denomina proteína quinasa G (PKG). Las PKA y PKG activadas son capaces, a su vez, de fosforilar una serie de proteínas efectoras celulares (p. ej., canales de iones, receptores acoplados a la proteína G, proteínas estructurales, factores de transcripción). Es posible de este modo que los segundos mensajeros AMPC y GMPc controlen una amplia diversidad de procesos fisiológicos en una amplia variedad de órganos. Sin embargo, los nucleótidos cíclicos son también capaces de actuar directamente sobre las moléculas efectoras. Por lo tanto, se sabe, por ejemplo, que GMPc es capaz de actuar directamente sobre los canales de iones y, en consecuencia, es capaz de influir en la concentración de iones celulares (revisión en: Wei *et al.*, *Prog. Neurobiol.*, **1998**, 56, 37-64). Las fosfodiesterasas (PDE) son un mecanismo de control para la actividad de AMPC y GMPc y, de este modo, controlar a su vez los correspondientes procesos fisiológicos. Las PDEs hidrolizan los monofosfatos cíclicos para dar los monofosfatos inactivos AMP y GMP. Actualmente, se han definido 11 familias de PDE en base a la homología de secuencia de los correspondientes genes. Los genes PDE individuales dentro de una familia se diferencian con letras (p. ej., PDE1A y PDE1B). Si ocurren también diferentes variantes de corte y empalme dentro de un gen, esto se indica entonces con una numeración adicional después de las letras (p. ej., PDE1A1).

40 La PDE9A humana fue clonada y secuenciada en 1998. La identidad de aminoácidos con otras PDE no excede del 34% (PDE8A) y nunca es menor del 28% (PDE5A). Con una constante de Michaelis-Menten (Km) de 170 nanomolar (nM), la PDE9A posee gran afinidad hacia GMPc. Además, la PDE9A es selectiva para GMPc (Km para AMPC=230 micromolar (μM)). La PDE9A no tiene ningún dominio de unión a GMPc, lo que da a entender que la actividad enzimática no está regulada por GMPc. Se demostró en un análisis de transferencia Western que la PDE9A está expresada en los seres humanos, entre otros, en los testículos, cerebro, intestino delgado, músculo esquelético, corazón, pulmón, timo y bazo. La expresión más alta se encontró en el cerebro, intestino delgado, riñón, próstata, colon y bazo (Fisher *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1998**, 273 (25), 15559-15564; Wang *et al.*, *Gene*, **2003**, 314, 15-27). El gen para la PDE9A humana se localiza en el cromosoma 21q22,3 y comprende 21 exones. Se han identificado 4

variantes alternativas de corte y empalme de la PDE9A (Guipponi *et al.*, *Hum. Genet.*, **1998**, *103*, 386-392). Los inhibidores de PDE clásicos no inhiben la PDE9A humana. Por lo tanto, IBMX, dipiridamol, SKF94120, rolipram y vinpocetina no muestran inhibición sobre la enzima aislada en concentraciones de hasta 100 micromolar (μM). Se ha demostrado un valor de CI_{50} de 35 micromolar (μM) para zaprinast (Fisher *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1998**, *273* (25), 15559-15564).

La PDE9A murina fue clonada y secuenciada en 1998 por Soderling *et al.* (*J. Biol. Chem.*, **1998**, *273* (19), 15553-15558). Tiene, al igual que la forma humana, gran afinidad hacia GMPc con un K_m de 70 nanomolar (nM). Se encontró una expresión particularmente alta en el riñón, cerebro, pulmón e hígado del ratón. La PDE9A murina tampoco es inhibida por IBMX en concentraciones inferiores a 200 micromolar; el valor de CI_{50} de zaprinast es 29 micromolar (Soderling *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1998**, *273* (19), 15553-15558). Se ha encontrado que la PDE9A está fuertemente expresada en algunas regiones del cerebro de la rata. Éstas incluyen el bulbo olfatorio, el hipocampo, la corteza, los ganglios basales y el cerebro anterior basal (Andreeva *et al.*, *J. Neurosci.*, **2001**, *21* (22), 9068-9076). El hipocampo, la corteza y el cerebro anterior basal en particular desempeñan un importante papel en los procesos de aprendizaje y de memoria. Como ya se ha mencionado antes, la PDE9A se distingue por tener una afinidad particularmente alta hacia GMPc. La PDE9A es por lo tanto activa, incluso a bajas concentraciones fisiológicas, en contraste con la PDE2A ($\text{K}_m = 10$ micromolar (μM); Martins *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1982**, *257*, 1973-1979), la PDE5A ($\text{K}_m=4$ micromolar (μM); Francis *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1980**, *255*, 620-626), la PDE6A ($\text{K}_m=17$ micromolar; Gillespie y Beavo, *J. Biol. Chem.*, **1988**, *263* (17), 8133-8141) y la PDE11A ($\text{K}_m=0,52$ micromolar; Fawcett *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2000**, *97* (7), 3702-3707). En contraste con la PDE2A (Murashima *et al.*, *Biochemistry*, **1990**, *29*, 5285-5292), la actividad catalítica de la PDE9A no es incrementada por GMPc, ya que no tiene dominio GAF (dominio de unión a GMPc mediante el cual se aumenta alostéricamente la actividad de la PDE) (Beavo *et al.*, *Current Opinion in Cell Biology*, **2000**, *12*, 174-179). Los inhibidores de la PDE9A pueden, por consiguiente, conducir a un aumento de la concentración basal de GMPc.

Este perfil hará evidente que la PDE9A interviene en procesos fisiológicos específicos de una manera única y característica, que distingue el papel de la PDE9A de forma característica de cualquiera de los otros miembros de la familia de PDE.

El documento WO04099210 describe pirazolopirimidinonas sustituidas con arilmetilo en 6, que son inhibidoras de la PDE9. Los compuestos no tienen un resto heterocíclico no aromático en la posición 1 de la pirazolopirimidina.

El documento WO04096811 describe bicíclicos heterocíclicos como inhibidores de la PDE9 para el tratamiento de la diabetes, incluyendo la diabetes tipo 1 y tipo 2, la hiperglucemia, dislipidemia, deterioro de la tolerancia a la glucosa, síndrome metabólico, y/o enfermedad cardiovascular.

Otra técnica anterior está dirigida a derivados de nucleósidos químicamente similares. Como ejemplos hace referencia al documento WO02057425, que describe derivados nucleósidos, que son inhibidores de la ARN polimerasa viral dependiente del ARN, o al documento WO01060315, que describe derivados de nucleósidos para el tratamiento de la infección de hepatitis C, o al documento EP679657, que describe compuestos que sirven como análogos ribonucleósidos, o al documento US2002058635, que describe compuestos L-nucleósidos de purina, en los que tanto los anillos de purina como el azúcar están modificados, o funcionalizados, o ambas cosas. Así, el azúcar, por ejemplo, debe presentar al menos un grupo OH esterificado.

El documento WO06084281 describe inhibidores de la enzima de activación E1 que tienen un resto de sulfonamida. El documento WO05051944 describe nucleósidos que contienen oxetano, para el tratamiento de trastornos relacionados con análogos de nucleósidos tales como los trastornos que implican proliferación celular e infección.

El documento WO9840384 describe pirazolopirimidinonas que son inhibidoras de PDE1, 2 y 5, y se pueden emplear para el tratamiento de trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares, y trastornos del aparato urogenital.

Los documentos CH396 924, CH396 925, CH396 926, CH396 927, DE1147234, DE1149013 describen pirazolopirimidinonas que tienen un efecto dilatador de las coronarias y que se pueden emplear para el tratamiento de trastornos del flujo sanguíneo del miocardio.

El documento US3732225 describe pirazolopirimidinonas que tienen un efecto antiinflamatorio y reductor de la glucosa sanguínea.

El documento DE2408906 describe estirilpirazolopirimidinonas que se pueden emplear como agentes antimicrobianos y antiinflamatorios para el tratamiento, por ejemplo, del edema.

OBJETIVO DE LA INVENCION

Cambios en el patrón de sustitución de pirazolopirimidinonas dan como resultado cambios interesantes con respecto a la actividad biológica, respectivamente cambios en la afinidad hacia diferentes enzimas diana.

Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos tal como se describen en esta memoria, en particular en las reivindicaciones, que modulen eficazmente la PDE9A con el fin de desarrollar un medicamento, en particular para enfermedades cuyo tratamiento es accesible mediante la modulación de la PDE9A.

5 Es otro objetivo de la presente invención proporcionar compuestos que sean útiles para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del SNC.

Otro objetivo aún de la presente invención es proporcionar compuestos que muestren un perfil de seguridad favorable.

10 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que tengan un perfil de selectividad favorable a favor de la inhibición de PDE9A sobre otros miembros de la familia PDE y otras dianas farmacológicas y por ello puedan proporcionar alguna ventaja terapéutica.

Incluso otro objetivo es proporcionar un medicamento de este tipo que pueda servir no sólo para el tratamiento sino también para la prevención o modificación de la enfermedad o estado correspondiente.

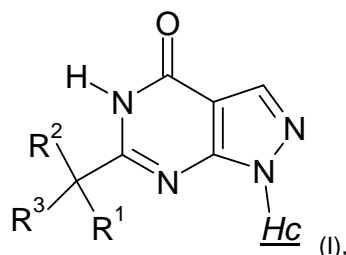
15 La presente invención proporciona, además, una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se describe en esta memoria, en particular en las reivindicaciones, y un soporte farmacéuticamente aceptable.

20 La presente invención describe, además, un método para el tratamiento de cualquiera de los estados según se describen en esta memoria en un mamífero que necesite un tratamiento de este tipo, preferiblemente un ser humano, que comprende administrar al mamífero una cantidad, terapéuticamente eficaz, de un tal como se describe en esta memoria, en particular en las reivindicaciones.

La presente invención proporciona, además, un compuesto según se describe en esta memoria, en particular en las reivindicaciones, para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal con terapia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA PRESENTE INVENCÓN

25 Los compuestos de la presente invención se caracterizan por la fórmula general (I):



con las siguientes definiciones (los sustituyentes se pueden imprimir en negrillas para una mejor lectura):

El sustituyente **Hc** se define por las definiciones siguientes **Hcⁱ**, en que el índice i describe el orden de preferencia, aumentando desde **Hc¹** a más preferiblemente (es decir, **Hc²**), etcétera:

30 **Hc¹**:

Hc es tetrahidropiranyl-,

en que uno o más átomos de carbono del anillo de los mismos puede estar opcionalmente sustituido con uno o - en caso apropiado - con uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionado del grupo de flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquil C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O- y hasta un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido con oxo.

35

Hc²:

Hc es 4-tetrahidropiranyl-,

en que uno o más átomos de carbono del anillo de los mismos puede estar opcionalmente sustituido con uno o - en caso apropiado - con uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionado del grupo de flúor, NC-, F₃C-,

HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquil C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O- y hasta un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido con oxo.

Hc³:

Hc es 4-tetrahidropiraniolo no sustituido.

- 5 Resultará evidente que siempre que **Hc** sea tetrahidropiraniolo – no sustituido o no, estará unido al entramado (realmente al nitrógeno nº 1, véase la definición “entramado” (=N1)) por uno de los átomos de carbono del anillo de dicho tetrahidropiraniolo.

- 10 El sustituyente **R**¹ se define por las siguientes definiciones **R**^{1,j}, respectivamente **R**^{1,j}, en que el índice j describe el orden de preferencia, aumentando desde **R**^{1,1} a definiciones más preferidas tales como **R**^{1,2}, etcétera:

R^{1,1}:

siendo **R**¹ el grupo



en la que

- 15 **W** es fenilo o heteroarilo;

V es fenilo o heteroarilo;

V está preferiblemente unido en la posición 2 de **W**, en que la posición 1 de **W** es el punto de unión de **W** al grupo CR²R³ en la fórmula (I);

-- es el punto de unión mediante el cual **W** está unido al grupo CR²R³ en la fórmula (I);

- 20 en donde **W** y **V**, independientemente uno de otro, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, bromo, alquil C₁₋₆-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil C₃₋₇- (de él, preferiblemente heterocicloalquil C₃₋₅-), H-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-O-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-O-alquil C₁₋₆-, fenil-O-alquil C₁₋₆-, bencil-O-alquil C₁₋₆-, H-O-, alquil C₁₋₆-O-, cicloalquil C₃₋₇-O-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-O-, fenil-O-, bencil-O-, N-morfolinilo, y NC-, preferiblemente con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo, alquil C₁₋₆-, F₃C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil C₃₋₇- (de él, preferiblemente heterocicloalquil C₃₋₅-), alquil C₁₋₆-O-, cicloalquil C₃₋₆-O-, cicloalquil C₃₋₆-CH₂-O-, aril-CH₂-O- y NC-.

25 **R**^{1,2}:

siendo **R**¹ el grupo



30

en la que

W es fenilo o un heteroarilo, estando el heteroarilo seleccionado del grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo y piridazinilo,

- 35 **V** es fenilo o un heteroarilo, estando el heteroarilo seleccionado del grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo y piridazinilo,

V está preferiblemente unido en la posición 2 de **W**, en que la posición 1 de **W** es el punto de unión de **W** al grupo CR²R³ en la fórmula (I);

-- es el punto de unión mediante el cual **W** está unido al grupo CR²R³ en la fórmula (I),

5 en donde **W** y **V**, independientemente uno de otro, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, bromo, alquil C₁₋₆-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil C₃₋₇- (de él, preferiblemente heterocicloalquil C₃₋₅-), H-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-O-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-O-alquil C₁₋₆-, fenil-O-alquil C₁₋₆-, bencil-O-alquil C₁₋₆-, H-O-, alquil C₁₋₆O-, cicloalquil C₃₋₇O-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-O-, fenil-O-, bencil-O-, N-morfolinilo, y NC-, preferiblemente con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo, alquil C₁₋₆-, F₃C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil C₃₋₇- (de él, preferiblemente heterocicloalquil C₃₋₅-), alquil C₁₋₆O-, cicloalquil C₃₋₆-O-, cicloalquil C₃₋₆-CH₂-O-, aril-CH₂-O- y NC-.

R^{1.3}:

10 siendo **R**¹ el grupo



en la que

W es fenilo o un heteroarilo, estando el heteroarilo seleccionado del grupo de piridilo, pirimidilo y piridazinilo,

15 **V** es fenilo o heteroarilo, estando el heteroarilo seleccionado del grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo y piridazinilo,

V está preferiblemente unido en la posición 2 de **W**, en que la posición 1 de **W** es el punto de unión de **W** al grupo CR²R³ en la fórmula (I);

-- es el punto de unión mediante el cual **W** está unido al grupo CR²R³ en la fórmula (I),

20 en donde **W** y **V**, independientemente uno de otro, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, bromo, alquil C₁₋₆-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil C₃₋₇- (de él, preferiblemente heterocicloalquil C₃₋₅-), H-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-O-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-O-alquil C₁₋₆-, fenil-O-alquil C₁₋₆-, bencil-O-alquil C₁₋₆-, H-O-, alquil C₁₋₆O-, cicloalquil C₃₋₇O-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-O-, fenil-O-, bencil-O-, N-morfolinilo, y NC-, preferiblemente con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo, alquil C₁₋₆-, F₃C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil C₃₋₇- (de él, preferiblemente heterocicloalquil C₃₋₅-), alquil C₁₋₆O-, cicloalquil C₃₋₆-O-, cicloalquil C₃₋₆-CH₂-O-, aril-CH₂-O- y NC-.

R^{1.4}:

siendo **R**¹ el grupo



30 en la que

W es fenilo o piridinilo,

V es fenilo o heteroarilo, estando el heteroarilo seleccionado del grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo y piridazinilo,

35 **V** está preferiblemente unido en la posición 2 de **W**, en que la posición 1 de **W** es el punto de unión de **W** al grupo CR²R³ en la fórmula (I);

-- es el punto de unión mediante el cual **W** está unido al grupo CR⁴R⁵ en la fórmula (I)

40 en donde **W** y **V**, independientemente uno de otro, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, bromo, alquil C₁₋₆-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil C₃₋₇- (de él, preferiblemente heterocicloalquil C₃₋₅-), H-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-O-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-O-alquil C₁₋₆-, fenil-O-alquil C₁₋₆-, bencil-O-alquil C₁₋₆-, H-O-, alquil C₁₋₆O-, cicloalquil C₃₋₇O-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-O-, fenil-O-, bencil-O-, N-morfolinilo, y NC-, preferiblemente con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo, alquil C₁₋₆-, F₃C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-,

heterocicloalquil C₃₋₇- (de él, preferiblemente heterocicloalquil C₃₋₅-), alquil C₁₋₆O-, cicloalquil C₃₋₆O-, cicloalquil C₃₋₆-CH₂-O-, aril-CH₂-O- y NC-,

5 en donde, más preferiblemente, **W** y **V**, independientemente uno de otro, opcionalmente puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, H₃C-, F₃C-, CH₃O-, N-morfolinilo, y NC-, más preferiblemente seleccionados del grupo de flúor, H₃C-, F₃C-, CH₃O- y NC-;

R^{1.5}:

siendo **R**¹ el grupo



en la que

10 **W** es fenilo o piridilo,

V es fenilo o heteroarilo, estando el heteroarilo seleccionado del grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo y piridazinilo,

V está preferiblemente unido en la posición 2 de **W**, en que la posición 1 de **W** es el punto de unión de **W** al grupo CR²R³ en la fórmula (I);

15 -- es el punto de unión mediante el cual **W** está unido al grupo CR²R³ en la fórmula (I);

en donde **W** puede estar sustituido, opcionalmente, con uno o más sustituyentes, seleccionados del grupo de flúor, cloro, bromo, H₃C-, F₃C-, CH₃O- y NC-, preferiblemente seleccionados del grupo de flúor, cloro y F₃C-;

y en donde **V** puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, seleccionados del grupo de flúor, cloro, H₃C-, terc.butil-, F₃C-, CH₃O-, ciclobutiloxi-, N-morfolinilo, bencil-O- y NC-.

20 **R**^{1.6}:

siendo **R**¹ el grupo



en la que

W es fenilo, en que **W** está sustituido, opcionalmente, con flúor, cloro o F₃C-;

25 **V** es heteroarilo, seleccionado del grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo y piridazinilo, en que

V está opcionalmente sustituido con 1 a 4, preferiblemente 1 ó 2, más preferiblemente 1 sustituyente, seleccionado, independientemente uno de otro, del grupo de flúor, cloro, H₃C-, terc.-butil-, F₃C-, CH₃O-, ciclobutiloxi-, N-morfolinilo, bencil-O- y NC-,

30 **V** está unido en la posición 2 de **W**, en que la posición 1 de **W** es el punto de unión de **W** al grupo CR²R³ en la fórmula (I);

-- es el punto de unión mediante el cual **W** está unido al grupo CR²R³ en la fórmula (I),

Para cada definición de **R**¹ (**R**^{1.1}, **R**^{1.2}, **R**^{1.3}, **R**^{1.4}, **R**^{1.5}, **R**^{1.6}):

- siempre que **V** pueda ser oxadiazolilo, el isómero preferido es 1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
- 35 • siempre que **V** pueda ser triazolilo, el isómero preferido es 1,2,4-triazol-1-ilo;
- siempre que **V** pueda ser pirazolilo, éste es, preferiblemente, pirazol-1-ilo o pirazol-4-ilo;

- siempre que **V** pueda ser furanilo, éste es, preferiblemente, furan-2-ilo;
 - siempre que **V** pueda ser piridilo, éste puede ser, preferiblemente, 2-, 3- ó 4-piridilo, más preferiblemente piridin-2-ilo;
 - siempre que **V** pueda ser pirimidinilo, éste puede ser, preferiblemente, 5- pirimidinilo;
- 5
- siempre que **V** pueda ser piridazinilo, éste puede ser, preferiblemente, 3- ó 4-piridazinilo.

R²:

R² se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente **R²**H.

R³:

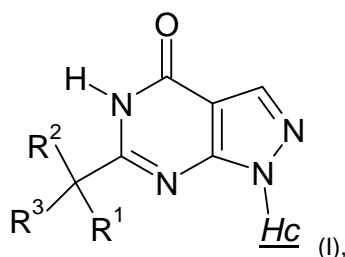
R³ se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente **R³**H.

10 Son objeto de la presente invención, también, potenciales isoformas, tautómeros, estereoisómeros, solvatos, hidratos y/o las sales por adición de cualquier compuesto de acuerdo con la invención, particularmente sus sales fisiológicamente aceptables con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, o las combinaciones de los mismos.

15 Realizaciones genéricas (geniales) individuales de compuestos de acuerdo con la fórmula (I) se definen por el grupo de **Hcⁱ**, **R^{1,j}** y **R²** y **R³** según se describen antes. Así indicadas las definiciones anteriores, realizaciones de compuestos individuales preferidas de la invención se caracterizan por completo por el término (**Hcⁱ**, **R^{1,j}**) si **R²** y **R³** son según se definen antes y si para cada i y j se da una cifra individual. Los índices varían independientemente uno de otro.

20 La siguiente tabla matriz (Tabla 1) muestra, de forma ejemplar y en orden de preferencia creciente desde la primera línea hasta la última línea, dichas realizaciones E-1 a E-24 de la invención que se consideran preferidas. Esto significa que la realización E-24, representada por las entradas de la última fila de la tabla 1, es la realización más preferida:

25 Tabla 1: Realizaciones geniales preferidas E-1 a E-24 de la invención:
Compuestos de la presente invención se caracterizan por la fórmula general (I):



en la que

	Hc	R¹	R²	R³
E-1	Hc¹	R^{1.1}	según se define ¹⁾	según se define ²⁾
E-2	Hc¹	R^{1.2}	según se define ¹⁾	según se define ²⁾
E-3	Hc¹	R^{1.3}	según se define ¹⁾	según se define ²⁾
E-4	Hc¹	R^{1.4}	según se define ¹⁾	según se define ²⁾
E-5	Hc¹	R^{1.5}	según se define ¹⁾	según se define ²⁾
E-6	Hc¹	R^{1.6}	según se define ¹⁾	según se define ²⁾
E-7	Hc¹	R^{1.5}	siendo H	siendo H
E-8	Hc¹	R^{1.6}	siendo H	siendo H

30

E-9	\underline{Hc}^2 :	$R^{1.1}$	según se define ¹⁾	según se define ²⁾
E-10	\underline{Hc}^2 :	$R^{1.2}$	según se define ¹⁾	según se define ²⁾
E-11	\underline{Hc}^2 :	$R^{1.3}$	según se define ¹⁾	según se define ²⁾
E-12	\underline{Hc}^2 :	$R^{1.4}$	según se define ¹⁾	según se define ²⁾
E-13	\underline{Hc}^2 :	$R^{1.5}$	según se define ¹⁾	según se define ²⁾
E-14	\underline{Hc}^2 :	$R^{1.6}$	según se define ¹⁾	según se define ²⁾
E-15	\underline{Hc}^2 :	$R^{1.5}$	siendo H	siendo H
E-16	\underline{Hc}^2 :	$R^{1.6}$	siendo H	siendo H

E-17	\underline{Hc}^3 :	$R^{1.1}$	según se define ¹⁾	según se define ²⁾
E-18	\underline{Hc}^3 :	$R^{1.2}$	según se define ¹⁾	según se define ²⁾
E-19	\underline{Hc}^3 :	$R^{1.3}$	según se define ¹⁾	según se define ²⁾
E-20	\underline{Hc}^3 :	$R^{1.4}$	según se define ¹⁾	según se define ²⁾
E-21	\underline{Hc}^3 :	$R^{1.5}$	según se define ¹⁾	según se define ²⁾
E-22	\underline{Hc}^3 :	$R^{1.6}$	según se define ¹⁾	según se define ²⁾
E-23	\underline{Hc}^3 :	$R^{1.5}$	siendo H	siendo H
E-24	\underline{Hc}^3 :	$R^{1.6}$	siendo H	siendo H

Notas a pie:

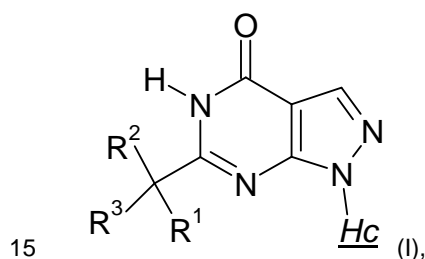
5 ¹⁾ la definición se refiere a: R^2 se selecciona del grupo de H-, flúor, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, alquil C_{1-3} , siendo preferiblemente R^2H .

²⁾ la definición se refiere a: R^3 se selecciona del grupo de H-, flúor, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, alquil C_{1-3} , siendo preferiblemente R^3H .

En todas estas realizaciones de la Tabla 1, se prefiere que R^2 y R^3 sean H.

10 En caso apropiado, la materia objeto de la invención se refiere también a las isoformas, tautómeros, estereoisómeros, solvatos, hidratos y las sales de cualquier compuesto, particularmente las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, o las combinaciones de los mismos.

Una realización de este tipo de acuerdo con la invención concierne a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I)



siendo

Hc tetrahidropiranil-, preferiblemente 4-tetrahidropiranilo,

20 en que uno o más átomos de carbono del anillo de los mismos puede estar opcionalmente sustituido con uno o - en caso apropiado - con dos sustituyentes, independientemente seleccionado del grupo de flúor, NC -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, alquil C_{1-6} -, alquil- $C_{1-6}-O$ - y hasta un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido con oxo;

siendo R^1 el grupo



en la que

W se selecciona del grupo de fenilo o heteroarilo;

5 **V** se selecciona del grupo de fenilo o heteroarilo;

V está preferiblemente unido en la posición 2 de **W**, en que la posición 1 de **W** es el punto de unión de **W** al grupo CR^2R^3 en la fórmula (I);

-- es el punto de unión mediante el cual **W** está unido al grupo CR^2R^3 en la fórmula (I);

10 en donde **W** y **V**, independientemente uno de otro, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, bromo, alquil C_{1-6} -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, heterocicloalquil C_{3-7} - (de él, preferiblemente heterocicloalquil C_{3-5} -), H-O-alquil C_{1-6} -, alquil C_{1-6} -O-alquil C_{1-6} -, cicloalquil C_{3-7} -O-alquil C_{1-6} -, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-3} -O-alquil C_{1-6} -, fenil-O-alquil C_{1-6} -, bencil-O-alquil C_{1-6} -, H-O-, alquil C_{1-6} O-, cicloalquil C_{3-7} -O-, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-3} -O-, fenil-O-, bencil-O-, N-morfolinilo, y NC-, preferiblemente
15 con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo, alquil C_{1-6} -, F_3C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, heterocicloalquil C_{3-7} - (de él, preferiblemente heterocicloalquil C_{3-5} -), alquil C_{1-6} -O-, cicloalquil C_{3-6} -O-, cicloalquil C_{3-6} -
 CH_2-O -, aril- CH_2-O - y NC-;

R^2 se selecciona del grupo de H-, flúor, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - y alquil C_{1-3} -, siendo preferiblemente R^2H ;

R^3 se selecciona del grupo de H-, flúor, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - y alquil C_{1-3} -, siendo preferiblemente R^3H ;

y sus sales, preferiblemente sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) , siendo

Hc tetrahidropiranyl-, preferiblemente 4-tetrahidropiranyl-,

en que uno o más átomos de carbono del anillo de los mismos puede estar opcionalmente sustituido con uno o - en caso apropiado - con uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo de flúor, NC-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, alquil C_{1-6} -, alquil- C_{1-6} -O- y hasta un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido con
25 oxo;

siendo R^1 el grupo



en la que

30 **W** se selecciona del grupo de fenilo o heteroarilo, seleccionándose el heteroarilo del grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo y piridazinilo,

V se selecciona del grupo de fenilo o heteroarilo, seleccionándose el heteroarilo del grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo y piridazinilo,

V está preferiblemente unido en la posición 2 de **W**, en que la posición 1 de **W** es el punto de unión de **W** al grupo CR^2R^3 en la fórmula (I);

35 en donde **W** y **V**, independientemente uno de otro, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, bromo, alquil C_{1-6} -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, heterocicloalquil C_{3-7} - (de él, preferiblemente heterocicloalquil C_{3-5} -), H-O-alquil C_{1-6} -, alquil C_{1-6} -O-alquil C_{1-6} -, cicloalquil C_{3-7} -O-alquil C_{1-6} -, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-3} -O-alquil C_{1-6} -, fenil-O-alquil C_{1-6} -, bencil-O-alquil C_{1-6} -, H-O-, alquil C_{1-6} O-, cicloalquil C_{3-7} -O-, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-3} -O-, fenil-O-, bencil-O-, N-morfolinilo, y NC-, preferiblemente
40 con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo, alquil C_{1-6} -, F_3C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -,

heterocicloalquil C₃₋₇- (de él, preferiblemente heterocicloalquil C₃₋₅-), alquil C₁₋₆-O-, cicloalquil C₃₋₆-O-, cicloalquil C₃₋₆-CH₂-O-, aril-CH₂-O- y NC-;

R² se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente **R²** H;

R³ se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente **R³** H;

5 y sus sales, preferiblemente sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) , siendo

Hc tetrahidropiranyl-,

10 en que uno o más átomos de carbono del anillo de los mismos puede estar opcionalmente sustituido con uno o - en caso apropiado - con uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo de flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquil C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O- y hasta un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido con oxo;

siendo **R¹** el grupo



en la que

15 **W** se selecciona del grupo de fenilo o heteroarilo, seleccionándose el heteroarilo del grupo de piridilo, pirimidilo y piridazinilo,

V se selecciona del grupo de fenilo o heteroarilo, seleccionándose el heteroarilo del grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo y piridazinilo,

20 **V** está preferiblemente unido en la posición 2 de **W**, en que la posición 1 de **W** es el punto de unión de **W** al grupo CR²R³ en la fórmula (I);

25 en donde **W** y **V**, independientemente uno de otro, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, bromo, alquil C₁₋₆-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil C₃₋₇- (de él, preferiblemente heterocicloalquil C₃₋₅-), H-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-O-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-O-alquil C₁₋₆-, fenil-O-alquil C₁₋₆-, bencil-O-alquil C₁₋₆-, H-O-, alquil C₁₋₆-O-, cicloalquil C₃₋₇-O-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-O-, fenil-O-, bencil-O-, N-morfolinilo, y NC-, preferiblemente con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo, alquil C₁₋₆-, F₃C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil C₃₋₇- (de él, preferiblemente heterocicloalquil C₃₋₅-), alquil C₁₋₆-O-, cicloalquil C₃₋₆-O-, cicloalquil C₃₋₆-CH₂-O-, aril-CH₂-O- y NC-;

R² se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente **R²** H;

30 **R³** se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente **R³** H;

y sus sales, preferiblemente sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) , siendo

Hc tetrahidropiranyl-,

35 en que uno o más átomos de carbono del anillo de los mismos puede estar opcionalmente sustituido con uno o - en caso apropiado - con uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo de flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquil C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O- y hasta un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido con oxo;

siendo **R¹** el grupo



en la que

W se selecciona del grupo de fenilo o piridinilo,

V se selecciona del grupo de fenilo o heteroarilo, seleccionándose el heteroarilo del grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo y piridazinilo,

- 5 **V** está preferiblemente unido en la posición 2 de **W**, en que la posición 1 de **W** es el punto de unión de **W** al grupo CR^2R^3 en la fórmula (I);

10 en donde **W** y **V**, independientemente uno de otro, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, bromo, alquil C_{1-6} -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, heterocicloalquil C_{3-7} - (de él, preferiblemente heterocicloalquil C_{3-5} -), H-O-alquil C_{1-6} -, alquil C_{1-6} -O-alquil C_{1-6} -, cicloalquil C_{3-7} -O-alquil C_{1-6} -, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-3} -O-alquil C_{1-6} -, fenil-O-alquil C_{1-6} -, bencil-O-alquil C_{1-6} -, H-O-, alquil C_{1-6} -O-, cicloalquil C_{3-7} -O-, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-3} -O-, fenil-O-, bencil-O-, N-morfolinilo, y NC-, preferiblemente con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo, alquil C_{1-6} -, F_3C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, heterocicloalquil C_{3-7} - (de él, preferiblemente heterocicloalquil C_{3-5} -), alquil C_{1-6} -O-, cicloalquil C_{3-6} -O-, cicloalquil C_{3-6} - CH_2 -O-, aril- CH_2 -O- y NC-;

- 15 en donde preferiblemente **W** y **V**, independientemente uno de otro, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, H_3C -, F_3C -, CH_2O -, N-morfolinilo y NC-, preferiblemente seleccionado del grupo de flúor, H_3C -, F_3C -, CH_2O - y NC-;

R^2 se selecciona del grupo de H-, flúor, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - y alquil C_{1-3} -, siendo preferiblemente R^2H ;

R^3 se selecciona del grupo de H-, flúor, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - y alquil C_{1-3} -, siendo preferiblemente R^3H ;

- 20 y sus sales, preferiblemente sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), siendo

Hc tetrahidropiranyl-,

25 en que uno o más átomos de carbono del anillo de los mismos puede estar opcionalmente sustituido con uno o - en caso apropiado - con uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo de flúor, NC-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, alquil C_{1-6} -, alquil- C_{1-6} -O- y hasta un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido con oxo;

siendo R^1 el grupo



en la que

- 30 **W** se selecciona del grupo de fenilo o piridinilo,

V se selecciona del grupo de fenilo o heteroarilo, seleccionándose el heteroarilo del grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo y piridazinilo,

V está preferiblemente unido en la posición 2 de **W**, en que la posición 1 de **W** es el punto de unión de **W** al grupo CR^2R^3 en la fórmula (I);

- 35 en donde **W** puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, bromo, H_3C -, F_3C -, CH_3-O - y NC-, preferiblemente seleccionado del grupo de flúor, cloro y F_3C -;

y en donde **V** puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, H_3C -, terc.-butilo, F_3C -, CH_3O -, ciclobutiloxi, N-morfolinilo, bencil-O- y NC-;

R^2 se selecciona del grupo de H-, flúor, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - y alquil C_{1-3} -, siendo preferiblemente R^2H ;

- 40 R^3 se selecciona del grupo de H-, flúor, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - y alquil C_{1-3} -, siendo preferiblemente R^3H ;

y sus sales, preferiblemente sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) , siendo

Hc tetrahidropiranyl-,

5 en que uno o más átomos de carbono del anillo de los mismos puede estar opcionalmente sustituido con uno o - en caso apropiado - con uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo de flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquil C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O- y hasta un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido con oxo;

siendo R¹ el grupo



10 en la que

W es fenilo, en que **W** está opcionalmente sustituido con flúor, cloro o F₃C-;

V es heteroarilo que se selecciona del grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo y piridazinilo, en que

15 **V** está opcionalmente sustituido con 1 a 4, preferiblemente 1 ó 2, más preferiblemente 1 sustituyente, seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo de flúor, cloro, H₃C-, terc.-butilo-, F₃C-, CH₃O-, ciclobutiloxi, N-morfolinilo, bencil-O- y NC-,

V está unido en la posición 2 de **W**, en que la posición 1 de **W** es el punto de unión de **W** al grupo CR²R³ en la fórmula (I);

R² se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente R² H;

20 R³ se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente R³ H;

y sus sales, preferiblemente sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) , siendo

Hc 4-tetrahidropiranyl-,

25 en que cada uno de los átomos de carbono del anillo de los mismos puede estar opcionalmente sustituido con uno o - en caso apropiado - con uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo de flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquil C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O- y hasta un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido con oxo,

siendo preferiblemente **Hc** 4-tetrahidropiranyl- no sustituido,

siendo R¹ el grupo



30

en la que

W se selecciona del grupo de fenilo o piridinilo,

V se selecciona del grupo de fenilo o heteroarilo, seleccionándose el heteroarilo del grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo y piridazinilo,

35 **V** está preferiblemente unido en la posición 2 de **W**, en que la posición 1 de **W** es el punto de unión de **W** al grupo CR²R³ en la fórmula (I);

5 en donde **W** y **V**, independientemente uno de otro, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, bromo, alquil C₁₋₆-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil C₃₋₇- (de él, preferiblemente heterocicloalquil C₃₋₅-), H-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-O-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-O-alquil C₁₋₆-, fenil-O-alquil C₁₋₆-, bencil-O-alquil C₁₋₆-, H-O-, alquil C₁₋₆O-, cicloalquil C₃₋₇-O-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-O-, fenil-O-, bencil-O-, N-morfolinilo, y NC-, preferiblemente con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo, alquil C₁₋₆-, F₃C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil C₃₋₇- (de él, preferiblemente heterocicloalquil C₃₋₅-), alquil C₁₋₆-O-, cicloalquil C₃₋₆-O-, cicloalquil C₃₋₆-CH₂-O-, aril-CH₂-O- y NC-;

10 en donde más preferiblemente **W** y **V**, independientemente uno de otro, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, H₃C-, F₃C-, CH₂O-, N-morfolinilo y NC-, preferiblemente seleccionado del grupo de flúor, H₃C-, F₃C-, CH₂O- y NC-;

R² se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente **R**² H;

R³ se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente **R**³ H;

y sus sales, preferiblemente sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) , siendo

Hc 4-tetrahidropiranyl-,

20 en que cada uno de los átomos de carbono del anillo de los mismos puede estar opcionalmente sustituido con uno o - en caso apropiado - con uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo de flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquil C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O- y hasta un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido con oxo;

siendo preferiblemente **Hc** 4-tetrahidropiranyl- no sustituido,

siendo **R**¹ el grupo



en la que

25 **W** se selecciona del grupo de fenilo o piridinilo,

V se selecciona del grupo de fenilo o heteroarilo, seleccionándose el heteroarilo del grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo y piridazinilo,

V está preferiblemente unido en la posición 2 de **W**, en que la posición 1 de **W** es el punto de unión de **W** al grupo CR²R³ en la fórmula (I);

30 en donde **W** puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, bromo, H₃C-, F₃C-, CH₃-O- y NC-, preferiblemente seleccionado del grupo de flúor, cloro y F₃C-;

y en donde **V** puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, H₃C-, terc.-butilo, F₃C-, CH₃O-, ciclobutiloxi, N-morfolinilo, bencil-O- y NC-;

R² se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente **R**² H;

35 **R**³ se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente **R**³ H;

y sus sales, preferiblemente sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) , siendo

Hc 4-tetrahidropiranyl-,

40 en que cada uno de los átomos de carbono del anillo de los mismos puede estar opcionalmente sustituido con uno o - en caso apropiado - con uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo de flúor, NC-, F₃C-,

HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquil C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O- y hasta un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido con oxo;

siendo preferiblemente **Hc** 4-tetrahidropiranyl- no sustituido,

siendo R¹ el grupo



en la que

W es fenilo, en que **W** está opcionalmente sustituido con flúor, cloro o F₃C-,

V es heteroarilo, seleccionado del grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo y piridazinilo, en que

- 10 **V** está opcionalmente sustituido con 1 a 4, preferiblemente 1 ó 2, más preferiblemente 1 sustituyente, seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo de flúor, cloro, H₃C-, terc.-butilo-, F₃C-, CH₃O-, ciclobutiloxi, N-morfolinilo, bencil-O- y NC-,

V está unido en la posición 2 de **W**, en que la posición 1 de **W** es el punto de unión de **W** al grupo CR²R³ en la fórmula (I);

- 15 **R**² se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente **R**²H;

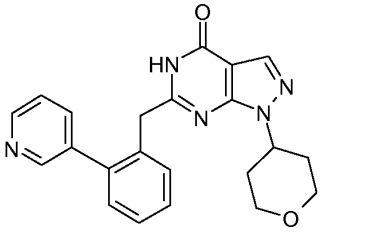
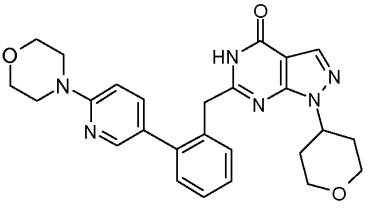
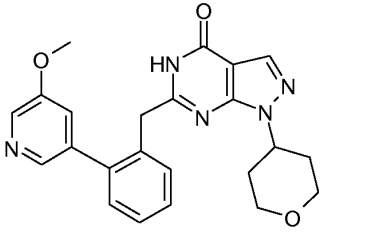
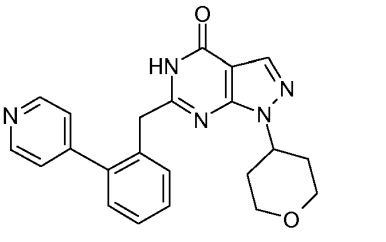
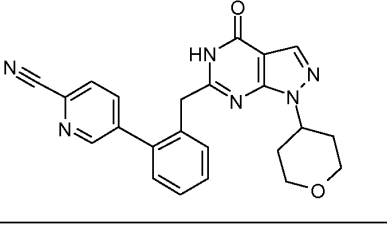
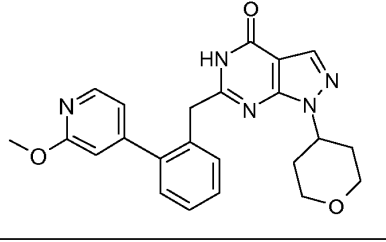
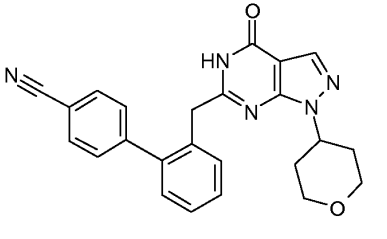
R³ se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente **R**³H;

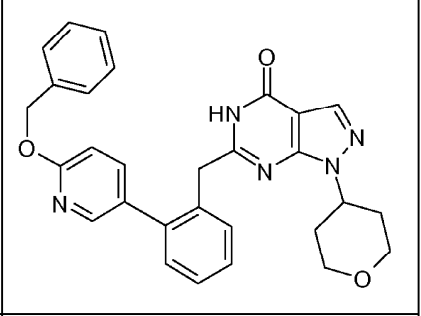
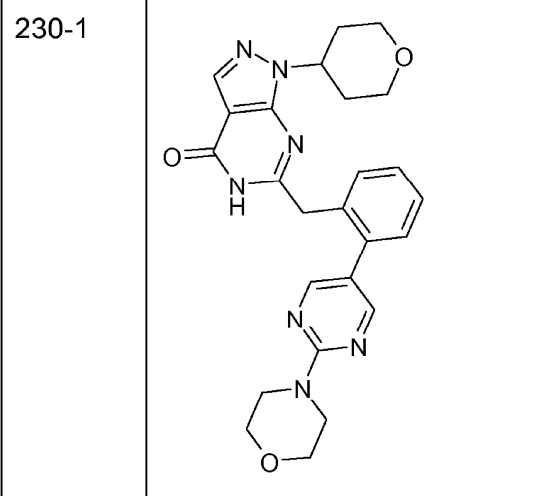
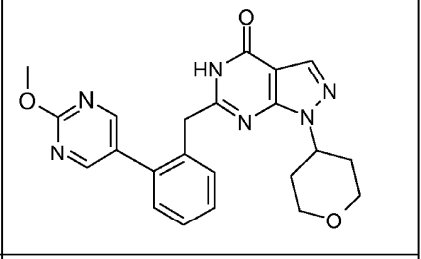
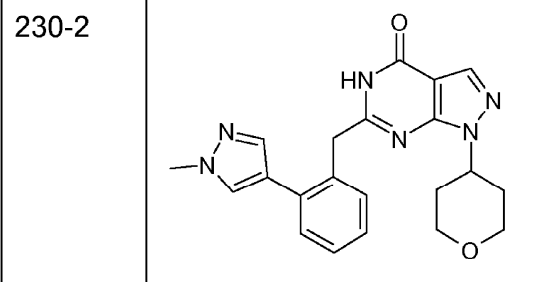
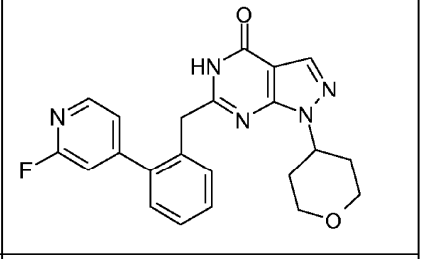
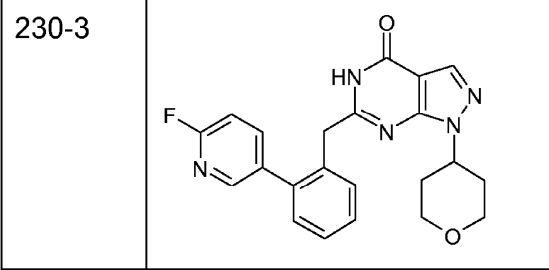
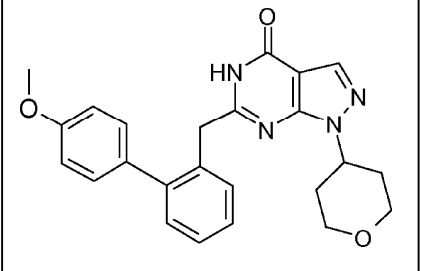
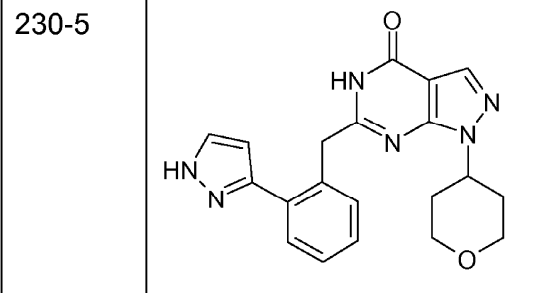
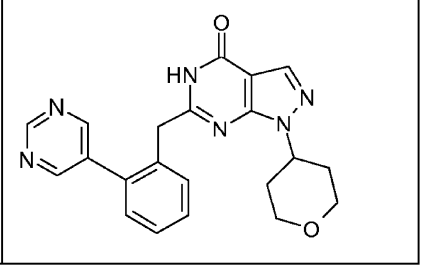
y sus sales, preferiblemente sus sales farmacéuticamente aceptables.

Compuestos específicamente preferidos

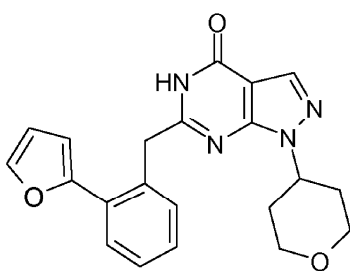
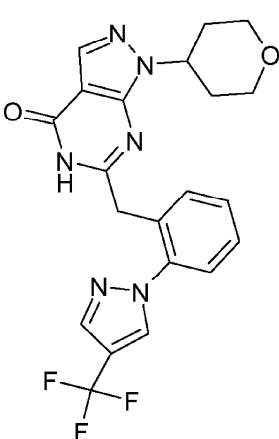
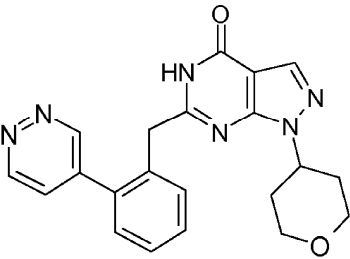
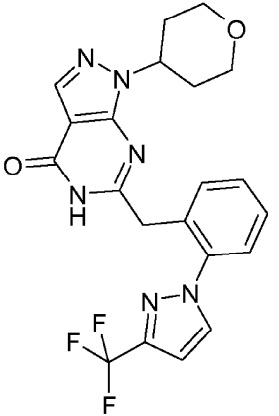
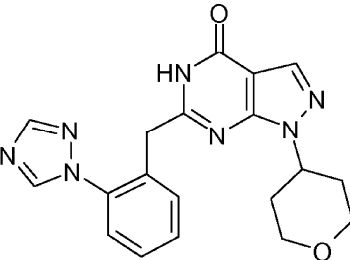
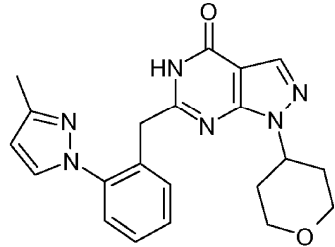
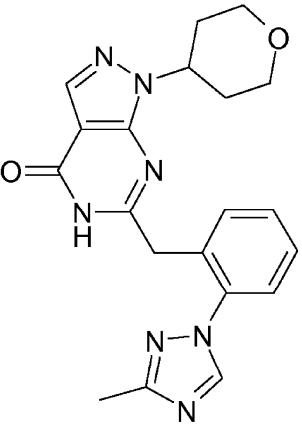
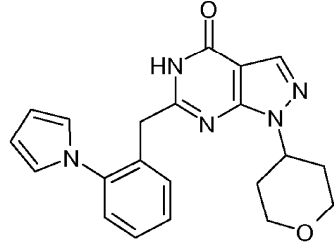
- 20 Cada uno de los compuestos que se presentan en la tabla siguiente (Tabla 2) se prefiere específica e individualmente de acuerdo con la invención. Los compuestos listados se describen con detalle en la sección "**Realizaciones ejemplares**". La siguiente lista presenta los compuestos específicos de la invención como "neutros", es decir, no en forma de sales y similares. Los números de los ejemplos siguen la misma numeración que la sección "Realizaciones ejemplares". Puede encontrarse información más específica en la sección "Realizaciones ejemplares".

- 25 Tabla 2: *Realizaciones específicas preferidas. Los números de referencia se corresponden con los utilizados en la parte experimental. La primera columna se refiere al número de ejemplo / número de referencia, respectivamente, la segunda columna a la estructura.*

219		223	
220		224	
221		225	
222			

226		230-1	
227		230-2	
228		230-3	
229		230-5	
230			

231		241	
232		242	
234		243	
239		244	
240		245	

246		250	
247		251	
248		252	
249		253	

254		259	
255		260	
256		261	
257		262	
258		263	

La invención también se refiere a los compuestos de la tabla 2 en forma de las isoformas, tautómeros, solvatos, hidratos o las sales de cualesquiera de los compuestos listados, particularmente las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, o las combinaciones de los mismos.

5 La tabla anterior (Tabla 2) también ilustra, además, la fórmula general (I) y cómo leer las realizaciones genéricas (geniales) E-1 a E-24 de la Tabla 1 y E-25 a E-48 de la Tabla 3; por ejemplo, el compuesto 261, 6-[2-(5-metoxipiridin-2-il)-bencil]-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, se corresponde con la fórmula general (I) en que **Hc** es tetrahidropiran-4-ilo, **V** y **W**, que forman **R¹** (es decir, V-W-), se definen como: **W** = fenilo,

en que dicho fenilo está unido, a través de su posición 1, al grupo CR²R³ de fórmula (I); **V** = 5-metoxi-piridin-2-ilo, en que **V** está unido en la posición 2 de **W** (es decir, **W** tiene un modelo de sustitución 1, 2 / sustitución orto); siendo R² y R³ H.

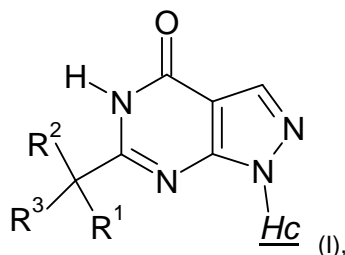
Realizaciones adicionales de la invención

5 Otra realización de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), en que los compuestos se seleccionan del grupo de compuestos de la Tabla 2 con los números de referencia de los ejemplos: 219; 220; 221; 222; 223; 224; 225; 226; 227; 228; 229; 230; 230-1; 230-2; 230-3; 231; 232; 234; y, en caso apropiado, una isoforma, tautómero, estereoisómero, solvato, hidrato, o sales de cualquiera de estos compuestos, en particular sales fisiológicamente aceptables de los mismos con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, o combinaciones de los mismos.

10 Otra realización de acuerdo con la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), en que los compuestos se seleccionan del grupo de compuestos de la Tabla 2 con los números de referencia de los ejemplos: 230-5; 239; 240; 241; 242; 243; 244; 245; 246; 247; 248; 249; 250; 251; 252; 253; 254; 255; 256; 257; 258; 259; 260; 261; 262; 263; y, en caso apropiado, una isoforma, tautómero, estereoisómero, solvato, hidrato, o sales de cualquiera de estos compuestos, en particular sales fisiológicamente aceptables de los mismos con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, o combinaciones de los mismos.

Otra conjunto de realización de la invención se define por la Tabla 3).

Tabla 3: un compuesto caracterizado por la fórmula general (I):



20 en la que

	<u>Hc</u>	R ¹	R ²	R ³
E-25	<u>Hc</u> ¹	R ^{1.1}	según se define ³⁾	según se define ⁴⁾
E-26	<u>Hc</u> ¹	R ^{1.2}	según se define ³⁾	según se define ⁴⁾
E-27	<u>Hc</u> ¹	R ^{1.3}	según se define ³⁾	según se define ⁴⁾
E-28	<u>Hc</u> ¹	R ^{1.4}	según se define ³⁾	según se define ⁴⁾
E-29	<u>Hc</u> ¹	R ^{1.5}	según se define ³⁾	según se define ⁴⁾
E-30	<u>Hc</u> ¹	R ^{1.6}	según se define ³⁾	según se define ⁴⁾
E-31	<u>Hc</u> ¹	R ^{1.5}	siendo H	siendo H
E-32	<u>Hc</u> ¹	R ^{1.6}	siendo H	siendo H
E-33	<u>Hc</u> ² :	R ^{1.1}	según se define ³⁾	según se define ⁴⁾
E-34	<u>Hc</u> ² :	R ^{1.2}	según se define ³⁾	según se define ⁴⁾
E-35	<u>Hc</u> ² :	R ^{1.3}	según se define ³⁾	según se define ⁴⁾
E-36	<u>Hc</u> ² :	R ^{1.4}	según se define ³⁾	según se define ⁴⁾
E-37	<u>Hc</u> ² :	R ^{1.5}	según se define ³⁾	según se define ⁴⁾
E-38	<u>Hc</u> ² :	R ^{1.6}	según se define ³⁾	según se define ⁴⁾
E-39	<u>Hc</u> ² :	R ^{1.5}	siendo H	siendo H
E-40	<u>Hc</u> ² :	R ^{1.6}	siendo H	siendo H

E-41	\underline{Hc}^3 :	$R^{1.1}$	según se define ³⁾	según se define ⁴⁾
E-42	\underline{Hc}^3 :	$R^{1.2}$	según se define ³⁾	según se define ⁴⁾
E-43	\underline{Hc}^3 :	$R^{1.3}$	según se define ³⁾	según se define ⁴⁾
E-44	\underline{Hc}^3 :	$R^{1.4}$	según se define ³⁾	según se define ⁴⁾
E-45	\underline{Hc}^3 :	$R^{1.5}$	según se define ³⁾	según se define ⁴⁾
E-46	\underline{Hc}^3 :	$R^{1.6}$	según se define ³⁾	según se define ⁴⁾
E-47	\underline{Hc}^3 :	$R^{1.5}$	siendo H	siendo H
E-48	\underline{Hc}^3 :	$R^{1.6}$	siendo H	siendo H

con la condición de que el compuesto no sea un compuesto seleccionado del grupo de compuestos de la Tabla 2 con los números de referencia de los ejemplos: 219; 220; 221; 222; 223; 224; 225; 226; 227; 228; 229; 230; 230-1; 230-2; 230-3; 231; 232; 234

- 5 o, en caso apropiado, una isoforma, tautómero, estereoisómero, solvato, hidrato, o sales de cualquiera de estos compuestos, en particular no sales fisiológicamente aceptables de los mismos con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, o combinaciones de los mismos.

Notas a pie:

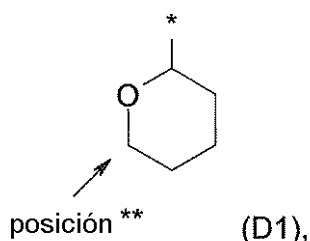
- 10 ³⁾ la definición se refiere a: R^2 se selecciona del grupo de H-, flúor, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, alquil C_{1-3} , siendo preferiblemente R^2H .

⁴⁾ la definición se refiere a: R^3 se selecciona del grupo de H-, flúor, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, alquil C_{1-3} , siendo preferiblemente R^3H .

En todas estas realizaciones de la Tabla 3, se prefiere que cada uno de R^2 y R^3 sea H.

- 15 En caso apropiado, la materia opbjeto de la invención se refiere a la isoforma, tautómero, estereoisómero, solvato, hidrato, o sales de cualquiera de estos compuestos, en particular sales fisiológicamente aceptables de los mismos con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, o combinaciones de los mismos.

En otra realización de la invención, se puede preferir que si \underline{Hc} en cualquiera de las realizaciones antes descritas es un grupo definido por la siguiente fórmula D1



- 20 en que el * es el punto de unión al grupo pirazolo en la fórmula general (I), entonces en la posición ** no existe sustituyente que tenga un grupo $-CH_2-$ integral mediante el cual esté unido o, incluso más preferiblemente, en esta posición ** no existe sustituyente alguno.

- 25 En otra realización de la invención, se puede preferir en cualquiera de las realizaciones antes mencionadas que, siendo \underline{Hc} tetrahidropiraniolo, entonces no exista grupo CH_3 alguno que esté unido en la posición alfa al átomo de oxígeno del anillo.

- 30 En otra realización de la invención, también se puede preferir en cualquiera de las realizaciones antes mencionadas que, siendo \underline{Hc} tetrahidropiraniolo, entonces no exista grupo alquilo- C_{1-6} alguno que esté unido en la posición alfa al átomo de oxígeno del anillo.

TÉRMINOS, EXPRESIONES Y DEFINICIONES UTILIZADOS

A los términos y expresiones no definidos específicamente en la presente memoria se les deben dar los significados que les daría una persona especialista en la técnica a la vista de la descripción y del contexto. Ejemplos incluyen los sustituyentes o átomos específicos que se presentan con su código de letra 1 ó 2, tal como H para hidrógeno, N para nitrógeno, C para carbono, O para oxígeno, S para azufre y similares. Opcional, pero no obligatoriamente, a la letra le sigue un guión para indicar un enlace. Tal como se usa en la memoria descriptiva y a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos y expresiones tienen el significado indicado, y a ello se adhieren los siguientes convenios.

En los grupos, radicales o restos que se definen a continuación, el número de átomos de carbono se especifica a menudo detrás del grupo, por ejemplo alquilo C₁₋₆ significa un grupo alquilo o un radical alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono. En general, para grupos que estén compuestos de dos o más subgrupos, el grupo nombrado en último lugar es el punto de unión al radical, por ejemplo, "alquil-O-" significa un radical monovalente de la fórmula alquil-O-, que está unido a través de su átomo de oxígeno (es decir, alcoxi). Si el término de un sustituyente comienza o termina con un signo menos o guión, es decir -, este signo enfatiza el punto de unión tal como en el ejemplo alquil-O- antes mencionado, en que el "O" está enlazado al grupo del cual el alquil-O- es un sustituyente. A menos que se especifique de otro modo más adelante, las definiciones convencionales de los términos, control y valencias atómicas estables convencionales, se presumen y se establecen en todas las fórmulas y grupos.

En general, si los términos se definen específicamente con un contexto dado, dichas definiciones específicas deben prevalecer sobre las definiciones más generales tal como se esboza en este párrafo.

En general, se proponen todas las "**formas tautoméricas y formas isoméricas y mezclas**", ya sean isómeros geométricos o isómeros ópticos individuales o mezclas racémicas o no racémicas de isómeros, de una estructura o compuesto químico, a menos que en el nombre o estructura del compuesto se indique específicamente la estereoquímica o la forma isomérica.

El término "**sustituido**", como se usa en la presente memoria explícita o implícitamente, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado se reemplazan por un miembro del grupo indicado sustituyentes, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo designado. En el caso de que un sustituyente esté unido a través de un enlace doble, p. ej. un sustituyente oxo, dicho sustituyente reemplaza a dos átomos de hidrógeno en el átomo designado. La sustitución dará como resultado un compuesto estable. "Estable" en este contexto se refiere preferiblemente un compuesto que desde un punto de vista farmacéutico es suficientemente estable química y físicamente con el fin de usarlo como un ingrediente farmacéutico activo de una composición farmacéutica.

Si no se define un sustituyente, será hidrógeno.

Por la expresión "**opcionalmente sustituido**" se quiere dar a entender que el grupo correspondiente está sustituido o no lo está.

La frase "**farmacéuticamente aceptable**" se emplea en esta memoria para hacer referencia a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que, basándose en el buen criterio médico, son adecuados para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin una toxicidad, irritación o respuesta alérgica excesivas, ni ningún otro problema o complicación, de acuerdo con una relación beneficio/riesgo razonable.

Tal como se utiliza en esta memoria, "**sal o sales farmacéuticamente aceptables**" se refieren a derivados de los compuestos descritos, en los que el compuesto original se modifica preparando sales de ácidos o bases del mismo, preferiblemente sales por adición. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de acuerdo con la invención que tiene una función de carácter básico (p. ej. un grupo amino) incluyen, pero sin limitarse a ellas, sales de ácidos minerales u orgánicos; y similares. Compuestos con propiedades ácidas pueden formar sales con álcalis o bases orgánicas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto de origen, formadas por ejemplo a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido pamoico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido fenilacético, ácido glutámico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido sulfanílico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido fumárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido oxálico, ácido isetiónico y similares.

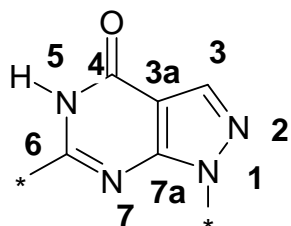
Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original con propiedades de carácter básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, las sales de este tipo pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la presente invención que tiene propiedades de carácter básico con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado (respectivamente, compuestos con propiedades de carácter ácido con una cantidad estequiométrica de la base apropiada) en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

Se consideran **"profármacos"** los compuestos que liberan un fármaco parental activo de la presente invención in vivo cuando dicho profármaco es administrado a un mamífero. Los profármacos de acuerdo con la presente invención se preparan modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención de tal modo que estas modificaciones se transforman después en los grupos funcionales originales en condiciones fisiológicas. Los profármacos incluyen compuestos de la presente invención en los que un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo está unido a cualquier grupo que, cuando se administra el profármaco de la presente invención a un mamífero, se transforma después para liberar dicho grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo. Ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitarse a ellos, derivados acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol y amina de los compuestos de la presente invención.

Los **"metabolitos"** se consideran derivados de los compuestos de acuerdo con la presente invención que se forman in vivo. Son metabolitos activos los metabolitos que causan un efecto farmacológico. Se deberá apreciar que los metabolitos de los compuestos según las actuales invenciones corresponden también a la presente invención, en particular los metabolitos activos.

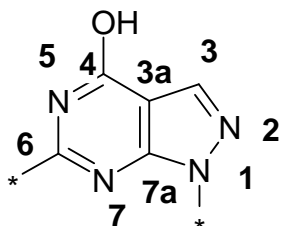
Algunos de los compuestos pueden formar **"solvatos"**. Para los fines de la invención, el término "solvatos" se refiere a aquellas formas de los compuestos que forman, en estado sólido o líquido, un complejo por coordinación con las moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma específica de solvatos en los que tiene lugar la coordinación con agua. De acuerdo con la presente invención, el término preferiblemente se utiliza para solvatos sólidos, tales como solvatos amorfos o, más preferiblemente, cristalinos.

"Estructura química": La estructura química de los compuestos según la presente invención se representa por la siguiente estructura del núcleo. La numeración de las posiciones de los átomos del miembro del anillo se indica en negrita:



25

Será evidente para la persona especialista en la técnica que esta estructura química puede describirse por su forma de "enol" tautomérica

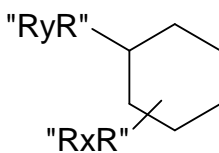


En el contexto de la presente invención, las dos representaciones estructurales de la estructura química se considerarán el objeto de la presente invención, incluso si sólo se presenta una de las dos representaciones. Sin desear estar limitados o ligados, se piensa que para la mayoría de los compuestos en condiciones ambientales y con ellos bajo condiciones que son las condiciones relevantes para una composición farmacéutica que comprende dichos compuestos, el equilibrio de las formas tautoméricas se encuentra en el lado de la representación de pirazolopirimidin-4-ona. Por lo tanto, todas las realizaciones se presentan como derivados de pirazolopirimidin-4-ona o, más precisamente, como derivados de pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona.

35

"Enlaces": Si dentro de una fórmula química de un sistema de anillos o de un grupo definido, un sustituyente está directamente ligado a un átomo o un grupo tipo "RyR" en la fórmula que sigue, esto significa que el sustituyente está unido solamente al átomo correspondiente. Sin embargo, si a partir de un sustituyente como "RxR" no hay un enlace específicamente ligado a un átomo del sistema de anillos, sino dirigido hacia el centro del anillo o grupo, esto

significa que este sustituyente "RxR" puede estar ligado a cualquier átomo importante del sistema de anillos/grupo a menos que se indique otra cosa.



5 El símbolo de unión "-" (= signo menos) o el símbolo "-*" (= signo menos seguido de un signo de asterisco) representa el enlace a través del cual un sustituyente está unido a la parte correspondiente restante de la molécula / entramado o estructura química. En los casos en los que el signo menos no parece estar suficientemente claro, se puede añadir un asterisco al símbolo del enlace "-" con el fin de determinar el punto de unión de dicho enlace con la correspondiente parte principal de la molécula/estructura química.

10 En general, el enlace a uno de los grupos heterocicloalquilo o heteroarilo definidos en esta memoria se puede efectuar a través de un átomo de carbono del anillo u, opcionalmente, a través de un átomo de nitrógeno del anillo de un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de este tipo.

15 El término "arilo", utilizado en esta solicitud, denota un grupo fenilo, bifenilo, indanilo, indenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo o naftilo, preferiblemente denota un grupo fenilo o naftilo, más preferiblemente un grupo fenilo. Esta definición se aplica al uso de "arilo" en cualquier contexto dentro de la presente descripción en ausencia de una definición adicional.

20 El término "alquilo C_{1-n}" denota un grupo hidrocarbonado saturado, ramificado o no ramificado con 1 a n átomos de C, en donde n es una cifra seleccionada del grupo de 2, 3, 4, 5 ó 6. Ejemplos de estos grupos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo, *neo*-pentilo, *terc*-pentilo, *n*-hexilo, *iso*-hexilo, etc.

Esta definición se aplica para el uso de "alquilo" en cualquier contexto razonable dentro de la presente descripción en ausencia de una definición adicional.

25 En los casos en los que el término "alquilo C_{1-n}" se usa en el medio de otros dos grupos/sustituyentes, tal como, por ejemplo, en "cicloalquil C_{1-n}-alquil C_{1-n}-O-", esto significa que el resto "alquilo C_{1-n}" une dichos otros dos grupos. En el presente ejemplo, une el cicloalquilo C_{1-n} con el oxígeno como en "ciclopropil-metil-oxi-". Resultará evidente que en tales casos "alquilo C_{1-n}" tiene el significado de un espaciador "alquileo C_{1-n}" tal como metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂-CH₂-), etc. Los grupos que se unen por "alquilo C_{1-n}" pueden unirse al "alquil C_{1-n}" en cualquier posición del mismo. Preferiblemente, el grupo de la derecha está situado en el extremo de la derecha distal del grupo alquilo, y el grupo de la izquierda está situado en el lado de la izquierda distal del grupo alquilo (p. ej. para HO-alquil-C₃: 3-hidroxi-propan-1-ilo). Lo mismo se aplica a otros sustituyentes.

35 El término "cicloalquilo C_{3-n}" denota un grupo monocíclico saturado con 3 a n átomos de C en el anillo. n tiene preferiblemente un valor de 4 a 7 (= 4, 5, 6 ó 7). No existen átomos del anillo que no sean átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc. Esta definición se aplica a "cicloalquilo" en cualquier contexto razonable dentro de la presente descripción en ausencia de una definición adicional.

40 El término "heteroarilo" usado en esta solicitud representa un sistema de anillos heterocíclico, mono- o bicíclico, aromático, que incluye dentro del propio sistema de anillos, además de al menos un átomo de C, uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O, y/o S. Un sistema de anillos monocíclico consiste preferiblemente en 5 a 6 miembros de anillo, un sistema de anillos bicíclico consiste preferiblemente en 8 a 10 miembros de anillo. Se prefieren los heteroarilos con hasta 3 heteroátomos, más preferiblemente hasta 2 heteroátomos, más preferiblemente con 1 heteroátomo. El heteroátomo preferido es N. Son ejemplos de tales restos bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzo[1,4]-oxazinilo, benzoxazol-2-onilo, benzofuranilo, benzoisotiazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzoxazolilo, cromanilo, cromenilo, cromonilo, cinolinilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 3,4-dihidrobenzo[1,4]oxazinilo, 2,3-dihidroindolilo, 1,3-dihidroisobenzofuranilo, 2,3-dihidroisoindolilo, 6,7-dihidropirrolizinilo, dihidroquinolin-2-onilo, dihidroquinolin-4-onilo, furanilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]piridilo, imidazolilo, imidazopiridilo, imidazo[4,5-*d*]tiazolilo, indazolilo, indolizínilo, indolilo, isobenzofuranilo, isobenzotienilo, isocromanilo, isocromenilo, isoindoilo, isoquinolin-2-onilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolopiridilo, oxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidrobencimidazolilo, 2-oxo-2,3-dihidroindolilo, 1-oxoindanilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridilo, pirazolo[1,5-*a*]pirimidinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopirimidinilo, piridilo (piridinilo), piridil-*N*-óxido, pirimidinilo, pirimidopirimidinilo, pirrolopiridilo, pirrolopirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolin-4-onilo, quinolinilo, quinoxalinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, tetrazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, tiazolilo, tieno[2,3-*d*]imidazolilo, tieno[3,2-*b*]pirrolilo, tieno[3,2-*b*]tiofenilo, tienilo, triazinilo o triazolilo.

Grupos heteroarilo preferidos se definen en el correspondiente contexto.

La definición de pirazol incluye los isómeros 1H-, 3H- y 4H-pirazol. Preferiblemente, pirazolilo indica 1H-pirazolilo.

La definición imidazol incluye los isómeros 1H-, 2H- y 4H-imidazol. Una definición preferida de imidazolilo es 1H-imidazolilo.

La definición triazol incluye los isómeros 1H-, 3H- y 4H-[1,2,4]-triazol, así como 1H-, 2H- y 4H-[1,2,3]-triazol. La definición de triazolilo incluye por tanto 1H-[1,2,4]-triazol-1-, -3- y -5-ilo, 3H-[1,2,4]-triazol-3- y -5-ilo, 4H-[1,2,4]-triazol-3-, -4- y -5-ilo, 1H-[1,2,3]-triazol-1-, -4- y -5-ilo, 2H-[1,2,3]-triazol-2-, -4- y -5-ilo así como 4H-[1,2,3]-triazol-4- y -5-ilo.

El término tetrazol incluye los isómeros 1H-, 2H- y 5H-tetrazol. La definición de tetrazolilo incluye por tanto 1H-tetrazol-1- y -5-ilo, 2H-tetrazol-2- y -5-ilo y 5H-tetrazol-5-ilo.

La definición indol incluye los isómeros 1H- y 3H-indol. El término indolilo preferiblemente indica 1H-indol-1-ilo.

El término isoindol incluye los isómeros 1H- y 2H-isoindol.

Esta definición se aplica a "**heteroarilo**" en cualquier contexto razonable dentro de la presente descripción en ausencia de una definición adicional.

El término "**heterocicloalquilo**" dentro del contexto de la presente invención denota un sistema de anillos saturado de 3 a 8 miembros, preferiblemente de 5, 6 ó 7 miembros, o un sistema de anillos bicíclico de 5-12 miembros, cuyos átomos del anillo son átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos, seleccionados de N, O y/o S, estando el S opcionalmente en forma de SO o SO₂. Se prefieren 1, 2 ó 3, más preferiblemente 1 heteroátomo.

El número preferido de átomos de carbono del anillo es de 3 a 7, además de dichos 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y/o S. Dichos grupos heterocicloalquilo se señalan como heterocicloalquilo C₃₋₇.

Se prefieren anillos heterocicloalquilo saturados con 5, 6 ó 7 átomos en el anillo, de los cuales 1 ó 2 son heteroátomos y el resto son átomos de C.

Ejemplos preferidos de heterocicloalquilo incluyen los grupos morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, oxatianilo, ditianilo, dioxanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dioxolanilo, oxatiolanilo, imidazolidinilo, tetrahidropirano, pirrolinilo, tetrahidrotienilo, oxazolidinilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, homomorfolinilo, homotiomorfolinilo, azetidínilo, 1,3-diazaciclohexanilo o pirazolidinilo.

Esta definición se aplica a "**heterocicloalquilo**" en cualquier contexto razonable dentro de la presente descripción en ausencia de una definición específica adicional.

El término "**oxo**" denota un átomo de oxígeno en calidad de sustituyente que está unido a través de un doble enlace, preferiblemente está unido a un átomo de C. En el caso de que se utilice oxo como sustituyente, el oxo reemplaza a dos átomos de hidrógeno del correspondiente átomo del compuesto no sustituido.

Los términos "**piridilo**" y "**piridinilo**" se utilizan igualmente / paralelamente para definir un sustituyente de piridina.

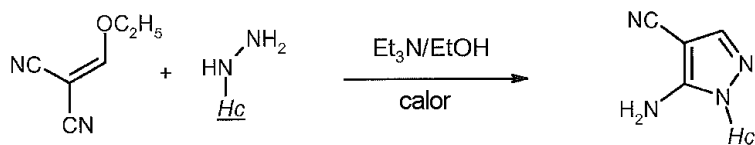
Las expresiones "**prevención**", "**profilaxis**", "**tratamiento profiláctico**" o "**tratamiento preventivo**", utilizadas en esta memoria, deben entenderse sinónimas y en el sentido de que se reduce el riesgo de desarrollar un estado mencionado antes en esta memoria, especialmente en un paciente que tenga un elevado riesgo de dichos estados o una correspondiente anamnesis. Por lo tanto, la expresión "prevención de una enfermedad", como se usa en la presente memoria, significa el control y cuidado de un individuo que están en riesgo de desarrollar la enfermedad antes del comienzo clínico de la enfermedad. El propósito de la prevención es combatir el desarrollo de la enfermedad, afección o trastorno, e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir o retrasar el comienzo de los síntomas o complicaciones y para prevenir o retrasar el desarrollo de enfermedades, afecciones o trastornos relacionados. El éxito de dicho tratamiento preventivo se refleja estadísticamente por una incidencia reducida de dicha afección dentro de una población de pacientes que están en riesgo de padecer esta afección en comparación con una población equivalente de pacientes sin tratamiento preventivo.

La expresión "**tratamiento**" o "**terapia**" se refiere, preferiblemente, al tratamiento terapéutico de pacientes (humanos) que ya han desarrollado una o más de dichas afecciones en forma manifiesta, aguda o crónica, incluyendo el tratamiento sintomático con el fin de aliviar los síntomas de la indicación específica o el tratamiento causal con el fin de revertir o revertir parcialmente la afección o retardar la progresión de la indicación en la mayor medida posible, dependiendo de la afección y de su gravedad. Por lo tanto, la expresión "tratamiento de una enfermedad", como se usa en la presente memoria, se refiere al control y cuidado de un paciente que ha desarrollado la enfermedad, afección o trastorno. El propósito de tratamiento es combatir la enfermedad, afección, trastorno o un síntoma del mismo. El tratamiento incluye la administración de los compuestos activos para eliminar o controlar la enfermedad, afección o trastorno así como para aliviar los síntomas o complicaciones asociadas con la enfermedad, afección o trastorno.

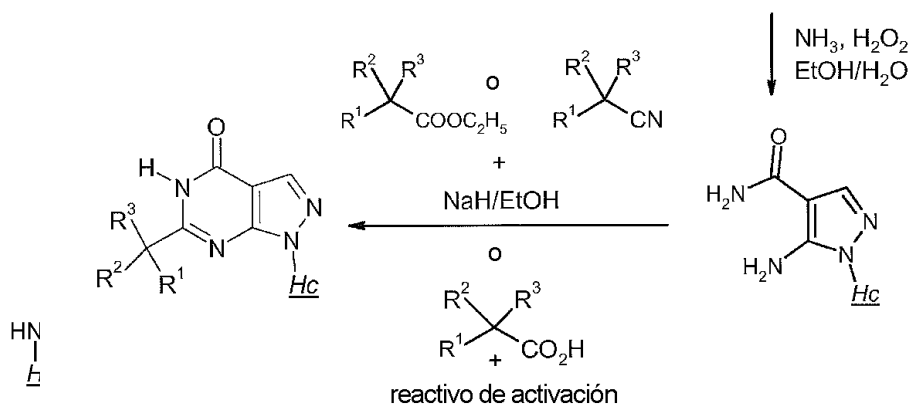
Los siguientes esquemas deben ilustrar generalmente vías para fabricar los compuestos de la presente invención, a modo de ejemplo. Los sustituyentes abreviados pueden ser como los definidos para las realizaciones de la fórmula (I) si no se define de otro modo dentro del contexto de los esquemas.:

Esquema 1

5



10



15

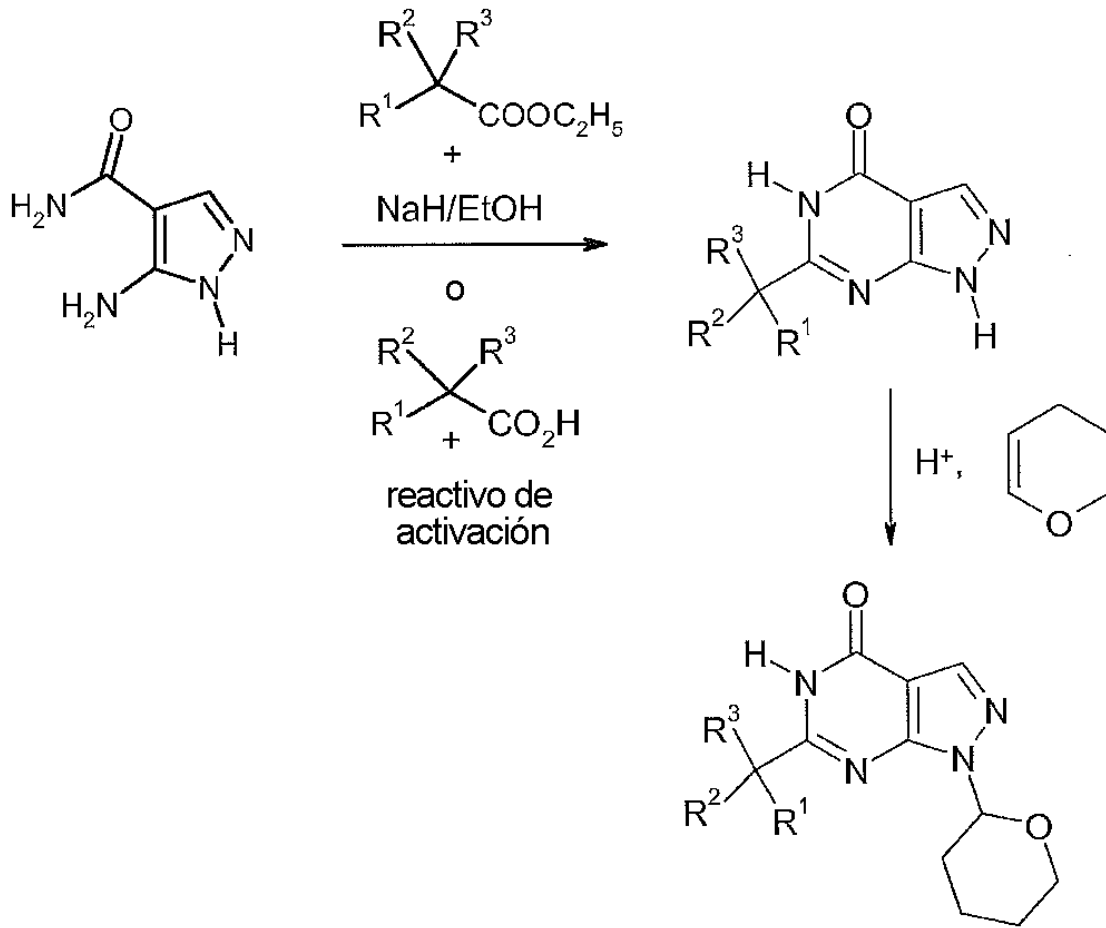
Esquema 1: En una primera etapa se condensa 2-etoximetileno-malononitrilo con hidrazinas mono-sustituidas por calentamiento en un disolvente apropiado tal como etanol en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina) para formar los correspondientes 5-amino-1H-pirazolo-4-carbonitrilos. Estos compuestos se convierten en una segunda etapa en las amidas correspondientes, por ejemplo por tratamiento de una solución etanólica con amoníaco (al 25% en agua) y peróxido de hidrógeno (al 35% en agua). En una tercera etapa, el calentamiento con ésteres carboxílicos en condiciones básicas (por ejemplo, hidruro sódico en etanol) o ácidos carboxílicos con un reactivo de activación (por ejemplo, ácido polifosfórico) conduce a pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-onas como productos finales [véase, por ejemplo, A. Miyashita *et al.*, *Heterocycles* **1990**, 31, 1309ff].

20

Los Esquemas 2 y 3 ilustran métodos alternativos para preparar los compuestos finales: En estos ejemplos de métodos de fabricación amidas del ácido 5-amino-1H-pirazol-4-carboxílico se condensan en una primera etapa con un derivado éster apropiado, seguido, en una segunda etapa, por alquilación con electrófilos adecuados.

25

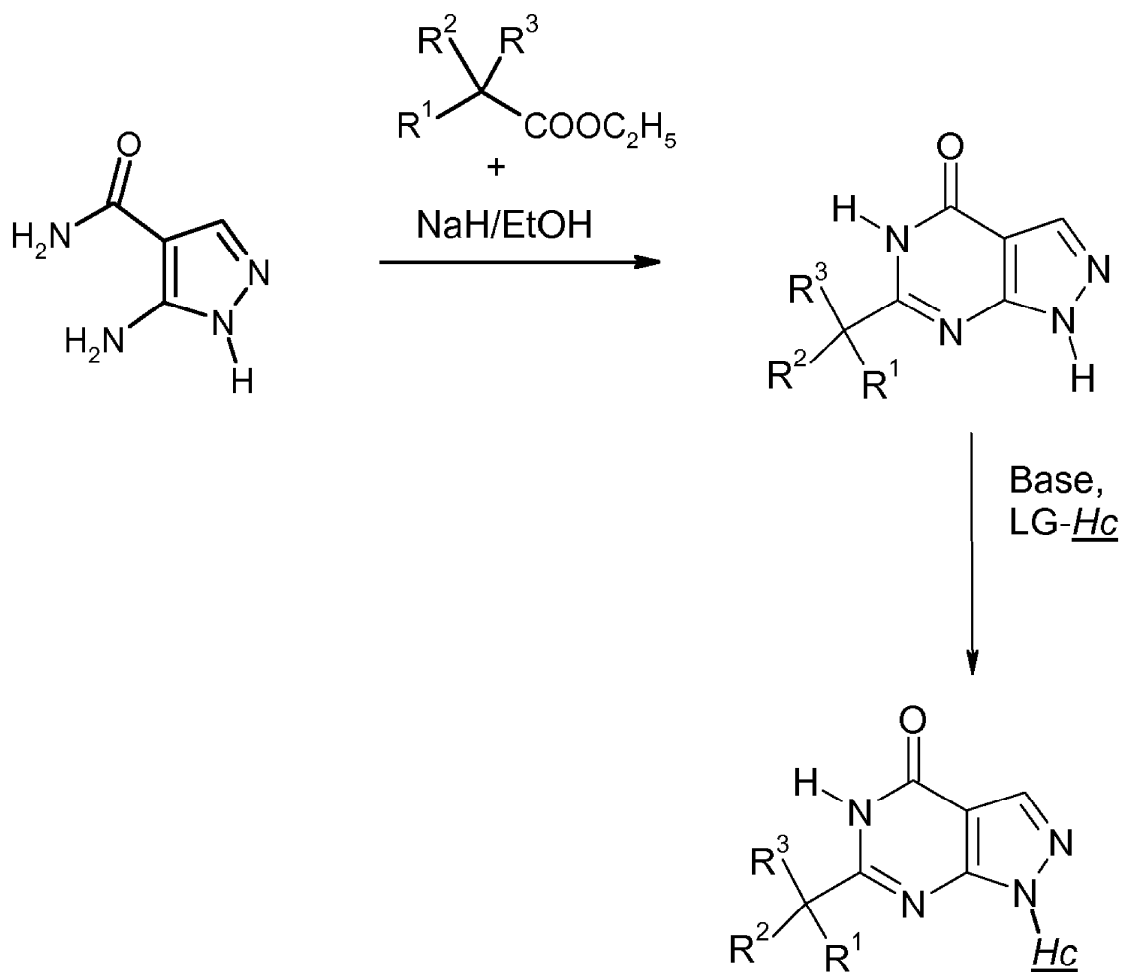
Esquema 2



5

10

Esquema 3

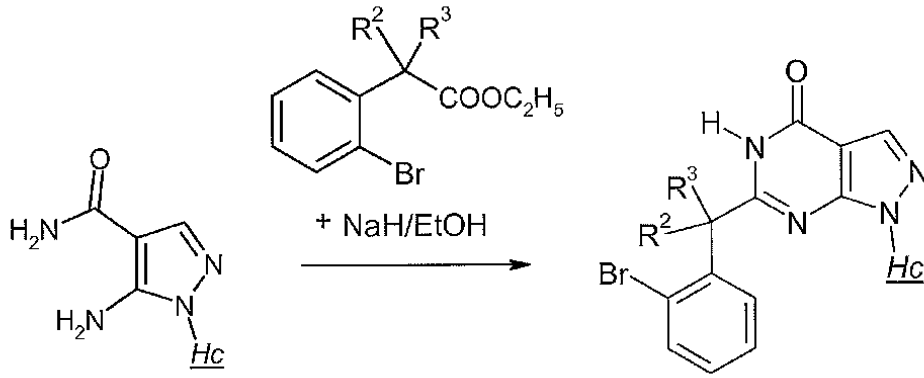


LG = Br-, Cl-, I-, CH₃-SO₂-O-, p-toluenosulfonil-, que está unido a Hc mediante uno de los átomos de carbono del anillo del grupo tetrahidropiranoilo.

Base: N(C₂H₅)₃, Ko^tBu, NaH

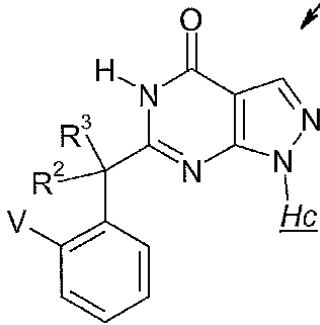
- 5 Los Esquemas 4 y 5 ilustran métodos alternativos para preparar los compuestos finales: En los métodos de fabricación ejemplificados se condensan amidas del ácido 5-amino-1H-pirazol-4-carboxílico en una primera etapa con derivados de éster del ácido (2-bromo-fenil)-acético, seguido, en una segunda etapa, de sustitución del átomo de bromo con un resto aromático o heteroaromático, por ejemplo usando condiciones de reacción de tipo Suzuki o Ullmann. Alternativamente, como se representa en el esquema 5, el residuo aromático o heteroaromático se inserta primero en un residuo de fenilo-acetonitrilo y se condensa con amidas del ácido 5-amino-1H-pirazolo-4-carboxílico.
- 10

Esquema 4



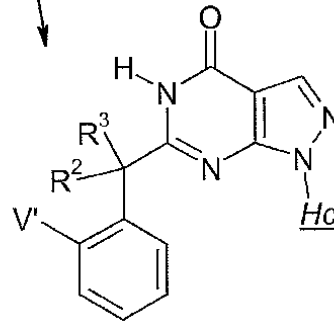
Suzuki

V-B(OH)₂
 Pd(PPh₃)₄ / Na₂CO₃
 dioxano / H₂O
 140°C

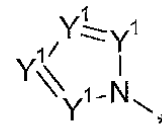


Ullmann

V'-H
 CuI / N-N'-dimetil-
 etilendiamina
 Cs₂CO₃ / DMF
 120°C

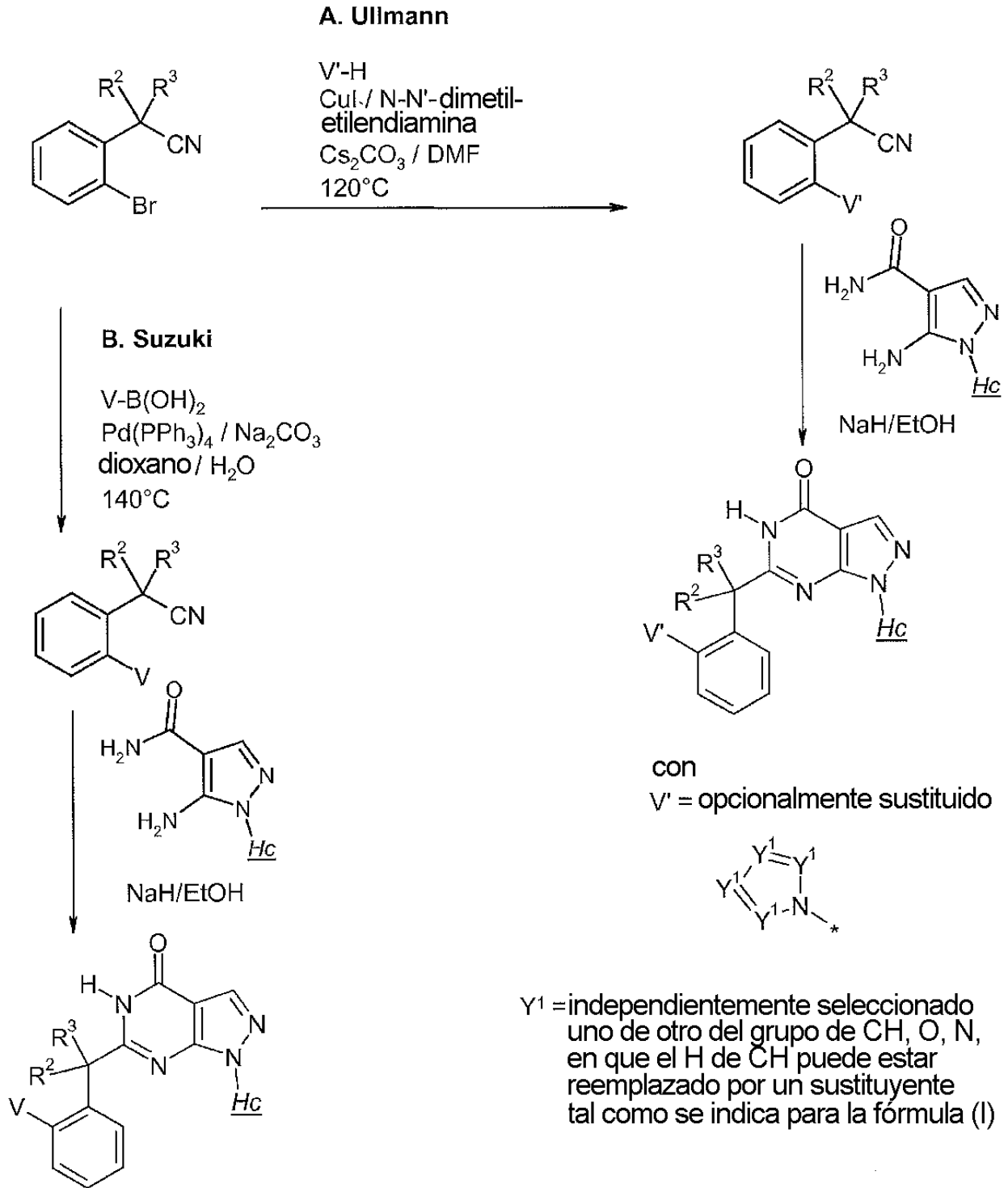


con
 V' = opcionalmente sustituido



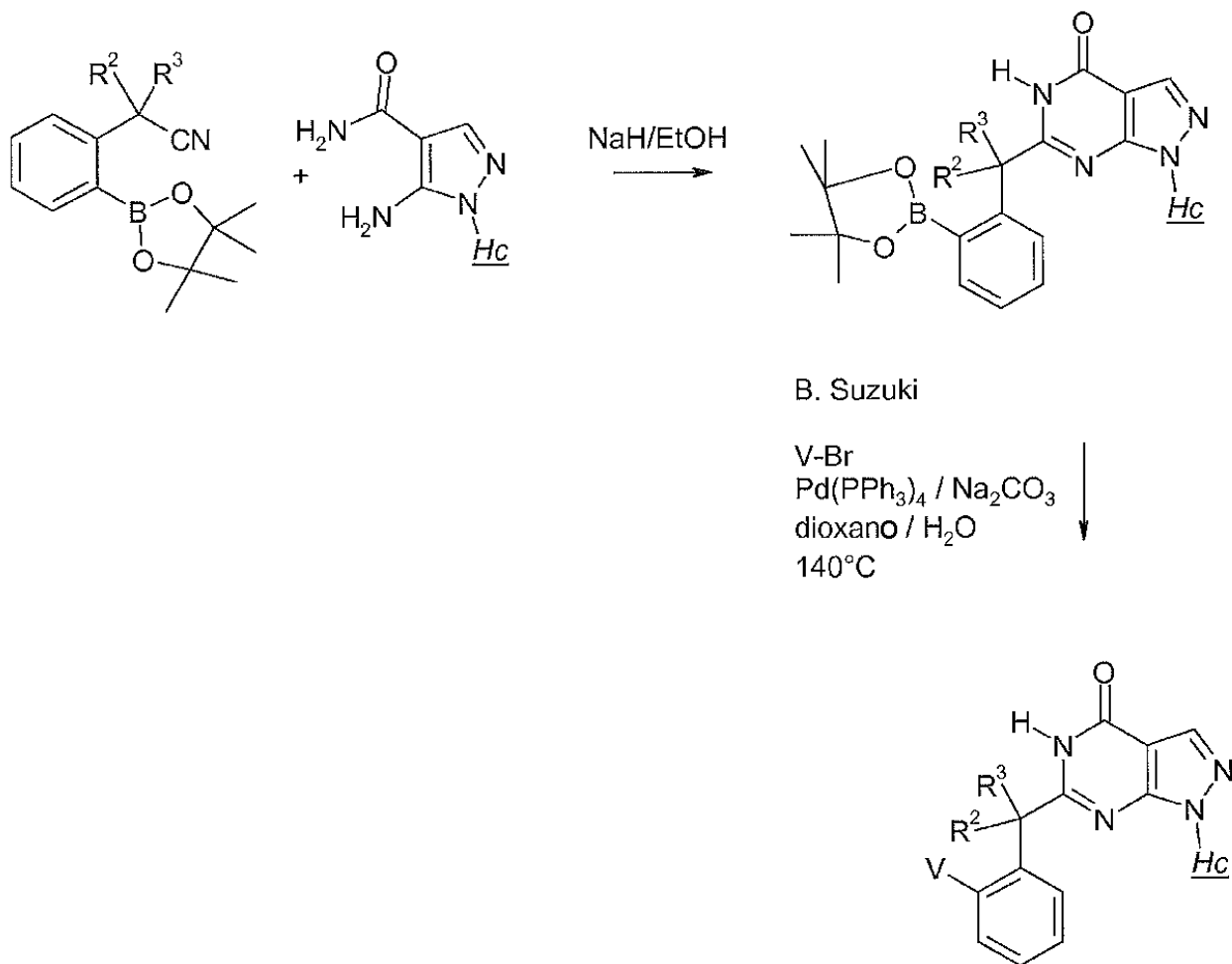
Y¹ = independientemente seleccionado uno de otro del grupo de CH, O, N, en que el H de CH puede estar reemplazado por un sustituyente tal como se indica para la fórmula (I)

Esquema 5



Además, la síntesis de los compuestos finales también se puede conseguir a través de la preparación de un derivado de ácido borónico, seguido de un acoplamiento cruzado tipo Suzuki en una segunda etapa (Esquema 6)

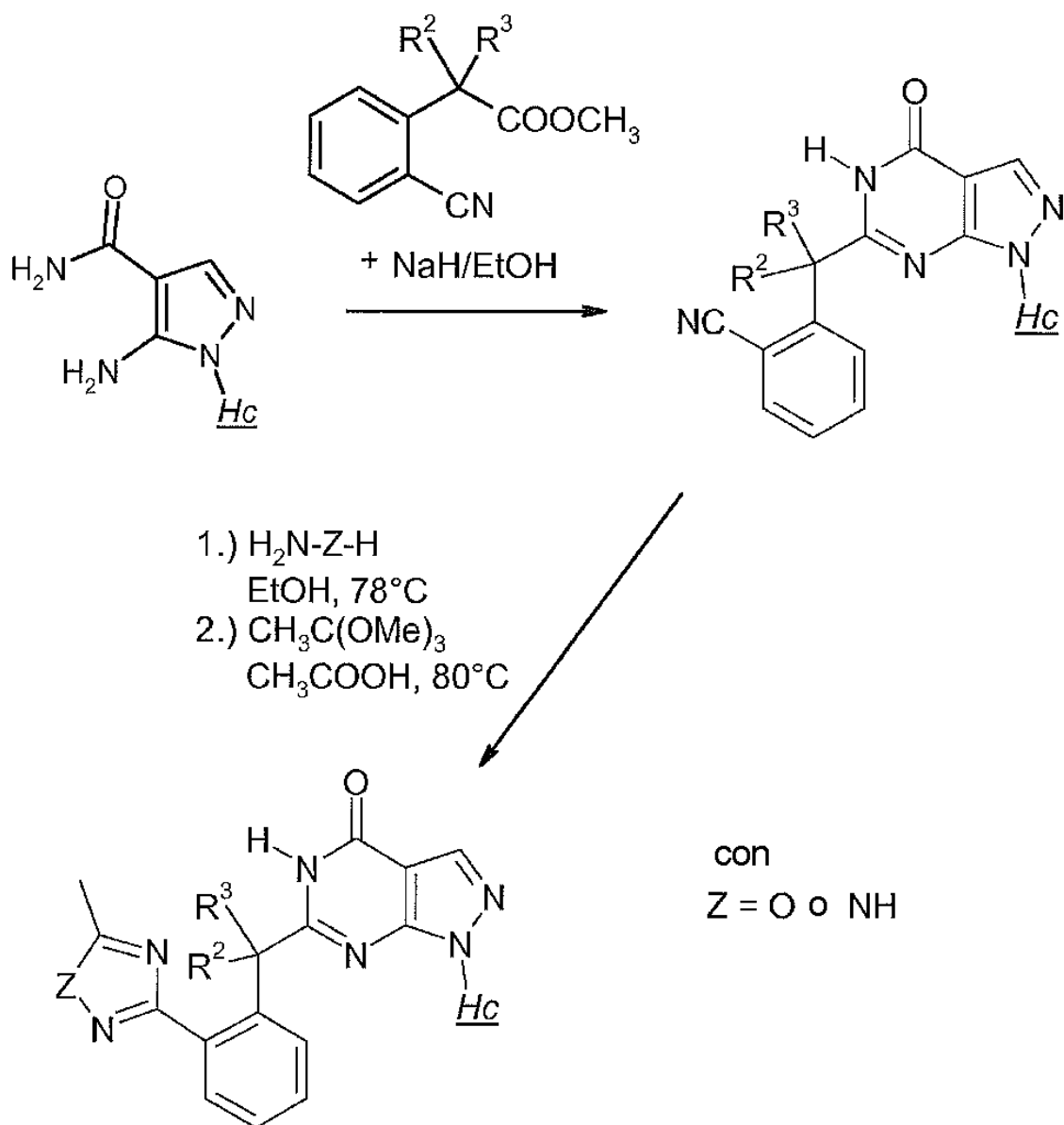
Esquema 6



- 5 El Esquema 7 ilustra un método alternativo para preparar los compuestos finales: en el método de fabricación ejemplificado, amidas del ácido 5-amino-1H-pirazolo-4-carboxílico se condensan en una primera etapa con derivados del éster del ácido (2-ciano-fenil)-acético, seguido, en una segunda etapa, de la transformación del grupo nitrilo en un grupo heteroaromático de 5 miembros.

10

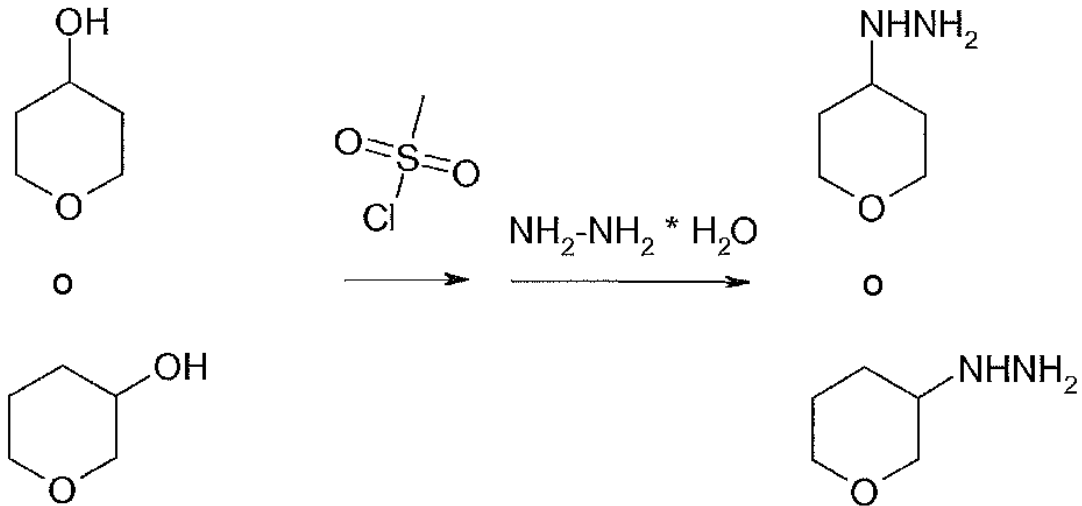
Esquema 7



5 Se conocen en la técnica otros procedimientos alternativos para preparar pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-onas y se pueden emplear igualmente para sintetizar los compuestos de la invención (véase, por ejemplo: P. Schmidt *et al.*, *Helvetica Chimica Acta* **1962**, 189, 1620ff.).

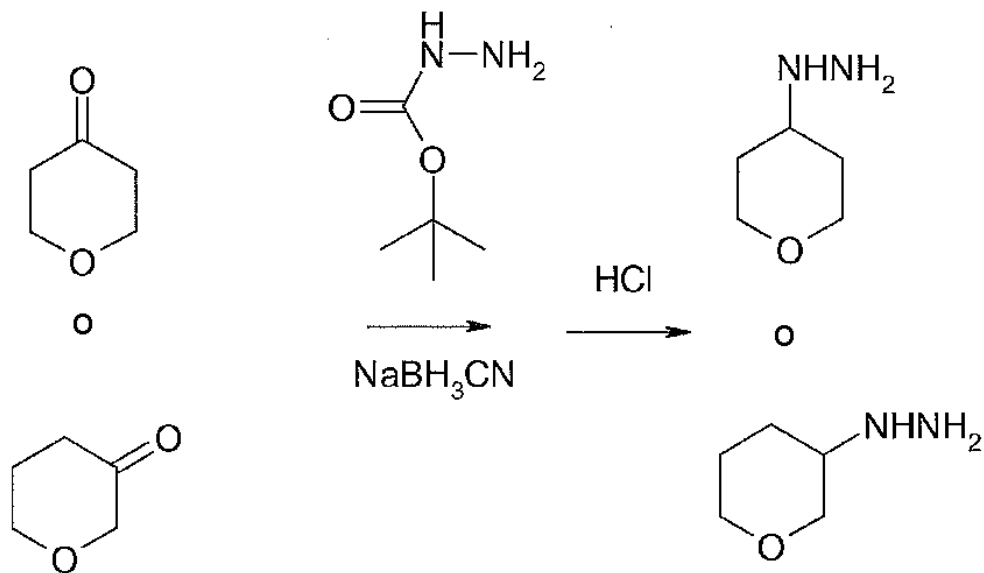
10 Los derivados de hidrazina mono-sustituídos, que se usan en la etapa 1 del esquema 1, se pueden preparar o por desplazamiento nucleófilo en el correspondiente derivado mesilato (esquema 8) o por reducción del compuesto intermedio hidrazona como se representa en el esquema 9 [véase, por ejemplo, J.W. Timberlake *et al.*, "Chemistry of Hydrazo-, Azo-, and Azoxy Groups"; Patai, S., Ed.; 1975, Capítulo 4; S. C. Hung *et al.*, *Journal of organic Chemistry* 1981, 46, 5413-5414].

Esquema 8



Opcionalmente, el grupo tetrahidropiraniolo se puede sustituir, adicionalmente, según se define.

Esquema 9



5 Opcionalmente, el grupo tetrahidropiraniolo se puede sustituir, adicionalmente, según se define.

Se puede encontrar también información adicional en el documento WO04099210 (en particular en la página 9, último párrafo a la página 14, línea 8)

Los compuestos de la invención muestran una valiosa gama de efectos farmacológicos que podrían no haber sido previstos. Se caracterizan, en particular, por la inhibición de la PDE9A.

10 Preferiblemente, los compuestos de acuerdo con la presente invención presentan un perfil de alta selectividad para la inhibición o modulación de miembros específicos dentro de la familia de las PDE9 u otras familias PDE, con una clara preferencia (selectividad) hacia la inhibición de la PDE9A.

Se supone que los compuestos de la presente invención muestran un perfil de seguridad favorable para el propósito de tratamiento médico.

Se supone que los compuestos de la presente invención muestran un perfil favorable con respecto a la estabilidad metabólica durante un cierto periodo de tiempo para el propósito de tratamiento médico.

- 5 Se supone que los compuestos de la presente invención muestran un perfil favorable con respecto a la biodisponibilidad para el propósito de tratamiento médico.

MÉTODO DE TRATAMIENTO

10 La presente invención se refiere a compuestos, los cuales se consideran eficaces en el tratamiento de enfermedades. Los compuestos de acuerdo con la invención son inhibidores eficaces y selectivos de la fosfodiesterasa 9A y se pueden utilizar para el desarrollo de medicamentos. Dichos medicamentos se usarán, preferiblemente, para el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición de la PDE9A puede generar un efecto terapéutico, profiláctico o modificador de la enfermedad. Preferiblemente, los medicamentos deben utilizarse para mejorar la percepción, concentración, cognición, aprendizaje o memoria, tales como las que se producen, en particular, en situaciones/ enfermedades/síndromes, tales como: deterioro cognitivo suave, deterioros del aprendizaje y de la memoria asociados con la edad, pérdidas de memoria asociadas con la edad, demencia vascular, traumatismo craneocerebral, ictus, demencia que aparece después de un ictus (demencia post-ictus), demencia postraumática, deterioros de la concentración general, deterioros de la concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con degeneración de los lóbulos frontales, incluyendo el síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeld-Jacob, demencia por VIH, epilepsia, epilepsia del lóbulo temporal, esquizofrenia o psicosis de Korsakoff.

25 Otro aspecto de la presente invención se refiere al tratamiento de una enfermedad que se puede tratar por modulación de PDE9A, en particular trastornos del sueño como insomnio o narcolepsia, trastorno bipolar, síndrome metabólico, obesidad, diabetes mellitus que incluye diabetes de tipo 1 o de tipo 2, hiperglucemia, dislipidemia, intolerancia a la glucosa o una enfermedad de los testículos, cerebro, intestino delgado, músculo esquelético, corazón, pulmón, timo o bazo.

30 Por lo tanto, el aspecto médico de la presente invención puede resumirse en que se considera que un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones genéricas de la invención que se exponen en la presente memoria o un compuesto seleccionado entre el grupo de los compuestos finales descritos específicamente de los ejemplos se usa como un medicamento.

Preferiblemente, dicho medicamento es para el tratamiento de una enfermedad del SNC.

35 En un uso alternativo, el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad del SNC, cuyo tratamiento es accesible por la inhibición de PDE9.

En un uso alternativo, el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad que se puede tratar por la inhibición de PDE9.

40 En un uso alternativo, el medicamento es para el tratamiento, alivio y/o prevención de deterioro cognitivo que está relacionado con la percepción, concentración, cognición, aprendizaje o memoria.

45 En un uso alternativo, el medicamento es para el tratamiento, alivio y/o prevención del deterioro cognitivo que está relacionado con los deterioros del aprendizaje y de la memoria asociados con el envejecimiento, las pérdidas de memoria asociadas con el envejecimiento, demencia vascular, traumatismo craneocerebral, ictus, demencia que aparece después de un ictus (demencia post-ictus), demencia postraumática, deterioros de la concentración general, deterioros de la concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con degeneración de los lóbulos frontales incluyendo el síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeld-Jacob, demencia por VIH, epilepsia, epilepsia del lóbulo temporal, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff.

50

En un uso alternativo, el medicamento es para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

En un uso alternativo, el medicamento es para el tratamiento de trastornos del sueño, trastorno bipolar, síndrome metabólico, obesidad, diabetes mellitus, hiperglucemia, dislipidemia, tolerancia alterada a la glucosa o una enfermedad de los testículos, cerebro, intestino delgado, músculo esquelético, corazón, pulmón, timo o bazo.

- 5 En un aspecto adicional de la invención, la presente invención se refiere al método de tratamiento o la prevención de un estado o enfermedad, seleccionado de los grupos arriba listados de estados y enfermedades, con lo que el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención en un ser humano que lo necesite.

10 **COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS**

Medicamentos para la administración, que también son objeto de la presente invención, comprenden un compuesto de acuerdo con la presente invención en una cantidad terapéuticamente eficaz y un soporte farmacéutico. Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende que si el medicamento se aplica mediante el régimen apropiado adaptado a la condición del paciente, la cantidad de dicho compuesto de la fórmula (I) será suficiente para tratar, prevenir o desacelerar la progresión de la correspondiente enfermedad de un modo eficaz, o de otra manera para aliviar el estado de un paciente que padece dicha enfermedad. Puede ocurrir que la "cantidad terapéuticamente eficaz" en una monoterapia difiera de la "cantidad terapéuticamente eficaz" en una terapia combinada con otro medicamento.

20 El intervalo de dosis de los compuestos de la fórmula general (I) aplicable al día puede ser de 0,1 a 5000 mg, preferiblemente de 0,1 a 1000 mg, preferiblemente de 2 a 500 mg, más preferiblemente de 5 a 250 mg y lo más preferiblemente de 10 a 100 mg. Una forma farmacéutica unitaria (por ejemplo un comprimido) puede contener preferiblemente entre 2 y 250 mg, en particular preferiblemente entre 10 y 100 mg de los compuestos según la invención.

La cantidad farmacéuticamente eficaz o dosis terapéutica real dependerá de factores conocidos por los especialistas en la técnica tales como la edad, peso, sexo u otra condición del paciente, la vía de administración, la gravedad de la enfermedad y similares.

30 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar por vía oral, parenteral (intravenosa, intramuscular etc.), intranasal, sublingual, inhalante, intratecal, tópica o rectal. Preparaciones adecuadas para administrar los compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, parches, comprimidos, cápsulas, píldoras, gránulos, grageas, polvos, comprimidos para chupar, supositorios, preparaciones líquidas tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, gotas, jarabes, elixires, o preparaciones gaseosas tales como aerosoles, sprays y similares. El contenido del o de los compuestos farmacéuticamente activos debe estar en el intervalo de 0,05 a 90% en peso, preferiblemente de 0,1 a 50% en peso de la composición en su totalidad. Se pueden obtener comprimidos adecuados, por ejemplo, mezclando la o las sustancias activas con excipientes conocidos, por ejemplo con diluyentes inertes tales como carbonato cálcico, fosfato cálcico o lactosa, con disgregantes tales como almidón de maíz o ácido alginico, con aglutinantes tales como almidón o gelatina, con lubricantes tales como estearato magnésico o talco y/o con agentes para retardar la liberación, tales como carboximetilcelulosa, ftalato-acetato de celulosa, o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos también pueden comprender varias capas.

45 Por consiguiente, se pueden preparar comprimidos revestidos, revistiendo los núcleos producidos de manera análoga a los comprimidos, con sustancias normalmente usadas para revestimientos de comprimidos, por ejemplo colidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para conseguir la liberación retrasada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir también en un cierto número de capas. De forma similar, el revestimiento del comprimido puede consistir en una serie de capas para conseguir la liberación retardada, posiblemente usando los excipientes mencionados anteriormente para los comprimidos.

Los jarabes o elixires que contienen las sustancias activas o combinaciones de las mismas de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente un edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar y un potenciador del sabor p. ej. un saporífero tal como vainillina o extracto de naranja. También pueden contener adyuvantes de suspensión o espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes tales como, por ejemplo, productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o conservantes, tales como p-hidroxibenzoatos.

60 Las soluciones se preparan de la manera usual, p. ej. con la adición de agentes isotónicos, conservantes, tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizantes, tales como sales de metales alcalinos del ácido etilendiaminotetraacético, usando opcionalmente emulsionantes y/o dispersantes, mientras que si se usa agua como diluyente, por ejemplo, se pueden usar opcionalmente disolventes orgánicos como solubilizantes o adyuvantes de disolución, y las soluciones se pueden transferir a viales o ampollas para inyección o a frascos de perfusión.

Las cápsulas que contienen una o más sustancias activas o combinaciones de sustancias activas se pueden preparar, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con vehículos inertes tales como lactosa o sorbitol y llenándolas en cápsulas de gelatina.

5 Se pueden preparar supositorios adecuados, por ejemplo mezclando con vehículos proporcionados para este propósito, tales como grasas neutras o polietilenglicol o los derivados de los mismos.

10 Los excipientes que se pueden utilizar incluyen, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como parafinas (p. ej. fracciones del petróleo), aceites vegetales (p. ej. aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono o polifuncionales (p. ej. etanol o glicerol), vehículos, tales como, p. ej. polvos minerales naturales (p. ej. caolines, arcillas, talco, greda), polvos minerales sintéticos (p. ej. ácido silícico y silicatos altamente dispersados), azúcares (p. ej. azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes (p. ej. lignina, licor de sulfito agotado, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (p. ej. estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y lauril-sulfato sódico).

15 Para uso oral, los comprimidos pueden contener, además de los vehículos especificados, aditivos tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico junto con diferentes sustancias adicionales tales como almidón, preferiblemente almidón de patata, gelatina y similares. Para producir los comprimidos también se pueden utilizar lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias activas se pueden combinar con diferentes potenciadores del sabor o colorantes, además de los excipientes mencionados anteriormente.

20 La dosificación de los compuestos de acuerdo con la invención depende, naturalmente, en gran medida del método de administración y de la afección que se esté tratando.

25 **COMBINACIONES CON OTRAS SUSTANCIAS ACTIVAS**

30 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una terapia de combinación, en el que un compuesto de acuerdo con la presente invención se administra junto con otro compuesto activo. Por consiguiente, la invención también se refiere a formulaciones farmacéuticas que proporcionan una combinación de este tipo de ingredientes activos, en que uno de los mismos es un compuesto de la presente invención. Combinaciones de este tipo pueden ser combinaciones de dosis fija (los ingredientes activos que se han de combinar son objeto de la misma formulación farmacéutica) o combinaciones de dosis libre (los ingredientes activos se encuentran en formulaciones farmacéuticas separadas).

35 Por consiguiente, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una combinación de cada uno de los compuestos de la presente invención, preferiblemente al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención con otro compuesto seleccionado entre el grupo de, por ejemplo, inhibidores de beta-secretasa; inhibidores de gamma-secretasa; moduladores de gamma-secretasa; inhibidores de la agregación de amiloide, tal como, por ejemplo, alzhemed; sustancias neuroprotectoras y/o modificadoras de la enfermedad que actúan directa o indirectamente; anti-oxidantes, tales como, por ejemplo, vitamina E, ginko biloba o ginkgolida; sustancias antiinflamatorias, tales como, por ejemplo, los inhibidores de la Cox, los AINE que tienen adicional o exclusivamente propiedades reductoras de A β (Abeta); inhibidores de HMG-CoA reductasa, tales como estatinas; inhibidores de acetilcolina esterasa, tales como donepezil, rivastigmina, tacrina, galantamina; antagonistas del receptor NMDA, tales como, por ejemplo, memantina; agonistas del receptor AMPA; moduladores positivos del receptor AMPA, AMPcinas, inhibidores del transportador 1 de glicina; inhibidores de la recaptación del receptor de monoamina; sustancias que modulan la concentración o liberación de neurotransmisores; sustancias que inducen la secreción de la hormona del crecimiento tales como mesilato de ibutamoren y capromorelina; antagonistas o agonistas inversos del receptor CB-1; antibióticos tales como minociclina o rifampicina; inhibidores de PDE1, PDE2, PDE4, PDE5 y/o PDE10, agonistas inversos del receptor GABAA; antagonistas del receptor GABAA; agonistas o agonistas parciales o moduladores positivos de receptores nicotínicos; agonistas o agonistas parciales o moduladores positivos de receptores nicotínicos alfa4beta2; agonistas o agonistas parciales de receptores alfa7 nicotínicos; antagonistas del receptor de histamina H3; agonistas o agonistas parciales del receptor 5-HT4; antagonistas del receptor 5-HT6; antagonistas del adrenorreceptor alfa2, antagonistas de calcio; agonistas, agonistas parciales o moduladores positivos del receptor muscarínico M1; antagonistas del receptor muscarínico M2; antagonistas del receptor muscarínico M4; moduladores positivos del receptor 5 metabotrópico de glutamato; antagonistas del receptor 2 metabotrópico de glutamato y otras sustancias que modulan receptores o enzimas de una manera tal que se aumenta la eficacia y/o seguridad de los compuestos de acuerdo con la invención y/o se reducen los efectos secundarios indeseados.

60 Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen una o más, preferiblemente una sustancia activa. Al menos una sustancia activa se selecciona entre los compuestos de acuerdo con la invención y/o sus sales correspondientes. Preferiblemente, la composición comprende sólo uno de estos compuestos activos. En caso de que haya más de un compuesto activo, el otro puede seleccionarse entre el grupo mencionado anteriormente de moléculas de combinación tales como alzhemed, vitamina E, ginkgolida, donepezil, rivastigmina,

65

tacrina, galantamina, memantina, mesilato de ibutamoren, capromorelina, minociclina y/o rifampicina. Opcionalmente, la composición comprende otros ingredientes tales como vehículos y/o diluyentes inertes.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden usarse junto con inmunoterapias tales como, por ejemplo, inmunización activa con Abeta o partes del mismo o inmunización pasiva con anticuerpos o fragmentos de anticuerpos anti-Abeta humanizados para el tratamiento de las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden combinar con Dimebon.

15 Las combinaciones de acuerdo con la presente invención se pueden proporcionar simultáneamente en la misma forma farmacéutica, esto es, en forma de una preparación de combinación, por ejemplo se pueden incorporar los dos componentes en un comprimido, p. ej., en diferentes capas de dicho comprimido. La combinación se puede proporcionar también por separado, en forma de una combinación libre, esto es, los compuestos de la presente invención se proporcionan en una forma farmacéutica y uno o más de los participantes en la combinación mencionados antes se proporcionan en otra forma farmacéutica. Estas dos formas farmacéuticas pueden ser las mismas formas farmacéuticas, por ejemplo una coadministración de dos comprimidos, uno que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención y uno que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del otro participante en la combinación mencionado antes. También es posible combinar diferentes formas de administración, si se desea. Se puede proporcionar cualquier tipo adecuado de formas de administración.

20 El compuesto de acuerdo con la invención, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, en combinación con otra sustancia activa se puede usar de forma simultánea o escalonada pero, en particular, dentro de un corto espacio de tiempo. Si se administran de forma simultánea, las dos sustancias activas se administran al paciente juntas; si se administran en tiempos escalonados, las dos sustancias activas se administran al paciente sucesivamente dentro de un periodo de tiempo menor o igual a 12 horas, pero en particular menor o igual a 6 horas.

30 Las formas farmacéuticas o formas de administración no están limitadas, en el marco de la presente invención se puede usar cualquier forma farmacéutica adecuada. A título de ejemplo, las formas farmacéuticas se pueden seleccionar de preparaciones sólidas tales como parches, comprimidos, cápsulas, píldoras, gránulos, grageas, polvos, comprimidos para chupar, supositorios, preparaciones líquidas tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, gotas, jarabes, elixires, o preparaciones gaseosas tales como aerosoles, pulverizaciones y similares.

35 Las formas farmacéuticas se formulan de forma ventajosa en formas farmacéuticas unitarias, siendo adaptada cada forma farmacéutica unitaria para suministrar una única dosis de cada componente activo que está presente. Los ingredientes se seleccionan en consecuencia dependiendo de la vía de administración y de la forma farmacéutica.

40 La dosificación para los participantes en la combinación mencionados anteriormente es convenientemente 1/5 de la dosis más baja normalmente recomendada, hasta 1/1 de la dosis normalmente recomendada.

45 Las formas de dosificación se administran al paciente, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 veces al día dependiendo de la naturaleza de la formulación. En caso de formulaciones de liberación retardada o extendida u otras formulaciones farmacéuticas, puede aplicarse lo mismo de forma diferente (por ejemplo, una vez a la semana o al mes, etc.). Se prefiere que los compuestos de la invención se administren en tres o menos veces, más preferiblemente una o dos veces al día.

EJEMPLOS

50 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Ejemplos para la ilustración, sin pretender que sean limitantes:

55 A continuación se describen, para ilustración, formulaciones farmacéuticas, en las cuales la expresión "sustancia activa" indica uno o más compuestos de acuerdo con la invención, incluyendo sus sales. En el caso de una de las combinaciones mencionadas antes con una o más sustancias activas adicionales, la expresión "sustancia activa" puede incluir también las sustancias activas adicionales.

Ejemplo A

60 Comprimidos que contienen 100 mg de sustancia activa

Composición:

1 comprimido contiene:

sustancia activa 100,0 mg

	lactosa	80,0 mg	
	almidón de maíz	34,0 mg	
	polivinilpirrolidona	4,0 mg	
5	estearato de magnesio	<u>2,0 mg</u>	220,0 mg

Ejemplo B

Comprimidos que contienen 150 mg de sustancia activa

10	Composición:		
	1 comprimido contiene:		
	sustancia activa	150,0 mg	
	lactosa en polvo	89,0 mg	
	almidón de maíz	40,0 mg	
15	sílice coloidal	10,0 mg	
	polivinilpirrolidona	10,0 mg	
	estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>	300,0 mg

Ejemplo C

Cápsulas de gelatina dura que contienen 150 mg de sustancia activa

25	1 cápsula contiene:		
	sustancia activa	150,0 mg	
	almidón de maíz (secado)	aprox. 80,0 mg	
	lactosa	aprox. 87,0 mg	
	estearato de magnesio	<u>3,0 mg</u>	aprox. 320,0 mg

Ejemplo D

Supositorios que contienen 150 mg de sustancia activa

35	1 supositorio contiene:		
	sustancia activa	150,0 mg	
	polietilenglicol 1500		550,0 mg
	polietilenglicol 6000		460,0 mg
40	monoestearato de polioxietilensorbitán		<u>840,0 mg</u>
			2.000,0 mg

Ejemplo E

Ampollas que contienen 10 mg de sustancia activa

45	Composición:		
	sustancia activa	10,0 mg	
	ácido clorhídrico 0,01 N	c.s.	
	agua doblemente destilada	hasta	2,0 mL

Ejemplo F

Ampollas que contienen 50 mg de sustancia activa

55	Composición:		
	sustancia activa	50,0 mg	
	ácido clorhídrico 0,01 N	c.s.	
	agua doblemente destilada	hasta	10,0 mL

La preparación de cualquiera de las formulaciones mencionadas anteriormente se puede efectuar siguiendo procedimientos convencionales.

ENSAYO BIOLÓGICO

5 Se puede demostrar el efecto *in vitro* de los compuestos de la invención con los siguientes ensayos biológicos.

Protocolo de ensayo de la PDE9A2:

10 El ensayo de la actividad enzimática PDE9A2 se realizó como un ensayo de centelleo por proximidad (SPA), en general de acuerdo con el protocolo del fabricante (Amersham Biosciences, número de producto: TRKQ 7100).

15 Como fuente enzimática, se usó el lisado (PBS con Triton X-100 al 1 % enriquecido con inhibidores de proteasa, con los sedimentos celulares eliminados por centrifugación a 13.000 rpm durante 30 min) de las células SF 9 que expresan la PDE9A2 humana. La cantidad de proteína total incluida en el ensayo varió dependiendo de la infección y eficacia de producción de las células SF9 y oscila entre 0,1 y 100 ng.

En general, las condiciones de ensayo fueron las siguientes:

- volumen de ensayo total: 40 microlitros
- cantidad de proteína: 0,1 – 50 ng
- 20 • concentración de sustrato (GMPc): 20 nanomolar; ~1 mCi/l
- tiempo de incubación: 60 min a temperatura ambiente
- concentración final de DMSO: 0,2 - 1%

25 Los ensayos se realizaron en un formato de 384 pocillos. Los reactivos de ensayo, como también la enzima y el sustrato, se diluyeron en tampón de ensayo. El tampón de ensayo contenía Tris 50 mM, MgCl₂ 8,3 mM, EGTA 1,7 mM, BSA al 0,1%, Tween 20 al 0,05%; el pH del tampón de ensayo se ajustó a 7,5. Se detuvo la reacción aplicando un inhibidor específico de PDE9 (por ejemplo, los compuestos según el documento WO04099210 o WO04099211 tal como uno de los enantiómeros del ejemplo 37, p. ej. 1-(2-clorofenil)-6-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-metil-propil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona) en exceso.

30

Referencias:

Wunder F, Tersteegen A, Rebmann A, Erb C, Fahrig T, Hendrix M. Characterization of the first potent and selective PDE9 inhibitor using a cGMP reporter cell line. *Molecular Pharmacology*, dic. de 2005; 68(6):1775-81.

35 van der Staay FJ, Rutten K, Bärfacker L, Devry J, Erb C, Heckroth H, Karthaus D, Tersteegen A, van Kamoen M, Blokland A, Prickaerts J, Reymann KG, Schröder UH, Hendrix M. The novel selective PDE9 inhibitor BAY 73-6691 improves learning and memory in rodents. *Neuropharmacology*. oct. de 2008; 55(5):908-18.

Protocolo de ensayo de PDE1C

40 El ensayo se realizó de una manera análoga al ensayo de PDE9A2, con las siguientes diferencias: en lugar de PDEA2 se utilizó PDE1C y el tampón de ensayo contenía, además, calmodulina 50 nM, CaCl₂ 3 mM. La reacción se puede detener empleando el mismo inhibidor que el indicado antes 1-(2-clorofenil)-6-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-metil-propil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona).

Determinación del % de inhibición:

45 La actividad del control positivo (menos el control negativo = fondo) se fija a 100% y la actividad en presencia del compuesto de ensayo se expresa con relación a este 100%. Dentro de este escenario, podría ser posible una inhibición por encima de 100% debido a la naturaleza de la variación del control positivo dentro del ensayo. A continuación se presenta la inhibición de PDE 9A2 para una concentración a 10 µM, si no se indica otra cosa.

50

Determinación de CI₅₀:

55 El valor de CI₅₀ se puede calcular con GraphPadPrism u otro programa informático adecuado, fijando el control positivo como 100 y el control negativo como 0. Para el cálculo de CI₅₀, las diluciones de los compuestos de ensayo (sustratos) se tienen que seleccionar y ensayar siguiendo el protocolo mencionado antes.

Datos

60 En lo que sigue, los datos de % de inhibición (I%) a una concentración 10 micromolar (a 10 microM) y los valores CI₅₀ para la inhibición de PDE9A2 [nanomolar (nM)] ilustrarán que los compuestos de acuerdo con la presente

invención son adecuados para inhibir la PDE9, específicamente PDE9A2. Esto evidencia que los compuestos proporcionan propiedades farmacológicas útiles (Tabla 4). Los ejemplos no pretenden ser limitantes.

Dentro de este marco, podría ser posible una inhibición superior al 100% debido a la naturaleza de la variación del control positivo dentro de este ensayo.

- 5 La tabla también proporciona valores de selectividad (S) que muestran una preferencia de los compuestos por PDE9A frente a PDE1C. La selectividad es la relación (CI₅₀ para la inhibición de PDE1C)/(CI₅₀ para la inhibición de PDE9A2).

Los números de ejemplos se refieren a los ejemplos finales proporcionados en la sección “Realizaciones ejemplares”.

- 10 Todos los datos se miden de acuerdo con el procedimiento descrito en este documento.

Tabla 4

I% (a 10 microM):inhibición a una concentración 10 micromolar.

CI₅₀ (nM): valores de CI₅₀ para la inhibición de PDE9A2 [nanómetros (nM)]

- 15 S: valores de selectividad [= (CI₅₀ para la inhibición de PDE1C)/(CI₅₀ para la inhibición de PDE9A2)].

Ejem- plo N°	I% (a 10 micromolar)	CI ₅₀ (nM)	S
219	103	12	179
220	104	5	526
221	103	6	98
222	104	15	131
223	100	5	1717
224	100	12	146
225	102	6	290
226	101	9	225
227	101	8	147
228	101	8	244
229	99	14	135
230	101	12	145
230-1	98	5	197
230-2	102	5	286
230-3	99	11	135
230-5	98	6	274
231	95	18	245
232	99	7	255
234	101	3	>3333
239	92	2	400
240	100	5	126
241	100	6	368

Ejem- plo N°	I% (a 10 micromolar)	CI ₅₀ (nM)	S
242	96	23	> 429
243	96	18	114
244	99	26	110
245	95	21	22
246	94	55	17
247	98	27	42
248	97	45	28
249	101	28	68
250	99	24	184
251	101	38	27
252	96	11	493
253	99	34	56
254	97	20	238
255	101	41	12
256	103	5	123
257	103	31	10
258	100	7	122
259	102	3	942
260	103	7	266
261	102	4	580
262	101	20	451
263	102	8	1116

Efecto in vivo:

- 20 El efecto *in vivo* de los compuestos de esta invención se puede ensayar en el ensayo Novel Object Recognition de acuerdo con el procedimiento de Prickaerts *et al.* (*Neuroscience* **2002**, 113, 351-361) o en el ensayo de alternancia espontánea de laberinto en T descrito por van der Staay *et al.* (*Neuropharmacology* **2008**, 55, 908-918). Para información adicional concerniente al ensayo biológico se hace también alusión a estas dos citas.

Aparte de la propiedad de inhibición hacia la PDE9, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden proporcionar propiedades farmacocinéticas adicionales ventajosas.

- 25 P. ej., compuestos de acuerdo con la invención pueden mostrar una o más ventajas en el sector de un metabolismo equilibrado, bajo riesgo de producir interacciones fármaco – fármaco y/o aclaramiento equilibrado.

- 30 Los compuestos también pueden mostrar una o más ventajas adicionales o alternativas en el sector de la biodisponibilidad, una alta fracción absorbida, propiedades de transporte hematocéfálico, alto tiempo de residencia medio (mrt) favorable (p. ej. media alta), exposición favorable en el compartimento del efecto, y similares.

FABRICACIÓN QUÍMICA

Abreviaturas:

5	APCI	ionización química a presión atmosférica
	DAD	detector por red de diodos
	DMSO	dimetilsulfóxido
	ESI	ionización por electroproyección (en MS)
	Ej.	ejemplo
10	P.f.	punto de fusión
	h	hora(s)
	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
	HPLC-MS	cromatografía de líquidos de alta resolución acoplada con detección espectrométrica de masas
	GC-MS	cromatografía de gases con detección espectrométrica de masas
15	MPLC	cromatografía de líquidos de media presión
	mL	mililitro
	µL	microlitro
	min	minutos
	MS	espectrometría de masas
20	racem.	racémico(a)
	ta	temperatura ambiente
	R _t	tiempo de retención (en HPLC)
	R _f	factor de retraso (en TLC)
	TBTU	tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
25	TFA	ácido trifluoroacético
	TLC	cromatografía en capa fina

Métodos LC-MS:**Método A**

30 Instrumento: HPLC/MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, trampa de iones LCQduo; columna: Sunryse MS-C18, 5 µm, 4,6 x 100 mm; eluyente A: agua + formiato de amonio 20 mM; eluyente B: acetonitrilo + formiato de amonio 20 mM; gradiente: A/B (95:5) durante 1 min, después a A/B (5:95) en 7 min durante 1,5 min; caudal: 0,85 mL/min; detección UV: 254 nm; fuente de iones: ESI

Método 1

40 Aparato MS tipo: Waters Micromass ZQ; aparato HPLC tipo: Waters Alliance 2695, detector por red de diodos Waters 2996; columna: Varian Microsorb 100 C18, 30 x 4,6 mm, 3,0 µm; eluyente A: agua + 0,13% de TFA, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5 % B → 0,18 min 5 % B → 2,0 min 98 % B → 2,2 min 98 % B → 2,3 min 5 % B → 2,5 min 5 % B; caudal: 3,5 mL/min; detección UV: 210-380 nm.

Método 2

45 Aparato MS tipo: Waters Micromass ZQ; aparato HPLC tipo: Waters Alliance 2695, detector por red de diodos Waters 2996; columna: Merck Chromolith Performance RP18e, 100 x 1 mm; eluyente A: agua + TFA al 0,13%, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5 % B → 0,2 min 5 % B → 1,6 min 98 % B → 1,9 min 98 % B → 2,0 min 5 % B → 2,2 min 5 % B; caudal: 3,5 mL/min; detección UV: 210-380 nm.

Método 1D

50 Instrumento: HPLC-MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, MSQ Quadrupole; columna: Sunryse MS-C18, 5 µm, 4,6 x 100 mm; eluyente A: 90% de agua +10% de acetonitrilo + formiato de amonio 10 mM; eluyente B: 90% de acetonitrilo + 10% de agua + formiato de amonio 10 mM; gradiente: A (100) durante 1 min, después a B (100) en 7 min durante 1 min; caudal: 1,2 mL/min; detección UV: 254 nm; fuente de iones: APCI.

Método 1E

Instrumento: HPLC-MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, MSQ Quadrupole; columna: Symmetry C8, 5 μ m, 3 x 150 mm; eluyente A: 90% de agua + 10% de acetonitrilo + formiato de amonio 10 mM; eluyente B: 90% de acetonitrilo + 10% de H₂O + formiato amónico 10 mM; gradiente: A (100) durante 1,5 min, después a B (100) en 10 min durante 1,5 min; caudal: 1,2 mL/min; detección UV: 254 nm; fuente de iones: APCI

Método 1E fusión

Instrumento: HPLC-MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, MSQ Quadrupole; columna: Synergi Fusion-RP80A, 4 μ m, 4,60 x 100 mm; eluyente A: 90% de agua + 10% de acetonitrilo + formiato de amonio 10 mM; eluyente B: 90% de acetonitrilo + 10% de H₂O + formiato amónico 10 mM; gradiente: A (100%) durante 1,5 min, después a B (100%) en 10 min durante 1,5 min; caudal: 1,2 mL/min; detección UV: 254 nm; fuente de iones: APCI

Método 1E hidró

Instrumento: HPLC-MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, MSQ Quadrupole; columna: Synergi Hydro-RP80A, 4 μ m, 4,60 x 100 mm; eluyente A: 90% de agua + 10% de acetonitrilo + formiato de amonio 10 mM; eluyente B: 90% de acetonitrilo + 10% de H₂O + formiato amónico 10 mM; gradiente: A (100%) durante 1,5 min, después a B (100%) en 10 min durante 1,5 min; caudal: 1,2 mL/min; detección UV: 254 nm; fuente de iones: APCI

Método 2F

Instrumento: HPLC-MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, trampa de iones Finnigan LCQduo; columna: Symmetry-C18, 5 μ m, 3 x 150 mm; eluyente A: 95% de agua + 5% de acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico; eluyente B: 95% de acetonitrilo + 5% de agua + 0,1% de ácido fórmico; gradiente: A/B (95/5) durante 1,5 min, después a A/B (5/95) en 10 min durante 1,5 min; caudal: 1 mL/min; detección UV: 254 nm; fuente de iones: ESI

Método 2L

Instrumento: HPLC-MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, trampa de iones Finnigan LCQduo; columna: Symmetry Shield, 5 μ m, 4,6 x 150 mm; eluyente A: 90% de agua + 10% de acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%; eluyente B: 90% de acetonitrilo + 10% de agua + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: A/B (70/30) en 1,5 min a A/B (50/50) después a B (100%) en 7 min y durante 9,5 min; caudal: 0,85 mL/min; detección UV: 254 nm; fuente de iones: ESI

Método 2M

Instrumento: HPLC-MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, trampa de iones Finnigan LCQduo; columna: Symmetry Shield, 5 μ m, 4,6 x 150 mm; eluyente A: 90% de agua + 10% de acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%; eluyente B: 90% de acetonitrilo + 10% de agua + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: A/B (90/10) durante 1,5 min, después a A/B (5/95) en 10 min durante 2 min; caudal: 1,2 mL/min; detección UV: 254 nm; fuente de iones: APCI

Método Grad_C8_ácido

Instrumento: HPLC-MS Waters. HPLC Alliance 2695 DAD, ZQ Quadrupole; columna: Xterra MS-C8, 3,5 μ m, 4,6 x 50 mm; eluyente A: agua + TFA al 0,1% + 10% de acetonitrilo; eluyente B: acetonitrilo; gradiente: A/B (80:20), después a A/B (10:90) en 3,25 min durante 0,75 min; caudal: 1,3 mL/min; detección UV: 254 nm; fuente de iones: ESI

Método Grad_C18_ácido

Instrumento: HPLC-MS Waters. HPLC Alliance 2695 DAD, ZQ Quadrupole; columna: Sunfire MS-C18, 3,5 μ m, 4,6 x 50 mm; eluyente A: agua + TFA al 0,1% + 10% de acetonitrilo; eluyente B: acetonitrilo; gradiente: A/B (80:20), después a A/B (10:90) en 3,25 min durante 0,75 min; caudal: 1,3 mL/min; detección UV: 254 nm; fuente de iones: ESI.

Método Grad_90_10_C8_ácido

Instrumento: HPLC-MS Waters. HPLC Alliance 2695 DAD, ZQ Quadrupole; columna: Xterra MS-C8, 3,5 μ m, 4,6 x 50 mm; eluyente A: agua + TFA al 0,1% + 10% de acetonitrilo; eluyente B: acetonitrilo; gradiente: A (100%), después a A/B (10:90) en 3,25 min durante 0,75 min; caudal: 1,3 mL/min; detección UV: 254 nm; fuente de iones: ESI.

Método Grad_90_10_C18_ácido

Instrumento: HPLC-MS Waters. HPLC Alliance 2695 DAD, ZQ Quadrupole; columna: Xterra MS-C18, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm; eluyente A: agua + TFA al 0,1% + 10% de acetonitrilo; eluyente B: acetonitrilo; gradiente: A (100), después a A/B (10:90) en 3,25 min durante 0,75 min; caudal: 1,3 mL/min; detección UV: 254 nm; fuente de iones: ESI.

5 **Método Grad_C8_NH4COOH**

Instrumento: HPLC-MS Waters. HPLC Alliance 2695 DAD, ZQ Quadrupole. Columna: Xterra MS-C8, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm; eluyente A: agua + formiato de amonio 5 mM + 10 % de acetonitrilo; eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 100% de A, después a A/B (10:90) en 3,25 min durante 0,75 min; caudal: 1,3 mL/min; detección UV: 254 nm; fuente de iones: ESI.

Método 5

Aparato MS tipo: Waters Micromass ZQ; aparato HPLC tipo: Waters Alliance 2695, detector por red de diodos Waters 2996; columna: Varian Microsorb 100 C18, 30 x 4,6 mm, 5,0 µm; eluyente A: agua + TFA al 0,15%, eluyente B: metanol; gradiente: 0,0 min 5 % B → 0,15 min 5 % B → 2,55 min 100 % B → 2,70 min 100 % B → 2,80 min 5 % B → 3,05 min 5 % B; caudal: 4,8 mL/min; detección UV: 210-400 nm.

Método 6

Aparato MS tipo: Waters Micromass ZQ; aparato HPLC tipo: Waters Alliance 2695, detector por red de diodos Waters 2996; columna: Waters Sunfire C18, 20 x 4,6 mm, 5,0 µm; eluyente A: agua + TFA al 0,15%, eluyente B: metanol; gradiente: 0,0 min 5 % B → 0,25 min 5 % B → 1,90 min 100 % B → 2,05 min 100 % B → 2,15 min 5 % B → 2,30 min 5 % B; caudal: 5,2 mL/min; detección UV: 210-400 nm.

Método 7

Aparato MS tipo: Waters Micromass ZQ; aparato HPLC tipo: Waters Alliance 2695, detector por red de diodos Waters 2996; columna: Waters Varian Microsorb C18, 20 x 4,6 mm, 5,0 µm; eluyente A: agua + TFA al 0,15%, eluyente B: metanol; gradiente: 0,0 min 5 % B → 0,25 min 5 % B → 1,90 min 100 % B → 2,05 min 100 % B → 2,15 min 5 % B → 2,30 min 5 % B; caudal: 5,2 mL/min; detección UV: 210-400 nm.

30 **Métodos de HPLC quiral**

Instrumento: Agilent 1100. Columna: Chiralpak AS-H Daicel, 4,6 µm, 4,6 x 250 mm;

Método quiral 1: eluyente: 97/3 de hexano/etanol (isocrático); caudal: 1,0 mL/min; detección UV: 254 nm.
Método quiral 2: eluyente: 98/2 de hexano/etanol (isocrático); caudal: 1,0 mL/min; detección UV: 254 nm
Método quiral 3: eluyente: 80/20 de hexano/etanol (isocrático); caudal: 1,0 mL/min; detección UV: 254 nm

Métodos de GC/MS

Método 3A

Instrumento: GC/MS Finnigan. Trace GC, MSQ quadrupole. Columna: DB-5MS, 25 m x 0,25 mm x 0,25 µm; gas portador: helio, caudal constante de 1 mL/min; programa de la estufa: 50°C (mantener 1 minuto), a 100°C en 10°C/min, a 200°C en 20°C/min, a 300°C en 30°C/min. eluyente, detección: trace MSQ, quadrupole fuente de iones: IE intervalo de barrido: 50-450 u.

45 **Método 3A.1**

Instrumento: GC/MS Finnigan Thermo Scientific. Trace GC Ultra, DSQ II single quadrupole. Columna: DB-5MS UI, 25 m x 0,25 mm x 0,25 µm; gas portador: helio, caudal constante de 1 mL/min; programa de la estufa: 50°C (mantener 1 minuto), a 100°C en 10°C/min, a 200°C en 20°C/min, a 300°C en 30°C/min. eluyente, detección: DSQ traza, un solo cuadrupolo.

50

Calentamiento en microondas:

Tipos de aparatos de microondas:

- Instrumentos Discover® CEM, equipados con recipientes de 10 y 35 mL;
- Aparato de microondas tipo: Biotage Initiator Sixty.

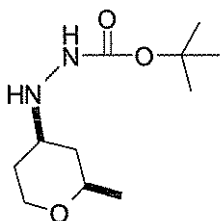
5

Comentario general en relación con la presentación de las estructuras

Algunos compuestos tienen uno o más centros quirales. La estructura representada no mostrará necesariamente todas las posibles realizaciones estereoquímicas del compuesto, sino solamente una. Sin embargo, en tales casos, una expresión tal como “mezcla cis-racémica” se representa próxima a la estructura con el fin de determinar las demás opciones estereoquímicas.

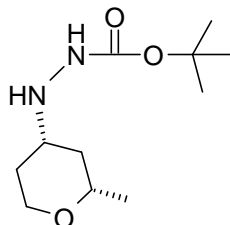
10

Se da un ejemplo en el Ejemplo 7D, que sigue. La fórmula estructural presentada es



Cis - mezcla racémica

La expresión añadida “mezcla cis-racémica” indica una segunda opción estereoquímica:



15 Este principio se aplica también a otras estructuras representadas.

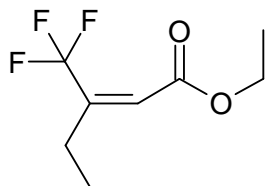
Síntesis

En lo que sigue se describe la fabricación de compuestos que ejemplifican la presente invención. En caso de que no se haya descrito en la bibliografía el proceso de fabricación de un compuesto específico, la persona especialista en la técnica encontrará una descripción de procedimientos análogos, que puede seguir en principio, dentro de estas descripciones. En algunos sitios de la siguiente descripción se dice que los ejemplos pueden prepararse de forma análoga a otro ejemplo. Si debe hacerse referencia a dicho “proceso análogo”, las condiciones de reacción son esencialmente las mismas, incluso, si se puede, se ajustan las proporciones molares de reactivos y eductos. También será evidente que los materiales de partida dentro de un proceso descrito pueden variarse químicamente para conseguir los mismos resultados, es decir, si se describe una reacción de condensación de un éster, en ella el componente alcohólico es un grupo saliente pero no un objeto del producto, este componente alcohólico puede variar sin producir cambios significativos en el propio procedimiento.

20

25

Compuestos de partida:Ejemplo 1A



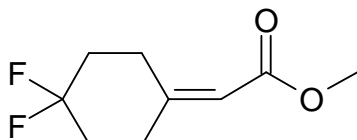
5 Se enfrió a 0 °C una solución de 70 g (201 mmol) de carboximetileno-trifenilfosforano en 300 mL de éter dietílico y se añadieron 25 g (198 mmol) de 1,1,1-trifluorobutanona. La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a presión reducida (700 mbar y temperatura del baño 40 °C). El residuo se purificó por destilación al vacío (170 mbar y una temperatura del baño de 130°C, fracción principal: 95-96°C). Se obtuvieron 29 g (75%) del producto en forma de un aceite incoloro.

10 HPLC-MS (Método 1): R_t: 1,77 min

MS (ESI pos): m/z = 196 (M+H)⁺

Ejemplo 1AA

15



20 400 mg (10,0 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) se suspendió en 10 ml de THF y se enfrió hasta 4°C. Al tiempo que se agitaba, se añadió una solución de 1,3 ml (8,99 mmol) de acetato de trimetilfosfona en 10 ml de THF. La mezcla se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Después de esto, se añadió, a 0°C, una solución de 4,4-difluorociclohexanona en 10 ml de THF. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 14 h. Se añadieron THF y agua y el THF se evaporó. El resto se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se evaporó para proporcionar 1,49 g (95 %) del producto.

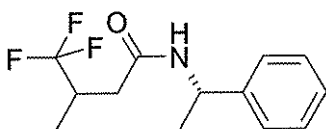
25

MS (EI): m/z = 190 (M)⁺

30 Los siguientes ejemplos 1B, 1C, 1D, 1E, 2A, 2B, 2C y 2D muestran cómo los ácidos racémicos ácido 3-trifluorometil-pentanoico y ácido 3-trifluorometil-butírico pueden ser transferidos a las dos formas enantiómeras del ácido libre. La resolución se puede llevar a cabo mediante la separación de intermedios diastereoisómeros. Las dos formas enantiómeras puras del ácido libre se denominarán enantiómero A y enantiómero B, respectivamente. Los correspondientes intermedios diastereoisómeros se denominarán diastereoisómero A y diastereoisómero B, respectivamente.

35 Se puede aplicar el mismo principio para la resolución enantiómera de otras mezclas racémicas si fuera apropiado.

Ejemplo 1B



Diastereoisómero A

40 Se agitó una solución de ácido 3-trifluorometil-pentanoico racémico (8 g, 47 mmol), TBTU (16,6 g, 52 mmol) y diisopropiletilamina (24,1 mL, 141 mmol) en dimetilformamida (80 mL) a 20°C durante 1 h, después se añadió (S)-(-)-1-feniletilamina (10 g, 82 mmol) y se agitó la mezcla durante 16 h a 20°C. El disolvente se separó y se añadió diclorometano (200 mL). Se lavó la mezcla resultante con ácido cítrico al 10 % en agua (200 mL), K₂CO₃ al 20 % en

agua (100 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente dio un sólido bruto que se mezcló con metanol (10 mL) y se filtró a través de una almohadilla de alúmina básica activada. La separación de los diastereoisómeros se obtuvo por cromatografía de resolución rápida sobre SiO₂, eluyendo con una mezcla 85/15 de ciclohexano/acetato de etilo.

- 5 Se obtuvieron 4,5 g (35,8%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

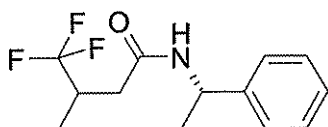
R_f: 0,25 (85/15 de ciclohexano/acetato de etilo, teñido con KMnO₄ básico)

HPLC-MS (Método 1E hidro): R_t: 9,35 min

MS (APCI pos): m/z = 274 (M+H)⁺.

HPLC quiral (Método quiral 1): R_t: 5,58 min de: >99 %

10 Ejemplo 1C



Diastereoisómero B

Se obtuvieron 4,4 g (34,2%) de un sólido blanco como segundo producto de la cromatografía de resolución rápida del Ejemplo 1B.

R_f: 0,20 (85/15 de ciclohexano/acetato de etilo, teñido con KMnO₄ básico)

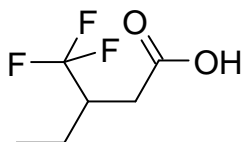
- 15 HPLC-MS (Método 1E hidro): R_t: 9,33 min

MS (APCI pos): m/z = 274 (M+H)⁺.

HPLC quiral (Método quiral 1): R_t: 6,18 min de: >99 %

Ejemplo 1D

- 20 **Ácido 3-trifluorometil-pentanoico, enantiómero A**



Enantiómero A

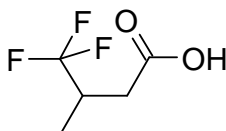
- 25 Una solución del Ejemplo 1B (4,6 g, 17 mmol) en dioxano (15 mL) se trató con H₂SO₄ al 70% en agua (25 mL) y se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió, se basificó a un valor de pH de 14 con NaOH al 32% en agua, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 200 mL). La solución resultante se acidificó a un valor de pH de 1 con HCl 9 N, se extrajo con diclorometano (3 x 500 mL) y las fases orgánicas reunidas se secaron. La evaporación del disolvente produjo 2,47 g (86,3%) de un aceite pardo.

- 30 R_f: 0,66 (diclorometano/metanol 9/1, teñido con verde de bromocresol)

HPLC quiral (Método quiral 1): R_t: 5,58 min ee: >99 %

Ejemplo 1E

Ácido 3-trifluorometil-pentanoico, enantiómero B



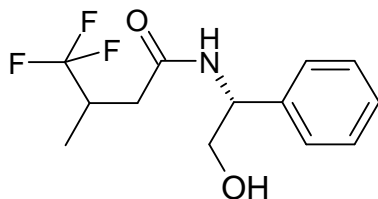
Enantiómero B

Análogamente a la preparación del Ejemplo 1D, se obtuvo el compuesto del epígrafe utilizando el Ejemplo 1C como material de partida.

- 5 Rendimiento: 80,3%
 R_f: 0,66 (diclorometano/metanol 9/1, teñido con verde de bromocresol)
 HPLC quiral (Método quiral 1): R_t: 5,08 min ee: >99 %

Ejemplo 2A

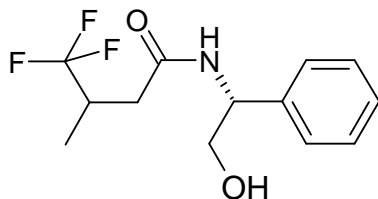
- 10 4,4,4-trifluoro-N-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-3-metil-butiramida, diastereoisómero A



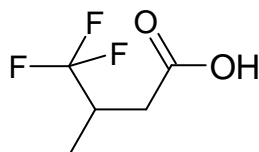
- 15 Una solución de ácido 3-(trifluorometil)butírico (10 g, 64 mmol) en dimetilformamida (100 mL) se trató con hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (14,7 g, 77 mmol), 4-dimetil-amino-piridina (11 g, 89,7 mmol) y (R)-(-)-fenilglicinol (9,9 g, 70,5 mmol). Se agitó la mezcla a 20 °C durante 16 h, después se concentró para reducir el volumen y se trató con ácido cítrico al 10 % en agua (300 mL). Se extrajo la mezcla con éter etílico (2 x 200 mL) y las fases orgánicas separadas se lavaron con NaHCO₃ al 10 % (150 mL) y salmuera (150 mL). Se secó la fase orgánica y se evaporó para dar 13,1 g de un sólido blanco bruto.
- 20 La separación de los diastereoisómeros se realizó por cromatografía de resolución rápida sobre SiO₂ eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/hexano 6/4.
 Se obtuvieron 5,32 g (30,2%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.
 R_f: 0,23 (6/4 de acetato de etilo/hexano)
 HPLC-MS (1E hidro): R_t: 6,97 min
 MS (APCI pos): m/z = 276 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 2B

- 4,4,4-trifluoro-N-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-3-metil-butiramida, diastereoisómero B



- 30 Se obtuvieron 3,08 g (17,5%) de un sólido blanco como segundo producto de la cromatografía de resolución rápida del Ejemplo 2A.
 R_f: 0,16 (acetato de etilo/hexano 6/4)
 HPLC-MS (1E hidro): R_t: 6,92 min
 MS (APCI pos): m/z = 276 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 2C. enantiómero A

Una solución del Ejemplo 2A (2 g, 7,26 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se trató con H₂SO₄ al 70% en agua (10 mL) y se sometió a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió, se basificó a un pH de 14 con NaOH al 32% en agua,

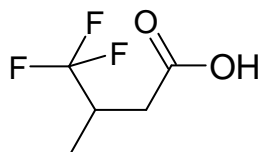
se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). La solución resultante se acidificó a un pH de 1 con HCl 9 N, se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL) y las fases orgánicas reunidas se secaron. La evaporación del disolvente proporcionó 0,84 g (74,1%) de un aceite pardo.

HPLC-MS (1E hidro): R_t : 1,73 min

5 MS (APCI neg): m/z = 155 (M-H)⁻.

HPLC quiral (Método quiral 2): R_t : 6,92 min ee: 99 %

Ejemplo 2D, enantiómero B



10 Análogamente a la preparación del Ejemplo 2C, se obtuvo el compuesto del epígrafe utilizando el Ejemplo 2B como material de partida. Se obtuvieron 1,4 g (8,96 mmol)

Rendimiento: 82,3%

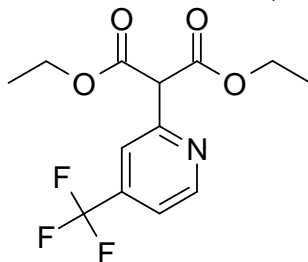
HPLC-MS (1E hidro): R_t : 1,30 min

MS (APCI neg): m/z = 155 (M-H)⁻.

15 HPLC quiral (Método quiral 2): R_t : 6,49 min ee: 98,6%

Ejemplo 3A

Éster dietílico del ácido 2-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-malónico



20 Una suspensión de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (1,65 g, 41 mmol) en dioxano anhidro (36 mL) se trató con malonato de dietilo (6,3 mL, 41 mmol) a 25 °C y se calentó a 60 °C durante 30 min. Se añadió cloruro cuproso (1,63 g, 17 mmol), se calentó la mezcla a 80 °C y se añadió 2-cloro-4-(trifluorometil)-piridina y se aumentó el calentamiento a 100 °C durante 16 h.

25 Después de enfriar a 20 °C, se acidificó la mezcla con HCl al 37 %, se diluyó con agua (120 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 60 mL). Se secó la fase orgánica y se evaporó para dar un aceite bruto que se purificó por cromatografía de resolución rápida, eluyendo con n-hexano/acetato de etilo de 95/5 a 60/40.

Se obtuvieron 1,9 g (38 % del teórico) como un aceite incoloro.

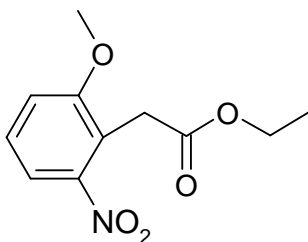
HPLC-MS (2F): R_t : 12,24 min

MS (ESI pos): m/z = 306 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 4A

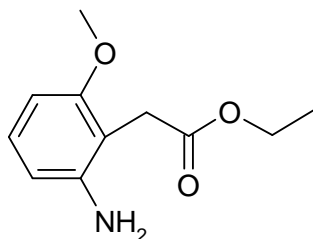
El siguiente ejemplo se sintetizó de manera análoga a la preparación del Ejemplo 5U, utilizando el correspondiente ácido (Sinova Inc., Bethesda, MD 20814, EE.UU.) como material de partida.



35

HPLC-MS (Método 1): R_t : 1,47 min
MS (ESI pos): $m/z = 194$ (M+H-EtOH)⁺

Ejemplo 4B



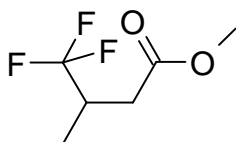
5

Se disolvieron 2,0 g (8,6 mmol) del Ejemplo 4A en 40 mL de etanol, se añadió Pd (al 10 % sobre carbón vegetal), y se hidrogenó la mezcla a la temperatura ambiente (2 h, 344,8 kPa). Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el residuo con etanol. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 1,80 g (100 %) del producto.

10 HPLC-MS (Método 1): R_t : 0,91 min
MS (ESI pos): $m/z = 210$ (M+H)⁺

Ejemplo 5A

Éster metílico del ácido 3-trifluorometil-pentanoico, enantiómero A



15

Enantiómero A

A una solución en agitación del Ejemplo 1D (250 mg, 1,47 mmol) en diclorometano (10 mL) y metanol (0,25 mL), en atmósfera de nitrógeno, se añadió trimetilsilildiazometano (solución 2,0 M en éter dietílico) (2,1 mL, 4,19 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó manteniendo la temperatura por debajo de 5°C durante 1 h. Se separó el disolvente (40 °C, 25 bar) proporcionando 250 mg (75,4 %) de un aceite amarillo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

GC (Método 3A): R_t : 3,29 min
MS (EI): m/z : 165 (M-19)⁺, 155 (M-29)⁺, 153 (M-31)⁺

Los siguientes ejemplos fueron sintetizados análogamente a la preparación del Ejemplo 5A, utilizando los correspondientes ácidos como materiales de partida:

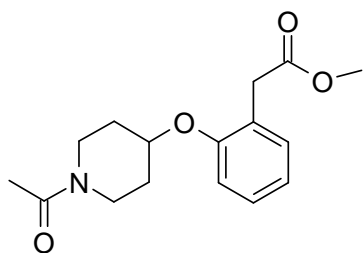
25

	Estructura	Material de partida: ácido carboxílico	Tiempo de retención [min]	MS m/z
Ejemplo 5B Enantió-mero A		Ejemplo 2C	8,01 (Método 3A)	170 [EI]
Ejemplo 5C Enantió-mero B		Ejemplo 2D	8,01 (Método 3A)	170 [EI]

	Estructura	Material de partida: ácido carboxílico	Tiempo de retención [min]	MS m/z
Ejemplo 5D Enantió-mero B		Ejemplo 1E	3,29 (Método 3A)	165 (M-19) ⁺ , 155 (M-29) ⁺ , 153 (M-31) ⁺ [EI]
Ejemplo 5E			7,82 (Método 3A)	252 [EI]
Ejemplo 5F			9,53 (Método 3A)	202 [EI]
Ejemplo 5G Enantió-mero S			3,92 (Método 3A)	130 [EI]
Ejemplo 5H			5,09 Método 3A	115 (M-29) [±] [EI]
Ejemplo 5HA mezcla cis, racém.		Ejemplo 18A	1.22 (Método 1)	264 [ESI, (M+H) ⁺]

Ejemplo 5I

Éster metílico del ácido [2-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-acético



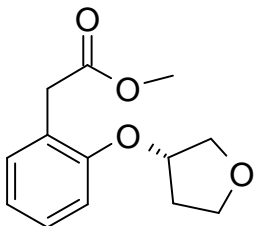
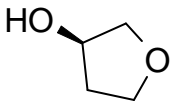
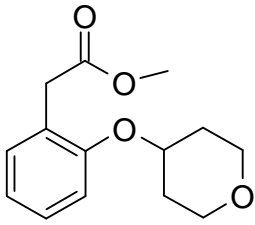
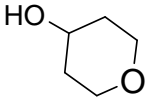
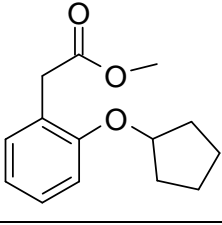
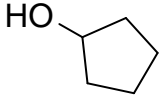
- 5 Se vertió azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (305 mg, 1,32 mmol) a una solución de 1-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etanona (259 mg, 1,8 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron después éster metílico del ácido (2-hidroxi-fenil)-acético (200 mg, 1,2 mmol) y trifenilfosfina (347 mg, 1,3 mmol). Se agitó la mezcla amarilla a 20 °C durante 16 h. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo sobre sílice utilizando mezcla de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente (de 70 % a 100 % de acetato de etilo) como eluyente para dar 195 mg (55,6 %) de un aceite incoloro.

HPLC-MS (Método Grad_C8_NH₄COOH): R_t: 2,67 min

MS (ESI pos): m/z = 292 (M+H)⁺.

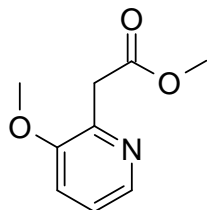
- 10 Los siguientes ejemplos fueron sintetizados análogamente a la preparación del Ejemplo 5G, utilizando los correspondientes alcoholes como materiales de partida:

	Estructura	Material de partida: Alcohol	R _t	Tiempo de retención [min]	MS m/z
Ejemplo 5J mezcla racém.				2,53 (Método Grad_C8_NH ₄ COOH)	292 (M+H) ⁺
Ejemplo 5K			0,35 (hexano/acetato de etilo 8/2)		
Ejemplo 5L			0,2 (hexano/acetato de etilo 7/3)		

	Estructura	Material de partida: Alcohol	R _t	Tiempo de retención [min]	MS m/z
Ejemplo 5M			0,2 (hexano/acetato de etilo 7/3)		
Ejemplo 5O			0,25 (hexano/acetato de etilo 7/3)		
Ejemplo 5P			0,35 (hexano/acetato de etilo)		

Ejemplo 5Q

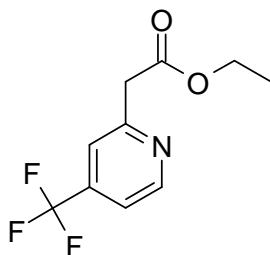
Éster metílico del ácido (3-metoxi-piridin-2-il)-acético



- 5 Una mezcla de (3-metoxi-2-piridin-2-il)-acetonitrilo (400 mg, 2,7 mmol) en 2 mL de metanol y ácido sulfúrico al 96 % (1,8 mL, 32 mmol) se calentó en un horno microondas a 120 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0°C, se basificó con NaHCO₃ sólido, se diluyó con agua (2 mL) y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica separada se secó y se evaporó para dar 450 mg (92 %) de un aceite amarillo oscuro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 HPLC-MS (Método Grad_C8_NH₄COOH): R_t: 1,92 min
MS (ESI pos): m/z = 182 (M+H)⁺.

Ejemplo 5R

Éster etílico del ácido (4-trifluorometil-piridin-2-il)-acético



Una solución del Ejemplo 3A (1,0 g, 3,27 mmol) en DMSO anhidro (8 mL) se trató con agua (60 microL, 3,27 mmol) y cloruro de litio (347 mg, 8,2 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 120 °C durante 16 h. Después de enfriar a 20 °C, se trató la mezcla con salmuera (12 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Se secó la fase orgánica y se evaporó para dar un aceite bruto que se purificó por cromatografía de resolución rápida eluyendo con n-hexano/acetato de etilo 8/2.

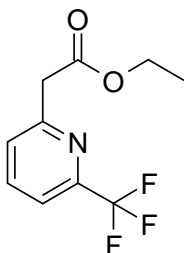
Se obtuvieron 390 mg (51 %) como un aceite incoloro.

HPLC-MS (Método 2F): R_t : 11,09 min

MS (ESI pos): $m/z = 234 (M+H)^+$

Ejemplo 5S

Éster etílico del ácido (6-trifluorometil-piridin-2-il)-acético



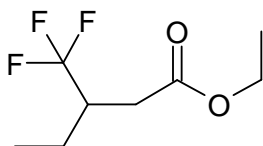
Una mezcla de carbonato de cesio (1,87 g, 5,75 mmol) y tri-*t*-butilfosfina (107 μ L, 0,44 mmol) en 1,2 dimetoxietano seco (10 mL) se trató con tris-(dibencilidenacetona)di-paladio (81 mg, 0,09 mmol), 2-bromo-6-(trifluorometil)piridina (1 g, 4,42 mmol) y malonato de dietilo (0,8 mL, 5,3 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla a 150 °C durante 30 min en un horno de microondas. Después de enfriar a 20 °C se trató la mezcla con una solución saturada de cloruro de amonio (120 mL) y se extrajo con éter etílico (3 x 80 mL). Se secó la fase orgánica y se evaporó para dar un aceite bruto que se purificó por cromatografía de resolución rápida eluyendo con n-hexano/etil-éter 6/1.

Se obtuvieron 460 mg (81 %) como un aceite incoloro.

GC (Método 3A): R_t : 8,28 min

MS (EI): $m/z = 233 (M)^+$

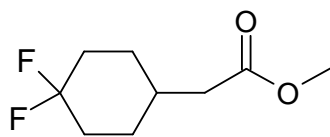
Ejemplo 5T, mezcla racémica



Se reunieron 29 g (148 mmol) del Ejemplo 1A con 2 g de Pd/C (10 %) y se hidrogenaron a la temperatura ambiente (6 h, 103,4 kPa). La mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con éter dietílico. El disolvente se evaporó a presión reducida (500 mbar, temperatura del baño 40°C). Se obtuvieron 27,6 g (94%) del producto en forma de un líquido incoloro.

HPLC-MS (Método 1): R_t : 1,65 min

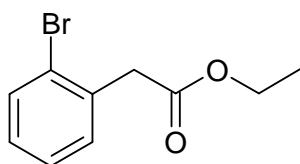
Ejemplo 5TA



1,49 g (95 %, 7,43 mmol) se disolvieron en 20 ml de etanol y se hidrogenaron sobre 150 mg de Pd/C (al 10 %) a la presión atmosférica durante 14 h. La mezcla se filtró y el disolvente se separó para proporcionar 1,27 g (89 %) del producto.

5

Ejemplo 5U



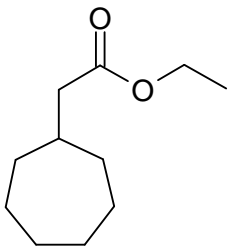
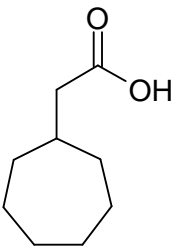
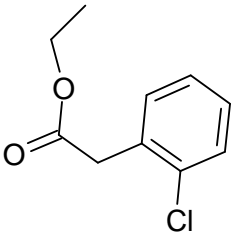
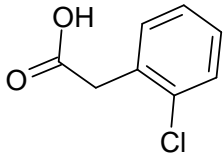
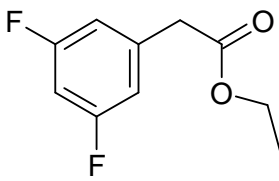
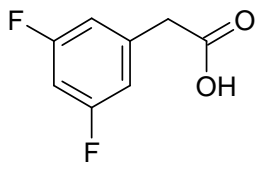
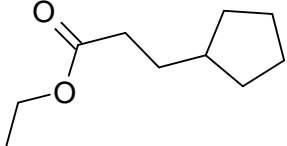
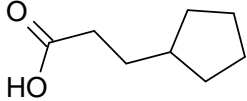
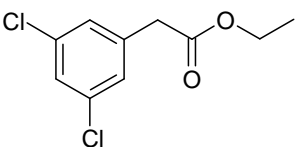
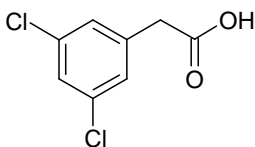
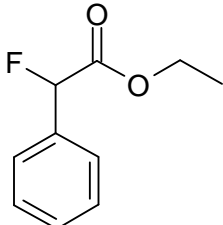
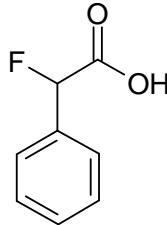
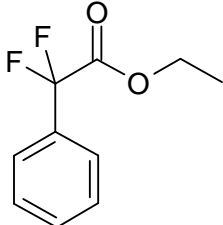
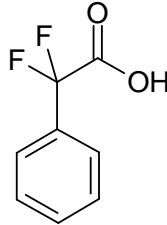
Una solución de 15 g (69,8 mmol) de ácido (2-bromo-fenil)-acético en 50 mL de etanol se enfrió a 0 °C y se añadieron gota a gota 8 mL (110 mmol) de cloruro de tionilo. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se mezcló con acetato de etilo y se filtró sobre 30 g de óxido de aluminio básico. El filtrado se evaporó a presión reducida. Se obtuvieron 18 g (92%) del producto.

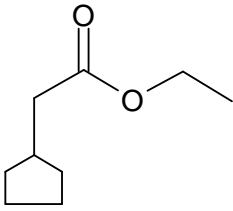
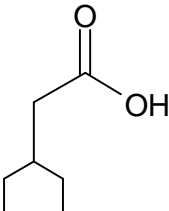
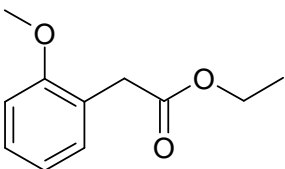
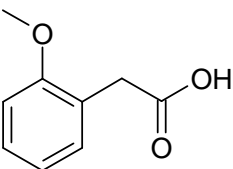
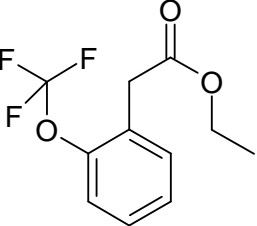
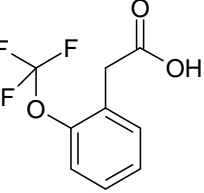
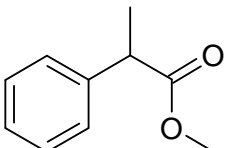
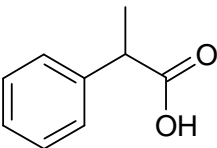
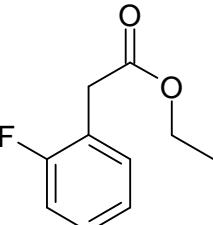
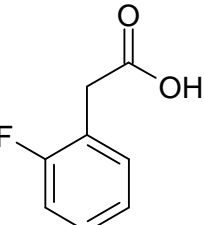
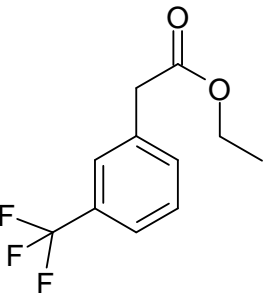
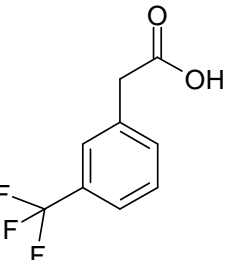
10

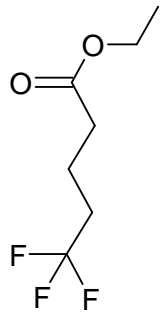
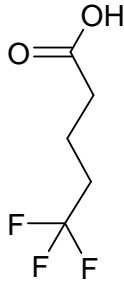
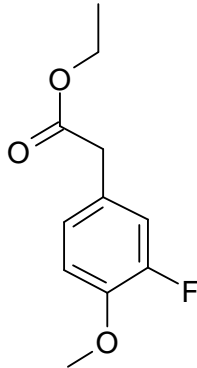
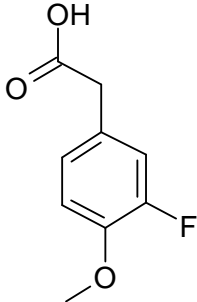
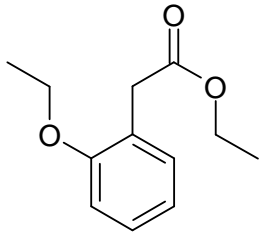
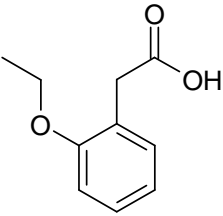
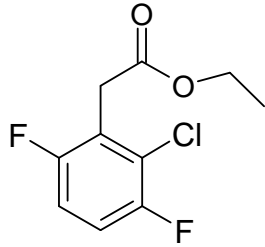
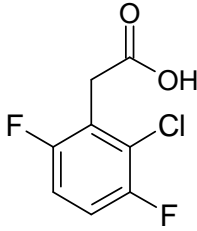
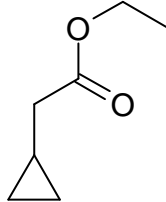
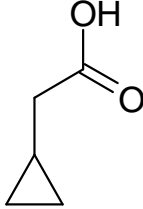
HPLC-MS (Método 1): R_t : 1,62 min
MS (ESI pos): $m/z = 243/45$ (Br) (M+H)⁺

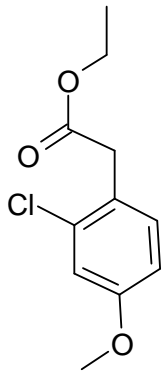
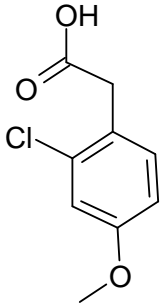
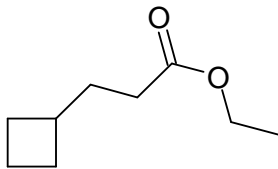
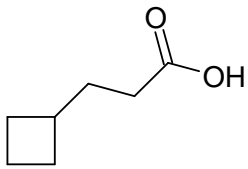
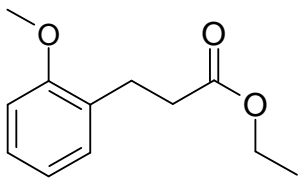
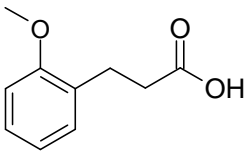
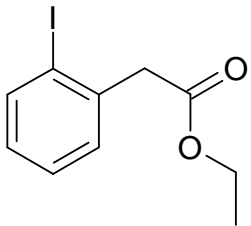
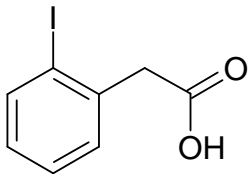
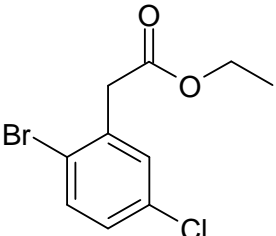
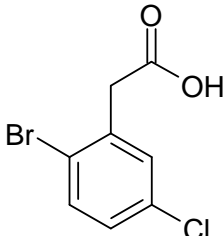
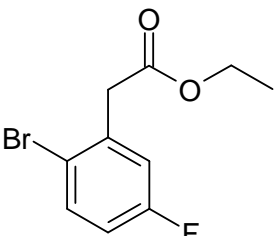
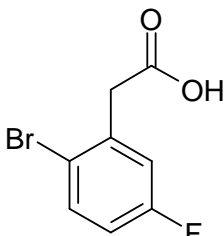
15

Los siguientes ejemplos fueron sintetizados análogamente a la preparación del Ejemplo 5U, utilizando los correspondientes ácidos como materiales de partida.

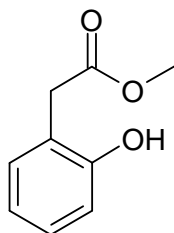
	Estructura	Material de partida	R _t [min]	MS (ESI m/z)
Ej. 5V				185 (M+H) ⁺
Ej. 5Y			1.56 (Método 1)	199/201 (Cl) (M+H) ⁺
Ej. 5W			1.53 (Método 1)	201 (M+H) ⁺
Ej. 5X				171 (M+H) ⁺
Ej. 5Z			1,74 (Método 1)	233/235/237 (2Cl) (M+H) ⁺
Ej. 5AA mezcla racémica				133 (M+H) ⁺
Ej. 5AB				201 (M+H) ⁺

Ej. 5AC			1.65 (Método 1)	157/58 (M+H) ⁺
Ej. 5AD			1.36 (Método 1)	195 (M+H) ⁺
Ej. 5AE			1,69 (Método 1)	249/50 (M+H) ⁺
Ej. 5AF mezcla racémica				comercialmente disponible
Ej. 5AG			1.46 (Método 1)	
Ej. 5AH			1.63 (Método 1)	

Ej. 5AI				185 (M+H) ⁺
Ej. 5AJ			1.43 (Método 1)	213 (M+H) ⁺
Ej. 5AK				
Ej. 5AL			1.58 (Método 1)	235/237 (M+H) ⁺ (Cl)
Ej. 5ALA			1.29 (Método 1)	129 (M+H) ⁺

Ej. 5ALB			1,54 (Método 1)	229/231 (M+H) ⁺ (Cl)
Ej. 5ALC			1,62 (Método 1)	157 (M+H) ⁺
Ej. 5ALD			1,56 (Método 1)	209 (M+H) ⁺
Ej. 5ALE			1,59 (Método 1)	291 (M+H) ⁺
Ej. 5ALF			1,86 (Método 5)	277/279/281 (M+H) ⁺ (Cl/Br)
Ej. 5ALG			1,60 (Método 1)	261/263 (M+H) ⁺ (Br)

El siguiente ejemplo se sintetizó de manera análoga a la preparación del Ejemplo 5U, utilizando el correspondiente ácido como material de partida y metanol como disolvente.



5

HPLC-MS (Método 1): R_t : 1,04 min
MS (ESI pos): $m/z = 167$ (M+H)⁺

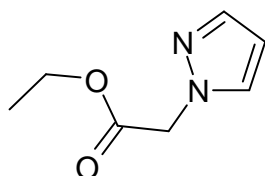
10

Los siguientes ejemplos fueron sintetizados análogamente a la preparación del Ejemplo 5AM, utilizando los correspondientes ácidos como materiales de partida.

	Estructura	Material de partida	R_t [min]	MS (ESI m/z)
Ej. 5AMA			1.52 (Método 1)	236 (M+NH ₄) ⁺

15

Ejemplo 5AN

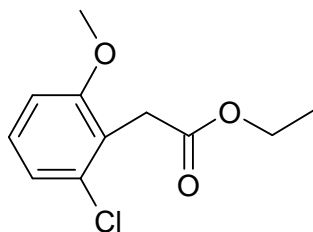


20

Se disolvieron 6,0 g (88,5 mmol) de pirazol en 60 mL de DMSO y se añadieron 10,4 g (93 mmol) de terc-butolato de potasio en porciones, manteniendo la temperatura entre 20-25 °C. La mezcla de reacción se agita durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadieron gota a gota 10,8 mL (98 mmol) de bromacetato de etilo, manteniendo la temperatura entre 25-35°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de NaCl y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo por MPLC preparativa (SiO₂, eluyente diclorometano/metanol 95/5). Se obtuvieron 10,4 g (38 %) del producto.

25

Ejemplo 5AO



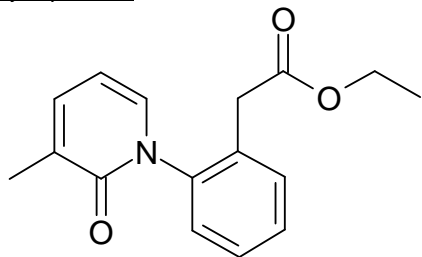
30

1,83 g (7,7 mmol) del Ejemplo 4B se mezclaron con 60 mL de HCl 4 N y se enfriaron con un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución de 1,15 g (16,4 mmol) de nitrito de sodio en 13,5 mL de agua. Después de 10 min se añadió gota a gota una solución de 3,9 g (39,5 mmol) de cloruro de cobre(I) en 20 mL de HCl concentrado. Se dejó que la mezcla de reacción volviera a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se neutralizó la capa orgánica con carbonato de potasio, se filtró sobre celite y se extrajo el filtrado con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. Se obtuvieron 1,24 g (62%) del producto.

HPLC-MS (Método 1): R_t : 1,60 min

MS (ESI pos): $m/z = 229/231$ (Cl) (M+H)⁺

Ejemplo 5AP

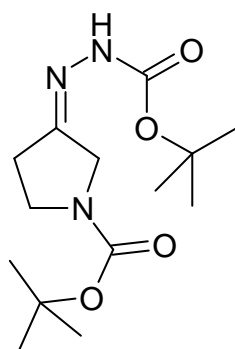


Bajo argón 1,00 g (4,11 mmol) del ejemplo 5U, 540 mg (4,95 mmol) de 3-metilpiridona y 80 mg (0,42 mmol) de yoduro de cobre-(I) se mezclaron con 5 ml de DMSO y se añadieron 1,14 g (8,25 mmol) de carbonato de potasio y 120 mg (0,82 mmol) de 8-hidroxiquinolina. La mezcla se agitó durante 48 h a 120°C. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se disolvió en acetato de etilo y se lavó con HCl 1 M y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se separó, se secó y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC (eluyente A: agua + TFA al 0,13%, eluyente B: acetonitrilo). El acetonitrilo se evaporó y el resto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se evaporó para proporcionar 633 mg (57 %) del producto deseado.

HPLC-MS (Método 1): R_t : 1,56 min

MS (ESI pos): $m/z = 272$ (M+H)⁺

Ejemplo 6A



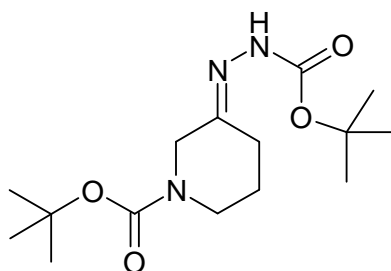
Se disolvieron 10 g (54 mmol) de 1-N-Boc-3-pirrolidinona en 50 mL de etanol y se añadieron 7,3 g (55,2 mmol) de carbazato de terc-butilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC preparativa (SiO₂, eluyente diclorometano/metanol 95/5). Se obtuvieron 18 g (89%) del producto en forma de un aceite.

HPLC-MS (Método 1): R_t : 1,35 min

MS (ESI neg.): $m/z = 298$ (M-H)⁻

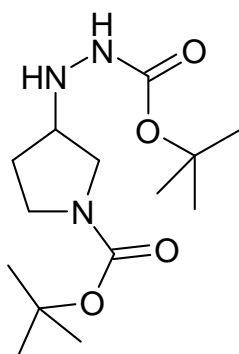
Ejemplo 6B

El siguiente ejemplo se sintetizó de manera análoga a la preparación del Ejemplo 6A, utilizando 1-N-Boc-3-piperidona como material de partida.



HPLC-MS (Método 1): R_t : 1,45 min

Ejemplo 7A, mezcla racémica

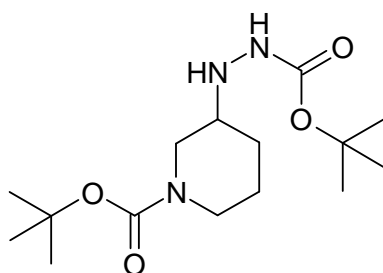


- 5 Se disolvieron 18 g (48 mmol) del Ejemplo 6A en 300 mL de metanol, se añadieron 2,5 g de Pd/C (10 %), y se hidrogenó la mezcla a temperatura ambiente (8 h, 344,8 kPa). Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el residuo con metanol. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se obtuvieron 16 g de producto como un aceite incoloro y se utilizaron sin purificación adicional.

10 HPLC-MS (Método 1): R_t : 1,36 min

Ejemplo 7B, mezcla racémica

- 15 El siguiente ejemplo se sintetizó de manera análoga a la preparación del Ejemplo 7A, utilizando el Ejemplo 6B como material de partida.

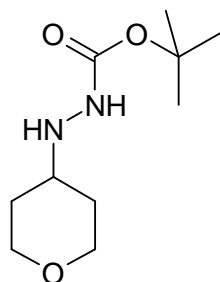


HPLC-MS (Método 1): R_t : 1,42 min

MS (ESI pos): $m/z = 316 (M+H)^+$

20

Ejemplo 7C

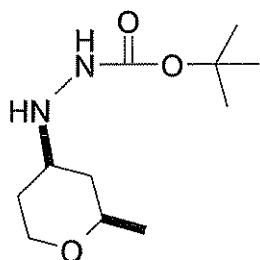


5 Se disolvieron 10 g (100 mmol) de tetrahidropiran-4-ona en 100 mL de metanol y se añadieron 14,5 g (110 mmol) de carbazato de terc.-butilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se mezcló el residuo con 140 mL de ácido acético (50 %), se añadieron 6,9 g (110 mmol) de cianoborohidruro de sodio y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se neutralizó la mezcla de reacción con NaOH 4 M y se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se obtuvieron 19 g (88%) del producto en forma de un sólido blanco.

10 MS (ESI pos): $m/z = 217 (M+H)^+$

El siguiente ejemplo se sintetizó de manera análoga a la preparación del Ejemplo 7C, utilizando la correspondiente cetona como material de partida.

	Estructura	Material de partida: cetona	R _t [min]	MS m/z
Ejemplo 7CA cis, mezcla racém.			11.12 (Método 3A)	174 [EI, (M-56) ⁺]
Ejemplo 7CB trans, mezcla racém.			11.22 – (Método 3A)	174 [EI, (M-56) ⁺]
Ejemplo 7CC			0,99 (Método 1)	177 [ESI, (M-56+H) ⁺]

Ejemplo 7D

Cis - mezcla racémica

5

Una solución de 2-metil-tetrahidro-piran-4-ona (2,2 g, 19,7 mmol) en metanol (30 mL) se trató con carbazato de terc-butilo (2,6 g, 19,7 mmol) y se agitó durante 3 h a 20 °C. Por evaporación del disolvente se obtuvo un sólido blanco que se mezcló con 30 mL de ácido acético (al 50 % en agua), y se trató con cianoborohidruro de sodio (1,2 g, 19,7 mmol) en porciones. Se agitó la mezcla a 20 °C durante 16 h y después se neutralizó con NaOH 5 N y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó, se filtró y se evaporó para dar un sólido bruto. La separación de los diastereoisómeros se obtuvo por cromatografía de resolución rápida sobre SiO₂ eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo de polaridad creciente (de 7/3 a 1/1) para dar 1,85 g (41 %) de un sólido blanco.

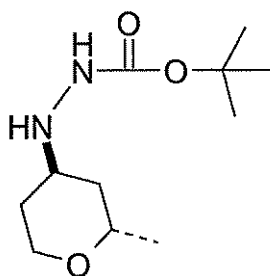
10

R_f: 0,29 (hexano/acetato de etilo 1:1)

15 HPLC-MS (Método Grad_90_10_C8_ácido): R_t: 1,79 min

MS (ESI pos): m/z = 131 (M-100+H)⁺

La configuración cis entre metilo y el grupo carbazilo estuvo implicada por la correlación ROESY para H-2/H-4.

Ejemplo 7E

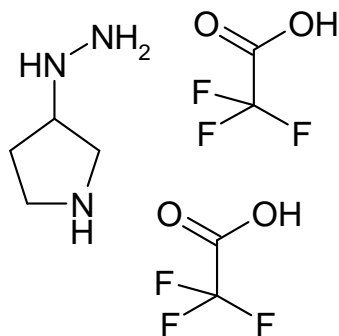
Trans - mezcla racémica

20 Se obtuvieron 0,7 g (16 %) de un aceite incoloro como el segundo producto a partir de la cromatografía de resolución rápida del Ejemplo 7D.

R_f: 0,29 (hexano/acetato de etilo 1:1 teñido con el reactivo de Pancaldi)

HPLC-MS (Método Grad_90_10_C8_ácido): R_t: 1,96 min

25 MS (ESI pos): m/z = 131 (M-100+H)⁺

Ejemplo 8A, mezcla racémica

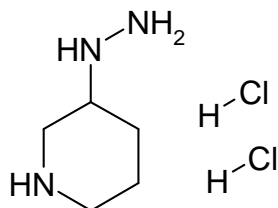
5 Se disolvieron 14 g (46,5 mmol) del Ejemplo 7A en 50 mL de diclorometano, se enfriaron con un baño de hielo y se añadieron 25 mL (325 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo por MPLC preparativa (SiO₂, eluyente diclorometano/metanol 8/2). Se obtuvieron 12 g (78%) del producto.

Ejemplo 8B

10 El siguiente ejemplo se sintetizó de manera análoga a la preparación del Ejemplo 8A, utilizando el Ejemplo 7C como material de partida.



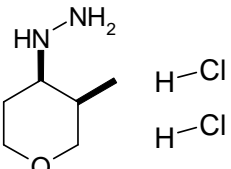
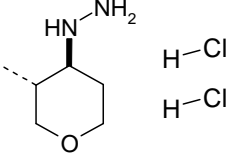
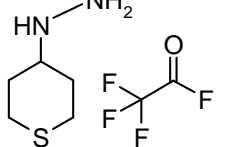
MS (ESI pos): m/z = 117 (M+H)⁺

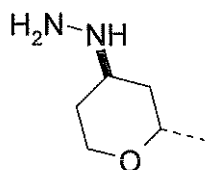
Ejemplo 8C, mezcla racémica

15 Se disolvieron 13,0 g (37,1 mmol) del Ejemplo 7B en 5 mL de dioxano y se añadieron 93 mL (371 mmol) de ácido clorhídrico en dioxano (4 M). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron 40 mL de dietiléter y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se filtró. Se obtuvieron 7,0 g (100%) del producto en forma de un sólido blanco.

20 Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del Ejemplo 8C, utilizando la correspondiente Boc-hidrazina como material de partida.

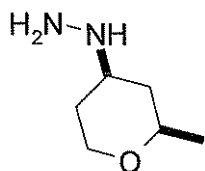
	Estructura	Material de partida: Boc-hidrazina	MS m/z

	Estructura	Material de partida: Boc-hidrazina	MS m/z
Ejemplo 8CA cis, mezcla racém.		Ejemplo 7CA	131 (M+H) ⁺
Ejemplo 8CB trans, mezcla racém.		Ejemplo 7CB	131 (M+H) ⁺
Ejemplo 8CC		Ejemplo 7CC	133 (M+H) ⁺

Ejemplo 8D

trans - mezcla racémica

- 5 Una solución del Ejemplo 7E (700 mg, 3 mmol) en dioxano (5 mL) se trató con HCl 4 N en dioxano (15 mL, 60 mmol) y se agitó la mezcla a 20 °C durante 18 h. Se evaporó el disolvente para dar 560 mg (91 %) de un sólido pegajoso que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
HPLC-MS (Grad_C8_NH₄COOH_Lowmass): R_t: 0,67 min
MS (ESI pos): m/z = 131 (M+H)⁺

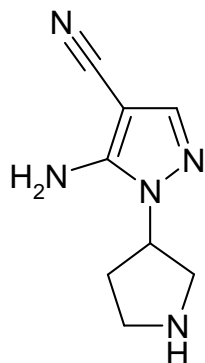
10 Ejemplo 8E

cis - mezcla racémica

Análogamente a la preparación del Ejemplo 8D, se obtuvo el compuesto del epígrafe utilizando el Ejemplo 7D como material de partida.
Rendimiento: 68,3%

HPLC-MS (Método Grad_C8_NH₄COOH_Lowmass): R_t: 0,70 min
 MS (ESI pos): m/z = 131 (M+H)⁺

Ejemplo 9A, mezcla racémica



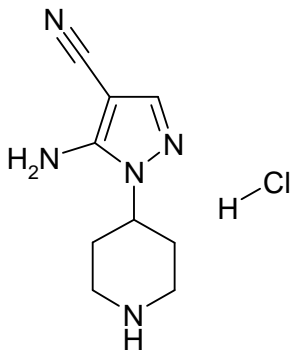
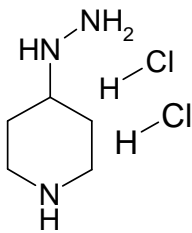
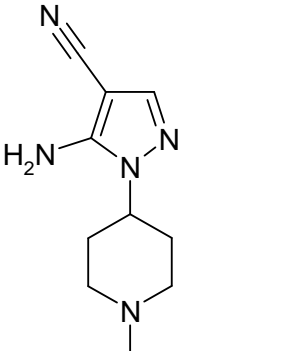
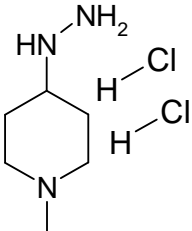
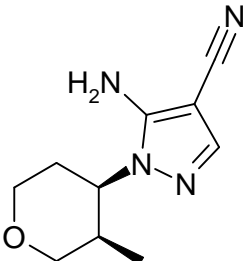
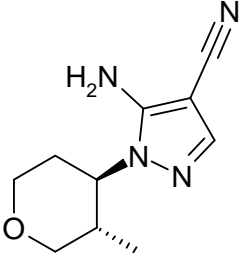
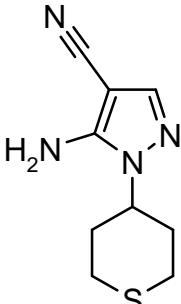
5

Se mezclaron 32,0 g (77,8 mmol) del Ejemplo 8A con 12,0 g (98,3 mmol) de etoximetilen-malonodinitrilo en 250 mL de etanol, y se añadieron 40 mL (288 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el disolvente se separó a presión reducida. Se purificó el residuo por MPLC preparativa (SiO₂, eluyente diclorometano/metanol 8/2).

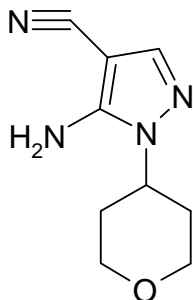
10 HPLC-MS (Método 1): R_t: 0,29 min

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del ejemplo 9A, usando las correspondientes hidrazinas como materiales de partida:

	Estructura	Material de partida	R _t [min]	MS (ESI m/z)
Ej. 9B mezcla racémica		Ejemplo 8C	0.59 (Método 1)	192 (M+H) ⁺
Ej. 9C		Ejemplo 8B	0.76 (Método 1)	193 (M+H) ⁺

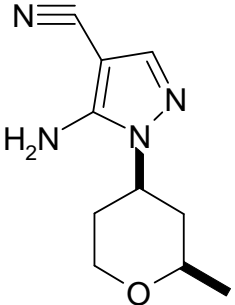
Ej. 9D			0,32 (Método 1)	192 (M+H) ⁺
Ej. 9E			0,40 (Método 1)	206 (M+H) ⁺
Ejemplo 9EA cis, mezcla racém.		Ejemplo 8CA	1,90 Grad C8- NH ₄ CCOH	207 (M+H) ⁺
Ejemplo 9EB trans, mezcla racém.		Ejemplo 8CB	1,87 Grad C8- NH ₄ CCOH	207 (M+H) ⁺
Ejemplo 9EC		Ejemplo 8CC	1,01 (Método 1)	209 (M+H) ⁺

Ejemplo 9F

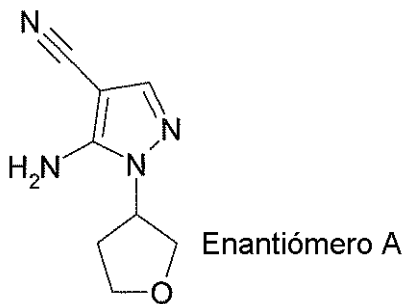


- 5 Se agitó a 50 °C durante 30 min una mezcla de 4,4 g (38 mmol) de (tetrahidro-piran-4-il)-hidrazina y 4,7 g (38 mmol) de etoximetilen-malononitrilo en 90 mL de etanol y 10,5 mL (103 mmol) de trietilamina. Después de enfriar a 20 °C, se separó el disolvente a presión reducida y se trató el residuo con una mezcla de agua/diclorometano = 1/1. Se agitó la suspensión resultante durante 15 min y después se filtró para dar un sólido amarillo que se lavó seguidamente con diclorometano, agua y diclorometano. Se secó el sólido a 45 °C a presión reducida. Se obtuvieron 2,7 g (37 %) del compuesto del epígrafe como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del ejemplo 9F, usando las correspondientes hidrazinas como materiales de partida:

	Estructura	Material de partida: hidrazina	R _t [min]	MS m/z
Ejemplo 9G mezcla racém.			1.31 (Método Grad_90_10_C8_ácido)	179 (M+H) ⁺
Ejemplo 9H mezcla racém.			4.97 (Método 1E hidro)	193 (M+H) ⁺
Ejemplo 9I trans; mezcla racém.		Ejemplo 8D	2,14 (Método Grad_10_90_C8_ácido)	207 (M+H) ⁺

	Estructura	Material de partida: hidrazina	R _t [min]	MS m/z
Ejemplo 9J cis; mezcla racém.		Ejemplo 8E	1,91 (Método Grad_10_90_C8_ácido)	207 (M+H) ⁺

Ejemplo 9GA (enantiómero A)



El Ejemplo 9G fue presentado para la separación quiral para aislar sus enantiómeros. El enantiómero marcado con A, de estereoquímica desconocida, pero sencilla, fue aislado utilizando las siguientes condiciones.

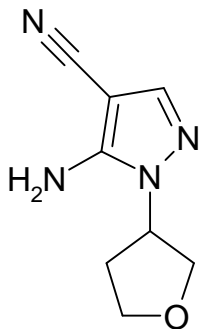
Cantidad suministrada	5g
Columna quiral	Daicel Chiralpak AD 50 x 300 mm
Fase móvil	n-hexano (60%)/metil-terc.-butiléter (40%) /etanol (5 %) v/v
Caudal	20 ml/min
Detección	UV a 254 nm
Modo de inyección	continuo

5

Obtenido 1g de enantiómero A.

Exceso de enantiómeros 99,3%; tiempo de retención 27,83 min; (método analítico: quiral 3)

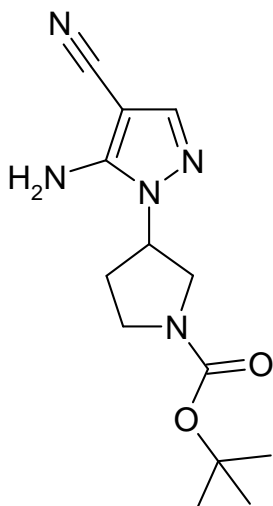
Ejemplo 9GB (enantiómero B)



10

Enantiómero B

Aislado utilizando las mismas condiciones como enantiómero A, obteniéndose 0,5 g; exceso de enantiómeros 96,7%; R_t :30,94 min; (método analítico: Quiral 3)

5 Ejemplo 10A, mezcla racémica

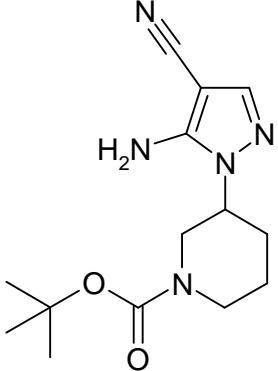
10 Se mezclaron 4,0 g (22,6 mmol) del Ejemplo 9A con 60 mL de tetrahidrofurano, y se añadieron 5,7 g (30 mmol) de dicarbamato de di-terc.-butilo. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 5 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC preparativa (SiO_2 , eluyente diclorometano/metanol 9/1).

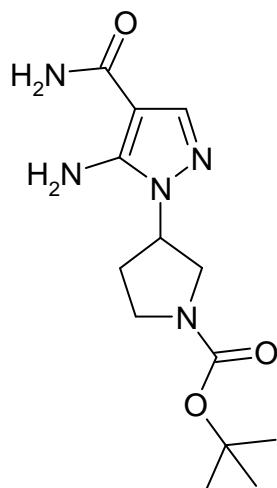
HPLC-MS (Método 1): R_t : 1,28 min

MS (ESI pos): $m/z = 278$ (M+H)⁺

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del Ejemplo 10A, utilizando los correspondientes pirazoles como materiales de partida.

Ej.	Estructura	Material de partida	R_t [min]	MS (ESI m/z)
Ej. 10B		Ejemplo 9D	1,30 (Método 1)	292 (M+H) ⁺

Ej. 10C mezcla racémica		Ejemplo 9B	1,33 (Método 1)	292 (M+H) ⁺
-------------------------------	---	------------	--------------------	------------------------

Ejemplo 11A, mezcla racémica

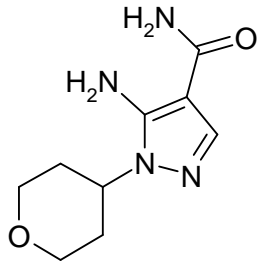
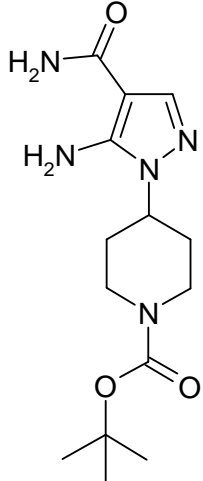
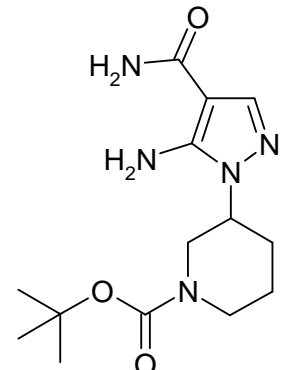
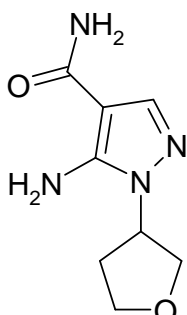
- 5 Se disolvieron 2,4 g (8,96 mmol) del Ejemplo 10A en 30 mL de etanol. A temperatura ambiente, se añadió una solución de 10 mL (120 mmol) de peróxido de hidrógeno (al 35% en agua) y 50 mL de amoníaco (al 25% en agua) durante un periodo de 10 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró cuidadosamente la solución hasta un volumen de 50 mL a presión reducida. Se formó un precipitado que se recogió por filtración. Se obtuvieron 1,3 g (50%) del producto en forma de un sólido.

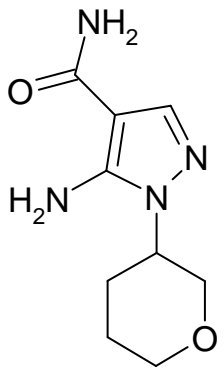
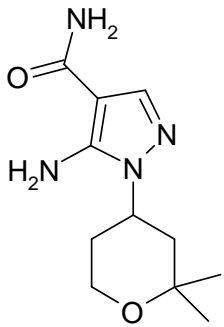
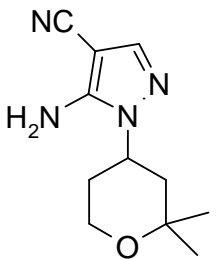
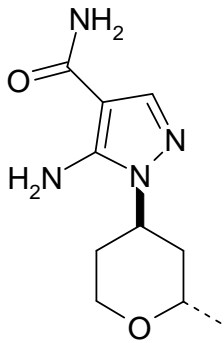
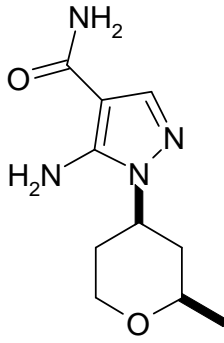
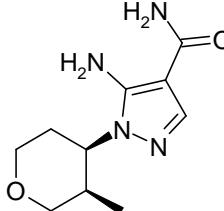
10 HPLC-MS (Método 1): R_t: 1,08 min

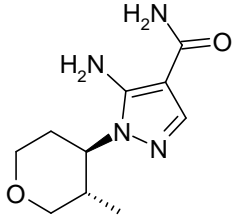
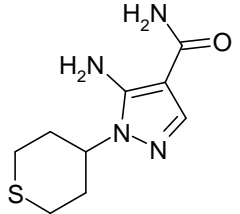
MS (ESI pos): m/z = 296 (M+H)⁺

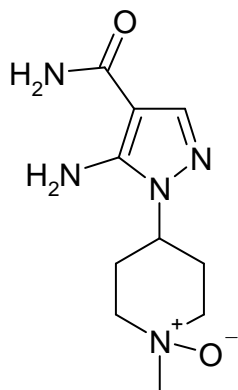
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del Ejemplo 11A, utilizando los correspondientes pirazoles como materiales de partida.

	Estructura	Material de partida	R _t [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
--	------------	---------------------	----------------------	-----------------------

Ej. 11B		Ejemplo 9C	0,44 (Método 1)	211 (M+H) ⁺
Ej. 11C		Ejemplo 10B	1,12 (Método 1)	308 (M-H) ⁻
Ej. 11D mezcla racémica		Ejemplo 10C	1,13 (Método 1)	310/311 (M+H) ⁺ HPLC-MS
Ej. 11E mezcla racémica		Ejemplo 9G	2,39 (Método 2F)	197 (M+H) ⁺

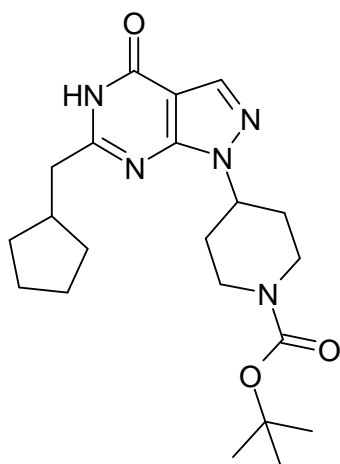
Ej. 11F mezcla racémica		Ejemplo 9H	0,95 (Método Grad_C8_NH4COOH)	211 (M+H) ⁺
Ej. 11G mezcla racémica			1,57 (Método Grad_C8_NH4COOH)	339 (M+H) ⁺
Ej. 11H trans, mezcla racém.		Ejemplo 9I	1,27 (Método Grad_90_10_C8_ácido)	225 (M+H) ⁺
Ej. 11I cis, mezcla racém.		Ejemplo 9J	1,27 (Método Grad_90_10_C8_ácido)	225 (M+H) ⁺
Ejemplo 11IA cis, mezcla racém.		Ejemplo 9EA	1,11 (Método Grad_C8_NH4COOH)	225 (M+H) ⁺

Ejemplo 11IB trans, mezcla racém.		Ejemplo 9EB	1,14 (Método Grad_C8_NH4COOH)	225 (M+H) ⁺
Ejemplo 11IC		Ejemplo 9EC		227 (M+H) ⁺

Ejemplo 11J, mezcla racémica

- 5 Se disolvieron 2,30 g (11,2 mmol) del Ejemplo 9E en 6 mL de dimetilsulfóxido. Bajo enfriamiento en hielo, se añadieron 8 mL (77,6 mmol) de peróxido de hidrógeno y 1,7 g (12,3 mmol) de carbonato de potasio. Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo, se añadieron 100 mL de agua y se extrajo con diclorometano. Se evaporó la fase acuosa a presión reducida. El residuo se mezcló con diclorometano y se filtró. Se obtuvieron 2,8 g (52%) del producto en forma de un sólido blanco.
- 10 HPLC-MS (Método 1): R_t: 0,24 min

Ejemplo 12A



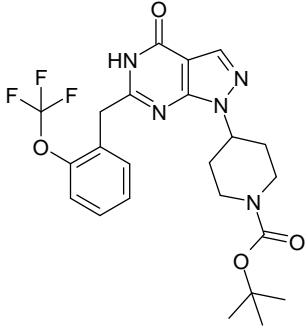
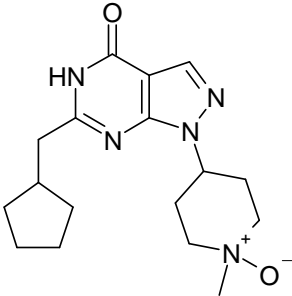
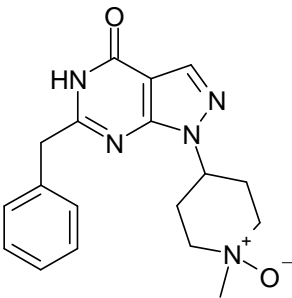
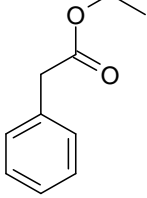
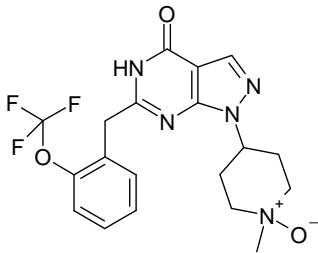
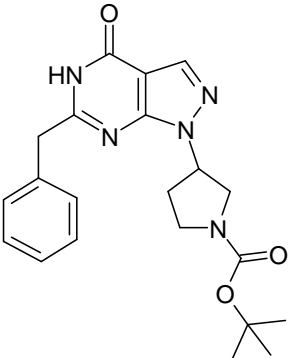
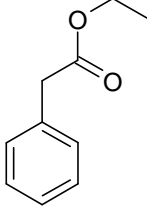
- 5 Se disolvieron 660 mg (2,13 mmol) del Ejemplo 11C en 15 mL de etanol absoluto. Se añadieron 1,85 g (10,7 mmol) del Ejemplo 5AC y 430 mg (10,7 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 30 min en un horno microondas. Se enfrió hasta la temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (eluyente A: agua + TFA al 0,13%, eluyente B: acetonitrilo). Se obtuvieron 320 mg (38%) del producto en forma de un sólido blanco.

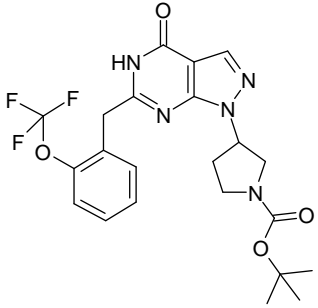
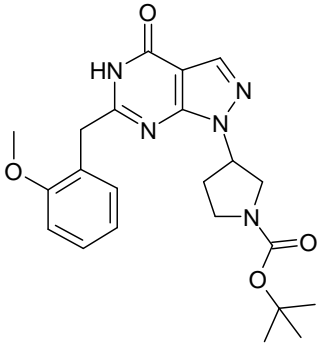
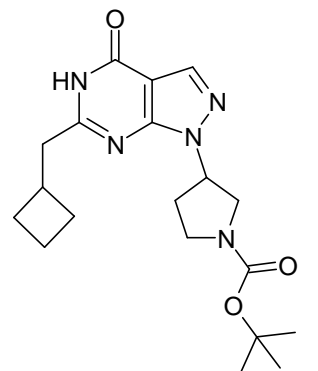
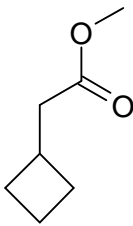
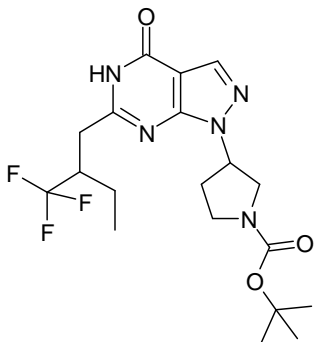
HPLC-MS (Método 1): R_t : 1,61 min

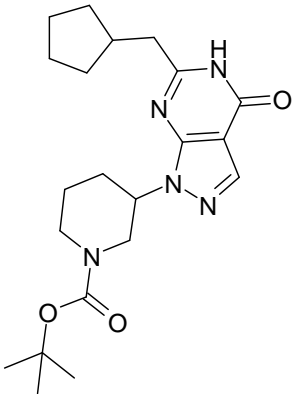
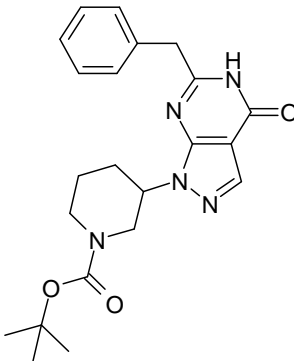
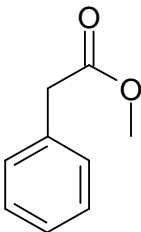
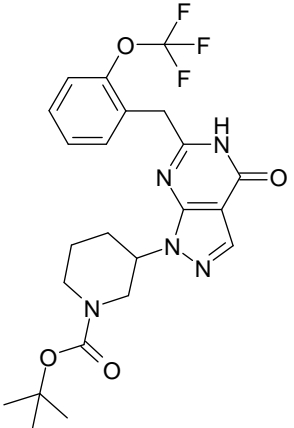
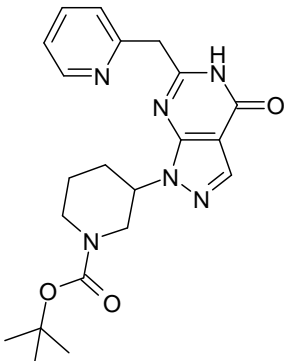
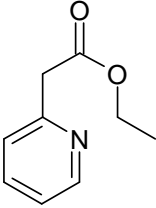
MS (ESI pos): $m/z = 402 (M+H)^+$

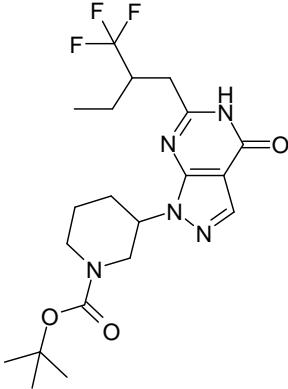
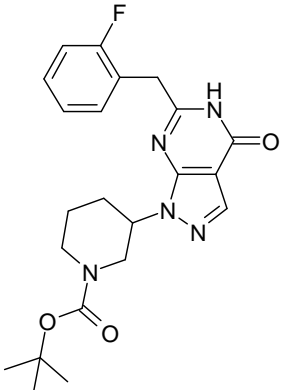
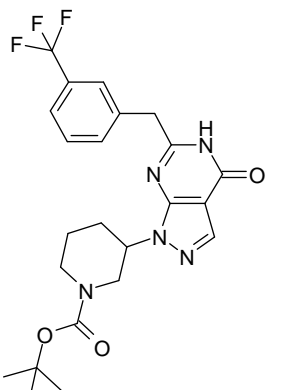
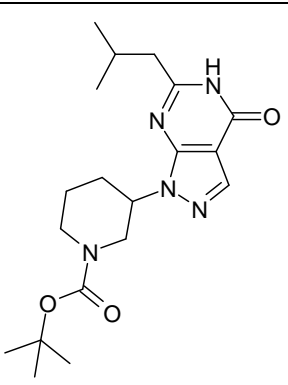
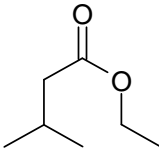
- 10 Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del Ejemplo 12A, utilizando los correspondientes pirazoles y ésteres como materiales de partida.

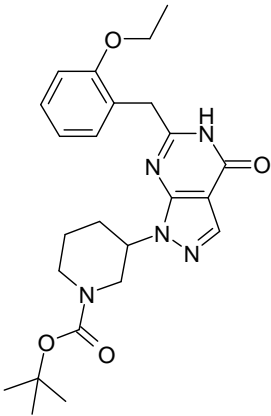
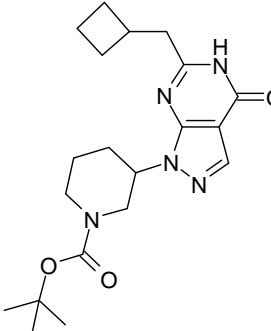
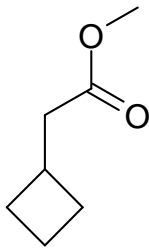
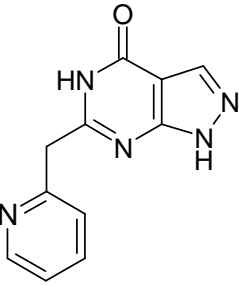
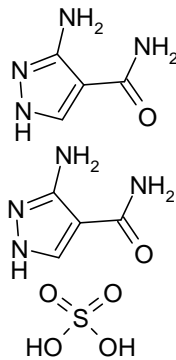
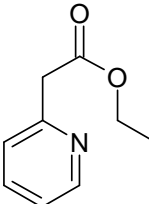
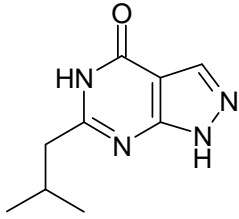
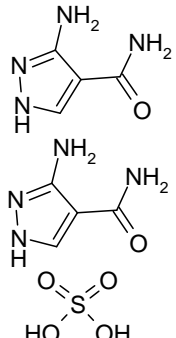
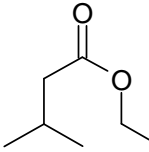
	Estructura	Material de partida: pirazol	Material de partida: éster	R_t [min]	MS (ESI pos/heg, m/z)
Ej. 12B		Ej. 11C		1,52 (Método 1)	410 ($M+H$) ⁺

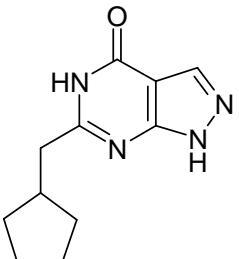
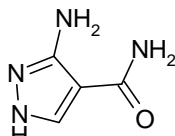
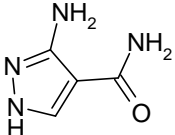
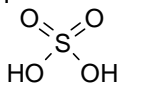
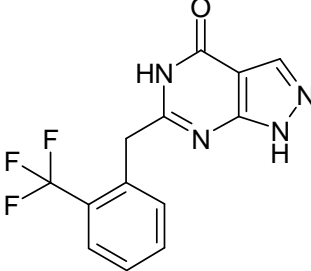
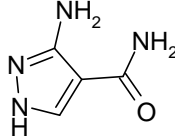
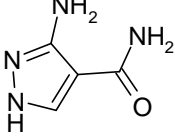
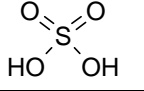
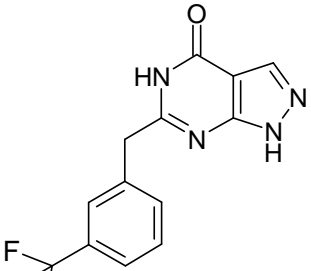
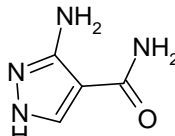
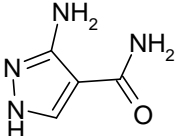
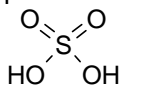
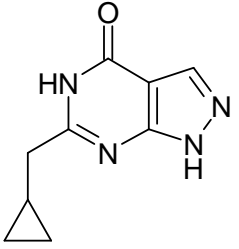
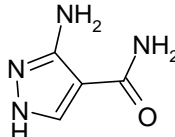
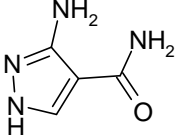
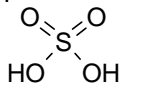
	Estructura	Material de partida: pirazol	Material de partida: éster	R _t [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Ej. 12C		Ej. 11C	Ejemplo 5AE	1,66 (Método 1)	492 (M-H) ⁻
Ej. 12D mezcla de estereoisómeros		Ej. 11J	Ejemplo 5AC	1,02 (Método 1)	332 (M+H) ⁺
Ej. 12E mezcla de estereoisómeros		Ej. 11J		0,96 (Método 1)	340 (M+H) ⁺
Ej. 12F mezcla de estereoisómeros		Ej. 11J	Ejemplo 5AE	1,12 (Método 1)	424 (M+H) ⁺
Ej. 12G mezcla racémica		Ej. 11A		1,49 (Método 1)	396 (M+H) ⁺

	Estructura	Material de partida: pirazol	Material de partida: éster	R _t [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Ej. 12H mezcla racémica		Ej. 11A	Ejemplo 5AE	1,62 (Método 1)	480 (M+H) ⁺
Ej. 12I mezcla racémica		Ej. 11A	Ejemplo 5AD	1,52 (Método 1)	426 (M+H) ⁺
Ej. 12J mezcla racémica		Ej. 11A		1,49 (Método 1)	374 (M+H) ⁺
Ej. 12K mezcla de estereoisómeros		Ej. 11A	Ejemplo 5T	1,58 (Método 1)	428 (M-H) ⁻

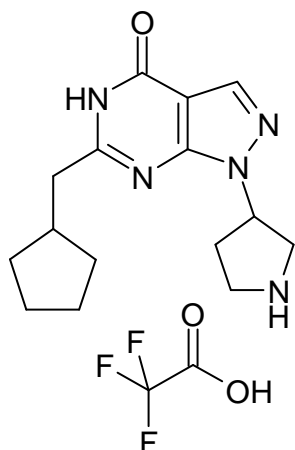
	Estructura	Material de partida: pirazol	Material de partida: éster	R _t [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Ej. 12L mezcla racémica		Ej. 11D	Ejemplo 5AC	1,65 (Método 1)	402 (M+H) ⁺
Ej. 12M mezcla racémica		Ej. 11D		1,55 (Método 1)	408 (M+H) ⁺
Ej. 12N mezcla racémica		Ej. 11D	Ejemplo 5AE	1,67 (Método 1)	494 (M+H) ⁺
Ejemplo 12O mezcla racémica		Ej. 11D		1,13 (Método 1)	411 (M+H) ⁺

	Estructura	Material de partida: pirazol	Material de partida: éster	R _t [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Ej. 12P mezcla de estereoisómeros		Ej. 11D	Ejemplo 5T	1,63 (Método 1)	444 (M+H) ⁺
Ej. 12Q mezcla racémica		Ej. 11D	Ejemplo 5AG	1,53 (Método 1)	428 (M+H) ⁺
Ej. 12R mezcla racémica		Ej. 11D	Ejemplo 5AH	1,66 (Método 1)	478 (M+H) ⁺
Ej. 12S mezcla racémica		Ej. 11D		1,51 (Método 1)	376 (M+H) ⁺

	Estructura	Material de partida: pirazol	Material de partida: éster	R _t [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Ej. 12T mezcla racémica		Ej. 11D	Ejemplo 5AK	1,63 (Método 1)	454 (M+H) ⁺
Ej. 12U mezcla racémica		Ej. 11D		1,56 (Método 1)	388 (M+H) ⁺
Ej. 12V				1,77 (Método 2F)	228 (M+H) ⁺
Ej. 12W				6,96 (Método 2F)	193 (M+H) ⁺

	Estructura	Material de partida: pirazol	Material de partida: éster	R _t [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Ej. 12X		  	Ejemplo 5AC	8,28 (Método 2F)	219 (M+H) ⁺
Ej. 12Y		  	Ejemplo 5AMA	9,15 (Método 2F)	295 (M+H) ⁺
Ejemplo 12Z		  	Ejemplo 5AH	9,54 (Método 2F)	295 (M+H) ⁺
Ejemplo 12AA		  	Ejemplo 5ALA	6,48 (Método 2F)	191 (M+H) ⁺

Ejemplo 13A, mezcla racémica



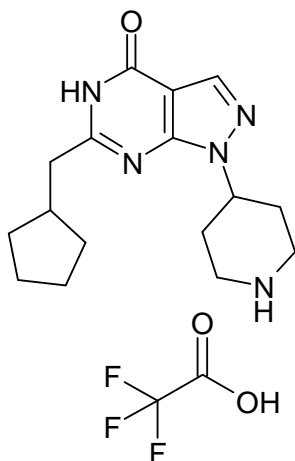
5 Se disolvieron 400 mg (1,35 mmol) del Ejemplo 11A en 8 mL de etanol absoluto, se añadieron 840 mg (5,4 mmol) del Ejemplo 5AC y 220 mg (5,5 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 30 min en un horno microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se acidificó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 4 N. Se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (eluyente A: agua + TFA al 0,13%, eluyente B: acetonitrilo). Se obtuvieron 250 mg (46%) del producto en forma de un sólido blanco.

HPLC-MS (Método 1): R_t: 0,93 min

MS (ESI pos): m/z = 288 (M+H)⁺

10

Ejemplo 13B

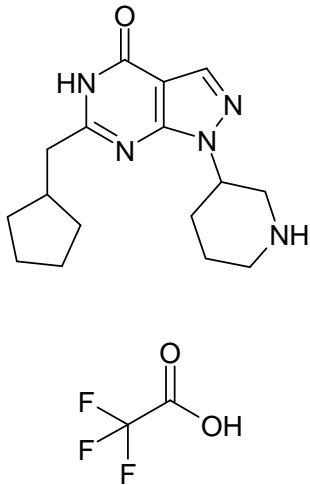
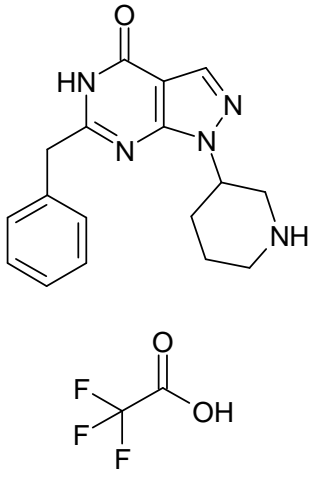
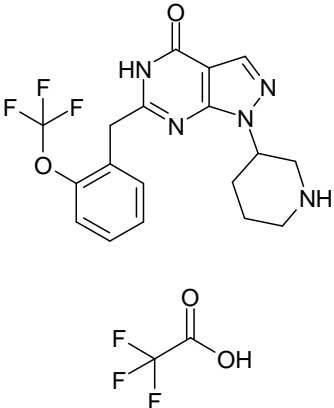


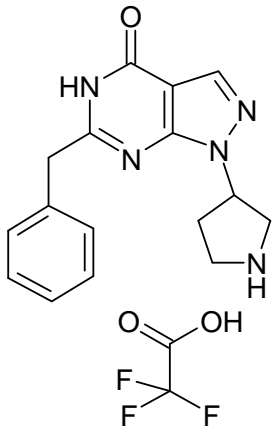
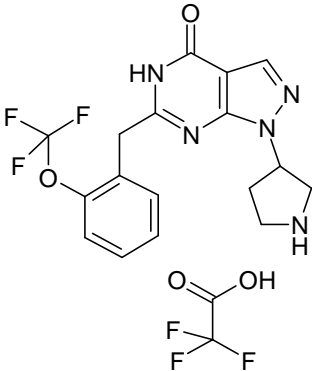
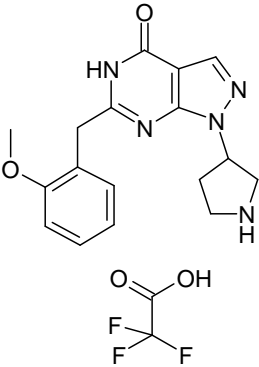
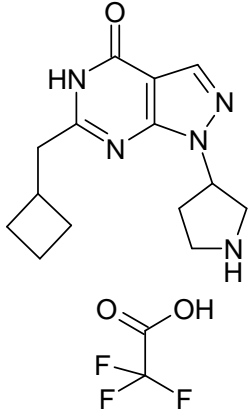
15 Se disolvieron 330 mg (0,82 mmol) del Ejemplo 12A en 3 mL de diclorometano y se añadió 1 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se purificó el producto remanente por HPLC preparativa (eluyente A: agua + TFA al 0,13%, eluyente B: acetonitrilo). Se obtuvieron 240 mg (70%) del producto.

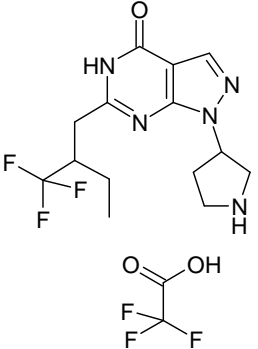
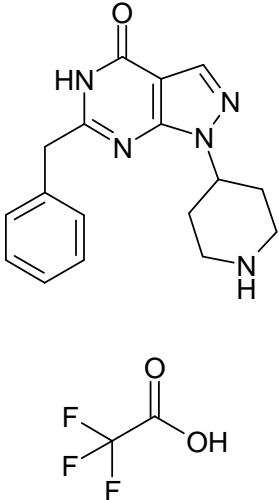
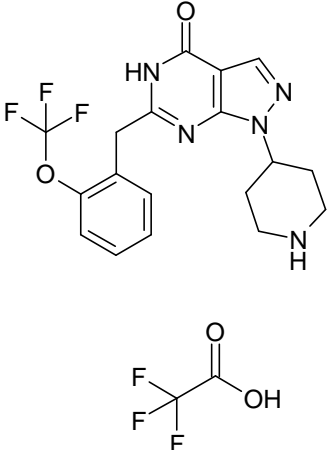
HPLC-MS (Método 1): R_t: 0,96 min

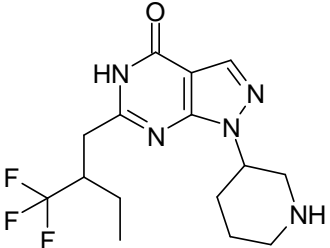
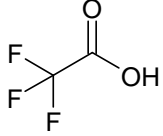
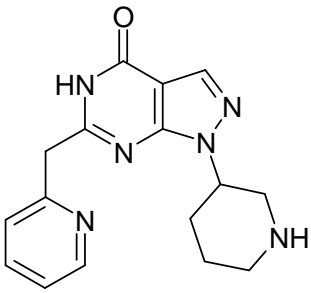
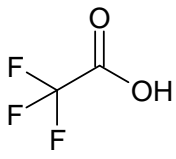
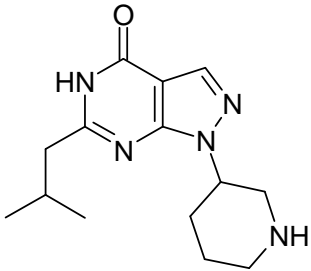
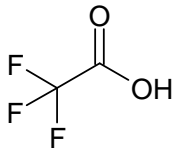
MS (ESI pos): m/z = 302 (M+H)⁺

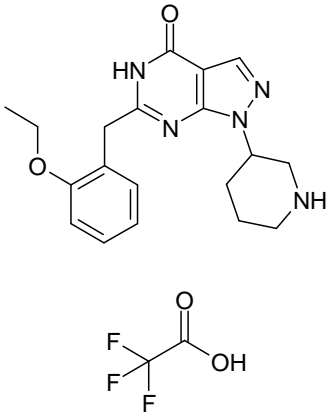
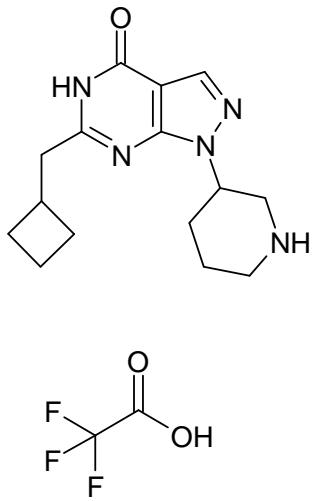
20 Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del Ejemplo 13B, utilizando las correspondientes aminas protegidas con Boc como materiales de partida

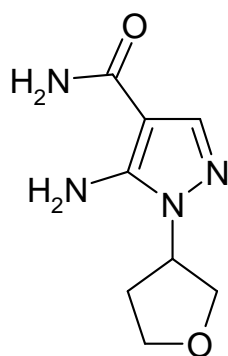
	Estructura	Material de partida	R _t [min]	MS (ESI m/z)
Ej. 13C mezcla racémica		Ej. 12L	1,01 (Método 1)	302 (M+H) ⁺
Ej. 13D mezcla racémica		Ej. 12M	0,93 (Método 1)	310 (M+H) ⁺
Ej. 13E mezcla racémica		Ej. 12N	1,09 (Método 1)	394 (M+H) ⁺

Ej. 13F mezcla racémica		Ej. 12G	0,92 (Método 1)	296 (M+H) ⁺
Ej. 13G mezcla racémica		Ej. 12H	1,08 (Método 1)	380 (M+H) ⁺
Ej. 13H mezcla racémica		Ej. 12I	0,96 (Método 1)	326 (M+H) ⁺
Ej. 13I mezcla racémica		Ej. 12J	0,89 (Método 1)	274 (M+H) ⁺

Ej. 13J mezcla racémica		Ej. 12K	1,0 (Método 1)	330 (M+H) ⁺
Ej. 13K		Ej. 12B	0,92 (Método 1)	310 (M+H) ⁺
Ej. 13L		Ej. 12C	1,07 (Método 1)	394 (M+H) ⁺

Ej. 13M mezcla estereoisómeros de	 	Ej. 12P	1,04 (Método 1)	344 (M+H) ⁺
Ej. 13N mezcla racémica	 	Ej. 12O	0,37 (Método 1)	319 (M+H) ⁺
Ej. 13O mezcla racémica	 	Ej. 12S	0,89 (Método 1)	276 (M+H) ⁺

Ej. 13P mezcla racémica		Ej. 12T	1,04 (Método 1)	354 (M+H) ⁺
Ej. 13Q mezcla racémica		Ej. 12U	0,94 (Método 1)	288 (M+H) ⁺

Ejemplo 15A:

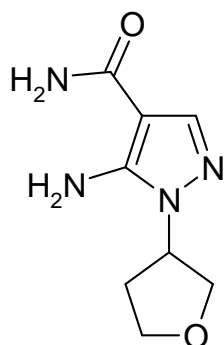
5

Enantiómero A

200 mg (1,12 mmol) del Ejemplo 9GA se mezclaron con 4,5 mL de solución de amoníaco (al 30 % en agua). Se calentó la mezcla de reacción a 130 °C durante 30 min en un horno de microondas. El enfriamiento hasta la temperatura ambiente fue seguido por la evaporación del disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 180 mg (82%) del producto.

10

GC-MS (Método 3A: 1): R_t: 12,62 min[M]⁺ = 196

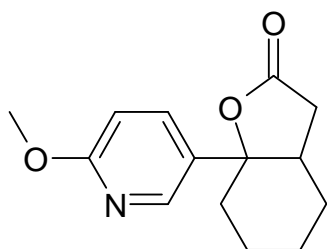
Ejemplo 16A:

5 Enantiómero B

150 mg (0,84 mmol) del Ejemplo 9GB se mezclaron con 2,10 mL de solución de amoníaco (al 30 % en agua). Se calentó la mezcla de reacción a 130 °C durante 30 min en un horno de microondas. El enfriamiento hasta la temperatura ambiente fue seguido por la evaporación del disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 100 mg (60%) del producto.

GC-MS (Método 3A: 2): R_t: 12,59 min

[M]⁺ = 196

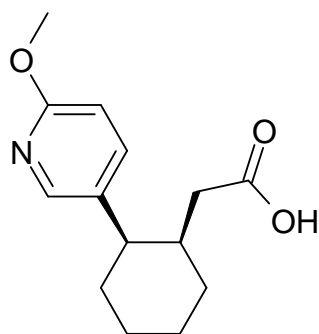
Ejemplo 17A, mezcla de estereoisómeros

15 Una solución de 1,00 g (5,32 mmol) de 2-metoxi-5-bromopiridina en 10 mL de THF anhidro se enfrió hasta -78°C y se añadió n-BuLi (3,66 mL, 5,85 mmol, 1,6 M en hexano). Al cabo de 10 min a -78°C se añadieron 1,18 g (6,38 mmol) de éster etílico del ácido 2-oxo-ciclohexil-acético y la mezcla se calentó hasta 25 °C. Se añadió agua (1 mL) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (eluyente A: agua + 0,13% de TFA, eluyente B: acetonitrilo). Se obtuvieron 370 mg (28%) del producto en forma de un aceite.

20 HPLC-MS (Método 1): R_t: 1,23 min

MS (ESI pos): m/z = 248 (M+H)⁺

Ejemplo 18A, cis, mezcla racémica

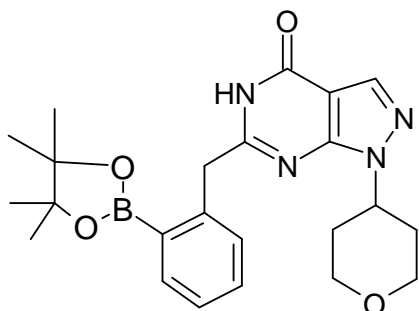


- 5 380 mg (1,54 mmol) del Ejemplo 17A se mezclaron con 5 mL de metanol, se añadieron 50 mg de Pd/C (10 %), y se hidrogenó la mezcla a temperatura ambiente (8 h, 344,8 kPa). Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el residuo con metanol. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se obtuvieron 340 mg (89%) de producto como un aceite incoloro y se utilizaron sin purificación adicional.

HPLC-MS (Método 1): R_t : 1,01 min

MS (ESI pos): $m/z = 250$ (M+H)⁺

10 Ejemplo19A



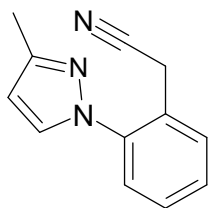
- 15 Se disolvieron 100 mg (0,48 mmol) del Ejemplo 11B en 2 mL de etanol absoluto, se añadieron 346 mg (1,43 mmol) de [2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acetonitrilo y 25,3 mg (0,63 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral). La mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 40 min en un horno microondas. Un enfriamiento hasta la temperatura ambiente fue seguido de la adición de 25,3 mg (0,63 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral) y una segunda irradiación con microondas (130 °C; 40 min). El enfriamiento hasta la temperatura ambiente fue seguido de la adición de cloruro de amonio y diclorometano, las dos fases se separaron y el residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre SiO₂. Se obtuvieron 55 mg (26%) del producto en forma de un sólido.

- 20 HPLC-MS (Método 1E hidro): R_t : 9,98 min

MS (APCI pos): $m/z = 331$ (M+H)⁺

Ejemplo 20A

[2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-acetonitrilo



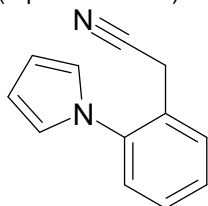
5 Un matraz de fondo redondo se cargó en una atmósfera inerte con yoduro de cobre (760 mg, 4 mmol) y carbonato de cesio (3,91 g, 12 mmol) y después se añadió dimetilformamida (20 mL), desgasificada previamente, seguido de 2-bromofenilacetnitrilo (519 μ L, 4 mmol), 3-metilpirazol (3,32 mL, 40 mmol) y N-N'-dimetiletilendiamina (425,86 μ L, 4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 2,5 horas. Después de la refrigeración, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite que se aclaró con dimetilformamida. El volumen se redujo a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de resolución rápida sobre SiO₂ usando una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo de polaridad creciente (de ciclohexano al 100% a acetato de etilo al 100%) como eluyente. El aceite obtenido se purificó adicionalmente mediante SPE Stratosphere "PL-THIOL MP" para separar por completo las sales de cobre. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite oscuro espeso (300 mg, 38%).

GC-MS (Método 3A.1): R_t: 10,47 min

15 EM: 197 [M]⁺

Ejemplo 21A

(2-pirrol-1-il-fenil)-acetnitrilo



20 En una atmósfera inerte, una solución de 500 mg (3,783 mmol) de 2-aminofenilacetnitrilo y 1 mL (7,566 mmol) de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano en 5 mL de ácido acético se calentó a 60°C durante 2 horas. Después de la refrigeración, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida sobre SiO₂ usando una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo de polaridad creciente (de ciclohexano al 100% a acetato de etilo al 100%) como eluyente. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (470 mg, 68,2%).

GC-MS (Método 3A): R_t: 9,75 min

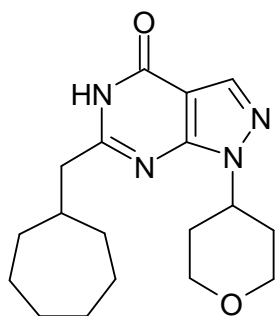
EM: 182 [M]⁺

Realizaciones ilustrativas:

30 La siguiente sección presenta, con fines de ilustración, compuestos que tienen propiedades inhibitorias de PDE 9, ya sea para ilustrar los compuestos de acuerdo con la invención o para proporcionar un entendimiento en su procedimiento de preparación. Entre estos ejemplos se encuentran los compuestos que son objeto de la presente invención. En la descripción se dan detalles adicionales sobre el alcance de la presente invención.

Ejemplo 1

35



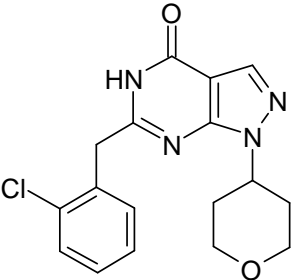
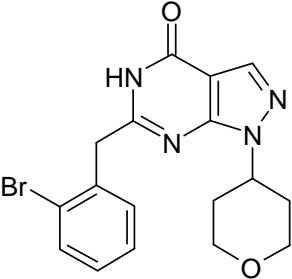
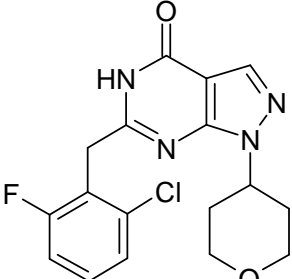
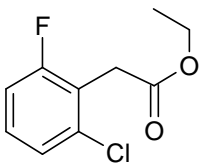
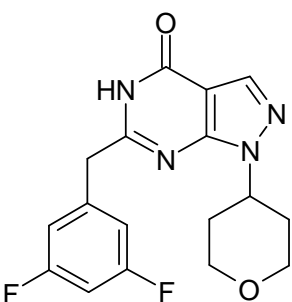
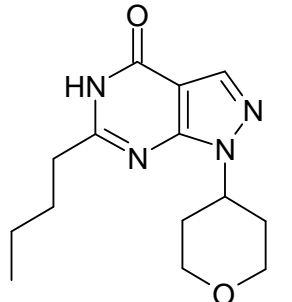
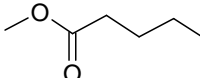
- 5 Se disolvieron 100 mg (0,48 mmol) del Ejemplo 11B en 5 mL de etanol absoluto, se añadieron 400 mg (2,17 mmol) del Ejemplo 5V y 100 mg (2,5 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 30 min en un horno microondas. Se enfrió hasta la temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (eluyente A: agua + TFA al 0,13%, eluyente B: acetonitrilo). Se obtuvieron 29 mg (18%) del producto en forma de un sólido blanco.

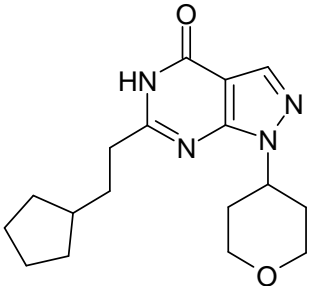
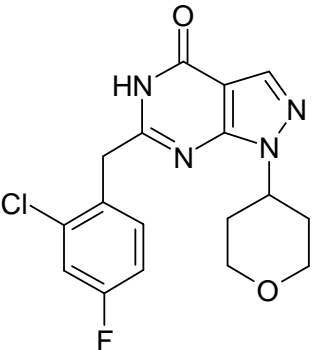
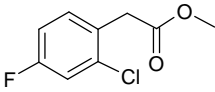
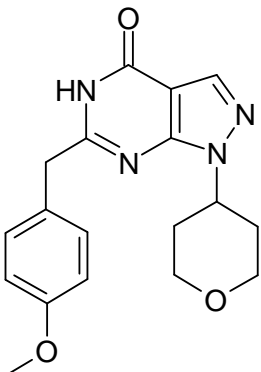
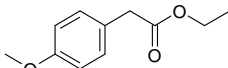
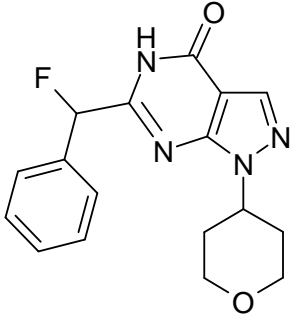
HPLC-MS (Método 1): R_t : 1,08 min

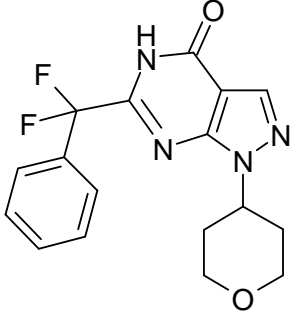
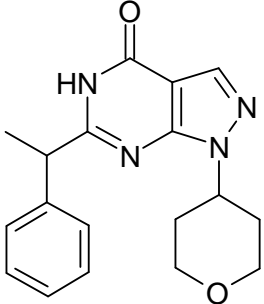
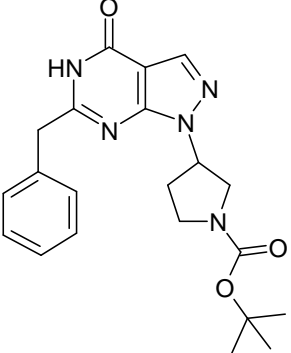
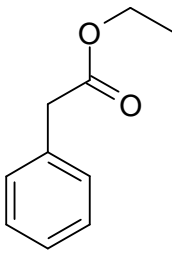
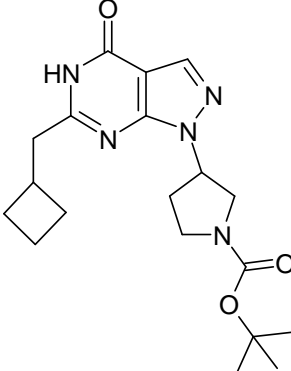
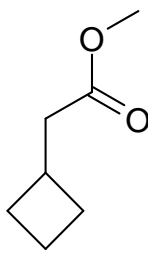
- 10 MS (ESI pos): $m/z = 331 (M+H)^+$

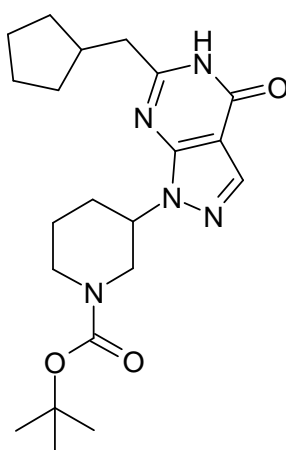
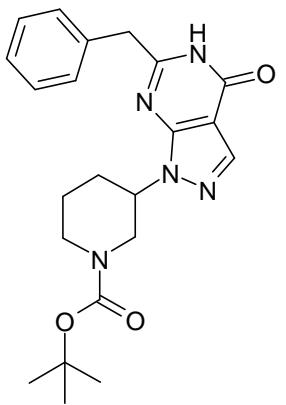
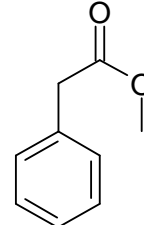
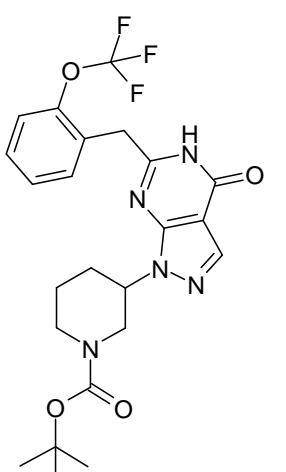
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1, utilizando los correspondientes pirazoles y ésteres o nitrilos como materiales de partida.

	Estructura	Material de partida: pirazol	Material de partida: éster o nitrilo	R_t [min]	MS (ESI-APCI pos/neg, m/z)
Ej. 2		Ejemplo 11B		1,27 (Método 1)	325 (M+H) ⁺
Ej. 3		Ejemplo 11B		1,22 (Método 1)	291 (M+H) ⁺

	Estructura	Material de partida: pirazol	Material de partida: éster o nitrilo	R _t [min]	MS (ESI-APCI pos/neg, m/z)
Ej. 4		Ejemplo 11B	Ejemplo 5Y	1,23 (Método 1)	345/347 (Cl) (M+H) ⁺
Ej. 5		Ejemplo 11B	Ejemplo 5U	1,29 (Método 1)	389/91 (Br) (M+H) ⁺
Ej. 6		Ejemplo 11B		1,28 (Método 1)	363/65 (Cl) (M+H) ⁺
Ej. 7		Ejemplo 11B	Ejemplo 5W	1,22 (Método 1)	345 (M-H) ⁻
Ej. 8		Ej. 11B		1,14 (Método 1)	277 (M+H) ⁺

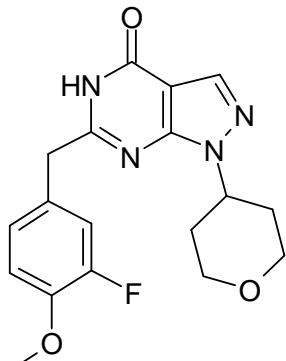
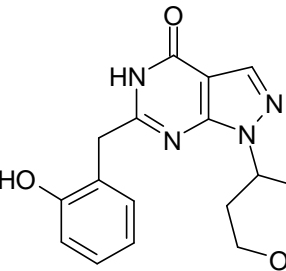
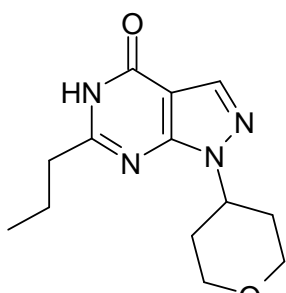
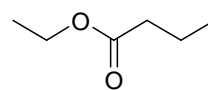
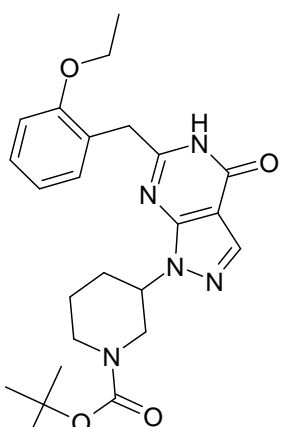
	Estructura	Material de partida: pirazol	Material de partida: éster o nitrilo	R _t [min]	MS (ESI-APCI pos/neg, m/z)
Ej. 9		Ej. 11B	Ejemplo 5X	1,37 (Método 1)	317 (M+H) ⁺
Ej. 10		Ej. 11B		1,30 (Método 1)	361/63 (M+H) ⁺ (Cl)
Ej. 11		Ej. 11B		1,18 (Método 1)	341 (M+H) ⁺
Ej. 12 mezcla racém.		Ej. 11B	Ejemplo 5AA	1,44 (Método 1)	329 (M+H) ⁺

	Estructura	Material de partida: pirazol	Material de partida: éster o nitrilo	R _t [min]	MS (ESI-APCI pos/neg, m/z)
Ej. 13		Ej. 11B	Ejemplo 5AB	1,26 (Método 1)	347 (M+H) ⁺
Ej. 14 mezcla racém.		Ej. 11B	Ejemplo 5AF	1,28 (Método 1)	325 (M+H) ⁺
Ej. 15 mezcla racém.		Ej. 11A		1,49 (Método 1)	396 (M+H) ⁺
Ej. 16 mezcla racém.		Ej. 11A		1,49 (Método 1)	374 (M+H) ⁺

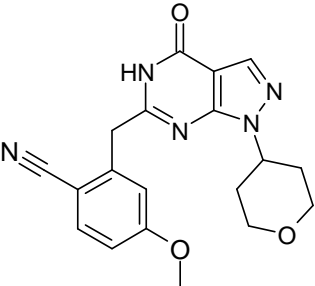
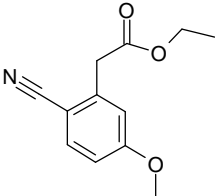
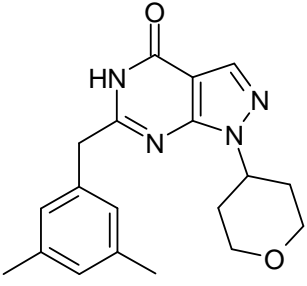
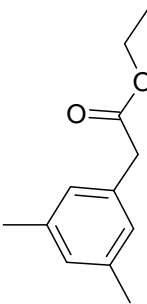
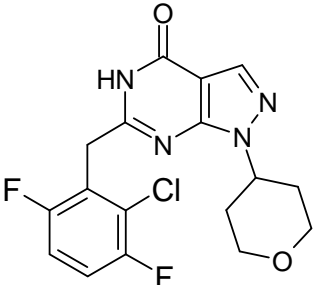
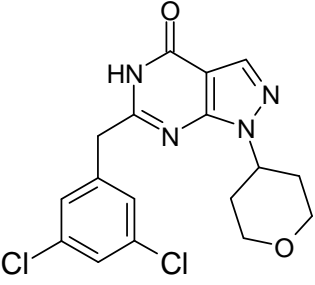
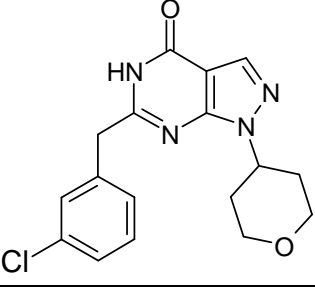
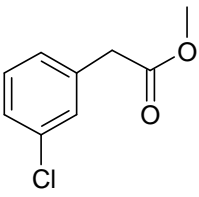
	Estructura	Material de partida: pirazol	Material de partida: éster o nitrilo	R _t [min]	MS (ESI-APCI pos/neg, m/z)
Ej. 17 mezcla racém.		Ej. 11D	Ejemplo 5AC	1,65 (Método 1)	402 (M+H) ⁺
Ej. 18 mezcla racém.		Ej. 11D		1,55 (Método 1)	408 (M+H) ⁺
Ej. 19 mezcla racém.		Ej. 11D	Ejemplo 5AE	1,67 (Método 1)	494 (M+H) ⁺

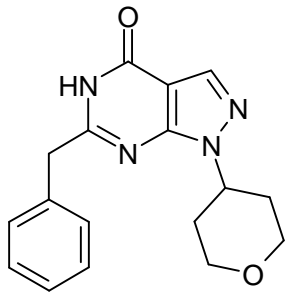
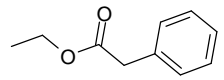
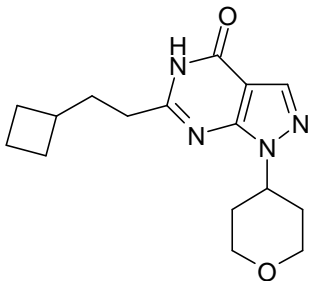
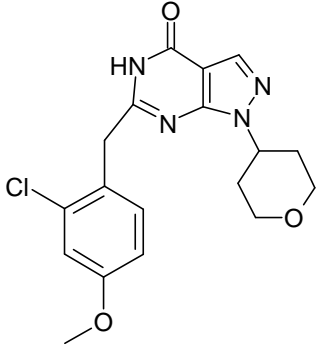
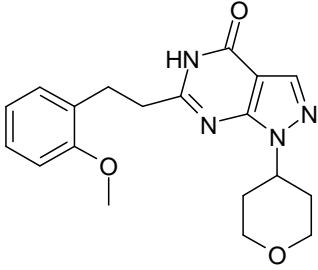
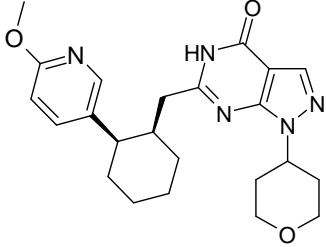
	Estructura	Material de partida: pirazol	Material de partida: éster o nitrilo	R _t [min]	MS (ESI-APCI pos/neg, m/z)
Ej. 20 mezcla racém.		Ej. 11D		1,13 (Método 1)	411 (M+H) ⁺
Ej. 21 mezcla racém.		Ej. 11D	Ejemplo 5T	1,63 (Método 1)	444 (M+H) ⁺
Ej. 22 mezcla racém.		Ej. 11D	Ejemplo 5AH	1,66 (Método 1)	478 (M+H) ⁺

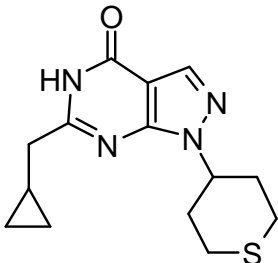
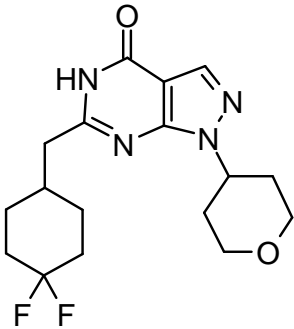
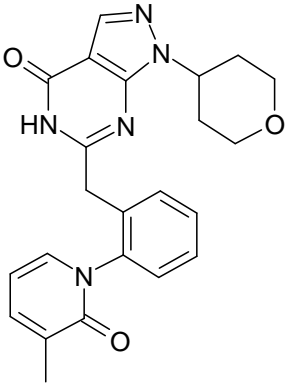
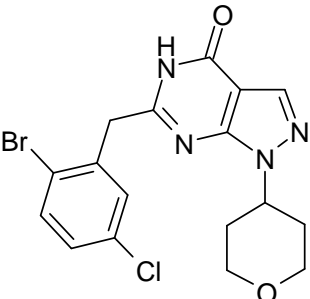
	Estructura	Material de partida: pirazol	Material de partida: éster o nitrilo	R _t [min]	MS (ESI-APCI pos/neg, m/z)
Ej. 23 mezcla racém.		Ej. 11D		1,53 (Método 1)	428 (M+H) ⁺
Ej. 24		Ej. 11B		0,91 (Método 1)	346 (M+H) ⁺
Ej. 25		Ej. 11B	Ejemplo 5AI	1,17 (Método 1)	331 (M+H) ⁺
Ej. 26		Ej. 11B	Ejemplo 5AN	0,87 (Método 1)	301 (M+H) ⁺

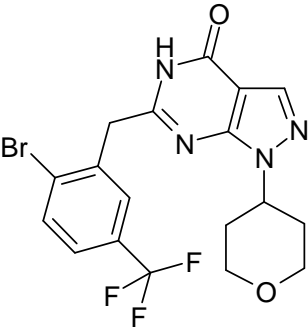
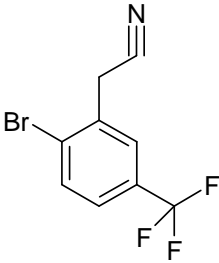
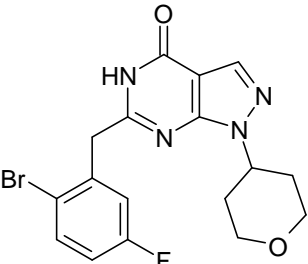
	Estructura	Material de partida: pirazol	Material de partida: éster o nitrilo	R _t [min]	MS (ESI-APCI pos/neg, m/z)
Ej. 27		Ej. 11B	Ejemplo 5AJ	1,17 (Método 1)	359 (M+H) ⁺
Ej. 28		Ej. 11B	Ejemplo 5AM	1,08 (Método 1)	327 (M+H) ⁺
Ej. 29		Ej. 11B		1,02 (Método 1)	263 (M+H) ⁺
Ej. 30 mezcla racém.		Ej. 11D	Ejemplo 5AK	1,63 (Método 1)	454 (M+H) ⁺

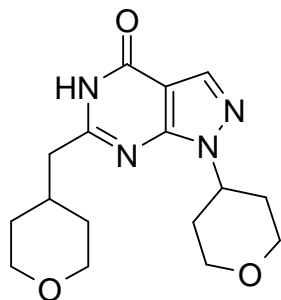
	Estructura	Material de partida: pirazol	Material de partida: éster o nitrilo	R _t [min]	MS (ESI-APCI pos/neg, m/z)
Ej. 31 mezcla racém.		Ej. 11D		1,51 (Método 1)	376 (M+H) ⁺
Ej. 32 mezcla racém.		Ej. 11D		1,56 (Método 1)	388 (M+H) ⁺
Ej. 33		Ej. 11B	Ejemplo 5AO	1,29 (Método 1)	375/377 (Cl) (M+H) ⁺
Ej. 34		Ej. 11B		1,11 (Método 1)	317 (M+H) ⁺

	Estructura	Material de partida: pirazol	Material de partida: éster o nitrilo	R _t [min]	MS (ESI-APCI pos/neg, m/z)
Ej. 35		Ej. 11B		1,17 (Método 1)	366 (M+H) ⁺
Ej. 36		Ej. 11B		1,36 (Método 1)	339 (M+H) ⁺
Ej. 37		Ej. 11B	Ejemplo 5AL	1,3 (Método 1)	381/383 (Cl) (M+H) ⁺
Ej. 38		Ej. 11B	Ejemplo 5Z	1,44 (Método 1)	379/381/383 (Cl ₂) (M+H) ⁺
Ej. 39		Ej. 11B		1,28 (Método 1)	345/347 (Cl) (M+H) ⁺

	Estructura	Material de partida: pirazol	Material de partida: éster o nitrilo	R _t [min]	MS (ESI-APCI pos/neg, m/z)
Ej. 40		Ej. 11B		1,16 (Método 1)	311 (M+H) ⁺
Ej. 40-1		Ej. 11B	Ej. 5ALC	1,30 (Método 1)	303 (M+H) ⁺
Ej. 40-2		Ej. 11B	Ejemplo 5ALB	1,31 (Método 1)	375 (M+H) ⁺
Ej. 40-3		Ej. 11B	Ejemplo 5ALD	1,25 (Método 1)	355 (M+H) ⁺
Ej. 40-4 cis, mezcla racém.		Ej. 11B	Ej. 5HA	1,18 (Método 1)	424 (M+H) ⁺

	Estructura	Material de partida: pirazol	Material de partida: éster o nitrilo	R _t [min]	MS (ESI-APCI pos/neg, m/z)
Ej. 40-5		Ej. 11IC	Ej. 5ALA	1,24 (Método 1)	291 (M+H) ⁺
Ej. 40-6		Ej. 11B	<u>Ejemplo 5TA</u>	1,22 (Método 1)	353 (M+H) ⁺
Ej. 40-7		Ej. 11B	Ejemplo 5AP	1,35 (Método 1)	418 (M+H) ⁺
Ej. 40-8		Ej. 11B	Ejemplo 5ALF	1,78 (Método 5)	423/425/427 (M+H) ⁺ (Cl/Br)

	Estructura	Material de partida: pirazol	Material de partida: éster o nitrilo	R _t [min]	MS (ESI-APCI pos/neg, m/z)
Ej. 40-9		Ej. 11B		1,81 (Método 5)	458/460 (M+H) ⁺ (Br)
Ej. 40-10		Ej. 11B	Ejemplo 5ALG	1,33 (Método 1)	407/409 (M+H) ⁺ (Br)

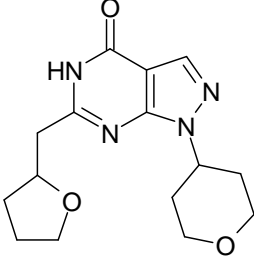
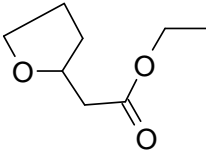
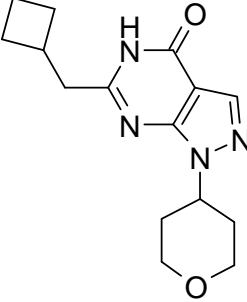
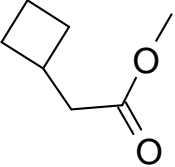
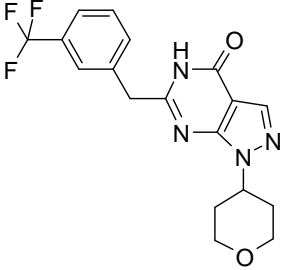
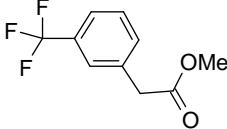
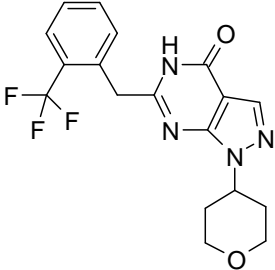
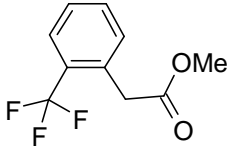
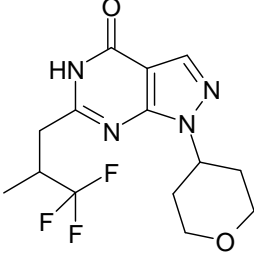
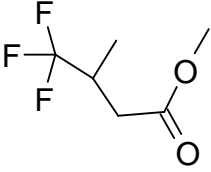
Ejemplo 41

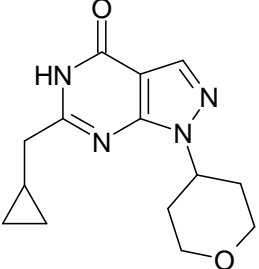
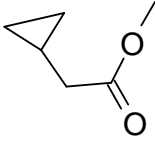
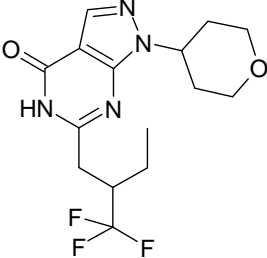
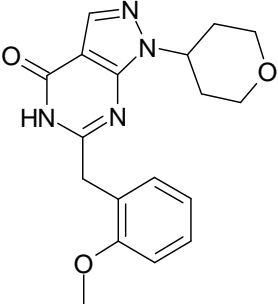
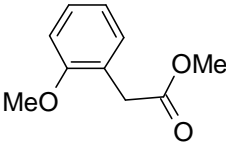
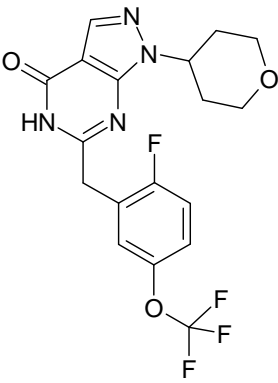
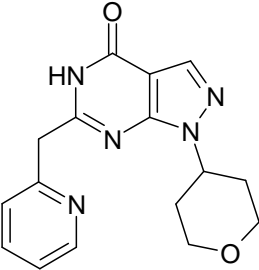
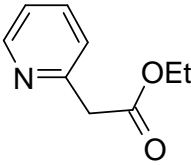
- 5 Se disolvieron 80 mg (0,38 mmol) del Ejemplo 11B en 1 mL de etanol absoluto, se añadieron 262 mg (1,52 mmol) de tetrahidropiran-4-il-acetato de etilo, y 45,1 mg (1,10 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral). Se calentó la mezcla de reacción a 150 °C durante 40 min en un horno de microondas. El enfriamiento a 20°C fue seguido de la evaporación del disolvente a presión reducida. Se trató el residuo con agua (10 mL), se acidificó con HCl (al 10 % en agua) y se extrajo dos veces con diclorometano (2 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida. Se trituró el residuo con éter para dar 65 mg (53,7 %) del producto como un sólido blanco.

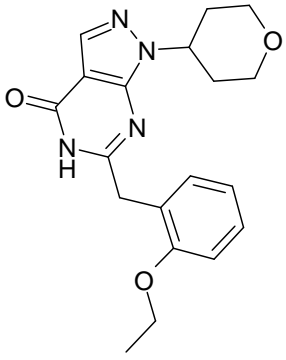
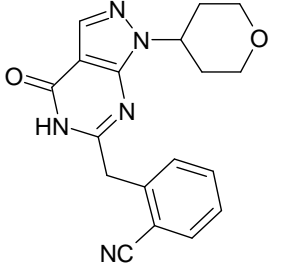
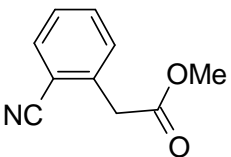
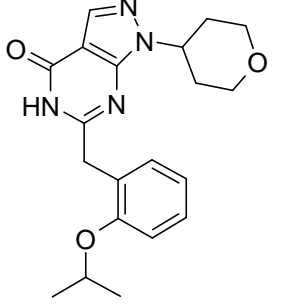
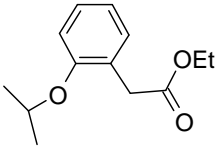
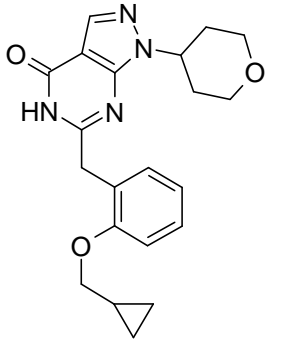
HPLC-MS (Método Grad_C8_NH₄COOH): R_t: 1,89 min

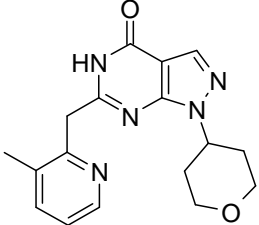
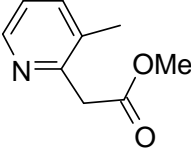
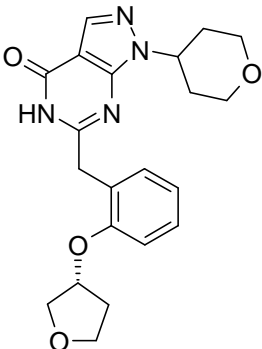
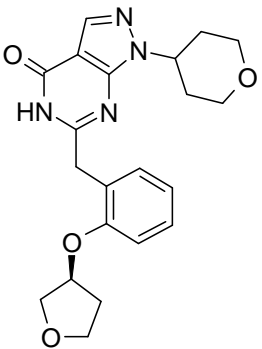
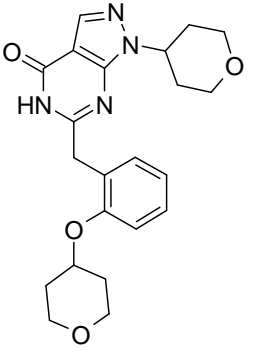
MS (ESI pos): m/z = 319 (M+H)⁺.

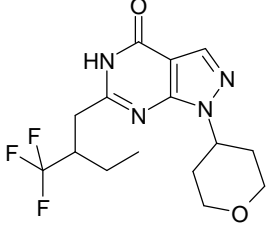
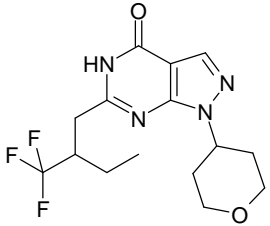
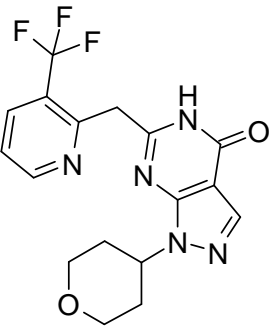
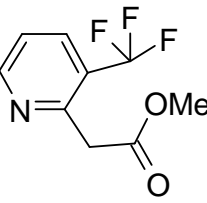
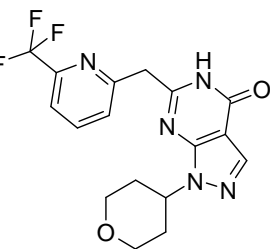
- 15 Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del Ejemplo 41, utilizando las correspondientes pirazolil-carboxamidas y ésteres como materiales de partida:

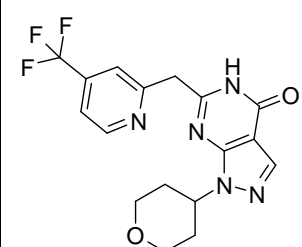
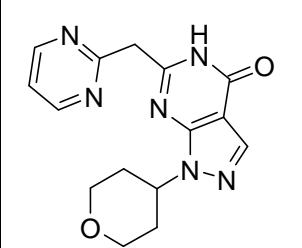
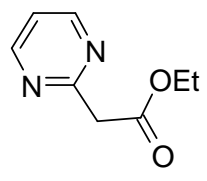
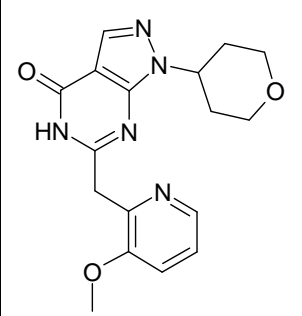
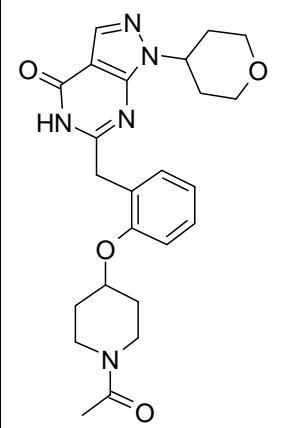
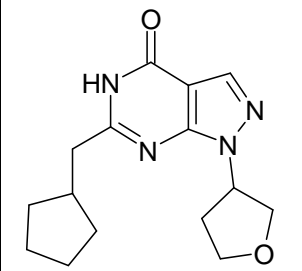
	Estructura	Pirazolil-carbo-xamida	Éster	R _t [min]	MS (ESI-APCI, m/z)
Ej. 42 mezcla racém.		Ej. 11B		2,02 (Método Grad_C8_NH4C OOH)	305 (M+H) ⁺
Ej. 43		Ej. 11B		2,40 (Método Grad_C8_NH4C OOH)	289 (M+H) ⁺
Ej. 44		Ej. 11B		3,06 (Método Grad_C8_NH4C OOH)	379 (M+H) ⁺
Ej. 45		Ej. 11B		3,04 (Método Grad_C8_NH4C OOH)	379 (M+H) ⁺
Ej. 46 mezcla racém.		Ej. 11B		2,77 (Método Grad_C8_NH4C OOH)	331 (M+H) ⁺

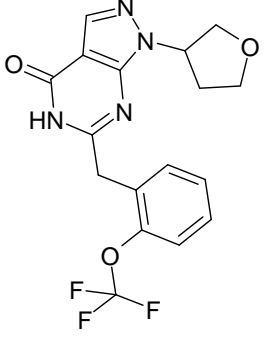
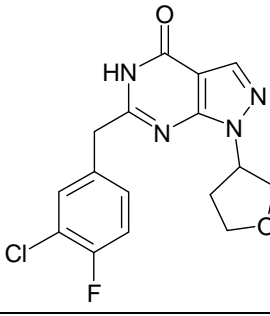
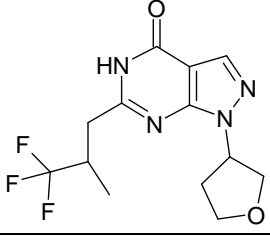
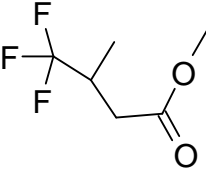
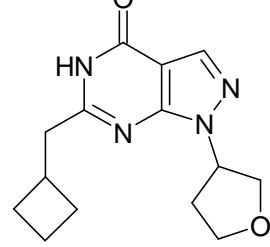
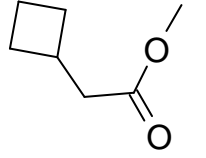
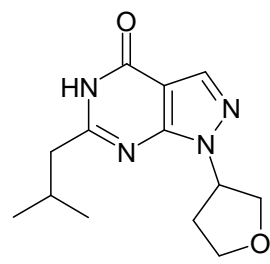
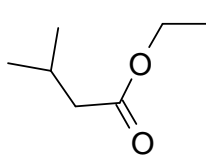
	Estructura	Pirazolil-carbo-xamida	Éster	R _t [min]	MS (ESI-APCI, m/z)
Ej. 47		Ej. 11B		2,21 (Método Grad_C8_NH4C OOH)	275 (M+H) ⁺
Ej. 48 mezcla racém.		Ej. 11B	Ej. 5T	2,84 (Método Grad_C8_NH4C OOH)	345 (M+H) ⁺
Ej. 49		Ej. 11B		2,57 (Método Grad_C8_NH4C OOH)	341 (M+H) ⁺
Ej. 50		Ej. 11B	Ej. 5E	3,02 (Método Grad_C8_NH4C OOH)	413 (M+H) ⁺
Ej. 51		Ej. 11B		5,97 (Método hidro)	312 1E (M+H) ⁺

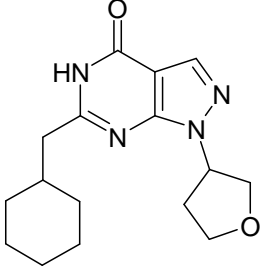
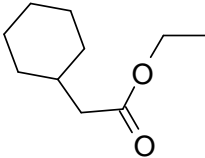
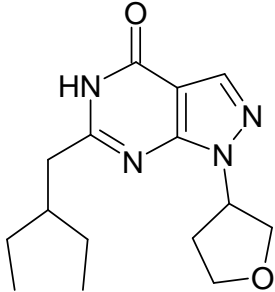
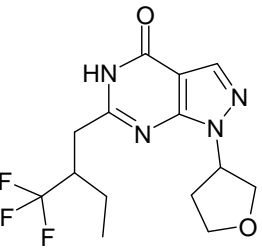
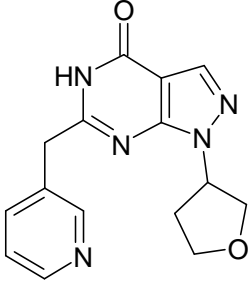
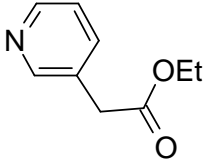
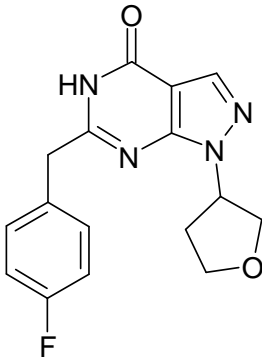
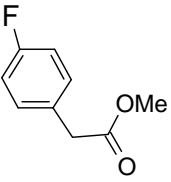
	Estructura	Pirazolil-carbo-xamida	Éster	R _t [min]	MS (ESI-APCI, m/z)
Ej. 52		Ej. 11B	Ej. 5AK	2,75 (Método Grad_C8_NH4C OOH)	355 (M+H) ⁺
Ej. 53		Ej. 11B		2,75 (Método Grad_C8_NH4C OOH)	336 (M+H) ⁺
Ej. 54		Ej. 11B		3,15 (Método Grad_C8_NH4C OOH)	369 (M+H) ⁺
Ej. 55		Ej. 11B	Ej. 5K	3,21 (Método Grad_C8_NH4C OOH)	381 (M+H) ⁺

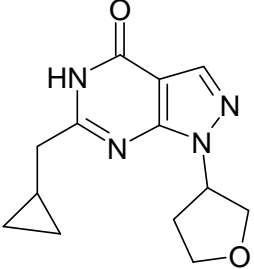
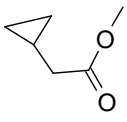
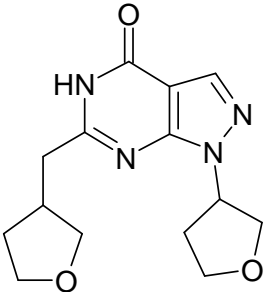
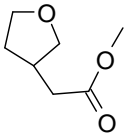
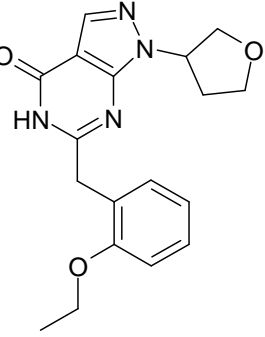
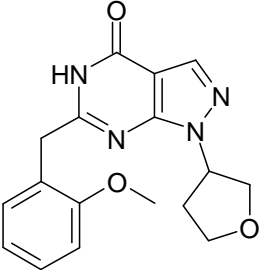
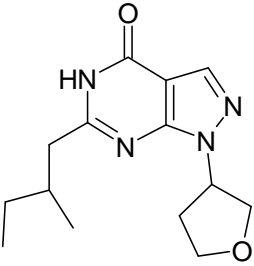
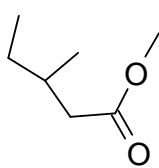
	Estructura	Pirazolil-carbo-xamida	Éster	R _t [min]	MS (ESI-APCI, m/z)
Ej. 56		Ej. 11B		6,52 (Método hidro) 1E	326 (M+H) ⁺
Ej. 57 Enantiómero R		Ej. 11B	Ej. 5M	2,64 (Método Grad_C8_NH4C OOH)	397 (M+H) ⁺
Ej. 58 Enantiómero S		Ej. 11B	Ej. 5L	2,64 (Método Grad_C8_NH4C OOH)	397 (M+H) ⁺
Ej. 60		Ej. 11B	Ej. 5O	2,78 (Método Grad_C8_NH4C OOH)	411 (M+H) ⁺

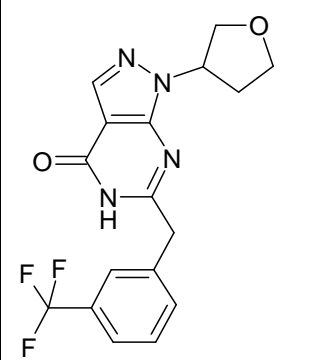
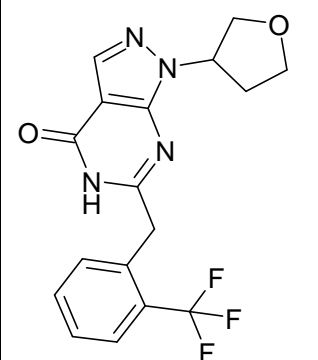
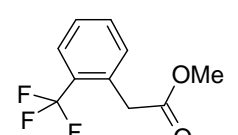
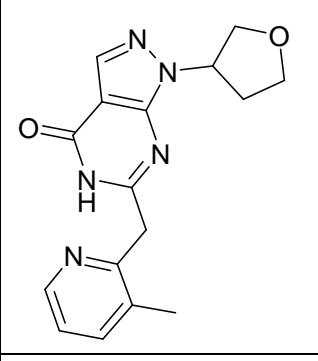
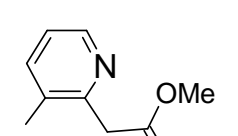
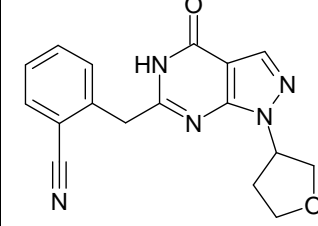
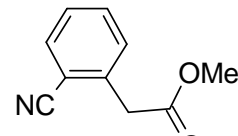
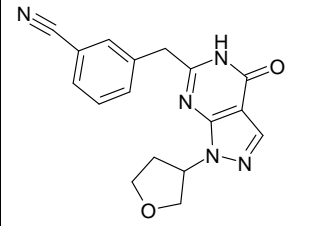
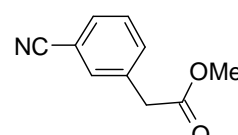
	Estructura	Pirazolil-carboxamida	Éster	R _t [min]	MS (ESI-APCI, m/z)
Ej. 61 Enantiómero A		Ej. 11B	Ej. 5A	2,68 (Método Grad_C8_NH ₄ C OOH) 15,32 (quiral 1)	345 (M+H) ⁺
Ej. 62 Enantiómero B		Ej. 11B	Ej. 5D	2,68 (Método Grad_C8_NH ₄ C OOH) 18,74 (quiral 1)	345 (M+H) ⁺
Ej. 63		Ej. 11B		9,37 (Método 2F)	380 (M+H) ⁺
Ej. 64		Ej. 11B	Ej. 5S	6,75 (Método hidro)	380 1E (M+H) ⁺

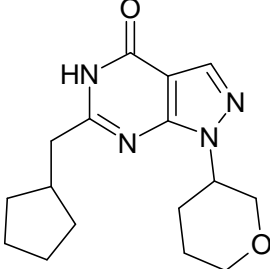
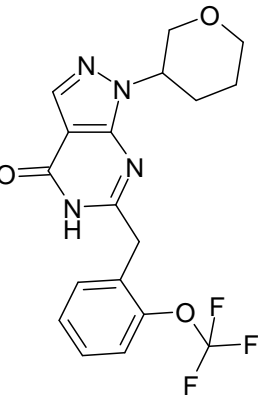
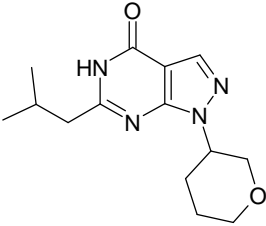
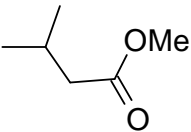
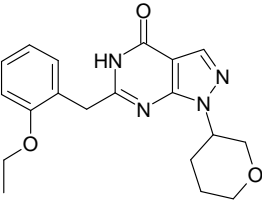
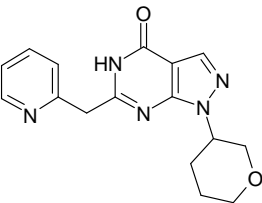
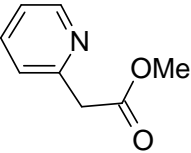
	Estructura	Pirazolil-carboxamida	Éster	R _t [min]	MS (ESI-APCI, m/z)
Ej. 65		Ej. 11B	Ej. 5R	9,45 (Método 2F)	380 (M+H) ⁺
Ej. 66		Ej. 11B		6,70 (Método 2F)	313 (M+H) ⁺
Ej. 67		Ej. 11B	Ej. 5Q	2,38 (Método Grad_C8_NH4C OOH)	342 (M+H) ⁺
Ej. 68		Ej. 11B	Ej. 5I	1,95 (Método Grad_C8_NH4C OOH)	452 (M+H) ⁺
Ej. 69 mezcla racém.		Ej. 11E	Ej. 5AC	7,30 (Método 1E)	289 (M+H) ⁺

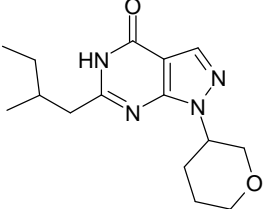
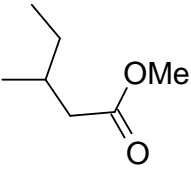
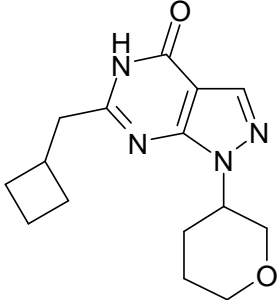
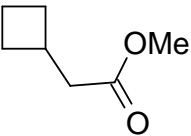
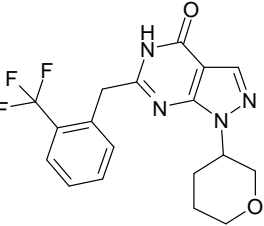
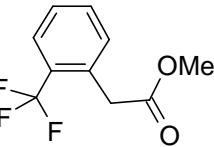
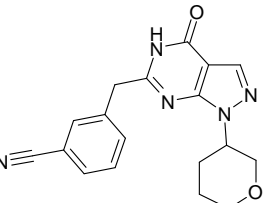
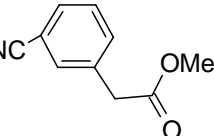
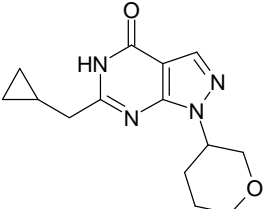
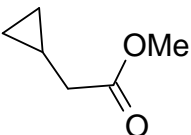
	Estructura	Pirazolil-carboxamida	Éster	R _t [min]	MS (ESI-APCI, m/z)
Ej. 70 mezcla racém.		Ej. 11E	Ej. 5AE	7,70 (Método fusión)	381 1E (M+H) ⁺
Ej. 71 mezcla racém.		Ej. 11E	Ej. 5F	7,68 (Método fusión)	349 1E (M+H) ⁺
Ej. 72 mezcla de estereoisómeros		Ej. 11E		9,82 (Método 2F)	317 1E (M+H) ⁺
Ej. 73 mezcla racém.		Ej. 11E		9,44 (Método 2F)	275 1E (M+H) ⁺
Ej. 74 mezcla racém.		Ej. 11E		8,89 (Método 2F)	263 1E (M+H) ⁺

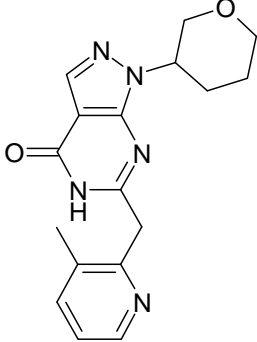
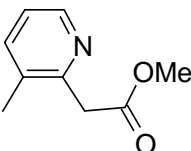
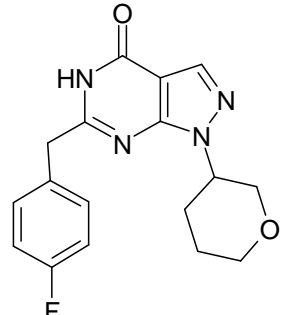
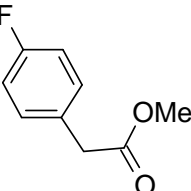
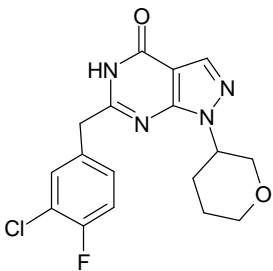
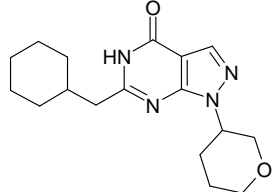
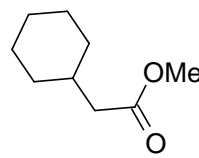
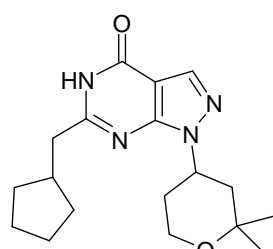
	Estructura	Pirazolil-carboxamida	Éster	R _t [min]	MS (ESI-APCI, m/z)
Ej. 75 mezcla racém.		Ej. 11E		10,69 (Método 2F)	303 (M+H) ⁺
Ej. 76 mezcla racém.		Ej. 11E	Ej. 5H	10,57 (Método 2F)	291 (M+H) ⁺
Ej. 77 mezcla de estereoisómeros		Ej. 11E	Ej. 5T	10,55 (Método 2F)	331 (M+H) ⁺
Ej. 78 mezcla racém.		Ej. 11E		4,83 (Método hidro) 1E	298 (M+H) ⁺
Ej. 79 mezcla racém.		Ej. 11E		7,10 (Método fusión) 1E	315 (M+H) ⁺

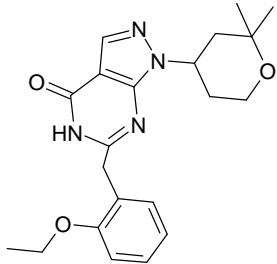
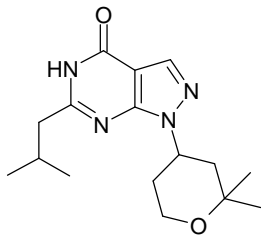
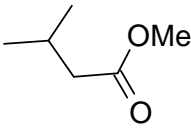
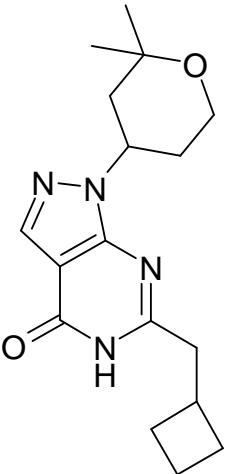
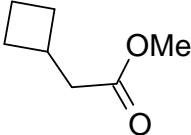
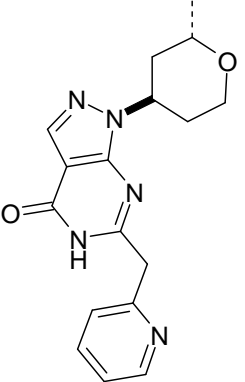
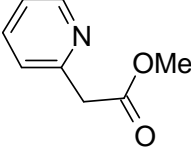
	Estructura	Pirazolil-carboxamida	Éster	R _t [min]	MS (ESI-APCI, m/z)
Ej. 80 mezcla racém.		Ej. 11E		5,97 (Método fusión)	261 1E (M+H) ⁺
Ej. 81 mezcla de estereoisómeros		Ej. 11E		4,73 (Método hidro)	291 1E (M+H) ⁺
Ej. 82 mezcla racém.		Ej. 11E	Ej. 5AK	7,37 (Método hidro)	341 1E (M+H) ⁺
Ej. 83 mezcla racém.		Ej. 11E	Ej. 5AD	6,85 (Método hidro)	327 (M+H) ⁺ 1E
Ej. 84 mezcla de estereoisómeros		Ej. 11E		6,88 (Método hidro)	277 (M+H) ⁺ 1E

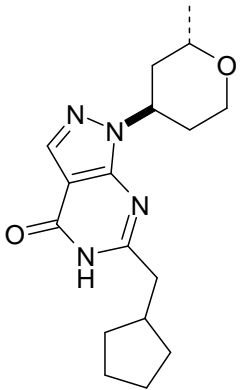
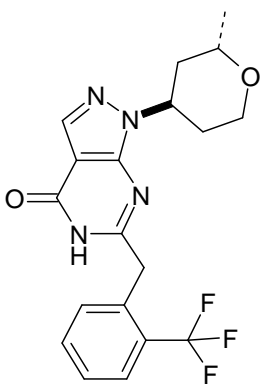
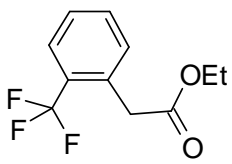
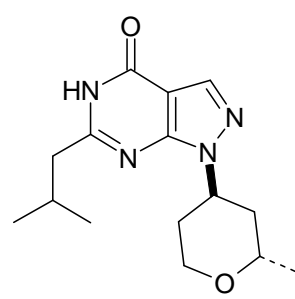
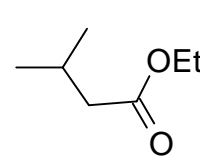
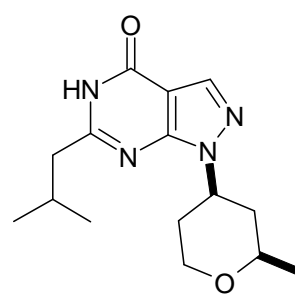
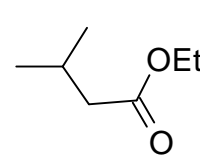
	Estructura	Pirazolil-carboxamida	Éster	R _t [min]	MS (ESI-APCI, m/z)
Ej. 85 mezcla racém.		Ej. 11E	Ej. 5AH	7,93 (Método hidro)	365 (M+H) ⁺ 1E
Ej. 86 mezcla racém.		Ej. 11E		10,93 (Método 2F)	365 (M+H) ⁺
Ej. 87 mezcla racém.		Ej. 11E		5,43 (Método hidro)	312 (M+H) ⁺ 1E
Ej. 88 mezcla racém.		Ej. 11E		5,43 (Método hidro)	312 (M+H) ⁺ 1E
Ej. 89 mezcla racém.		Ejemplo 11E		5,28 (Método hidro)	322 (M+H) ⁺ 1E

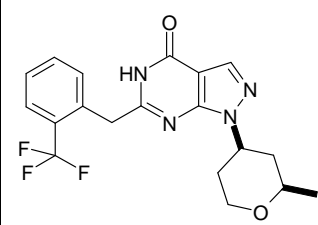
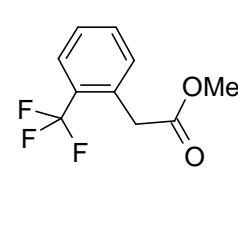
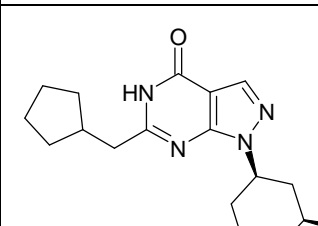
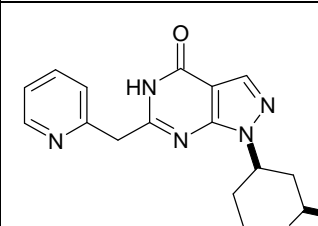
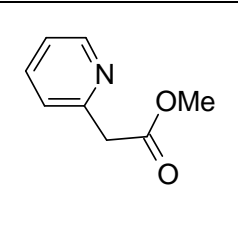
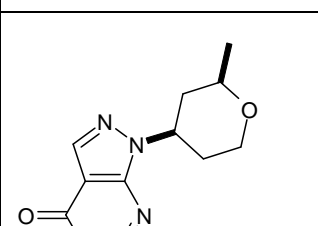
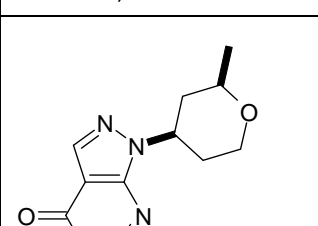
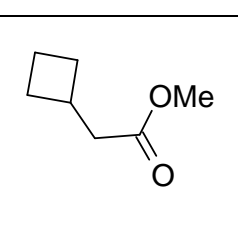
	Estructura	Pirazolil-carbo-xamida	Éster	R _t [min]	MS (ESI-APCI, m/z)
Ej. 90 mezcla racém.		Ej. 11F	Ej. 5AC	8 (Método hidro)	303 (M+H) ⁺ 1E
Ej. 91 mezcla racém.		Ej. 11F	Ej. 5AE	8,45 (Método hidro)	395 (M+H) ⁺ 1E
Ej. 92 mezcla racém.		Ej. 11F		6,93 (Método hidro)	277 (M+H) ⁺ 1E
Ej. 93 mezcla racém.		Ej. 11F	Ej. 5AK	8,20 (Método hidro)	355 (M+H) ⁺ 1E
Ej. 94 mezcla racém.		Ej. 11F		6,28 (Método hidro)	312 (M+H) ⁺ 1E

	Estructura	Pirazolil-carboxamida	Éster	R _t [min]	MS (ESI-APCI, m/z)
Ej. 95 mezcla de estereoisómeros		Ej. 11F		7,70 (Método hidro)	291 1E (M+H) ⁺
Ej. 96 mezcla racém.		Ej. 11F		7,33 (Método hidro)	289 1E (M+H) ⁺
Ej. 97 mezcla racém.		Ej. 11F		8,17 (Método hidro)	379 1E (M+H) ⁺
Ej. 98 mezcla racém.		Ej. 11F		6,80 (Método hidro)	336 1E (M+H) ⁺
Ej. 99 mezcla racém.		Ej. 11F		6,43 (Método hidro)	275 1E (M+H) ⁺

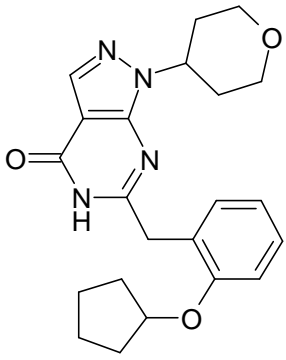
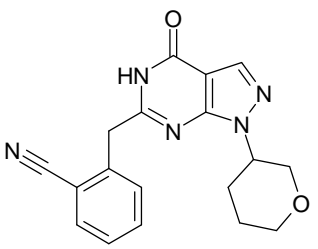
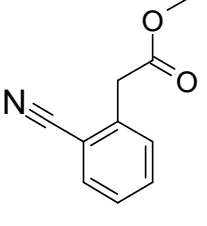
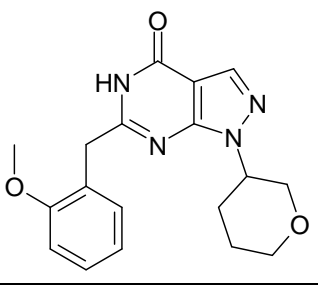
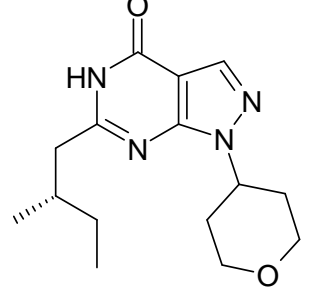
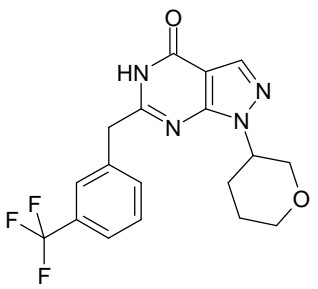
	Estructura	Pirazolil-carbo-xamida	Éster	R _t [min]	MS (ESI-APCI, m/z)
Ej. 100 mezcla racém.		Ej. 11F		2,38 (Método 2F)	326 (M+H) ⁺
Ej. 101 mezcla racém.		Ej. 11F		7,52 (Método hidro) 1E	329 (M+H) ⁺
Ej. 102 mezcla racém.		Ej. 11F	Ej. 5F	8,28 (1E hidro)	363 (M+H) ⁺
Ej. 103 mezcla racém.		Ej. 11F		8,70 (Método hidro) 1E	317 (M+H) ⁺
Ej. 104 mezcla racém.		Ej. 11G	Ej. 5AC	8,57 (Método hidro) 1E	331 (M+H) ⁺

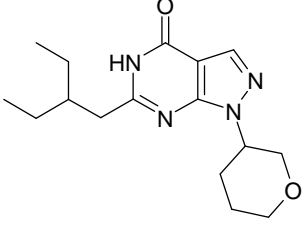
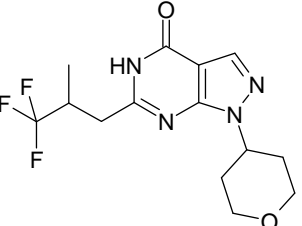
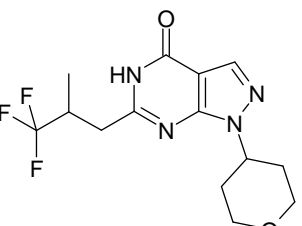
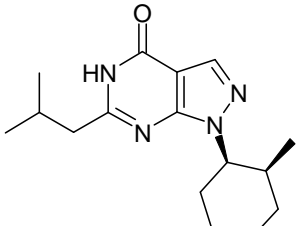
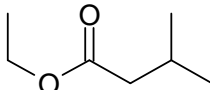
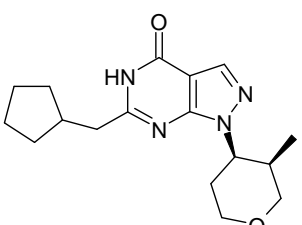
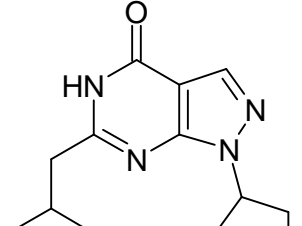
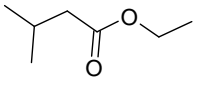
	Estructura	Pirazolil-carboxamida	Éster	R _t [min]	MS (ESI-APCI, m/z)
Ej. 105 mezcla racém.		Ej. 11G	Ej. 5AK	8,62 (Método hidro)	383 1E (M+H) ⁺
Ej. 106 mezcla racém.		Ej. 11G	Iso-valerato de metilo 	7,58 (Método hidro)	305 1E (M+H) ⁺
Ej. 108 mezcla racém.		Ej. 11G	Éster metílico del ácido ciclobutil-acético 	7,93 (Método 1E)	317 (M+H) ⁺
Ej. 111 trans; mezcla racém.		Ej. 11H		2,05 (Método 2F)	326 (M+H) ⁺

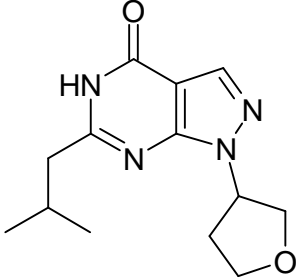
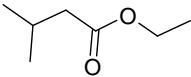
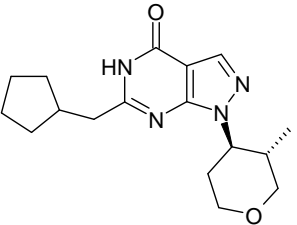
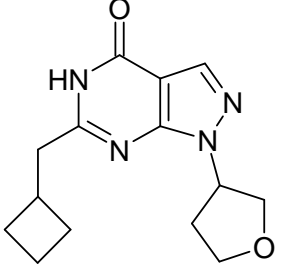
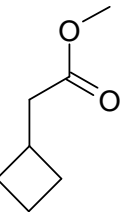
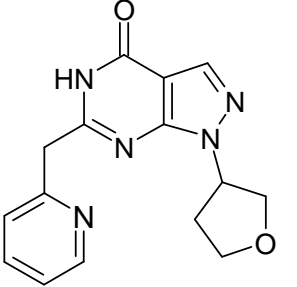
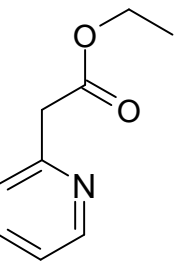
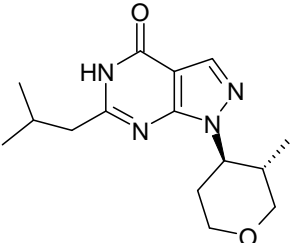
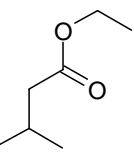
	Estructura	Pirazolil-carboxamida	Éster	R _t [min]	MS (ESI-APCI, m/z)
Ej. 112 trans; mezcla racém.		Ej. 11H	Ej. 5AC	8,25 (Método 2F)	317 (M+H) ⁺
Ej. 113 trans; mezcla racém.		Ej. 11H		8,42 (Método hidro) 1E	393 (M+H) ⁺
Ej. 114 trans; mezcla racém.		Ej. 11H		7,15 (Método hidro) 1E	291 (M+H) ⁺
Ej. 115 cis; mezcla racém.		Ej. 11I		9,90 (Método 2F)	291 (M+H) ⁺

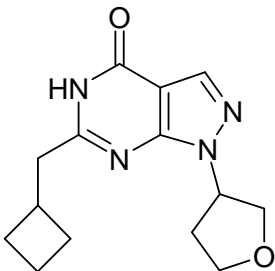
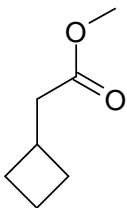
	Estructura	Pirazolil-carboxamida	Éster	R _t [min]	MS (ESI-APCI, m/z)
Ej. 116 cis; mezcla racém.		Ej. 111		8,18 (Método hidro)	393 (M+H) ⁺ 1E
Ej. 117 cis; mezcla racém.		Ej. 111	Ej. 5AC	7,98 (Método hidro)	317 (M+H) ⁺ 1E
Ej. 118 cis; mezcla racém.		Ej. 111		5,80 (Método hidro)	326 (M+H) ⁺ 1E
Ej. 119 cis; mezcla racém.		Ej. 111	Ej. 5H	8,42 (Método hidro)	319 (M+H) ⁺ 1E
Ej. 120 cis; mezcla racém.		Ej. 111		7,33 (Método hidro)	303 (M+H) ⁺ 1E

	Estructura	Pirazolil-carbo-xamida	Éster	R _t [min]	MS (ESI-APCI, m/z)
Ej. 121 cis; mezcla racém.		Ej. 11I		9,91 (Método 2F)	350 (M+H) ⁺
Ej. 122 mezcla racém.		Ej. 11F		6,95 (Método 2F)	342 (M+H) ⁺
Ej. 123		Ej. 11B		2,12 (Método Grad_C8_NH4C OOH)	312 (M+H) ⁺
Ej. 124 mezcla racém.		Ej. 11E		4,98 (Método hidro) 1E	298 (M+H) ⁺

	Estructura	Pirazolil-carbo-xamida	Éster	R _t [min]	MS (ESI-APCI, m/z)
Ej. 125		Ej. 11B	Ej. 5P	8,72 (Método hidro)	395 (M+H) ⁺ 1E
Ej. 126 mezcla racém.		Ej. 11F		9,72 (Método 2F)	336 (M+H) ⁺
Ej. 127 mezcla racém.		Ej. 11F	Ej. 5AB	7,62 (Método hidro)	341 (M+H) ⁺ 1E
Ej. 128 Enantiómero S		Ej. 11B	Ej. 5G	9,83 (Método 2F)	291 (M+H) ⁺
Ej. 129 mezcla racém.		Ej. 11F	Ej. 5AF	11,56 (Método 2F)	379 (M+H) ⁺

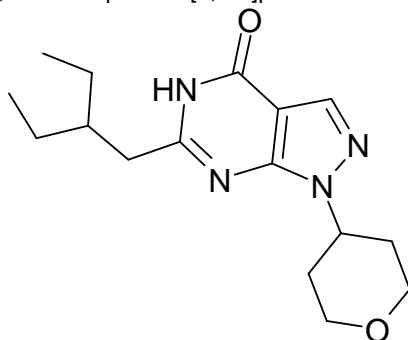
	Estructura	Pirazolil-carbo-xamida	Éster	R _t [min]	MS (ESI-APCI, m/z)
Ej. 130 mezcla racém.		Ej. 11F	Ej. 5H	8,38 (Método hidro)	305 (M+H) ⁺ 1E
Ej. 131 Enantiómero A		Ej. 11B	Ej. 5B	9,93 (Método 2F)	331 (M+H) ⁺
Ej. 132 Enantiómero B		Ej. 11B	Ej. 5C	9,93 (Método 2F)	331 (M+H) ⁺
Ej. 132-1 cis, mezcla racém.		Ej. 11IA		9,83 (Método 2F)	291 (M+H) ⁺
Ej. 132-2 cis, mezcla racém.		Ej. 11IA	Ej. 5AC	10,96 (Método 2F)	317 (M+H) ⁺
Ej. 132-3 Enantiómero A		Ej. 15A		8,84 (Método 2F)	263 (M+H) ⁺

	Estructura	Pirazolil-carbo-xamida	Éster	R _t [min]	MS (ESI-APCI, m/z)
Ej. 132-4 Enantiómero B		Ej. 16A		8,96 (Método 2F)	263 (M+H) ⁺
Ej. 132-5 trans, mezcla racém.		Ej. 11IB	Ej. 5AC	10,21 (Método 2F)	317 (M+H) ⁺
Ej. 132-6 Enantiómero B		Ej. 16A		7,15 (Método hidro) 1E	275 (M+H) ⁺
Ej. 132-7 Enantiómero B		Ej. 16A		5,68 (Método hidro) 1E	298 (M+H) ⁺
Ej. 132-8 trans, mezcla racém.		Ej. 11IB		9,23 (Método 2F)	291 (M+H) ⁺

	Estructura	Pirazolil-carboxamida	Éster	R _t [min]	MS (ESI-APCI, m/z)
Ej. 132-9 Enantiómero A		Ej. 15A		8,83 (Método 2L)	275 (M+H) ⁺

Ejemplo 133

6-(2-etil-butil)-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



- 5 Se mezcló el Ejemplo 11B (0,1 g, 0,48 mmol) en ácido polifosfórico (1,0 g) y se añadió ácido 2-(trifluorometoxi)fenilacético (248 mg, 1,9 mmol). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 16 horas. Se bajó la temperatura a 20 °C y se ajustó el valor de pH a 7 por adición de amoníaco (solución al 30 % en agua). Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 20 mL) y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se purificó la mezcla bruta por cromatografía de resolución rápida. Eluyente: hexano/acetato de etilo 40/60.
- 10 Se obtuvieron 23,5 mg (16 %) como un sólido blanco
HPLC-MS (1E) tiempo de retención: 6,77 min
MS (APCI pos): m/z = 305 (M+H)⁺

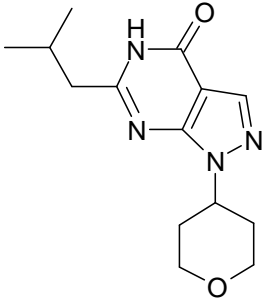
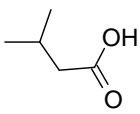
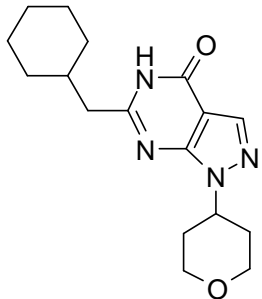
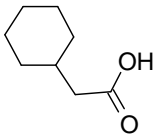
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del Ejemplo 133, utilizando los correspondientes ácidos carboxílicos como materiales de partida:

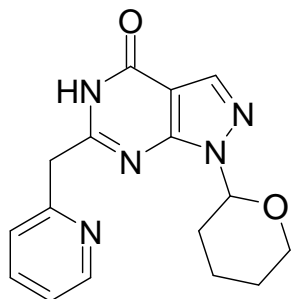
15

	Estructura	Material de partida	R _t [min]	MS (ESI-APCI, m/z)

	Estructura	Material de partida	R _t [min]	MS (ESI-APCI, m/z)
Ejemplo 134			6,37 (Método 1E)	303 (M+H) ⁺
Ejemplo 135 mezcla racém.			5,95 (Método 1E)	291 (M+H) ⁺
Ejemplo 136			6,57 (Método 1E)	407 (M+H) ⁺
Ejemplo 137			6,48 (Método 1E)	363 (M+H) ⁺

	Estructura	Material de partida	R _t [min]	MS (ESI-APCI, m/z)
Ejemplo 138			6,72 (Método 1E)	395 (M+H) ⁺
Ejemplo 139			2,71 (Método Grad_C8_NH4COOH)	329 (M+H) ⁺
Ejemplo 140			2,77 (Método Grad_C8_NH4COOH)	329 (M+H) ⁺
Ejemplo 141			2,90 (Método Grad_C8_NH4COOH)	329 (M+H) ⁺
Ejemplo 142			3,07 (Método Grad_C8_NH4COOH)	347 (M+H) ⁺

	Estructura	Material de partida	R _t [min]	MS (ESI-APCI, m/z)
Ejemplo 143			2,71 (Método Grad_C8_NH ₄ COOH)	277 (M+H) ⁺
Ejemplo 144			3,28 (Método Grad_C8_NH ₄ COOH)	317 (M+H) ⁺

Ejemplo 145, mezcla racémica

- 5 Se mezclaron 106 mg (0,47 mmol) del Ejemplo 12V con 4 mL de acetato de etilo y 0,5 mL de dimetilformamida, se añadieron 51 mg (0,61 mmol) de 3,4-dihidro-2H-pirano y 88,4 mg (0,51 mmol) de ácido p-toluenosulfónico. Se calentó la mezcla de reacción a 60 °C y se agitó durante 2 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con hidrógeno-carbonato de sodio y con cloruro de sodio saturado. Se evaporó la capa orgánica a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC-MS preparativa. Se obtuvieron
- 10 31,5 mg (21,7%).

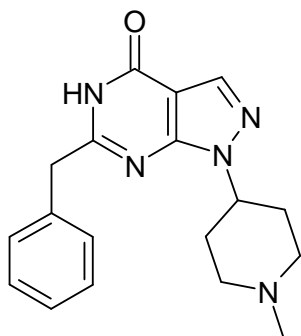
MS (APCI pos): m/z = 312 (M+H)⁺
HPLC-MS (Método 2F) tiempo de retención: 8,26 min

- 15 Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del Ejemplo 145, utilizando las correspondientes pirazolopirimidinonas como materiales de partida.

	Estructura	Material de partida	R _t [min]	MS (ESI-APCI, m/z)
--	------------	---------------------	----------------------	--------------------

	Estructura	Material de partida	R _t [min]	MS (ESI-APCI, m/z)
Ej. 146 mezcla racém.		Ejemplo 12W	9,99 (Método 2F)	277 (M+H) ⁺
Ej. 147 mezcla racém.		Ejemplo 12X	10,98 (Método 2F)	303 (M+H) ⁺
Ej. 147-1 mezcla racém.		Ejemplo 12Y	10,98 (Método 2F)	303 (M+H) ⁺
Ejemplo 147-2 mezcla racém.		Ejemplo 12AA	9,56 (Método 2F)	275 (M+H) ⁺
Ejemplo 147-3 mezcla racém.		Ejemplo 12Z	11,62 (Método 2F)	379 (M+H) ⁺

Ejemplo 148



Se disolvieron 160 mg (470 μ mol) del Ejemplo 12E en 10 mL de metanol y se añadieron 350 mg de níquel Raney. Se hidrogenó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 h, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 100 mg (65%) del producto.

5 HPLC-MS (Método 1): R_t : 0,95 min

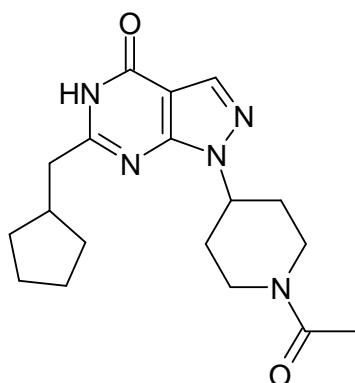
MS (ESI pos): m/z = 324 (M+H)

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del Ejemplo 148, utilizando los correspondientes N-óxidos como materiales de partida.

	Estructura	Material de partida	R_t [min]	MS (ESI m/z)
Ej. 149		Ejemplo 12D	0,95 (Método 1)	316 (M+H) ⁺
Ej. 150		Ejemplo 12F	1,11 (Método 1)	408 (M+H) ⁺

10

Ejemplo 151



Se disolvieron 62 mg (150 μ mol) del Ejemplo 13B en 4 mL de diclorometano, se añadieron

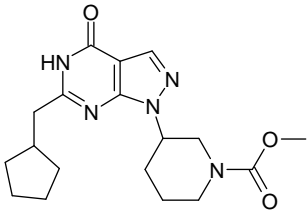
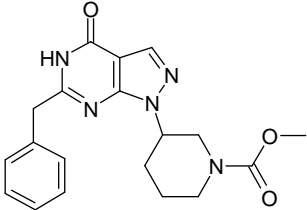
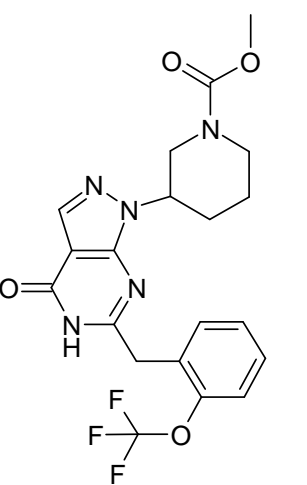
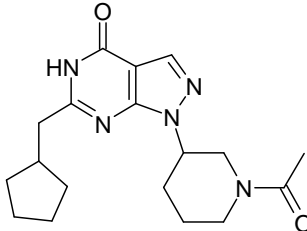
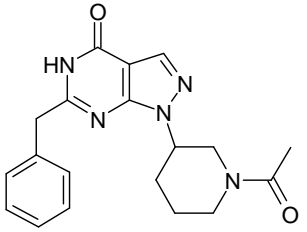
22,5 μ L (300 μ mol) de cloruro de acetilo y 42 μ L (300 μ mol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (eluyente A: agua + TFA al 0,13%, eluyente B: acetonitrilo). Se obtuvieron 28 mg (55%) del producto.

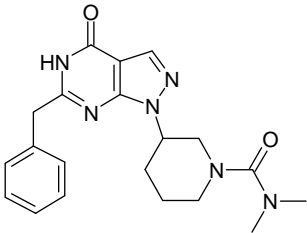
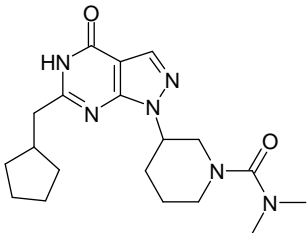
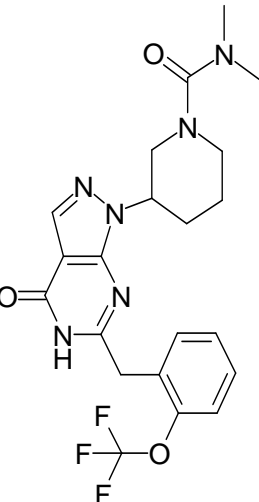
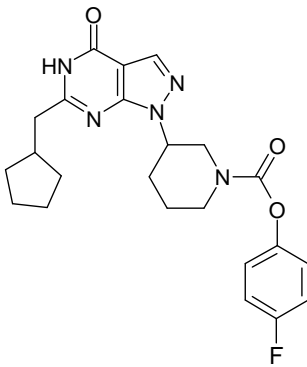
HPLC-MS (Método 1): R_t : 1,18 min

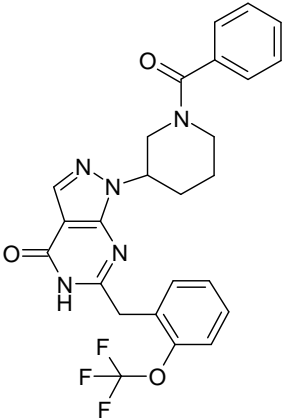
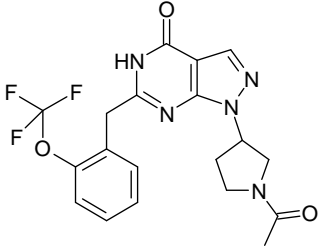
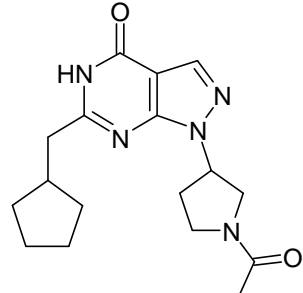
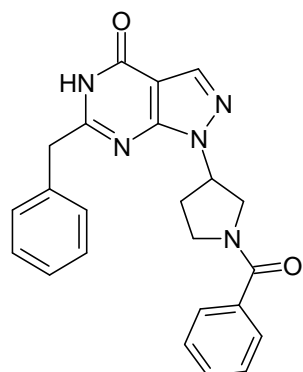
MS (ESI pos): m/z = 344 (M+H)⁺

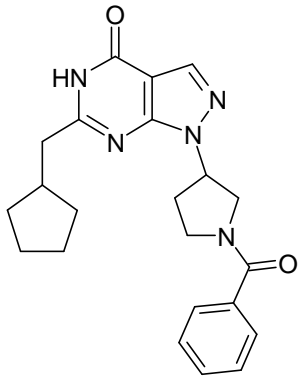
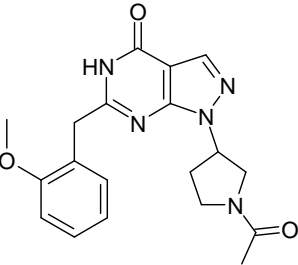
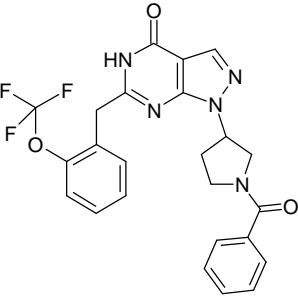
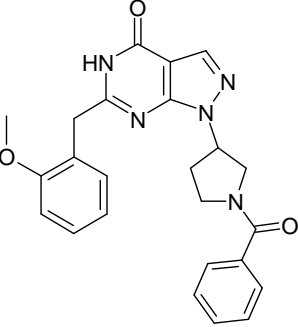
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del Ejemplo 151, utilizando los correspondientes materiales de partida. Resultará evidente que, en calidad de agente acilante, no se ha introducido cloruro de acetilo para todos los compuestos, sino que se utilizaron otros agentes acilantes, tales como metoxicloroformiato comercialmente disponible, cloruro de aminocarbonilo sustituido o no sustituido, cloruro de fenoxicarbonilo no sustituido o sustituido, cloruro de benzoílo no sustituido o sustituido.

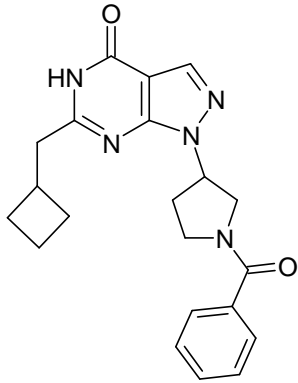
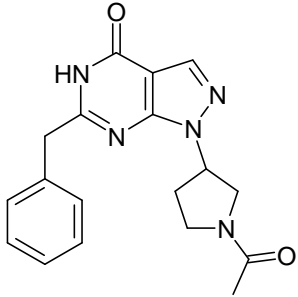
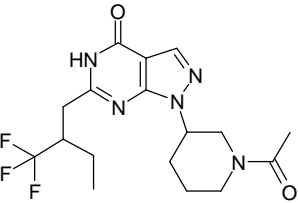
	Estructura	Material de partida	R_t [min]	MS (ESI m/z)
Ej. 152		Ejemplo 13K	1,09 (Método 1)	352 (M+H) ⁺
Ej. 153		Ejemplo 13L	1,25 (Método 1)	436 (M+H) ⁺

	Estructura	Material de partida	R _t [min]	MS (ESI m/z)
Ej. 154 mezcla racém.		Ejemplo 13C	1,38 (Método 1)	360 (M+H) ⁺
Ej. 155 mezcla racém.		Ejemplo 13D	1,30 (Método 1)	368 (M+H) ⁺
Ej. 156 mezcla racém.		Ejemplo 13E	1,44 (Método 1)	452 (M+H) ⁺
Ej. 157 mezcla racém.		Ejemplo 13C	1,20 (Método 1)	344 (M+H) ⁺
Ej. 158 mezcla racém.		Ejemplo 13D	1,16 (Método 1)	352 (M+H) ⁺

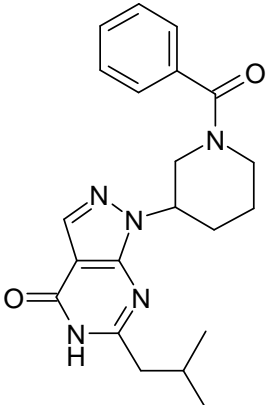
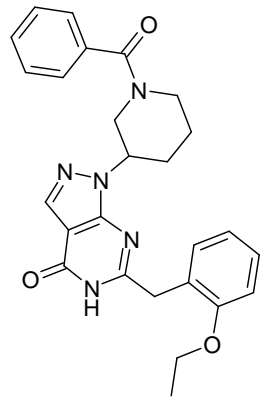
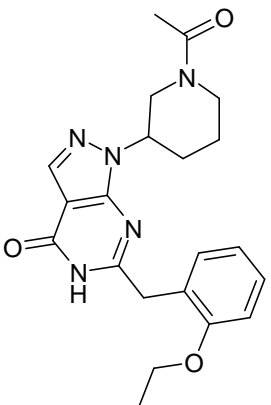
	Estructura	Material de partida	R _t [min]	MS (ESI m/z)
Ej. 159 mezcla racém.		Ejemplo 13D	1,25 (Método 1)	381 (M+H) ⁺
Ej. 160 mezcla racém.		Ejemplo 13C	1,30 (Método 1)	373 (M+H) ⁺
Ej. 161 mezcla racém.		Ejemplo 13E	1,38 (Método 1)	465 (M+H) ⁺
Ej. 162 mezcla racém.		Ejemplo 13C	1,62 (Método 1)	440 (M+H) ⁺

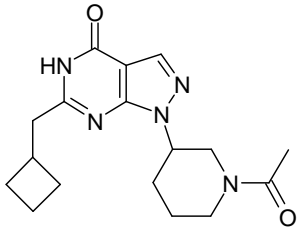
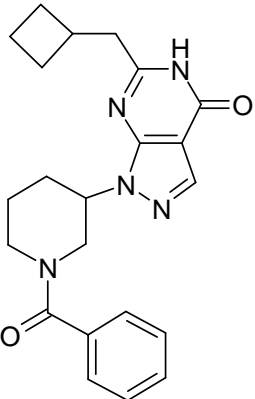
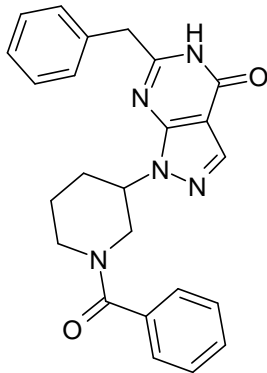
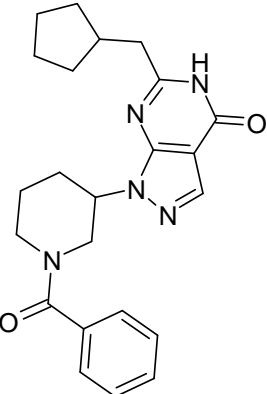
	Estructura	Material de partida	R _t [min]	MS (ESI m/z)
Ej. 163 mezcla racém.		Ejemplo 13E	1,48 (Método 1)	498 (M+H) ⁺
Ej. 164 mezcla racém.		Ejemplo 13G	1,23 (Método 1)	422 (M+H) ⁺
Ej. 165 mezcla racém.		Ejemplo 13A	1,14 (Método 1)	330 (M+H) ⁺
Ej. 166 mezcla racém.		Ejemplo 13F	1,28 (Método 1)	400 (M+H) ⁺

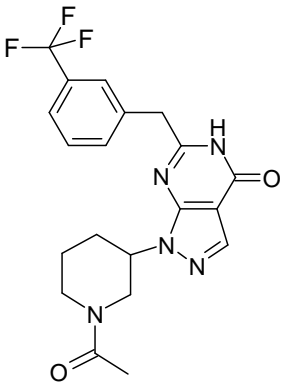
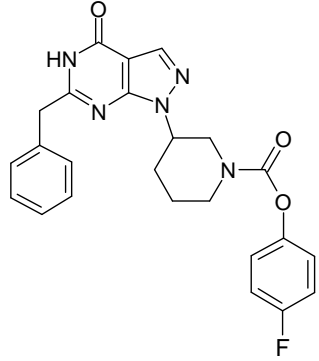
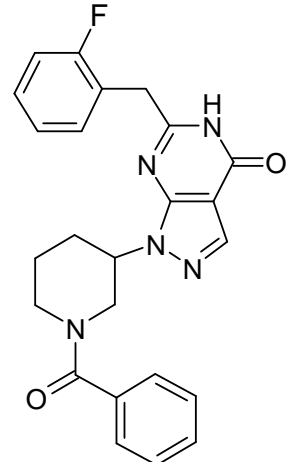
	Estructura	Material de partida	R _t [min]	MS (ESI m/z)
Ej. 167 mezcla racém.		Ejemplo 13A	1,36 (Método 1)	392 (M+H) ⁺
Ej. 168 mezcla racém.		Ejemplo 13H	1,1 (Método 1)	368 (M+H) ⁺
Ej. 169 mezcla racém.		Ejemplo 13G	1,44 (Método 1)	484 (M+H) ⁺
Ej. 170 mezcla racém.		Ejemplo 13H	1,32 (Método 1)	430 (M+H) ⁺

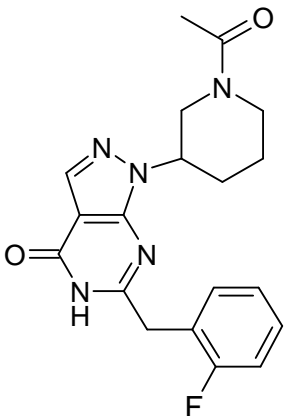
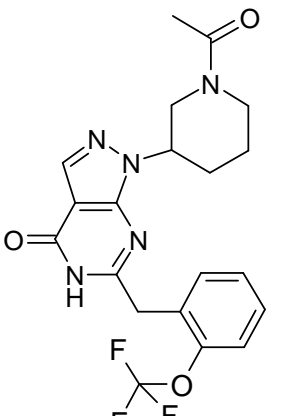
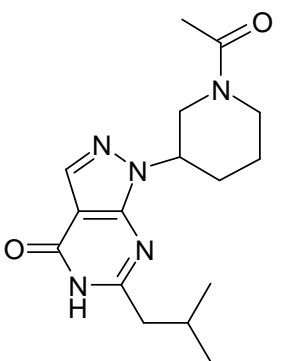
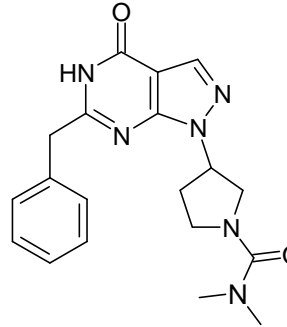
	Estructura	Material de partida	R _t [min]	MS (ESI m/z)
Ej. 171 mezcla racém.		Ejemplo 13I	1,29 (Método 1)	378 (M+H) ⁺
Ej. 172 mezcla racém.		Ejemplo 13F	1,07 (Método 1)	338 (M+H) ⁺
Ej. 173 mezcla de estereoisómeros		Ejemplo 13M	1,25 (Método 1)	386 (M+H) ⁺

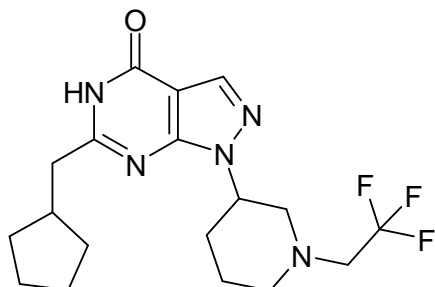
	Estructura	Material de partida	R _t [min]	MS (ESI m/z)
Ej. 174 mezcla de estereoisómeros		Ejemplo 13M	1,44 (Método 1)	448 (M+H) ⁺
Ej. 175 mezcla racém.		Ejemplo 13N	1,04 (Método 1)	415 (M+H) ⁺
Ej. 176 mezcla racém.		Ejemplo 13N	0,84 (Método 1)	353 (M+H) ⁺

	Estructura	Material de partida	R _t [min]	MS (ESI m/z)
Ej. 177 mezcla racém.		Ejemplo 13O	1,31 (Método 1)	380 (M+H) ⁺
Ej. 178 mezcla racém.		Ejemplo 13P	1,43 (Método 1)	458 (M+H) ⁺
Ej. 179 mezcla racém.		Ejemplo 13P	1,24 (Método 1)	396 (M+H) ⁺

	Estructura	Material de partida	R _t [min]	MS (ESI m/z)
Ej. 180 mezcla racém.		Ejemplo 13Q	1,14 (Método 1)	330 (M+H) ⁺
Ej. 181 mezcla racém.		Ejemplo 13Q	1,34 (Método 1)	392 (M+H) ⁺
Ej. 182 mezcla racém.		Ejemplo 13D	1,35 (Método 1)	414 (M+H) ⁺
Ej. 183 mezcla racém.		Ejemplo 13C	1,41 (Método 1)	406 (M+H) ⁺

	Estructura	Material de partida	R _t [min]	MS (ESI m/z)
Ej. 184 mezcla racém.		Ejemplo 205	1,30 (Método 1)	420 (M+H) ⁺
Ej. 185 mezcla racém.		Ejemplo 13D	1,53 (Método 1)	448 (M+H) ⁺
Ej. 186 mezcla racém.		Ejemplo 204	1,35 (Método 1)	432 (M+H) ⁺

	Estructura	Material de partida	R _t [min]	MS (ESI m/z)
Ej. 187 mezcla racém.		Ejemplo 204	1,15 (Método 1)	370 (M+H) ⁺
Ej. 188 mezcla racém.		Ejemplo 13E	1,29 (Método 1)	436 (M+H) ⁺
Ej. 189 mezcla racém.		Ejemplo 13O	1,08 (Método 1)	318 (M+H) ⁺
Ej. 190 mezcla racém.		Ejemplo 13F	1,18 (Método 1)	367 (M+H) ⁺

Ejemplo 191, mezcla racémica

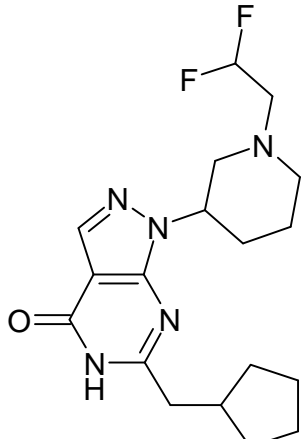
- 5 Se disolvieron 60 mg (0,2 mmol) del Ejemplo 13C en 5 mL de xileno y se añadieron gota a gota 57 mg (0,2 mmol) de 2,2,2-trifluoroetil-triclorometanosulfonato. Se calentó la mezcla de reacción a 140 °C y se agitó durante 5 h. Se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (eluyente A: agua + TFA al 0,13%, eluyente B: acetonitrilo). Se obtuvieron 24,8 mg (32%) del producto.

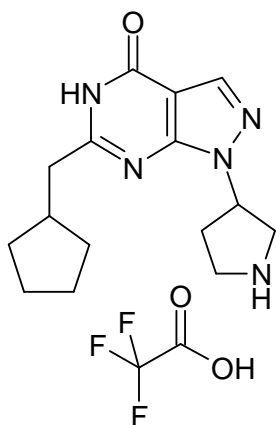
HPLC-MS (Método 1): R_t : 1,45 min

- 10 MS (ESI pos): $m/z = 384 (M+H)^+$

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del Ejemplo 191, utilizando los correspondientes materiales de partida.

	Estructura	Material de partida	R_t [min]	MS (ESI m/z)
Ej. 192 mezcla racém.		Ejemplo 13Q	1,35 (Método 1)	370 (M+H) ⁺

Ej. 193 mezcla racém.		Ejemplo 13C	1,07 (Método 1)	366 (M+H) ⁺
-----------------------------	---	-------------	--------------------	------------------------

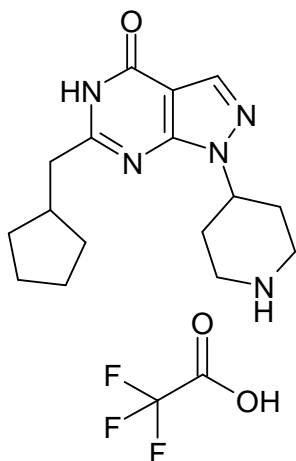
Ejemplo 194, mezcla racémica

- 5 Se disolvieron 400 mg (1,35 mmol) del Ejemplo 11A en 8 mL de etanol absoluto, se añadieron 840 mg (5,4 mmol) del Ejemplo 5AC y 220 mg (5,5 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 30 min en un horno microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente se acidificó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 4 N. Se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (eluyente A: agua + TFA al 0,13%, eluyente B: acetonitrilo). Se obtuvieron 250 mg
- 10 (46%) del producto en forma de un sólido blanco.

HPLC-MS (Método 1): R_t: 0,93 min

MS (ESI pos): m/z = 288 (M+H)⁺

Ejemplo 195



5 Se disolvieron 330 mg (0,82 mmol) del Ejemplo 12A en 3 mL de diclorometano y se añadió 1 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (eluyente A: agua + TFA al 0,13%, eluyente B: acetonitrilo). Se obtuvieron 240 mg (70%) del producto.

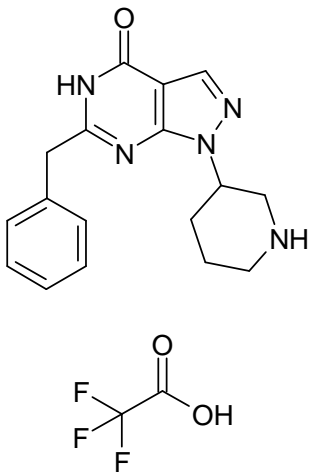
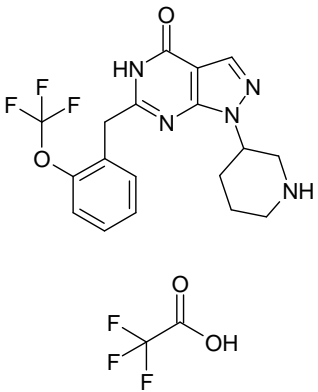
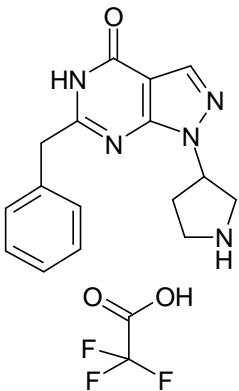
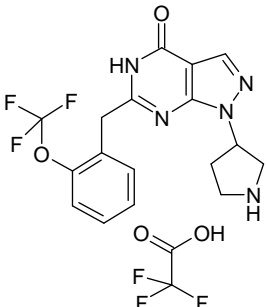
HPLC-MS (Método 1): R_t : 0,96 min

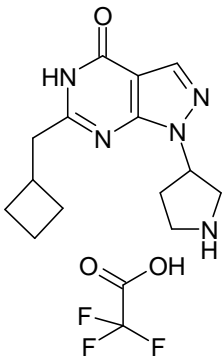
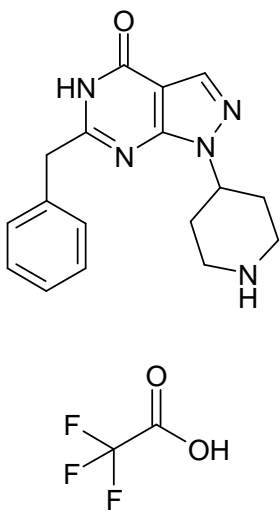
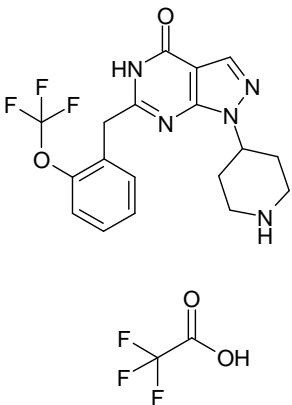
MS (ESI pos): $m/z = 302 (M+H)^+$

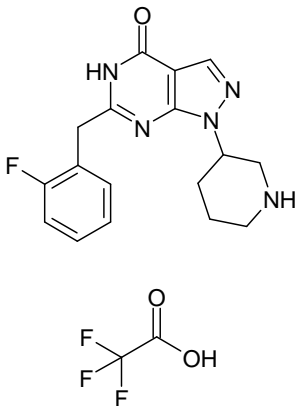
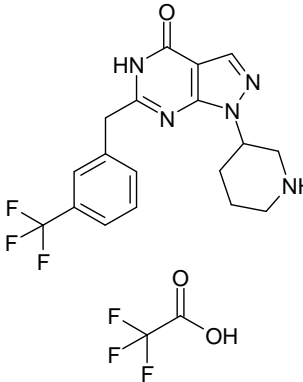
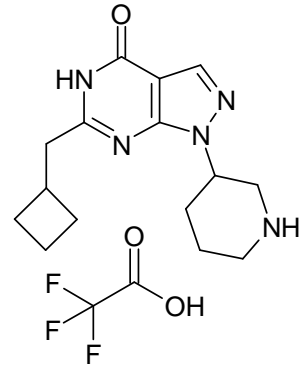
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del Ejemplo 195, utilizando las correspondientes aminas protegidas con Boc como materiales de partida.

10

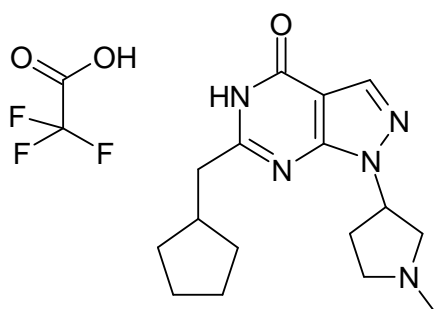
	Estructura	Material de partida	R_t [min]	MS (ESI m/z)
Ej. 196 mezcla racém.		Ejemplo 12L	1,01 (Método 1)	302 (M+H) ⁺

Ej. 197 mezcla racém.		Ejemplo 12M	0,93 (Método 1)	310 (M+H) ⁺
Ej. 198 mezcla racém.		Ejemplo 12N	1,09 (Método 1)	394 (M+H) ⁺
Ej. 199 mezcla racém.		Ejemplo 12G	0,92 (Método 1)	296 (M+H) ⁺
Ej. 200 mezcla racém.		Ejemplo 12H	1,08 (Método 1)	380 (M+H) ⁺

Ej. 201 mezcla racém.		Ejemplo 12J	0,89 (Método 1)	274 (M+H) ⁺
Ej. 202		Ejemplo 12B	0,92 (Método 1)	310 (M+H) ⁺
Exp. 203		Ejemplo 12C	1,07 (Método 1)	394 (M+H) ⁺

Ej. 204 mezcla racém.		Ejemplo 12Q	0,95 (Método 1)	328 (M+H) ⁺
Ej. 205 mezcla racém.		Ejemplo 12R	1,13 (Método 1)	378 (M+H) ⁺
Ej. 206 mezcla racém.		Ejemplo 12U	0,94 (Método 1)	288 (M+H) ⁺

Ejemplo 207, mezcla racémica

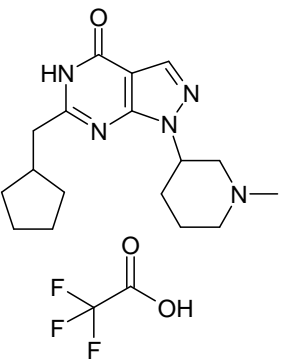
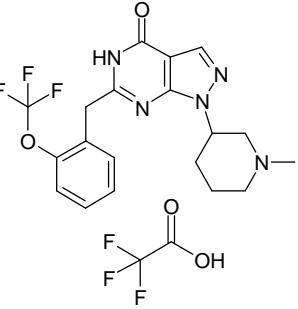
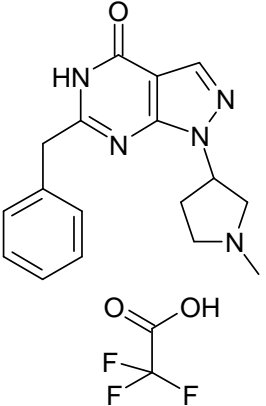


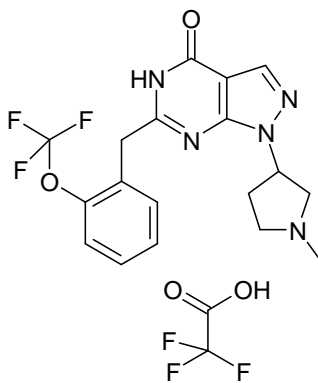
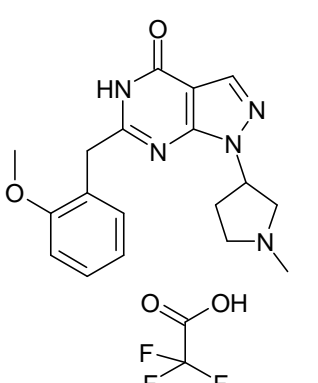
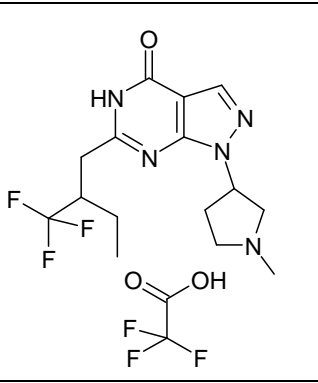
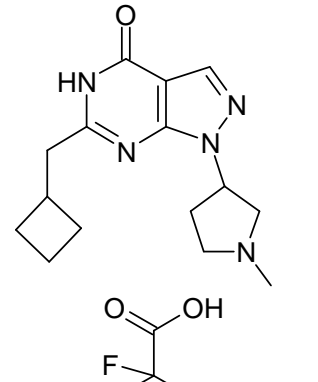
5 Se disolvieron 50 mg (120 μ mol) del Ejemplo 13A en 5 mL de diclorometano y se añadieron 15 mg (500 μ mol) de formaldehído. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron 15 μ L (260 μ mol) de ácido acético y 35 mg (160 μ mol) de triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (eluyente A: agua + TFA al 0,13%, eluyente B: acetonitrilo). Se obtuvieron 34 mg (65%) del producto.

HPLC-MS (Método 1): R_t : 0,99 min

MS (ESI pos): $m/z = 302 (M+H)^+$

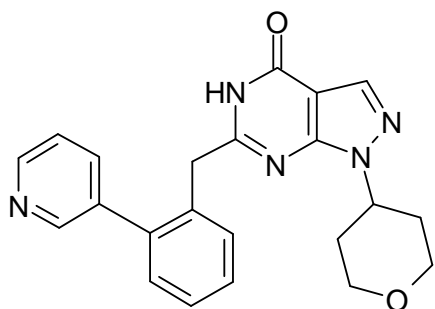
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del Ejemplo 207 utilizando las correspondientes aminas como materiales de partida

	Estructura	Material de partida	R_t [min]	MS (ESI m/z)
Ej. 208 mezcla racém.		Ejemplo 13C	1,02 (Método 1)	316 (M+H) ⁺
Ej. 209 mezcla racém.		Ejemplo 13E	1,13 (Método 1)	408 (M+H) ⁺
Ej. 210 mezcla racém.		Ejemplo 13F	0,93 (Método 1)	310 (M+H) ⁺

	Estructura	Material de partida	R _t [min]	MS (ESI m/z)
Ej. 211 mezcla racém.		Ejemplo 13G	1,11 (Método 1)	394 (M+H) ⁺
Ej. 212 mezcla racém.		Ejemplo 13H	0,98 (Método 1)	340 (M+H) ⁺
Ej. 213 mezcla de estereoisómeros		Ejemplo 13J	1,02 (Método 1)	344 (M+H) ⁺
Ej. 214 mezcla racém.		Ejemplo 13I	0,91 (Método 1)	288 (M+H) ⁺

	Estructura	Material de partida	R _t [min]	MS (ESI m/z)
Ej. 215 mezcla racém.		Ejemplo 13D	0,97 (Método 1)	324 (M+H) ⁺
Ej. 216 mezcla racém.		Ejemplo 205	1,16 (Método 1)	392 (M+H) ⁺
Ej. 217 mezcla racém.		Ejemplo 204	0,98 (Método 1)	342 (M+H) ⁺
Ej. 218 mezcla racém.		Ejemplo 13Q	0,95 (Método 1)	302 (M+H) ⁺

Ejemplo 219



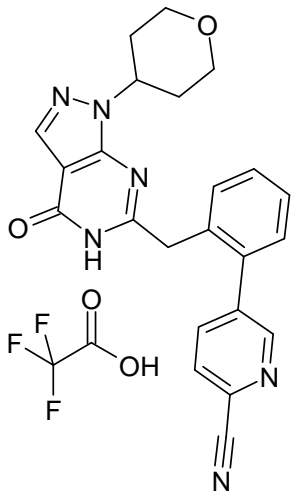
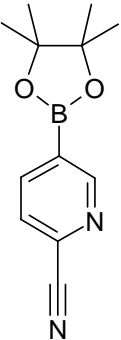
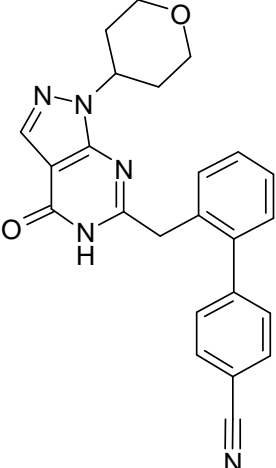
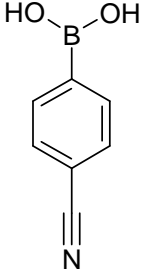
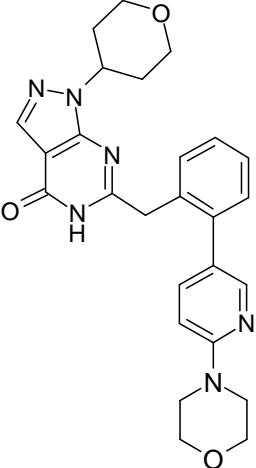
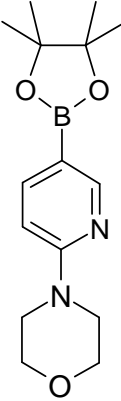
5 Bajo una atmósfera de argón se combinaron 100 mg (0,26 mmol) de ejemplo 5, 95 mg (0,77 mmol) de ácido piridina-3-borónico, 310 μ L (2,41 mmol) de solución acuosa de carbonato de sodio (2 M), 5 mL de dioxano y 20 mg (0,02 mmol) de tetrakis-(trifenilfosfina)paladio(0). La mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 35 min en un horno microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró sobre celite. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 82 mg (83%) del producto.

10 HPLC-MS (Método 1): R_t : 1,00 min

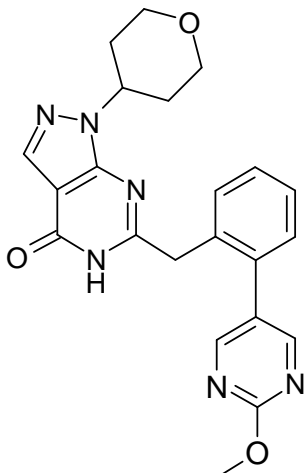
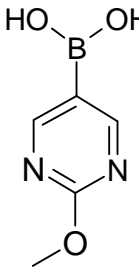
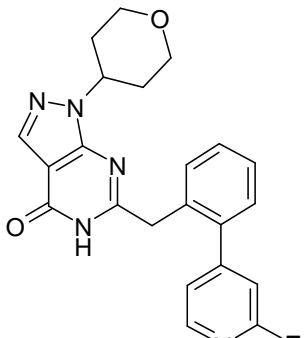
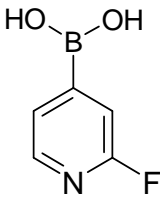
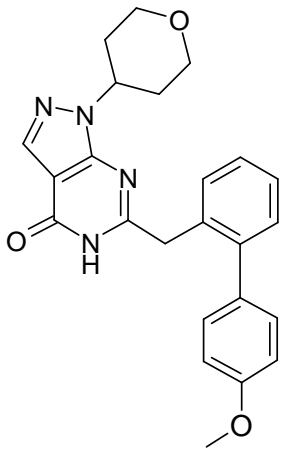
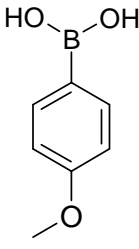
MS (ESI pos): $m/z = 388 (M+H)^+$

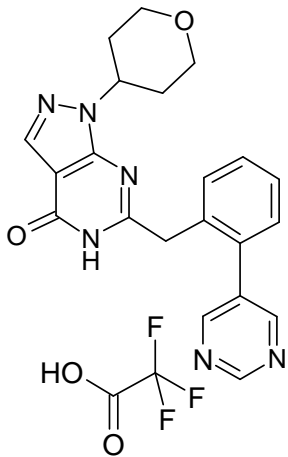
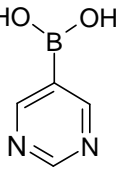
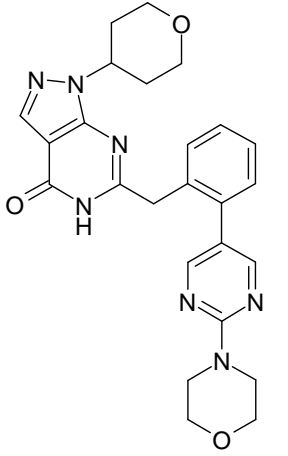
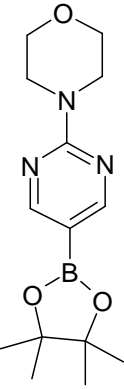
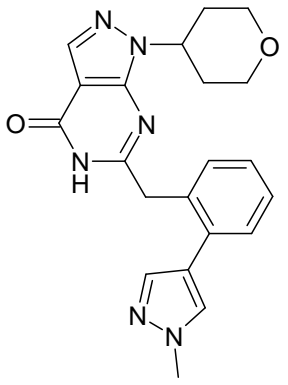
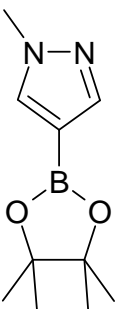
Los siguientes ejemplos fueron sintetizados análogamente a la preparación del Ejemplo 219A, utilizando los correspondientes ácidos borónicos como materiales de partida.

	Estructura	Material de partida	R_t [min]	MS (ESI m/z)
Ejemplo 220			1,01 (Método 1)	418 (M+H) ⁺

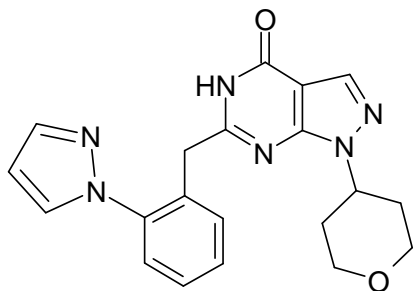
	Estructura	Material de partida	R _t [min]	MS (ESI m/z)
Ejemplo 221			1,24 (Método 1)	413 (M+H) ⁺
Ejemplo 222			1,34 (Método 1)	412 (M+H) ⁺
Ejemplo 223			1,03 (Método 1)	473 (M+H) ⁺

	Estructura	Material de partida	R _t [min]	MS (ESI m/z)
Ejemplo 224			0,96 (Método 1)	388 (M+H) ⁺
Ejemplo 225			1,18 (Método 1)	418 (M+H) ⁺
Ejemplo 226			1,57 (Método 1)	494 (M+H) ⁺

	Estructura	Material de partida	R _t [min]	MS (ESI m/z)
Ejemplo 227			1,19 (Método 1)	419 (M+H) ⁺
Ejemplo 228			1,26 (Método 1)	406 (M+H) ⁺
Ejemplo 229			1,40 (Método 1)	417 (M+H) ⁺

	Estructura	Material de partida	R _t [min]	MS (ESI m/z)
Ejemplo 230			1,06 (Método 1)	389 (M+H) ⁺
Ejemplo 230-1			1,24 (Método 1)	474 (M+H) ⁺
Ejemplo 230-2			1,16 (Método 1)	391 (M+H) ⁺

	Estructura	Material de partida	R _t [min]	MS (ESI m/z)
Ejemplo 230-3			1,25 (Método 1)	404 (M+H) ⁺
230-4			1,28 (Método 1)	367 (M+H) ⁺
230-5			1,27 (Método 1)	377 (M+H) ⁺

Ejemplo 231

- 5 Un vial se cargó en una atmósfera inerte con el Ejemplo 5 (175 mg, 0,45 mmol), pirazol (306 mg, 4,49 mmol), yoduro de cobre (85 mg, 0,45 mmol) y carbonato de cesio (439 mg, 1,35 mmol). Después, se añadió dimetilformamida (5 ml), desgasificada previamente, seguido de N-N'-dimetiletilendiamina (47,87 μ l; 0,45 mmol). La mezcla de reacción

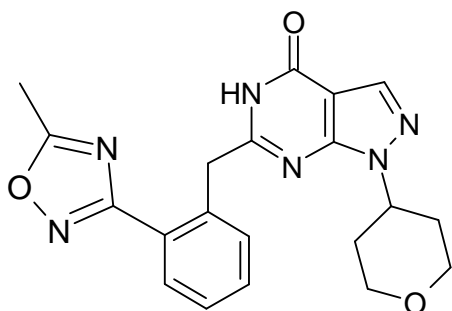
se calentó hasta 120 °C durante tres horas. La suspensión se filtró luego sobre una almohadilla de Celite; Celite se lavó con DMF. El volumen de la fase orgánica se redujo bajo presión reducida y, después de ello, se añadió solución saturada de cloruro de amonio, seguido de acetato de etilo. Se separaron las fases orgánicas, y la fase orgánica se lavó con salmuera y luego se secó. El producto bruto se purificó mediante un cartucho de SPE y el producto obtenido se purificó adicionalmente mediante SPE Stratosphere "PL-THIOL MP" para separar por completo las sales de cobre. El sólido obtenido se trituró con dietil-éter. Se obtuvieron 15,5 mg del compuesto deseado (rendimiento = 9,2%).

HPLC-MS (Método 1E hidro): R_t: 7,80 min

MS (APCI pos): m/z = 377 (M+H)⁺

10

Ejemplo 232

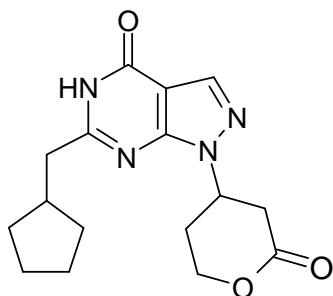


Se mezclaron juntos el Ejemplo 53 (100 mg, 0,298 mmol) e hidroxilamina (0,073 ml, 1,19 mmol) en etanol absoluto (4 ml) en un matraz de 50 ml. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas antes de ser elaborado. Después, el disolvente se separó a presión reducida para obtener 120 mg (contenido 70%, 0,228 mmol) de N-hidroxi-2-[4-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-3,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilmetil]-benzamidina en forma de un sólido que se usó tal cual en la siguiente etapa.

N-hidroxi-2-[4-oxo-1-(tetrahidro-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilmetil]-benzamidina (120 mg, contenido 70%; 0,228 mmol) se suspendió en ortoacetato de trimetil (5 ml) y, después de ello, se añadió ácido acético (1 ml); la mezcla se calentó a 100°C durante una hora. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente y se observó la precipitación de un sólido. El filtrado se evaporó a presión reducida; el producto bruto se purificó por cromatografía de resolución rápida. El producto se trituró luego con dietil-éter. Se obtuvieron 24 mg del compuesto deseado (rendimiento 26,6%).

HPLC/MS (Método 1E hidro)
MS (APCI pos): m/z = 393 (M+H)⁺

Ejemplo 233



El Ejemplo 12X (250 mg, 1,14 mmol) se disolvió en 20 ml de metanol caliente. Se añadió alúmina (neutra) y, después, el disolvente se separó para dar un polvo blanco, el cual se transfirió a un vial de Wheaton de 2 ml; se añadió 5,6-dihidro-2H-piran-2-oxo, seguido de DMFe (1 ml) y el vial se cerró herméticamente. La suspensión se calentó hasta 80°C con sacudimiento orbital durante 4 días. La reacción se filtró después y la alúmina se lavó con

30

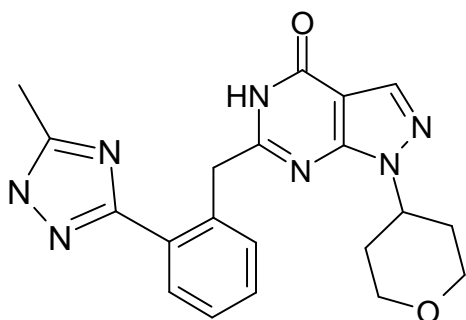
metanol, acetato de etilo y diclorometano; las soluciones orgánicas se reunieron y los disolventes se separaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de resolución rápida.

Eluyente: (gradiente partiendo con n-hexano/acetato de etilo 9/1 a acetato de etilo (100%), seguido de acetato de etilo/metanol 99/1 a 94/6). Se obtuvieron 70 mg del compuesto deseado en forma de un sólido (19,3%).

5 HPLC-MS (Método 2F): R_t : 9,06 min

MS (ESI pos): $m/z = 317 (M+H)^+$

Ejemplo 234

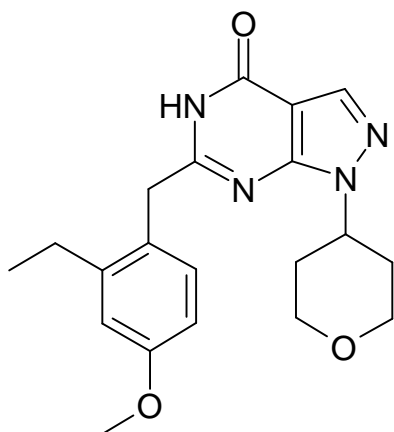


10 Se mezclaron juntos el Ejemplo 53 (160 mg, contenido 80%, 0,38 mmol) e hidrato de hidrazina (0,186 ml, 3,81 mmol) en etanol absoluto (4 ml) en un matraz de 25 ml. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 horas antes de ser elaborado. El disolvente se separó a presión reducida para obtener 200 mg (contenido 70%, 0,38 mmol) del material deseado utilizado como tal en la siguiente etapa. El material (200 mg, contenido de 70%, 0,38 mmol) se suspendió en ortoacetato de trimetilo (6 ml). Se añade ácido acético (0,6 ml) y la solución se calentó hasta 80°C durante 30 minutos. Ortoacetato de trimetilo y ácido acético se separaron a presión reducida y el producto bruto se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se seca y el producto bruto se purifica mediante cromatografía de resolución rápida. (gradiente: partiendo con diclorometano/metanol 98/2 y acabando con diclorometano/metanol 90/10). El producto se purificó adicionalmente mediante trituración con dietil-éter. Se obtuvieron 8 mg (4%) del compuesto deseado.

20 HPLC-MS (Método 1E hidro): R_t : 6,82 min

MS (APCI pos): $m/z = 392 (M+H)^+$

Ejemplo 235

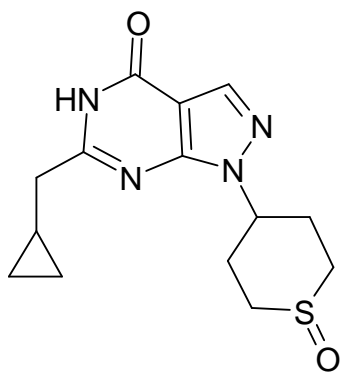


22 mg (0,06 mmol) del ejemplo 230-4 en 3 ml de metanol se hidrogenaron sobre Pd/C (al 10 %) a presión atmosférica. El catalizador se separó. El disolvente se evaporó y el residuo se cromatografió mediante HPLC (eluyente A: agua + TFA al 0,13%, eluyente B: acetonitrilo) para proporcionar 15,7 mg (71 %) del producto.

HPLC-MS (Método 1): R_t : 1,35 min

5 MS (ESI pos): $m/z = 369 (M+H)^+$

Ejemplo 236



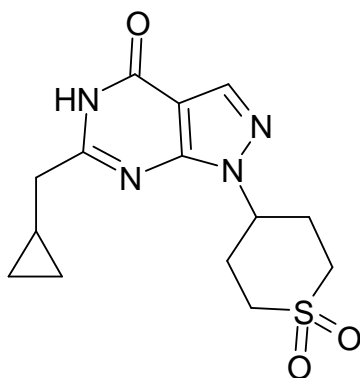
10 100 mg (73 %, 0,251 mmol) del ejemplo 40-5 se disolvieron en 2 ml de ácido acético y se añadieron 30 μ L (0,35 mmol) de solución de peróxido de hidrógeno en agua (35 %). La mezcla se agitó durante 3 h y se añadió acetonitrilo/agua. La mezcla se cromatografió por HPLC (eluyente A: agua + TFA al 0,13%, eluyente B: acetonitrilo) para proporcionar 50,3 mg (65 %) del producto.

HPLC-MS (Método 1): R_t : 0,88 min

MS (ESI pos): $m/z = 307 (M+H)^+$

15

Ejemplo 237

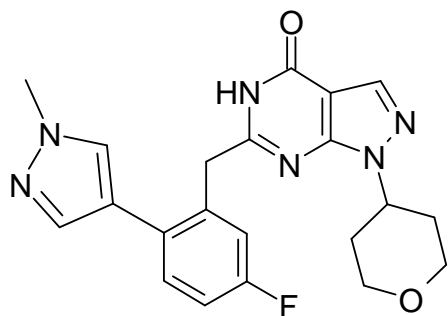


20 100 mg (73 %, 0,251 mmol) del ejemplo 40-5 se disolvieron en 2 ml de ácido acético y se añadieron 200 μ L (2,33 mmol) de solución de peróxido de hidrógeno en agua (35 %). La mezcla se agitó durante 3 días y se añadió acetonitrilo/agua. La mezcla se cromatografió por HPLC (eluyente A: agua + TFA al 0,13%, eluyente B: acetonitrilo) para proporcionar 21,5 mg (27 %) del producto.

HPLC-MS (Método 1): R_t : 0,93 min

MS (ESI pos): $m/z = 323 (M+H)^+$

Ejemplo 239



5

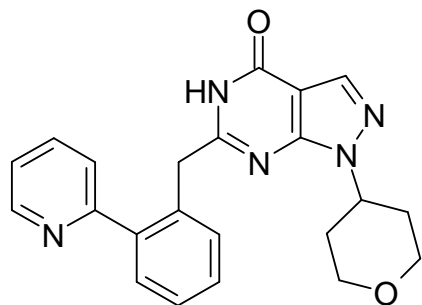
Bajo una atmósfera de nitrógeno, 50,0 mg (0,12 mmol) del ejemplo 40-10 y 51 mg (0,25 mmol) de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol se disolvieron en 2 mL de DMF. Se añadieron 156 mg (0,74 mmol) de fosfato de potasio, 0,78 mg (2,45 μ mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio y 2,85 mg de tetrafluoroborato de tri(terc.-butilfosfonio). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 30 min en un horno microondas. La mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 29 mg (58%) del producto.

10

HPLC-MS (Método 1): R_t : 1,23 min

15 MS (ESI pos): $m/z = 409 (M+H)^+$

Ejemplo 240



Etapa A:

20 Se disolvieron 1,00 g (6,33 mmol) de 2-bromo-piridina y 1,53 mL (6,46 mmol) de borato de triisopropilo en 10 mL de THF bajo nitrógeno. La mezcla se enfrió a -30°C. Se añadieron gota a gota 6,76 ml (10,8 mmol) de n-butil-litio. Después de agitar durante 1,5 h, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se retiró por filtración y se secó para producir 0,84 g de un material sólido.

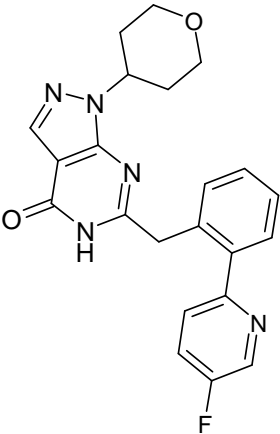
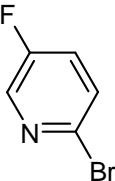
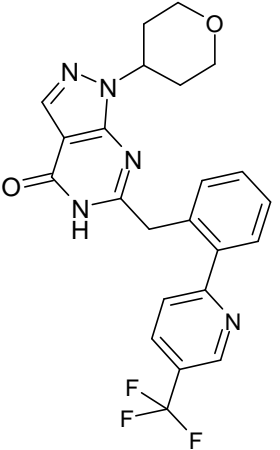
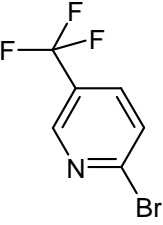
Etapa B:

25 A 100 mg (0,26 mmol) del ejemplo 5 y 213 mg del producto obtenido en la etapa A se añadieron 3 mL de DMF, 436 mg (2,05 mmol) de fosfato potásico y 26,7 mg (0,02 mmol) de tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio (0). Se calentó la mezcla de reacción a 145 °C durante 90 min en un horno de microondas. La mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (eluyente A: agua + amoniaco conc. al 0,1%, eluyente B: metanol). El material resultante se purificó adicionalmente mediante un proceso de tres etapas: (1)

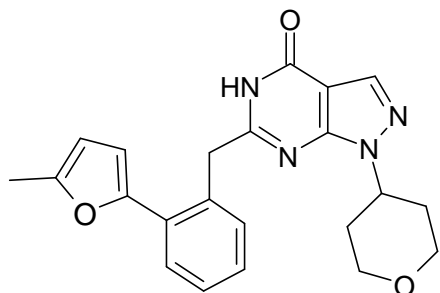
30

- 5 conversión en la correspondiente sal hidrocloreto mediante la adición de diclorometano, seguido por ácido clorhídrico (6 M en isopropanol) y la subsiguiente evaporación de los componentes volátiles a presión reducida; (2) trituración con acetonitrilo y subsiguiente separación del disolvente mediante filtración; y (3) liberación de la base libre mediante la adición de diclorometano y extracción con una solución acuosa de carbonato de potasio, seguido de separación de fases y separación del disolvente de la capa orgánica a presión reducida. Se obtuvieron 9.1 mg (9.1%) del producto.
 HPLC-MS (Método 4): $R_t = 2,57$ min
 MS (ESI pos): $m/z = 388$ (M+H)⁺

- 10 El siguiente ejemplo se sintetizó de forma análoga a la preparación del ejemplo 240, usando los materiales de partida correspondientes

	Estructura	Material de partida: bromo-piridina	R_t	MS (ESI pos, m/z)
Ejemplo 241			3,04 min (Método 4)	406 (M+H) ⁺
Ejemplo 242			3,29 min (Método 4)	456 (M+H) ⁺

	Estructura	Material de partida: bromo-piridina	R _t	MS (ESI pos, m/z)
Ejemplo 243			3,10 min (Método 4)	456 (M+H) ⁺
Ejemplo 244			3,37 min (Método 4)	456 (M+H) ⁺

Ejemplo 245

- 5 Un vial de microondas se cargó con el Ejemplo 5 (100 mg, 0,257 mmol), ácido 5-metilfuran-2-borónico (161,75 mg, 1,285 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (118,84 mg, 0,104 mmol) en dioxano (1 mL); después de ello, se añadieron 1,02 mL (2,056 mmol) de una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃. La mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 4 horas en un horno microondas. El enfriamiento a 20°C fue seguido de acidificación con HCl al 37% hasta que se consiguió un pH ácido y después se realizó una extracción con diclorometano (2 x 2 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo remanente se purificó por
- 10 cromatografía de resolución rápida sobre SiO₂ usando una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo de polaridad creciente (de ciclohexano al 100% a acetato de etilo al 100%) como eluyente. El producto obtenido se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa (acetato de etilo/ciclohexano 80/20 en calidad de eluyente). El sólido se

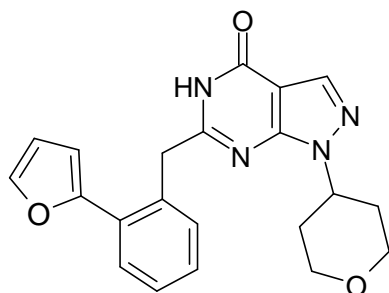
liofilizó con una mezcla 1:1 de agua/acetonitrilo, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (23 mg, 22,9%).

HPLC-MS (Método 1E hidro): R_t: 8,93 min

MS (APCI pos): m/z = 391 (M+H)⁺

5

Ejemplo 246



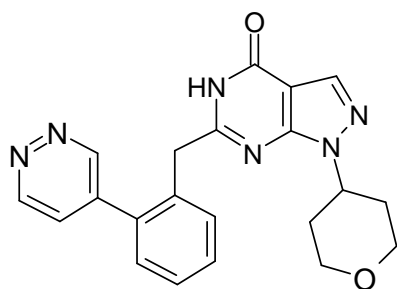
Un vial de microondas se cargó con el Ejemplo 5 (90 mg, 0,231 mmol), ácido 2-furanborónico (77,74 mg, 0,694 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (40,74 mg, 0,035 mmol) en dioxano (1 mL); después de ello, se añadieron 0,46 mL (0,925 mmol) de una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃. Se calentó la mezcla de reacción a 130 °C durante 80 min en un horno de microondas. El enfriamiento a 20°C fue seguido de dilución con agua y acidificación con solución acuosa de HCl al 10% y después se realizó una extracción con diclorometano (2 x 2 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo remanente por HPLC preparativa (eluyente A: agua + 5 mM de NH₄COOH, eluyente B: acetonitrilo). Después de la liofilización, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (28 mg, 32,2%).

15

HPLC-MS (Método 1E hidro): R_t: 8,42 min

MS (APCI pos): m/z = 377 (M+H)⁺

20 Ejemplo 247



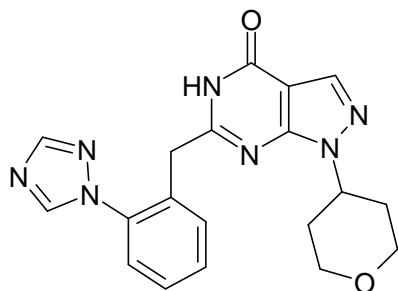
Un vial se cargó en una atmósfera inerte con el Ejemplo 5 (100 mg, 0,514 mmol) y 4-(tributilestanil)piridazina (227,6 mg, 0,617 mmol) en tolueno (7 mL), desgasificado previamente, después de lo cual se añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (59,37 mg, 0,051 mmol) y yoduro de cobre (9,79 mg, 0,051 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 2 horas en un horno microondas. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre SiO₂ utilizando diclorometano/metanol 98/2 en calidad de eluyente. El sólido obtenido se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (eluyente A: agua + 5 mM de NH₄COOH, eluyente B: acetonitrilo). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (22 mg, 11%).

30

HPLC-MS (Método 1E hidro): R_t: 6,33 min

MS (APCI pos): m/z = 389 (M+H)⁺

Ejemplo 248



5

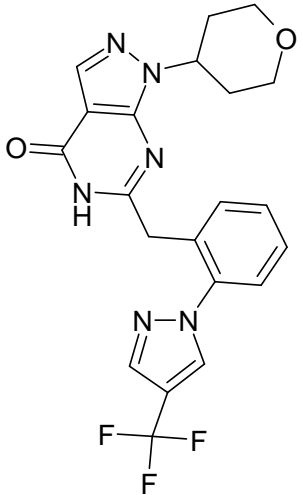
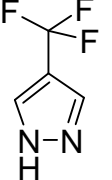
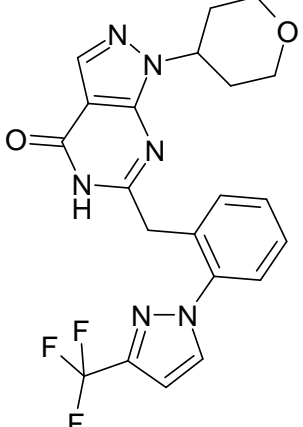
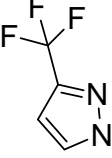
Un matraz de fondo redondo se cargó en una atmósfera inerte con yoduro de cobre (97,86 mg, 0,514 mmol), carbonato de cesio (502,23 g, 1,541 mmol), Ejemplo 5 (200 mg, 0,514 mmol), 1,2,4-triazol (384,56 mg, 5,138 mmol), y después dimetilformamida (12 mL), desgasificada previamente, seguido de N,N'-dimetiletilendiamina (109,4 μL, 1,028 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite que se aclaró con dimetilformamida, después se añadió solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (eluyente A: agua + 5 mM de NH₄COOH, eluyente B: acetonitrilo). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (7,2 mg, 3,7%).

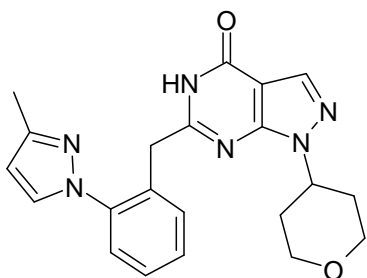
15 HPLC-MS (Método 1E hidro): R_t: 6,37 min

MS (APCI pos): m/z = 378 (M+H)⁺

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del Ejemplo 248, utilizando los correspondientes bromuros y heterociclos como materiales de partida:

	Estructura	Material de partida: heterociclo	R _t [min]	MS (ESI-pos, m/z)
Ejemplo 249			6,52 (Método 1E hidro)	392 (M+H) ⁺

	Estructura	Material de partida: heterociclo	R _t [min]	MS APCI (ESI-pos, m/z)
Ejemplo 250			8,75 Método 1E hidro	445 (M+H) ⁺
Ejemplo 251			8,63 Método 1E hidro	445 (M+H) ⁺

Ejemplo 252

5 Se disolvieron 79,89 mg (0,380 mmol) de Ejemplo 11B en etanol absoluto (2 mL) y se añadieron 76 mg (1,9 mmol) de hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite mineral). La mezcla se agitó durante 10 minutos antes de la adición de 300 mg (1,521 mmol) de [2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-acetonitrilo (Ejemplo 20A). Luego, la mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 40 minutos en un horno microondas. El enfriamiento a 20°C fue seguido de evaporación del

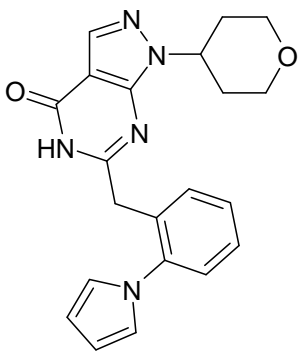
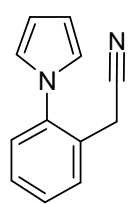
disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (2 mL) y luego se extrajo con diclorometano (2 x 2 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (eluyente A: agua + TFA al 0,05%, eluyente B: acetonitrilo). El sólido obtenido se trituró con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido (50,8 mg, 34,2%).

5

HPLC-MS (Método 2M): R_t = 8,41 min

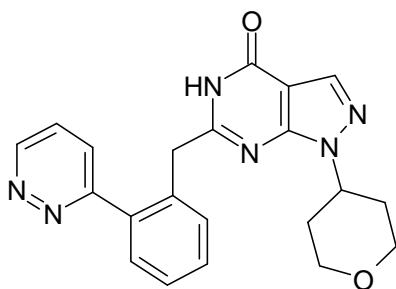
MS (APCI pos): m/z = 391 (M+H)⁺

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga a la preparación del Ejemplo 252, usando el éster o nitrilo correspondiente como materiales de partida:

	Estructura	Pirazolil-carboxamida	Nitrilo	R _t [min]	MS (ESI-pos, m/z)
Ejemplo 253		Ejemplo 11B	 Ejemplo 21A	10,09 Método 2F	376 (M+H) ⁺

10

Ejemplo 254



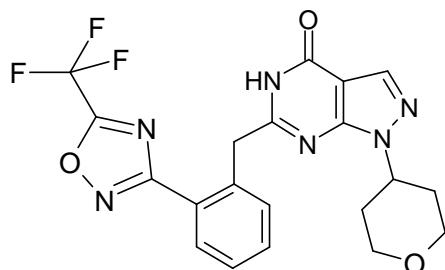
Un vial de microondas se cargó con Ejemplo 19A (50 mg, 0,115 mmol), 3-bromopiridazina (15 mg, 0,094 mmol) y 1,2-dimetoxietano (2,5 mL). La mezcla se desgasificó y luego se añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (16,35 mg, 0,014 mmol) y 165,11 µL (0,33 mmol) de una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃. La mezcla de reacción se calentó hasta 120°C durante 1 hora en un horno microondas. Después de enfriar hasta 20°C, la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con diclorometano, se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre SiO₂ utilizando diclorometano/metanol 98/2 en calidad de eluyente. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (12 mg, 32,8%).

15

20

HPLC-MS (Método 1E hidro): R_t: 7,12 min

MS (APCI pos): m/z = 389 (M+H)⁺

Ejemplo 255

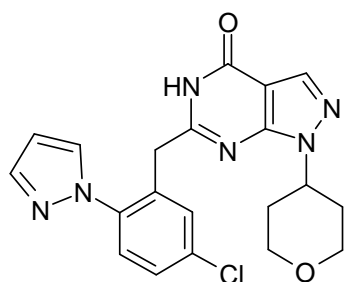
5 Se mezclaron juntos el Ejemplo 53 (200 mg, 0,596 mmol) e hidroxilamina al 50% en agua (146,18 μ L, 2,385 mmol) en etanol absoluto (6 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. Después, el disolvente se separó a presión reducida para obtener 229 mg (0,621 mmol) de N-hidroxi-2-[4-oxo-1-8tetrahidropiran-4-il]-3,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilmetil]-benzamidina en forma de un sólido amarillo que se usó tal cual en la siguiente etapa.

10 N-hidroxi-2-[4-oxo-1-8tetrahidro-piran-4-il]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilmetil]-benzamidina (225 mg, 0,611 mmol) se suspendió en diclorometano seco (4,5 mL), se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,79 mL, 4,616 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C antes de la adición de anhídrido trifluoroacético (0,402 mL, 2,89 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 horas antes de diluirla con diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo remanente se purificó por cromatografía de resolución rápida sobre SiO_2 usando una mezcla de diclorometano/metanol de polaridad creciente (de diclorometano al 100% a 99/1 de diclorometano/metanol) como eluyente. Se obtuvo el producto en forma de un sólido amarillo pálido (55 mg, 20,2%).

15

HPLC-MS (Método 1E hidro): R_t : 9,22 min

MS (APCI pos): $m/z = 447$ (M+H)⁺

20 Ejemplo 256

25 Un vial de reactor de microondas se cargó bajo una atmósfera inerte con óxido de cobre (I) (5,1 mg, 0,04 mmol), carbonato de cesio (154 mg, 0,47 mmol), 2-hidroxi-benzaldehído-oxima (9,7 mg, 0,07 mmol), Ejemplo 40-8 (100 mg, 0,24 mmol) y pirazol (32,1 mg, 0,47 mmol). Se añadió acetonitrilo (5 mL), previamente desgasificado. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 horas utilizando un horno microondas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se separó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (A: agua + TFA al 0,05 %, eluyente B: metanol). El material resultante se purificó adicionalmente mediante un proceso de tres etapas: (1) conversión en la correspondiente sal hidrocloreto mediante la adición de acetato de etilo, seguido por ácido clorhídrico (6 M en isopropanol) y la subsiguiente evaporación de los componentes volátiles a presión reducida; (2) trituración con acetato de etilo y subsiguiente separación del disolvente mediante filtración; y (3) liberación de la base libre mediante la adición de acetato de etilo y extracción con una solución acuosa de carbonato de potasio, seguido de separación de fases y separación del disolvente de la capa orgánica a presión reducida. Se obtuvieron 30 mg (31%) del producto.

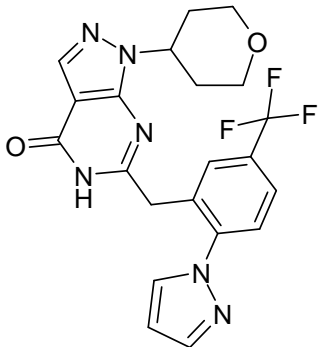
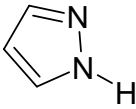
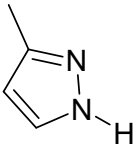
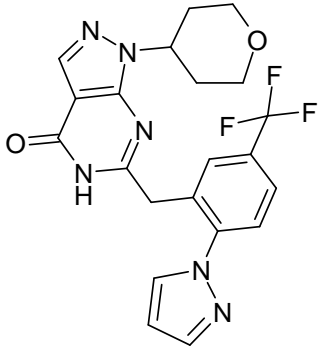
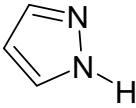
30

35

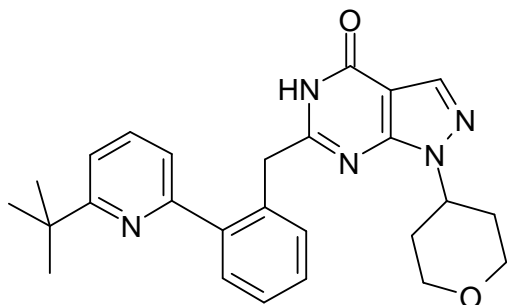
HPLC-MS (Método 6): $R_t = 1,45$ min
 MS (ESI pos): $m/z = 411/413$ (M+H)⁺ (Cl)

El siguiente ejemplo se sintetizó de manera análoga a la preparación del Ejemplo 256, utilizando el correspondiente bromuro y heterociclo como materiales de partida:

5

	Estructura	Material de partida: bromuro	Material de partida: heterociclo	R_t [min]	MS (ESI pos, m/z)
Ejemplo 257		Ejemplo 40-9		1,50 (Método 6)	445 (M+H) ⁺
Ejemplo 258		Ejemplo 40-8		1,46 (Método 7)	425/427 (M+H) ⁺ (Cl)
Ejemplo 257		Ejemplo 40-9		1,50 (Método 6)	445 (M+H) ⁺

	Estructura	Material de partida: bromuro	Material de partida: heterociclo	R _t [min]	MS (ESI pos, m/z)
Ejemplo 257		Ejemplo 40-9		1,50 (Método 6)	445 (M+H) ⁺

Ejemplo 259

- 5 Un vial de microondas se cargó con Ejemplo 19A (70 mg, 0,16 mmol), 2-bromo-6-terc.-butil-piridina (69 mg, 0,32 mmol) y DMF (2,0 mL). La mezcla se desgasificó y luego se añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (9,2 mg, 0,01 mmol) y acetato de potasio (55,1 mg, 0,56 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 145 °C durante 45 min en un horno de microondas. Después de enfriar hasta 20°C, se separó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto por HPLC preparativa (A: agua + TFA al 0,05 %, eluyente B: metanol). El material resultante se

5

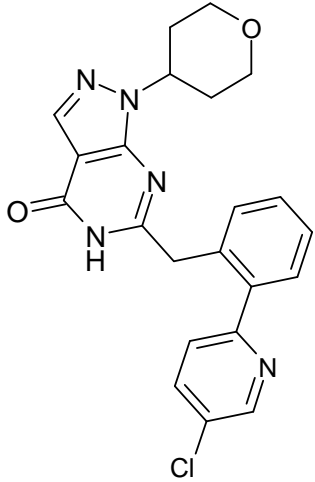
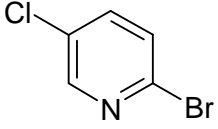
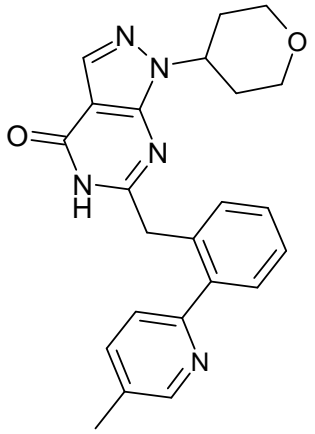
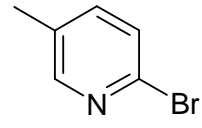
purificó adicionalmente mediante un proceso de dos etapas: (1) conversión en la correspondiente sal hidrocloreto mediante la adición de diclorometano, seguido por ácido clorhídrico (6 M en isopropanol) y la subsiguiente evaporación de los componentes volátiles a presión reducida; y (2) trituración con acetato de etilo y subsiguiente separación del disolvente mediante filtración. Se obtuvieron 47 mg (61%) del producto en forma de la sal hidrocloreto.

HPLC-MS (Método 7): $R_t = 1,42$ min

MS (ESI pos): $m/z = 444$ (M+H)⁺

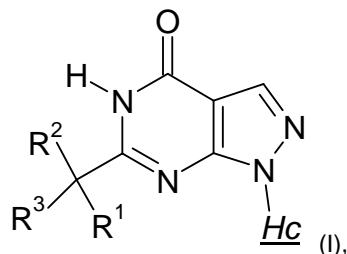
El siguiente ejemplo se sintetizó de manera análoga a la preparación del Ejemplo 259, utilizando las correspondientes bromopiridinas como materiales de partida:

	Estructura	Material de partida: bromo-piridina	R_t	MS (ESI pos, m/z)
Ejemplo 260			1,62 min (Método 7)	458 (M+H) ⁺
Ejemplo 261			1,38 min (Método 7)	418 (M+H) ⁺

	Estructura	Material de partida: bromo-piridina	R _t	MS (ESI pos, m/z)
Ejemplo 262			1,53 min (Método 7)	422 (M+H) ⁺
Ejemplo 263			1,22 min (Método 7)	402 (M+H) ⁺

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I)



5 siendo

Hc tetrahidropiranyl-,

en que uno o más átomos de carbono del anillo del mismo puede estar opcionalmente sustituido con uno o con dos sustituyentes, independientemente seleccionado del grupo de flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquil C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O- y hasta un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido con oxo;

10 siendo **R**¹ el grupo



en la que

W se selecciona del grupo de fenilo o heteroarilo;

V se selecciona del grupo de fenilo o heteroarilo;

15 -- es el punto de unión mediante el cual **W** está unido al grupo CR²R³ en la fórmula (I);

en donde **W** y **V**, independientemente uno de otro, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, bromo, alquil C₁₋₆-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil C₃₋₇-, H-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-O-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-O-alquil C₁₋₆-, fenil-O-alquil C₁₋₆-, bencil-O-alquil C₁₋₆-, H-O-, alquil C₁₋₆-O-, cicloalquil C₃₋₇-O-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-O-, fenil-O-, bencil-O-, N-morfolinilo, y NC-;

20

R² se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente **R**²H;

R³ se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente **R**³H.

2.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

Hc es tetrahidropiranyl-,

25 en que uno o más átomos de carbono del anillo de los mismos puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo de flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquil C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O- y hasta un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido con oxo;

siendo **R**¹ el grupo



30 en la que

W se selecciona del grupo de fenilo o heteroarilo, seleccionándose el heteroarilo del grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo y piridazinilo,

V se selecciona del grupo de fenilo o heteroarilo, seleccionándose el heteroarilo del grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo y piridazinilo,

5 en donde **W** y **V**, independientemente uno de otro, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, bromo, alquil C₁₋₆-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil C₃₋₇-, H-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-O-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-O-alquil C₁₋₆-, fenil-O-alquil C₁₋₆-, bencil-O-alquil C₁₋₆-, H-O-, alquil C₁₋₆O-, cicloalquil C₃₋₇-O-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-O-, fenil-O-, bencil-O-, N-morfolinilo, y NC-;

R² se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente **R**²H;

10 **R**³ se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente **R**³H.

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en el que **Hc** es tetrahidropiranyl-

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 3, en el que **Hc** es tetrahidropiranyl-

15 en que uno o más átomos de carbono del anillo del mismo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo de flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquil C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O- y hasta un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido con oxo;

siendo **R**¹ el grupo



20 en la que

W se selecciona del grupo de fenilo o heteroarilo, seleccionándose dicho heteroarilo del grupo de piridilo, pirimidilo y piridazinilo,

V se selecciona del grupo de fenilo o heteroarilo, seleccionándose dicho heteroarilo del grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo y piridazinilo,

25 en donde **W** y **V**, independientemente uno de otro, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, bromo, alquil C₁₋₆-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil C₃₋₇-, H-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-O-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-O-alquil C₁₋₆-, fenil-O-alquil C₁₋₆-, bencil-O-alquil C₁₋₆-, H-O-, alquil C₁₋₆-O-, cicloalquil C₃₋₇-O-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-O-, fenil-O-, bencil-O-, N-morfolinilo, y NC-;

30 **R**² se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente **R**²H;

R³ se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente **R**³H.

5.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 3, en el que **Hc** es tetrahidropiranyl-

35 en que uno o más átomos de carbono del anillo del mismo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo de flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquil C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O- y hasta un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido con oxo;

siendo **R**¹ el grupo



40 en la que

W se selecciona del grupo de fenilo o piridinilo,

V se selecciona del grupo de fenilo o heteroarilo, seleccionándose dicho heteroarilo del grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo y piridazinilo,

5 en donde **W** y **V**, independientemente uno de otro, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, bromo, alquil C₁₋₆-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil C₃₋₇-, H-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-O-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-O-alquil C₁₋₆-, fenil-O-alquil C₁₋₆-, bencil-O-alquil C₁₋₆-, H-O-, alquil C₁₋₆-O-, cicloalquil C₃₋₇-O-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-O-, fenil-O-, bencil-O-, N-morfolinilo, y NC-;

R² se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente **R**² H;

R³ se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente **R**³ H.

10 6.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

W y **V**, independientemente uno de otro, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, bromo, alquil C₁₋₆-, F₃C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil C₃₋₇-, alquil C₁₋₆-O-, cicloalquil C₃₋₆-O-, cicloalquil C₃₋₆-CH₂O-, aril-CH₂-O- y NC-.

15 7- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que

W y **V**, independientemente uno de otro, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, H₃C-, F₃C-, CH₃O-, N-morfolinilo y NC-.

20 8- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que

W y **V**, independientemente uno de otro, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, H₃C-, F₃C-, CH₃O- y NC-.

9.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 3, en el que **Hc** es tetrahidropiranyl-,

25 en que uno o más átomos de carbono del anillo del mismo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo de flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquil C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O- y hasta un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido con oxo;

siendo **R**¹ el grupo



30 en la que

W se selecciona del grupo de fenilo o piridinilo,

V se selecciona del grupo de fenilo o heteroarilo, seleccionándose dicho heteroarilo del grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo y piridazinilo,

35 en donde **W** puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, bromo, H₃C-, F₃C-, CH₃O- y NC-, preferiblemente seleccionado del grupo de flúor, cloro y F₃C-;

y en donde **V** puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, H₃C-, terc.-butilo, F₃C-, CH₃O-, ciclobutiloxi, N-morfolinilo, bencil-O- y NC-;

R² se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente **R**² H;

R³ se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente **R**³ H.

10.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 3, en el que **Hc** es tetrahidropiranil-,

5 en que uno o más átomos de carbono del anillo del mismo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo de flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquil C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O- y hasta un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido con oxo;

siendo **R**¹ el grupo



en la que

W es fenilo, en que **W** está opcionalmente sustituido con flúor, cloro o F₃C-;

10 **V** es heteroarilo que se selecciona del grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo y piridazinilo, en que

V está opcionalmente sustituido con 1 a 4, preferiblemente 1 ó 2, más preferiblemente 1 sustituyente, seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo de flúor, cloro, H₃C-, terc.-butilo-, F₃C-, CH₃O-, ciclobutiloxi, N-morfolinilo, bencil-O- y NC-,

15 **V** está unido en la posición 2 de **W**, en que la posición 1 de **W** es el punto de unión de **W** al grupo CR²R³ en la fórmula (I);

R² se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente **R**² H;

R³ se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente **R**³ H.

20 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que **Hc** es 4-tetrahidropiranil-,

en que cada uno de los átomos de carbono del anillo del mismo puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo de flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquil C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O- y hasta un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido con oxo,

siendo **R**¹ el grupo



25

en la que

W se selecciona del grupo de fenilo o piridinilo,

V se selecciona del grupo de fenilo o heteroarilo, seleccionándose dicho heteroarilo del grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo y piridazinilo,

30 en donde **W** y **V**, independientemente uno de otro, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, bromo, alquil C₁₋₆-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil C₃₋₇-, H-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-O-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-O-alquil C₁₋₆-, fenil-O-alquil C₁₋₆-, bencil-O-alquil C₁₋₆-, H-O-, alquil C₁₋₆-O-, cicloalquil C₃₋₇-O-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-O-, fenil-O-, bencil-O-, N-morfolinilo, y NC-;

35 **R**² se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente **R**² H;

R³ se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente **R**³ H.

12- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que

W y **V**, independientemente uno de otro, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, bromo, alquil C₁₋₆-, F₃C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil C₃₋₇-, alquil C₁₋₆-O-, cicloalquil C₃₋₆-O-, cicloalquil C₃₋₆-CH₂-O-, aril-CH₂-O y NC-.

5 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que

W y **V**, independientemente uno de otro, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, H₃C-, F₃C-, CH₃O- y NC-.

10 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que

W y **V**, independientemente uno de otro, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, H₃C-, F₃C-, CH₃O- y NC-.

15 15.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

Hc es 4-tetrahidropiranyl-,

en que cada uno de los átomos de carbono del anillo del mismo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo de flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquil C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O- y hasta un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido con oxo;

20 siendo **R**¹ el grupo



en la que

W se selecciona del grupo de fenilo o piridinilo,

25 **V** se selecciona del grupo de fenilo o heteroarilo, seleccionándose el heteroarilo del grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo y piridazinilo,

en donde **W** puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, bromo, H₃C-, F₃C-, CH₃O- y NC-, preferiblemente seleccionado del grupo de flúor, cloro y F₃C-;

y en donde **V** puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, H₃C-, terc.-butilo, F₃C-, CH₃O-, ciclobutiloxi, N-morfolinilo, bencil-O- y NC-;

30 **R**² se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente **R**² H;

R³ se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente **R**³ H.

16.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

Hc es 4-tetrahidropiranyl-,

35 en que cada uno de los átomos de carbono del anillo del mismo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo de flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquil C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O- y hasta un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido con oxo;

siendo **R**¹ el grupo



en la que

W es fenilo, en que **W** está opcionalmente sustituido con flúor, cloro o F₃C-,

V es heteroarilo, seleccionado del grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo y piridazinilo, en que

5 **V** está opcionalmente sustituido con 1 a 4, preferiblemente 1 ó 2, más preferiblemente 1 sustituyente, seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo de flúor, cloro, H₃C-, terc.-butilo-, F₃C-, CH₃O-, ciclobutiloxi, N-morfolinilo, bencil-O- y NC-,

V está unido en la posición 2 de **W**, en que la posición 1 de **W** es el punto de unión de **W** al grupo CR²R³ en la fórmula (I);

R² se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente **R**² H;

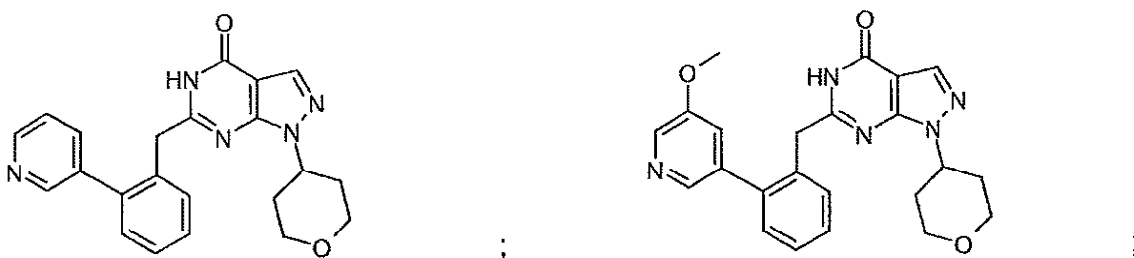
10 **R**³ se selecciona del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y alquil C₁₋₃-, siendo preferiblemente **R**³ H.

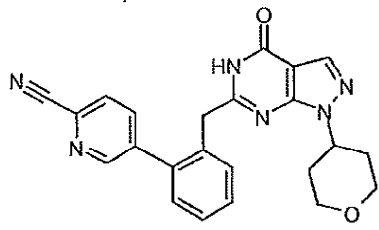
17.- Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, en el que **Hc** es 4-tetrahidropiranyl- no sustituido.

15 18.- Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, 11 a15 y 17, en el que

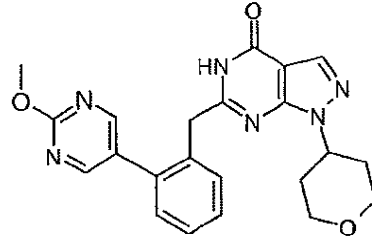
V está unido en la posición 2 de **W**, en que la posición 1 de **W** es el punto de unión de **W** al grupo CR²R³ en la fórmula (I).

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo de:

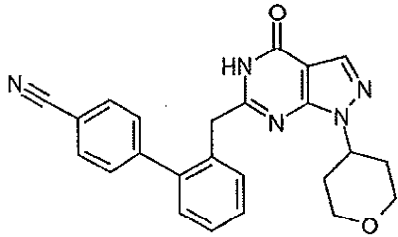




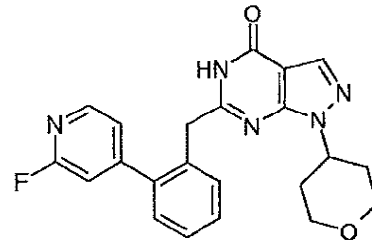
;



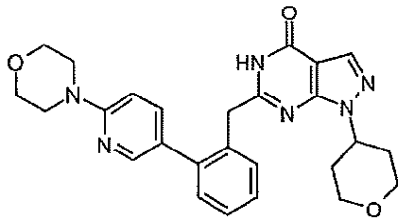
;



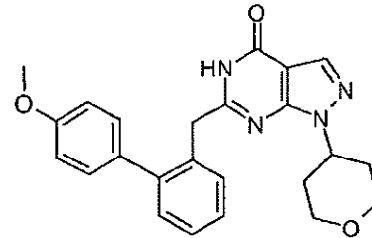
;



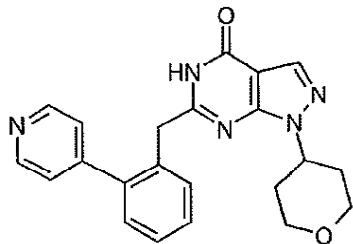
;



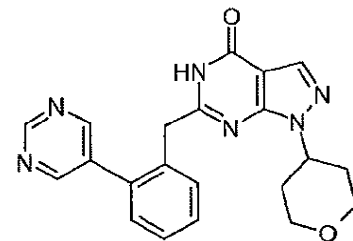
;



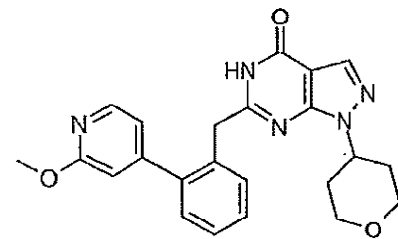
;



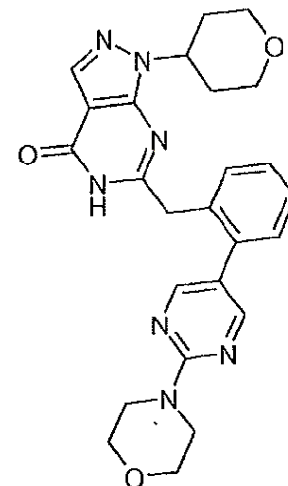
;



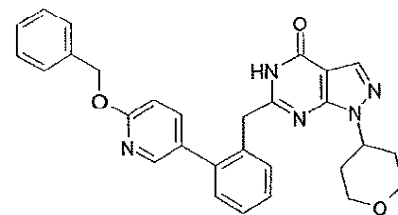
;



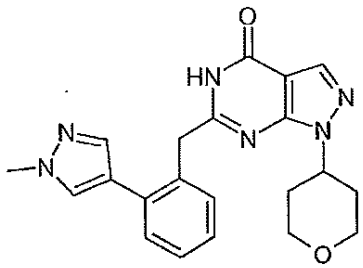
;



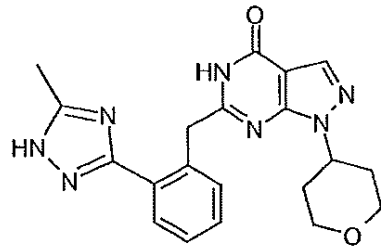
;



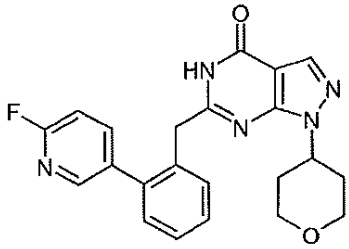
;



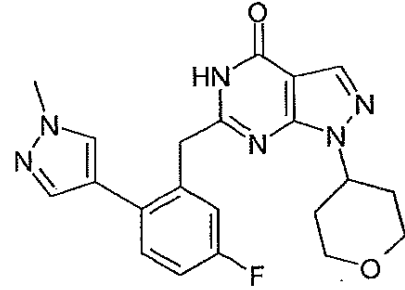
;



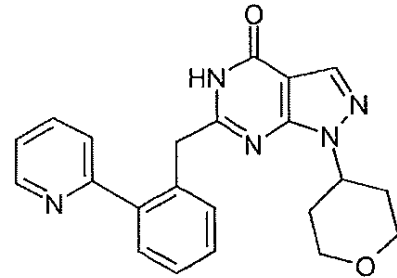
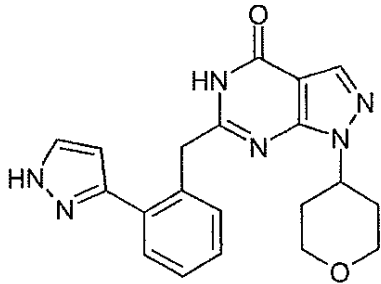
;



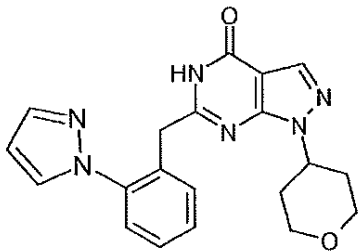
;



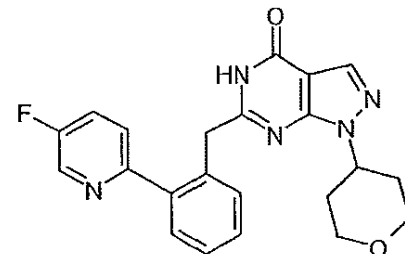
;



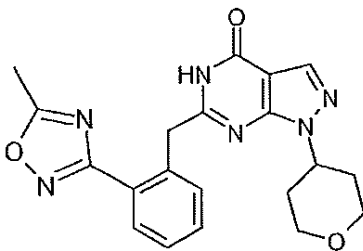
;



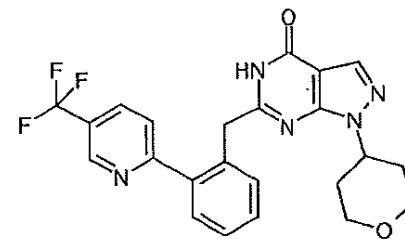
;



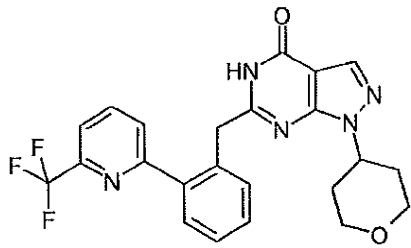
;



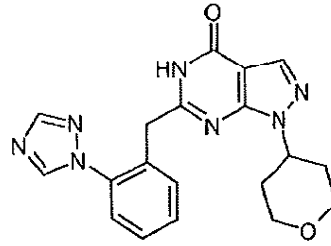
;



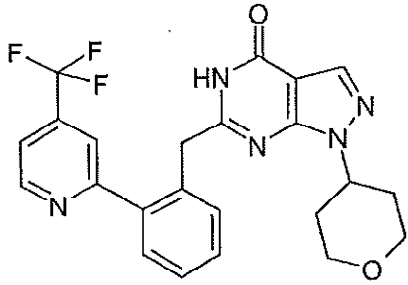
;



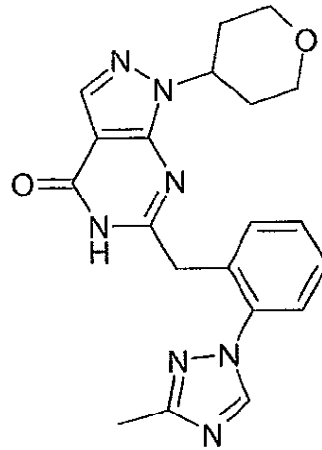
;



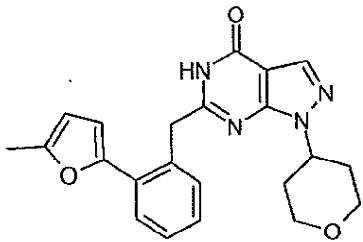
;



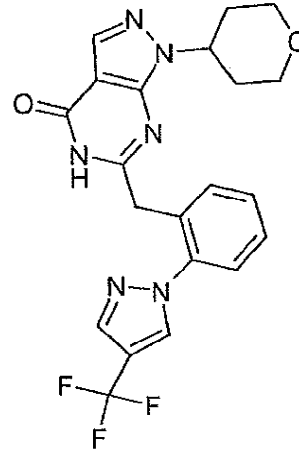
;



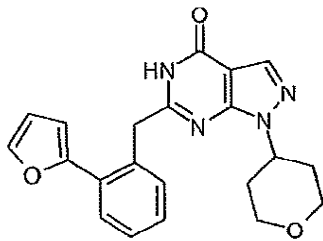
;



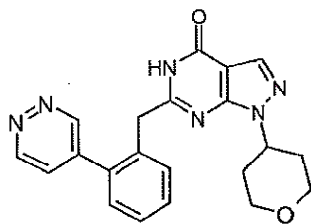
;



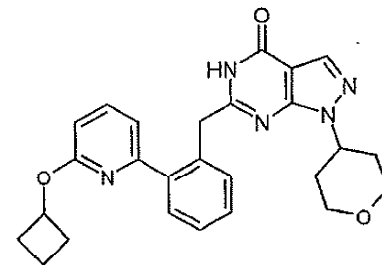
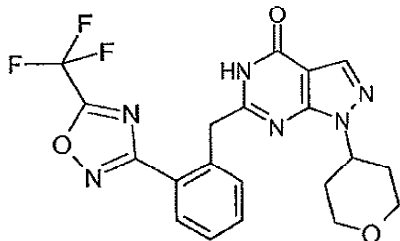
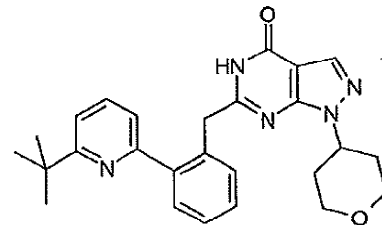
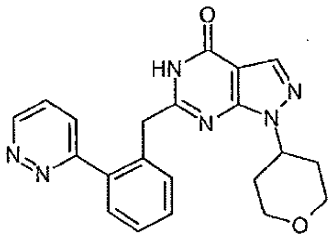
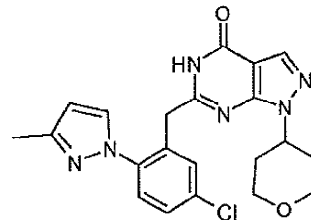
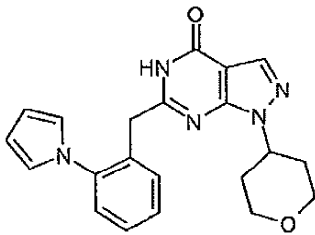
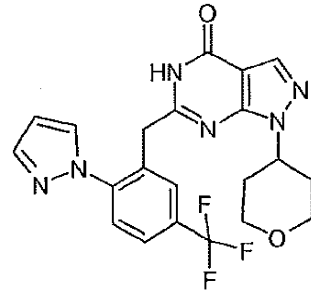
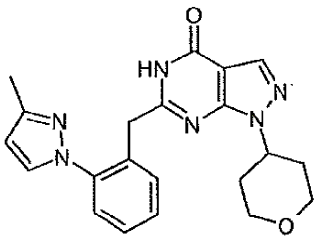
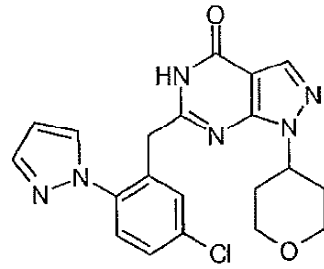
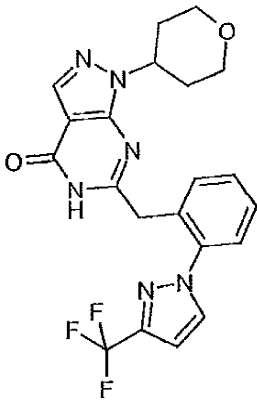
;

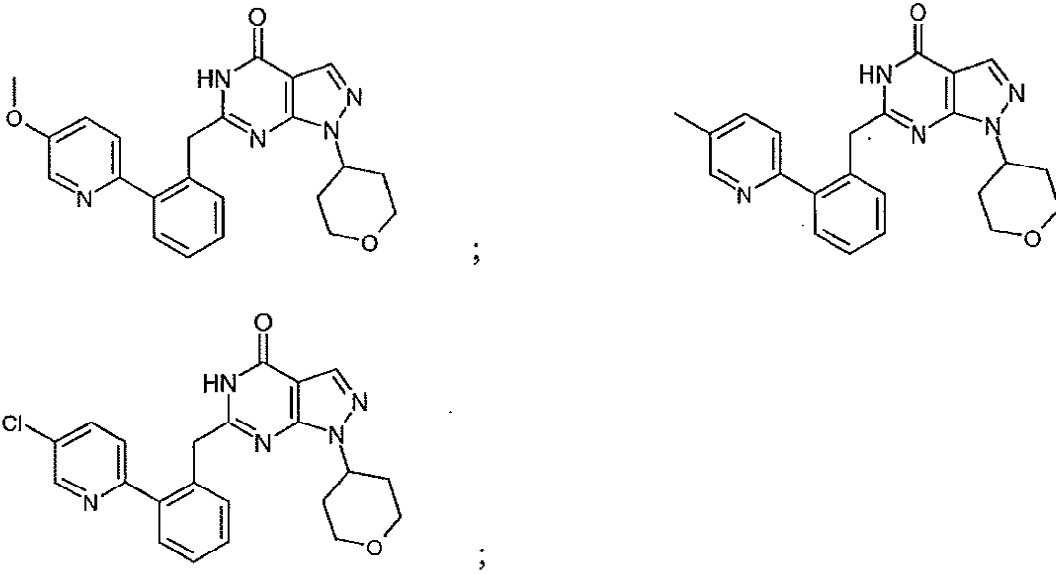


;



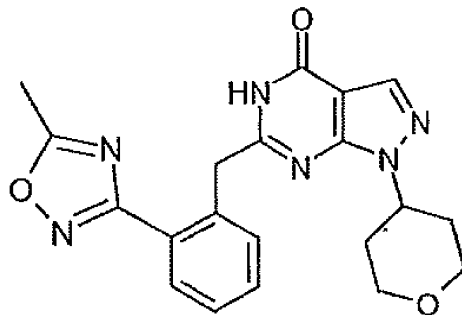
;





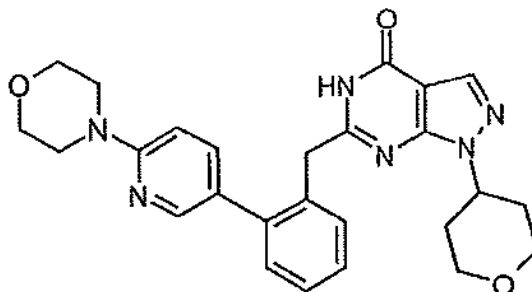
y

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la siguiente fórmula

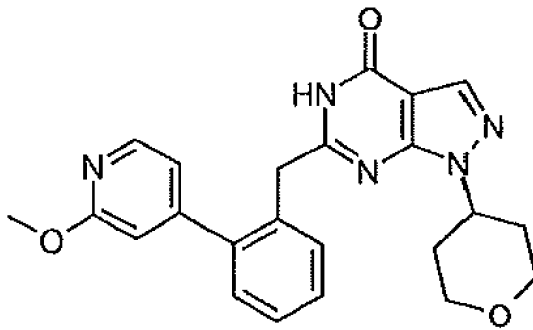


5

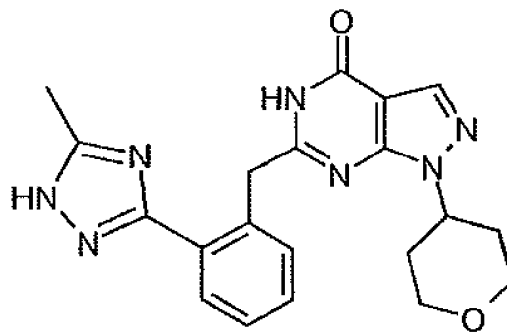
21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la siguiente fórmula



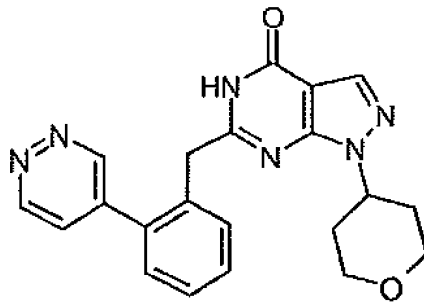
22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la siguiente fórmula



23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la siguiente fórmula

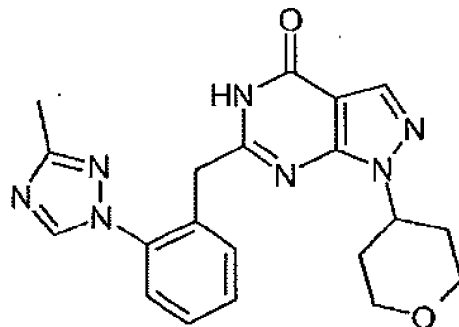


24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la siguiente fórmula

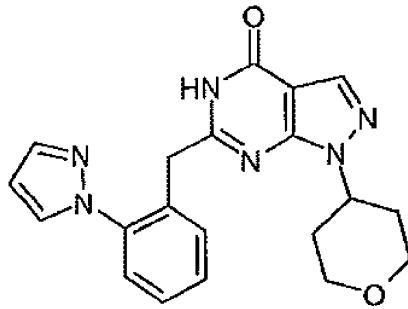


5

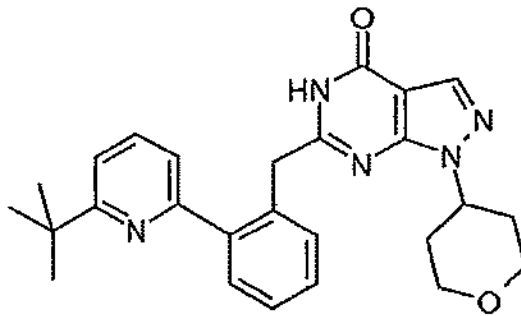
25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la siguiente fórmula



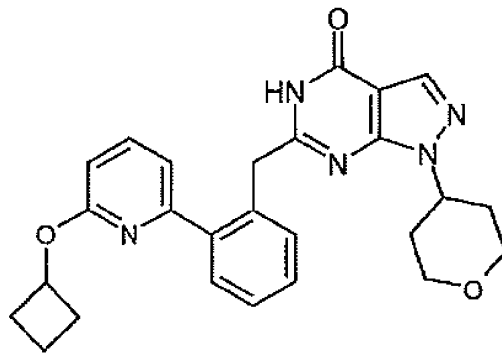
26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la siguiente fórmula



27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la siguiente fórmula

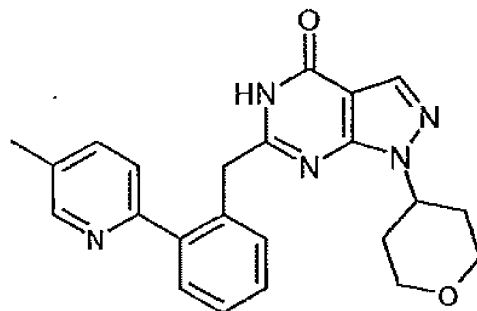


28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la siguiente fórmula



5

29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la siguiente fórmula



30. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 en forma de una sal del mismo, preferiblemente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
31. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 para uso como un medicamento.
- 5 32. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad que es accesible mediante la inhibición de PDE9.
33. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 para uso en un método para el tratamiento, el alivio o la prevención del deterioro cognitivo que está relacionado con la percepción, concentración, cognición, aprendizaje o memoria,
- 10 preferiblemente en pacientes que padecen deterioros del aprendizaje y de la memoria asociados con la edad, pérdidas de memoria asociadas con la edad, demencia vascular, traumatismo craneocerebral, ictus, demencia que aparece después de un ictus (demencia post-ictus), demencia postraumática, deterioros de la concentración general, deterioros de la concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con degeneración de los lóbulos frontales, incluyendo el síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia
- 15 con degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeld-Jacob, demencia por VIH, epilepsia, epilepsia del lóbulo temporal, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff,
- más preferiblemente deterioro cognitivo relacionado con la enfermedad de Alzheimer y, más preferiblemente, deterioro cognitivo relacionado con el aprendizaje o la memoria en pacientes que padecen
- 20 la enfermedad de Alzheimer.
34. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 y un soporte farmacéutico, opcionalmente en combinación con otro ingrediente activo.
35. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 34 para el tratamiento de un estado según se define en cualquiera de las reivindicaciones 31 a 33.