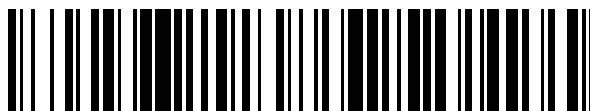


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 473 344**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2007 E 07757073 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014 EP 1989204**

54 Título: **Las pirazoloquinolonas son potentes inhibidoras de la PARP**

30 Prioridad:

15.02.2006 US 773513 P

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

04.07.2014

73 Titular/es:

**ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064 , US**

72 Inventor/es:

**PENNING, THOMAS, D.;
ZHU, GUI-DONG;
GANDHI, VIRAJKUMAR, B.;
GONG, JIANCHUN y
GIRANDA, VINCENT, L.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 473 344 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

Las Pirazoloquinolonas son potentes inhibidoras de la PARP

- 5 Esta solicitud reivindica su prioridad sobre la Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. Serie N° 60/773.513, presentada el 15 de febrero de 2006.

Campo de la técnica

- 10 La presente invención se refiere a las pirazoloquinolonas, su preparación, y su uso como inhibidoras de la enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa para la preparación de fármacos.

Antecedente

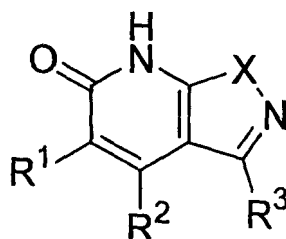
- 15 La poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) o poli (ADP-ribosa) sintasa (PARS) tiene un papel esencial al facilitar la reparación de ADN, controlar la transcripción de ARN, mediar en la muerte celular y la regulación de la respuesta inmunitaria. Estas acciones hacen que los inhibidores de la PARP se conviertan en dianas para un amplio espectro de trastornos. Los inhibidores de la PARP han demostrado tener una eficacia en numerosos modelos de enfermedad, particularmente en modelos de daño por reperfusión tras isquemia, enfermedad inflamatoria, enfermedades degenerativas, protección de los efectos adversos de los compuestos citotóxicos, y la potenciación de la terapia citotóxica contra el cáncer. La PARP se ha evidenciado en la infección por retrovirus y por tanto los inhibidores de la PARP pueden utilizarse en la terapia anti-retroviral. Los inhibidores de la PARP han sido eficaces en la prevención del daño por reperfusión tras isquemia en modelos de infarto de miocardio, choque, otros daños neuronales, trasplante de órganos, así como en reperfusión del ojo, riñón, intestino y músculo esquelético. Los inhibidores han sido eficaces en enfermedades inflamatorias tales como artritis, gota, enfermedad inflamatoria del intestino grueso, inflamación del SNC tales como EM y encefalitis alérgica, sepsis, choque séptico, choque hemorrágico, fibrosis pulmonar, y uveítis. Los inhibidores de la PARP también son beneficiosos en varios modelos de enfermedades degenerativas incluyendo la diabetes (así como sus complicaciones) y enfermedad de Parkinson.
- 20 Los inhibidores de la PARP pueden mejorar la toxicidad hepática por sobredosis de paracetamol, toxicidades cardíaca o renal por agentes antineoplásicos basados en doxorubicina o platino, así como el daño de la piel secundario a mostazas sulfuradas. En varios modelos de cáncer, los inhibidores de la PARP potencian los efectos de la radiación y quimioterapia aumentando la muerte celular de las células cancerosas, limitando el crecimiento tumoral, disminuyendo la metástasis, y prolongando la supervivencia de los animales que albergan un cáncer.
- 25 El documento EP 0104 522 describe ciertos derivados pirazolo (3,4-b) piridina, que tienen actividad analgésica, ansiolítica, antiinflamatoria y depresora del SNC, junto con su respectivo proceso de producción y composiciones farmacéuticas que comprenden las dichas pirazolopiridinas.

- 35 El documento EP 1 566 380 se refiere a un compuesto de isoquinolina, una forma ópticamente activa de la misma, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, una adducción en agua de la misma, un hidrato de la misma y un solvato de la misma, así como un agente para la profilaxis y/o tratamiento de una enfermedad producida por hiperreactividad de la poli (ADP-ribosa) polimerasa, que contiene el compuesto, y un agente para la profilaxis y/o el tratamiento del infarto cerebral, particularmente como un agente para la profilaxis y/o el tratamiento del infarto cerebral agudo.

45

Resumen de la invención

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I)



Fórmula (I)

- 50 y sales terapéuticamente aceptables, donde

R¹ y R² junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo de 5, 6, 7 ó 8 miembros, el cicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcocarbonilo, alcocarbonilalquilo, alquilo C1-C6, alquino,

arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo, heterociclocarbonilalquilo, heterociclosulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, $\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$, $(\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}})\text{alquilo}$, $(\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}})\text{carbonilo}$, $(\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}})\text{carbonilalquilo}$ y $(\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}})\text{sulfonilo}$; R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, heterociclo, y X es NR^4 ;

5 R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C1-C6; y

R^{A} y R^{B} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilalcoxi, arilalcoxicarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y heterociclo;

10 donde el arilo, cicloalquilo y heterociclo representados por R^3 en solitario o como parte de otro resto, están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo C1-C6, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquino, arilo, arilalquilo, arilalcoxi, arilalcoxicarbonilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, oxo, $-\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$, $(\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}})\text{alquilo}$, $(\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}})\text{carbonilo}$, $(\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}})\text{carbonilalquilo}$, $(\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}})\text{sulfonilo}$, alquilsulfonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, donde los restos de sustituyentes están

15 adicionalmente sin sustituir.

Descripción detallada de la invención

20 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable de los mismos, donde X es NR^4 .

25 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable de los mismos, donde R^1 y R^2 junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo de 6 miembros.

30 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable de los mismos, donde R^3 es un heterociclo.

35 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable de los mismos, donde R^3 es pirrolidinilo.

40 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable de los mismos, donde R^1 y R^2 junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo de 6 miembros; y R^3 es pirrolidinilo.

45 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo terapéuticamente aceptable.

50 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para inhibir la PARP en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento administrando al animal una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

55 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para tratar el cáncer en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

60 También se desvela un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para disminuir el volumen de un tumor en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

65 También se desvela un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para tratar la leucemia, cáncer de colon, glioblastomas, linfomas, melanomas, carcinomas de mama, o carcinomas cervicales en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

También se desvela un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para potenciar la terapia citotóxica del cáncer en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

También se desvela un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para potenciar la terapia por radiación en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente

aceptable del mismo.

5 También se desvela un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para tratar el daño por reperfusión tras una isquemia asociada con, pero sin limitarse a estos, infarto de miocardio, choque, otros daños neuronales, y trasplante de órganos, en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

10 También se desvela un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para la reperfusión incluyendo, pero sin limitarse a esto, reperfusión del ojo, riñón, intestino y músculo esquelético, en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

15 También se desvela un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para tratar enfermedades inflamatorias que incluyen, pero sin limitarse a estos, artritis, gota, enfermedad inflamatoria del intestino grueso, inflamación del SNC, esclerosis múltiple, encefalitis alérgica, sepsis, choque séptico, choque hemorrágico, fibrosis pulmonar, y uveítis en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

20 También se desvela un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para tratar enfermedades o trastornos inmunológicos tales como artritis reumatoide y choque séptico en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

25 También se desvela un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para tratar enfermedades degenerativas incluyendo, pero sin limitarse a estas, diabetes y enfermedad de Parkinson, en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

30 También se desvela un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para tratar la hipoglucemia en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

35 También se desvela un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para tratar la infección por retrovirus en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

40 También se desvela un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para tratar la toxicidad hepática tras la sobredosis de paracetamol en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

45 También se desvela un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para tratar toxicidades cardíaca y renal por agentes antineoplásicos basados en doxorubicina y platino en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

50 También se desvela un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para tratar el daño de la piel secundario a mostazas sulfuradas en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

55 También se desvela el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para la inhibición del crecimiento tumoral en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento.

60 También se desvela el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para inhibir la enzima PARP en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento.

65 También se desvela el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar el cáncer en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento.

También se desvela el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar la leucemia, el cáncer de colon, glioblastomas, linfomas, melanomas, carcinomas de mama, o carcinomas cervicales en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento.

5 También se desvela el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para potenciar la terapia citotóxica del cáncer en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

10 También se desvela el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para potenciar la radiación en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

15 También se desvela el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar el daño por reperusión tras la isquemia que se asocia con, pero sin limitarse a estos, infarto de miocardio, choque, otros daños neuronales, y trasplante de órganos, en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

20 También se desvela el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar la reperusión incluyendo, pero sin limitarse a estos, reperusión del ojo, riñón, intestino y músculo esquelético, en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

25 También se desvela el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar enfermedades inflamatorias que incluyen, pero sin limitarse a estos, artritis, gota, enfermedad inflamatoria del intestino grueso, inflamación del SNC, esclerosis múltiple, encefalitis alérgica, sepsis, choque séptico, choque hemorrágico, fibrosis pulmonar y uveítis en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

30 También se desvela el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar enfermedades inmunológicas o trastornos tales como artritis reumatoide y choque séptico en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

35 También se desvela el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar una enfermedad degenerativa que incluye, pero sin limitarse a estas, diabetes y enfermedad de Parkinson, en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

40 También se desvela el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar la hipoglucemia en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

45 También se desvela el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar una infección por retrovirus en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

50 También se desvela el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar la toxicidad hepática siguiente a una sobredosis de paracetamol en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

55 También se desvela el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar las toxicidades cardíaca y renal por agentes antineoplásicos basados en doxorubicina y platino en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal

terapéuticamente aceptable del mismo.

También se desvela el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar el daño de la piel secundario a mostazas sulfuradas en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

Definiciones

10 Como se usa a lo largo de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

15 El término "alqueno", como se usa en este documento, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono formado por la eliminación de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero sin limitación, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo y 3-decenilo.

20 El término "alcoxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define en este documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

25 El término "alcoxialquilo", como se usa en este documento, se refiere al menos a un grupo alcoxi, como se define en este documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en este documento. Los ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, pero sin limitación, terc-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo y metoximetilo.

30 El término "alcoxicarbonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alcoxi, como se define en este documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en este documento. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, pero sin limitación, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

35 El término "alcoxicarbonilalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alcoxicarbonilo, como se define en este documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en este documento.

40 El término "alquilo", como se usa en este documento, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.

El término "alquilo C₁-C₆", como se usa en este documento, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

45 El término "alquilo C₁" se refiere a metilo.

El término "alquilo C₂" se refiere a etilo.

El término "alquilo C₃" se refiere a prop-1-ilo y prop-2-ilo (isopropilo).

50 El término "alquilo C₄" se refiere a but-1-ilo, but-2-ilo, 2-metilprop-1-ilo y 2-metilprop-2-ilo (terc-butilo).

El término "alquilo C₅" se refiere a 2,2-dimetilprop-1-ilo (neo-pentilo), 2-metilbut-1-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 3-metilbut-1-ilo, 3-metilbut-2-ilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo y pent-3-ilo.

55 El término "alquilo C₆" se refiere a 2,2-dimetilbut-1-ilo, 2,3-dimetilbut-1-ilo, 2,3-dimetilbut-2-ilo, 3,3-dimetilbut-1-ilo, 3,3-dimetilbut-2-ilo, 2-etilbut-1-ilo, hex-1-ilo, hex-2-ilo, hex-3-ilo, 2-metilpent-1-ilo, 2-metilpent-2-ilo, 2-metilpent-3-ilo, 3-metilpent-1-ilo, 3-metilpent-2-ilo, 3-metilpent-3-ilo, 4-metilpent-1-ilo y 4-metilpent-2-ilo.

60 El término "alquilcarbonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define en este documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en este documento. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero sin limitación, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo y 1-oxopentilo.

65 El término "alquilcarboniloxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilcarbonilo, como se define en este documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alquilcarboniloxi incluyen, pero sin limitación, acetiloxi, etilcarboniloxi y terc-butilcarboniloxi.

El término "-alquil-O-C(O)-(NR^AR^B)", como se usa en este documento, se refiere a un grupo (NR^AR^B)carboniloxi, como se define en este documento, unido a la molécula precursora a través de un grupo alquilo.

5 El término "alquilsulfonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular precursor a través de un sulfonilo.

10 El término "alquiltio", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define en este documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de alquiltio incluyen, pero sin limitación, metiltio, etiltio, terc-butiltio y hexiltio.

10 El término "alquiltioalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquiltio, como se define en este documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en este documento. Los ejemplos representativos de alquiltioalquilo incluyen, pero sin limitación, metiltiometil y 2-(etiltio)etil.

15 El término "alquinilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero sin limitación, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

20 El término "arilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo fenilo o un grupo naftilo.

25 Los grupos arilo está sin sustituir o sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxilquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, -NR^AR^B, (NR^AR^B)alquilo, (NR^AR^B)carbonilo y tetrazolilo.

30 El término "arilalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilo, como se define en este documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en este documento. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 1-metil-3-fenilpropilo y 2-naft-2-iletilo.

35 El término "arilalcoxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilo, como se define en este documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi, como se define en este documento. Los ejemplos representativos de arilalcoxi incluyen, pero sin limitación, 2-feniletoksi, 3-naft-2-ilpropoksi y 5-fenilpentiloksi.

40 El término "arilalcoxycarbonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilalcoxi, como se define en este documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en este documento. Los ejemplos representativos de arilalcoxycarbonilo incluyen, pero sin limitación, benciloxicarbonilo y naft-2-ilmetoxicarbonilo.

40 El término "carbonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo -C(O)-.

El término "carboxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo -CO₂H.

45 El término "carboxialquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo carboxi, como se define en este documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo.

El término "ciano", como se usa en este documento, se refiere a un grupo -CN.

50 El término "cianoalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo ciano unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo.

55 El término "cicloalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico saturado que contiene de 3 a 8 carbonos, los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

60 Los grupos cicloalquilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre alqueno, alcoxi, alcoxilquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, oxo, -NR^AR^B y (NR^AR^B)carbonilo.

65 El término "cicloalquilalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo cicloalquilo, como se define en este documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en este documento. Los ejemplos representativos de cicloalquilalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilmetilo, 2-ciclobutiletilo, ciclohexilmetilo, ciclohexilmetilo y 4-cicloheptilbutilo.

El término "formilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo -C(O)H.

El término "formilalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo formilo, como se define en este documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo.

5

El término "halo" o "halógeno", como se usa en este documento, se refiere a -Cl, -Br, -I o -F.

El término "haloalcoxi", como se usa en este documento, se refiere al menos a un halógeno, como se define en este documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi, como se define en este documento. Los ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, clorometoxi, 2-fluoroetoxi, trifluorometoxi y pentafluoroetoxi.

10

El término "haloalquilo", como se usa en este documento, se refiere al menos a un halógeno, como se define en este documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en este documento. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.

15

El término "heteroarilo", como se usa en este documento, se refiere a un anillo heteroarilo monocíclico o un anillo heteroarilo bicíclico. El anillo heteroarilo monocíclico es un anillo de 5 ó 6 miembros. El anillo de 5 miembros tiene dos dobles enlaces y contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. El anillo de 6 miembros tiene tres dobles enlaces y contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. El anillo heteroarilo bicíclico consiste en el anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros condensado a un grupo fenilo, o el anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros está condensado a otro anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros. Los heteroátomos de nitrógeno contenidos en el heteroarilo pueden oxidarse opcionalmente para dar el N-óxido. El heteroarilo está conectado al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono contenido en el heteroarilo, manteniendo al mismo tiempo la valencia apropiada. Los ejemplos representativos de heteroarilo incluyen, pero sin limitación, benzotienilo, benzoxadiazolilo, cinnolinilo, furopiridinilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, N-óxido de piridinio, quinolinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienopiridinilo, tienilo, triazolilo y triazinilo.

20

25

30

Los grupos heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquino, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxilo alquilo, mercapto, nitro, -NR^AR^B y (NR^AR^B)carbonilo.

35

El término "heteroarilalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un heteroarilo, como se define en este documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en este documento. Los ejemplos representativos de heteroarilalquilo incluyen, pero sin limitación, piridinilmetilo.

40

El término "heterociclo" o "heterocíclico", como se usa en este documento, se refiere a un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico. El anillo heterocíclico monocíclico consiste en un anillo de 3, 4, 5, 6, 7 y 8 miembros que contiene al menos un heteroátomo independientemente seleccionado entre O, N y S. El anillo de 3 ó 4 miembros contiene 1 heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 5 miembros contiene cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 6 ó 7 miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. El anillo heterocíclico bicíclico consiste en un anillo heterocíclico monocíclico condensado a un grupo cicloalquilo, o el anillo heterocíclico monocíclico condensado a un grupo fenilo, o el anillo heterocíclico monocíclico condensado a otro anillo heterocíclico monocíclico. El heterociclo está conectado al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o de nitrógeno contenido en el heterociclo, manteniendo al mismo tiempo la valencia apropiada. Los ejemplos representativos de heterociclo incluyen, pero sin limitación, azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditioalano, 1,3-ditiano, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, tetrahidrotieno, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidiotiomorfolinilo (tiomorfolina sulfona), tiopirano y tritiano.

45

50

55

Los heterociclos están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquino, arilo, arilalquilo, arilalcoxi, arilalcoxicarbonilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, -NR^AR^B, (NR^AR^B)alquilo, (NR^AR^B)carbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, tetrahidropirano y heteroarilalquilo, donde el heteroarilo es piridinilo.

60

El término "heterocicloalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un heterociclo, como se define en este documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en este documento.

65

El término "heterociclocarbonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo heterociclo, como se define en este documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en este documento. Los ejemplos representativos de heterociclocarbonilo incluyen, pero sin limitación, 1,3-benzodioxol-4-ilcarbonilo, piridin-3-ilcarbonilo, pirimidin-2-ilcarbonilo, tetrahidrofuran-2-ilcarbonilo, tetrahidropiran-3-ilcarbonilo, tetrahidro-2H-piran-2-ilcarbonilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonilo, tetrahidrotien-2-ilcarbonilo y tetrahidrotien-3-ilcarbonilo.

El término "heterociclocarbonilalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo heterociclocarbonilo, como se define en este documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en este documento.

El término "heterociclosulfonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo heterociclo, como se define en este documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo, como se define en este documento.

El término "hidroxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo -OH.

El término "hidroxialquilo", como se usa en este documento, se refiere al menos a un grupo hidroxi, como se define en este documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en este documento. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo y 2-etil-4-hidroxieptilo.

El término "mercapto", como se usa en este documento, se refiere a un grupo -SH.

El término "nitro", como se usa en este documento, se refiere a un grupo -NO₂.

La expresión "no aromático", como se usa en este documento, se refiere a que un anillo no aromático de 4 miembros contiene cero dobles enlaces, un anillo no aromático de 5 miembros contiene cero o un doble enlace, un anillo no aromático de 6, 7 u 8 miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces.

El término "NR^AR^B", como se usa en este documento, se refiere a dos grupos, R^A y R^B, que están unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno. Cada uno de R^A y R^B es independientemente hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo. Los ejemplos representativos de NR^AR^B incluyen, pero sin limitación, amino, metilamino, acetilamino y acetilmetilamino.

El término "(NR^AR^B)carbonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo NR^AR^B, como se define en este documento; unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en este documento. Los ejemplos representativos de (NR^AR^B)carbonilo incluyen, pero sin limitación, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo y (etilmetilamino)carbonilo.

El término "(NR^AR^B)carboniloxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo (NR^AR^B)carbonilo como se define en este documento unido al resto molecular precursor a través de un oxígeno.

El término "NR_CR_D", como se usa en este documento, se refiere a dos grupos, R_C y R_D, que están unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno. Cada uno de R_C y R_D es independientemente hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo. Los ejemplos representativos de NR_CR_D incluyen, pero sin limitación, amino, metilamino, acetilamino y acetilmetilamino.

El término "(NR_CR_D)carbonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo NR_CR_D, como se define en este documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en este documento. Los ejemplos representativos de (NR_CR_D)carbonilo incluyen, pero sin limitación, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo y (etilmetilamino)carbonilo.

El término "(NR_CR_D)carbonilalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo (NR_CR_D)carbonilo, como se define en este documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en este documento.

El término "(NR_CR_D)sulfonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo NR_CR_D, como se define en este documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo, como se define en este documento. Los ejemplos representativos de (NR_CR_D)sulfonilo incluyen, pero sin limitación, aminosulfonilo, (metilamino)sulfonilo, (dimetilamino)sulfonilo y (etilmetilamino)sulfonilo.

El término "NR^AR^B", como se usa en este documento, se refiere a dos grupos, R^A y R^B, que están unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno. Cada uno de R^A y R^B es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y alquilcarbonilo. Los ejemplos representativos de NR^AR^B incluyen, pero sin limitación, amino, metilamino, acetilamino y acetilmetilamino.

El término "(NR^AR^B)carbonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo NR^AR^B, como se define en este documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en este documento. Los ejemplos representativos de (NR^AR^B)carbonilo incluyen, pero sin limitación, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo y (etilmetilamino)carbonilo.

5

El término "oxo", como se usa en este documento, se refiere a un resto =O.

El término "sulfínico", como se usa en este documento, se refiere a un grupo -SO-.

10 El término "sulfonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo -SO₂-.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de estereoisómeros, donde están presentes centros asimétricos o quirales. Los estereoisómeros se designan (R) o (S) dependiendo de la configuración de sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Las expresiones (R) y (S) usadas en este documento son configuraciones como se definen en las IUPAC 1974 Recommendations en la Sección E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., (1976), 45: 13-30. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos, y se incluyen específicamente dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de compuestos de la presente invención pueden prepararse de forma sintética a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contienen centros asimétricos o quirales o mediante la preparación de mezclas racémicas seguido de resolución ya conocida por los expertos en la técnica. Estos métodos de resolución se ejemplifican mediante (1) la unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, la separación de la mezcla resultante de diastereómeros por recristalización o cromatografía y la liberación del producto ópticamente puro del auxiliar, o (2) la separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas de cromatografía quiral.

15

20

25

Los compuestos de la presente invención se nombraron mediante ACD/ChemSketch, versión 5.06 (desarrollado por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canadá) o se les dio nombres que parecían coherentes con la nomenclatura ACD.

30 Determinación de la actividad biológica

Inhibición de la PARP

Se adquirieron el dinucleótido Nicotinamida [2, 5, 8-3H] adenina y perlas de estreptavidina SPA en Amersham Biosciences (RU), se adquirieron poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) recombinante humana purificada de E. coli y 6-biotina-17-NAD⁺ en Trevigen, Gaithersburg, MD. Se adquirieron NAD⁺, histona, aminobenzamida, 3-amino benzamida, y ADN de timo de ternera (ADNdc) en Sigma, St. Louis, MO. Se adquirió un oligonucleótido con estructura tallo-lazo que contenía la secuencia MCAT en Qiagen. Los oligos se disolvieron a 1 mM en tampón de hibridación que contenía Tris HCl 10 mM pH 7,5, EDTA 1 mM, y NaCl 50 mM, se incubaron durante 5 min a 95 °C, y a continuación se hibridaron a 45 °C durante 45 minutos. Se consiguió Histona H1 (pura electroforéticamente en un 95%) en Roche, Indianapolis, IN. Se preparó la histona H1 biotinilada tratando la proteína con Sulfo-NHS-LC-Biotina de Pierce Rockford, IL. Se llevó a cabo la reacción de biotinilación por adición lenta e intermitente de 3 equivalentes de Sulfo-NHS-LC-Biotina 10 mM a 100 μM de Histona H1 en solución salina tamponada fosfato, pH 7,5, a 4 °C removiendo suavemente durante 1 minuto y a continuación se incubó a 4 °C durante 1 hora. Las microplacas revestidas (FlashPlate Plus) se adquirieron en Perkin Elmer, Bostin, MA.

35

40

45

El ensayo PARP1 se llevó a cabo en tampón de ensayo PARP que contenía 50 mM de Tris pH 8,0, DTT 1 mM, MgCl₂ 4 mM. Las reacciones PARP contenían [³H]-NAD⁺ 1,5 μM (1,6 uCi/mmol), histona H1 biotinilada 200 nM, siDNA 200 nM, y enzima PARP 1 nM. Se llevaron a cabo autorreacciones utilizando la detección basada en perlas SPA en volúmenes de 100 μl en placas blancas de 96 pocillos. Las reacciones se iniciaron añadiendo 50 μl de mezcla de sustrato 2x NAD⁺ a una mezcla de 50 μl de 2x enzima que contiene PARP y ADN. Estas reacciones se pararon añadiendo 150 μl de benzamida 1,5 mM (~ 1000 veces su CI₅₀). Se transfirieron 170 μl de las mezclas de reacción de parada a las placas Flash con estreptavidina, se incubaron durante 1 h, y se hizo el recuento utilizando un contador de centelleo en microplacas TopCount. Los datos de la K_i se determinaron por las curvas de inhibición a varias concentraciones de sustrato y se muestran en la Tabla 1 para los compuestos de la presente invención.

50

55

Tabla 1

PARP (K _i , nM)									
46	14,2	7,1	158	4,5	21,5	6,3	13	450	81
11	62	59	19,6	1,6	11,6	22,5	43	29	1,7
9	29	16,8	64	3,5	3,1	5,7	13,3	800	180
52	10	34	55	2,6	472	4,1	6,3	3	10
11	2,8	1,2	69	3,3	20,7	2,4	15,3	>8300	3,6

PARP (K _i , nM)									
24,9	6	91	3,1	4,6	47	6,5	15,7	16,2	4,5
6,1	1,1	1,6	2,9	3,6	6,1	23	3,7	18,6	5
3,5	116	4,3	8,2	4,9	5,5	5,5	,7	56	395
2,7	800	9,6	16,4	5,3	9,5	8,5	31	226	20,2
10,3	866	5,8	11,4	3,5	4,5	17	45	35	12,2
5,3	2,4	5,4	3700	3,2	5,6	13	44	11,9	2,8
9,8	11,3	2,1	6,5	4,6	34	33	52	1,1	2,0
40	4,3	3,4	18	6,5	17	211	4	20	5,6
321	2,9	57	39	20	19	256	6	10	2
109	1,8	35	2	32	26	315	7	23	2,5
456	4	52	4	42	242	24	6	37	3,9
590	2,7	90	4	5	14	15	8	31	3
640	2	135	5	122	14	2	5	41	7,2
2,7	4,7	129	10	65	18	2	6	27	16
8	54	131	251	1	53	134	86	69	167
20	49	228	233	23	135	65	181	25	183
18	59	3	12	30	27	217	26	65	239
5	49	,4	3	5	40	245	17	88	9
3	39	14	25	12	60	72	61	27	155
307	162								

Ensayo celular PARP

- 5 Se trataron células C41 con un compuesto de la presente invención durante 20 minutos en una placa de 96 pocillos. Se activó entonces la PARP dañando el ADN con H₂O₂ durante 10 minutos. Las células se lavaron entonces con PBS enfriado en hielo una vez y se fijaron con metanol:acetona (7:3) pre-enfriados a -20 °C durante 10 minutos. Después de secarlo, las placas se rehidrataron con PBS y se bloqueó con leche en polvo desnatada al 5% en PBS-tween (0,05%) (solución de bloqueo) durante 20 minutos a temperatura ambiente. Las células se incubaron con anticuerpo anti-PAR 10H (1:50) en solución de bloqueo a 37 °C durante 60 minutos, luego se lavaron cinco veces con PBS Tween20, y después se incubaron con anticuerpo de cabra anti-ratón con fluoresceína 5(6)-isotiocianato acoplados (1:50) y 1 µg/ml de 4',6-diamino-2- fenilindol (DAPI) en solución de bloqueo a 37 °C durante 60 minutos. Después de lavarlas con PBS-Tween 20 5 veces, se llevó a cabo el análisis utilizando un Lector de fluorescencia de microplacas fmax (Molecular Devices, Sunnyvale, CA), fijado a una longitud de onda de excitación de 490 nm y una longitud de onda de emisión de 460 nm (DAPI). La actividad de la PARP (señal FITC) se normalizó con el número de células (DAPI).

El ensayo celular mide la formación de poli ADP-ribosa por la PARP en las células y demuestra que los compuestos de la presente invención penetran las membranas celulares e inhiben la PARP en las células intactas. Las CE₅₀ para los compuestos representativos de la presente invención se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2
Actividad celular
EC₅₀ (nM)

2,3	1,5	45	1	18	2,6	7	0,3	11,9	35
0,9	46	1	14	115	<0,3	>1000	0,5	12,1	4,8
11	>1000	1,3	1,2	0,6	17,5	463	0,2	3,7	4,5
0,3	1,2	,6	2,3	7	,5	1,9	,6	1,2	,5
1,4	,8	,6	1	1,7	,3	,9	,5	1,6	,4
,3	,3	,7	17	2,1	,7	2,7	,5	1,9	>300
,7	1,8	3,2	,4	2,3	,5	3,6	,5	5,7	7,6
,5	,8	3,2	,7	40	1,1	1,5	,6	1	,5
,5	,3	5,6	,3	4,1	3,4	1,8	,5	4	,5
,6	,6	2,4	,7	3,5	1,7	,9	,6	3,3	1,5
>300	>300	,7	6,2	>300	10,6	8,7	>300	1,5	3,1
,5	2,4	1,8	14	>300	>1000	14	>300	63	7,9

Actividad celular EC ₅₀ (nM)									
,8	5,6	4,5	15	16	259	112	52	8,2	8,9
>300	57	>300	>300	191	>300	61			

- Como inhibidores de la PARP, los compuestos de la presente invención tienen numerosas aplicaciones terapéuticas que están relacionadas con la daño de reperusión tras isquemia, enfermedades inflamatorias, enfermedades degenerativas, protección de los efectos adversos de los compuestos citotóxicos, y potenciación de la terapia citotóxica del cáncer. En particular, los compuestos de la presente invención potencian la radiación y la quimioterapia aumentando la muerte celular de las células cancerosas, limitando el crecimiento tumoral, disminuyen la metástasis y prolongan la supervivencia de animales con tumores. Los compuestos de Fórmula (I) pueden tratar la leucemia, el cáncer de colon, glioblastomas, linfomas, melanomas, carcinomas de mama, y carcinomas cervicales.
- 5 0117 Otras aplicaciones terapéuticas incluyen, pero sin limitarse a estas, la infección por retrovirus, artritis, gota, enfermedad inflamatoria del intestino grueso, inflamación del SNC, esclerosis múltiple, encefalitis alérgica, sepsis, choque séptico, choque hemorrágico, fibrosis pulmonar, uveítis, diabetes, enfermedad de Parkinson, infarto de miocardio, choque, otros daños neuronales, trasplante de órganos, reperusión del ojo, reperusión del riñón, reperusión del intestino, reperusión del músculo esquelético, toxicidad hepática por sobredosis de paracetamol, toxicidades cardíaca y renal por agentes antineoplásicos a base de doxorrubicina y platino, y daño de la piel secundario a mostazas sulfuradas (G. Chen y col. *Cancer Chemo. Pharmacol.* 22 (1988), 303; C. Thiernemann y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94 (1997), 679-683 D. Weltin y col. *Int. J. Immunopharmacol.* 17 (1995), 265- 271; H. Kröger y col. *Inflammation* 20 (1996), 203-215; W. Ehrlich y col. *Rheumatol. Int.* 15 (1995), 171-172; C. Szabo y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95 (1998), 3867-3872; S. Cuzzocrea y col. *Eur. J. Pharmacol.* 342 (1998), 67-76; V. Burkhart y col., *Nature Medicine* (1999), 5314-19).

Cuando se utilizan en los tratamientos anteriores u otros tratamientos, se puede emplear una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos de la presente invención como un zwitterion o como una sal farmacéuticamente aceptable. Por una "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la invención se quiere decir una cantidad suficiente del compuesto para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno que mejora con un inhibidor de la PARP con la relación beneficio/riesgo razonable que se aplica a cualquier tratamiento médico. Se entenderá, sin embargo, que el uso total diario de los compuestos y composiciones de la presente invención lo decidirá el médico que instaure el tratamiento dentro del ámbito del buen juicio médico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específica para un paciente en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se va a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, está dentro de la experiencia de la técnica empezar con dosis del compuesto a niveles más bajos que los que se necesitan para alcanzar el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se alcance el efecto deseado.

Por "sal farmacéuticamente aceptable" se quiere decir aquellas sales que son, dentro del ámbito del sano juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuestas innecesarias y similares y acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento final y purificación de los compuestos de la presente invención o de forma separada haciendo reaccionar la base libre de un compuesto de la presente invención con un ácido adecuado. Los ácidos representativos incluyen, pero sin limitarse a estos, acético, cítrico, aspártico, benzoico, benzensulfónico, butírico, fumárico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, láctico, maleico, metansulfónico, pamoico, pectínico, piválico, propiónico, succínico, tartárico, fosfórico, glutámico, y p-toluensulfónico. También, la base nitrogenada contiene grupos que se pueden cuaternizar con agentes tales como alquil haluros inferiores tales como cloruros, bromuros o yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; dialquil sulfatos como dimetil, dietil, dibutil y diamil sulfatos; haluros de cadena pesada tales como cloruros, bromuros o yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; arilalquil haluros como bromuros de benzilo y fenetilo y otros. Se obtienen de esta manera productos solubles o dispersables en agua o aceite.

Un compuesto de la presente invención se puede administrar como una composición farmacéutica que contenga un compuesto de la presente invención en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable se refiere a una carga sólida semisólida o líquida, un diluyente, material encapsulante o auxiliar de la formulación de cualquier tipo y que no sea tóxico. Las composiciones se pueden administrar por vía parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, por vía tópica (como polvos, ungüentos, gotas o parches transdérmicos), vía rectal o bucal. El término "parenteral" se utiliza en el presente documento para referirse a modos de administración que incluyen la inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

Las composiciones para inyección parenteral comprenden soluciones estériles acuosas o no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para reconstituir en soluciones inyectables o dispersiones estériles justo antes de su uso. Los ejemplos de vehículos acuosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos adecuados incluyen el agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol,

polietilenglicol, y similares), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como el aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables tales como el etil oleato. Se puede mantener la fluidez adecuada, por ejemplo, utilizando materiales de revestimiento tales como lecitina, manteniendo el tamaño necesario de las partículas en el caso de dispersiones y utilizando tensioactivos.

5 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, y agentes dispersantes. Se debe asegurar la prevención de la acción de los microorganismos incluyendo varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido sórbico fenol, y similares, También es deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro sódico y similares. Se puede conseguir la absorción prolongada de la forma farmacéutica por la inclusión de agentes de retrasan la absorción, tales como el monoestearato de aluminio y la gelatina.

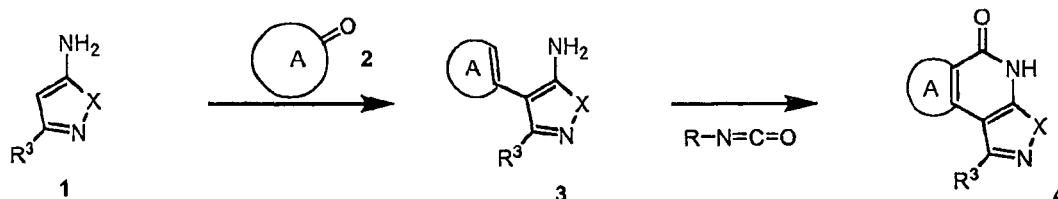
15 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también en forma de liposomas. Como se sabe en la técnica, los liposomas se derivan generalmente de fosfolípidos y otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono o multilaminares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede utilizar cualquier lípido no tóxico, aceptable fisiológicamente y que se pueda metabolizar capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizadores, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos. Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 *et seq.*

25 La dosis total diaria de las composiciones de la invención que se administra a un ser humano u otro mamífero huésped en dosis única o divididas puede ser una cantidad de, por ejemplo, de 0,0001 a 300 mg/kg de peso corporal diariamente y más habitualmente de 1 a 300 mg/kg de peso corporal. La dosis de 0,0001 a 300 mg/kg de peso corporal se puede dar dos veces al día.

30 Las abreviaturas que se han usado en las descripciones de los ejemplos que se indican a continuación son: DBU para 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; DMF para N,N-dimetilformamida; DMSO para dimetilsulfóxido; Et₂O para éter dietílico; EtOAc para acetato de etilo; EtOH para etanol; HPLC para cromatografía líquida de alto rendimiento; LDA para diisopropilamida de litio; MeOH para metanol; psi para libra por pulgada cuadrada; TFA para ácido trifluoroacético; THF para tetrahidrofurano, y TMS para trimetilsilano.

35 Los compuestos que tienen la fórmula I pueden prepararse mediante procesos químicos sintéticos, cuyos ejemplos se muestran a continuación en este documento. Está pensado que el orden de las etapas en los procesos puede variarse, que los reactivos, disolventes y condiciones de reacción pueden sustituirse por los que se han mencionado específicamente, y que los restos vulnerables pueden protegerse y desprotegerse, según sea necesario.

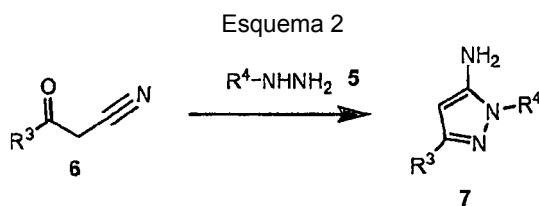
Esquema 1



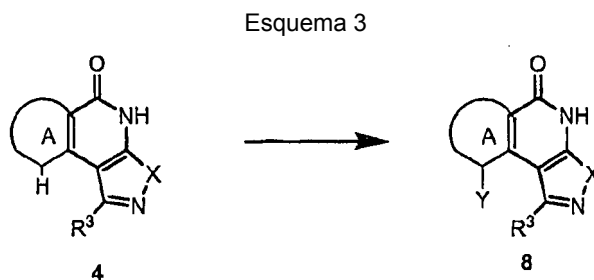
40 Los compuestos de fórmula (4) donde X y R³ son como se definen en la fórmula (1) y el anillo A es cicloalquilo o heterociclo, sin sustituir o sustituido como se define en la fórmula (1), pueden prepararse a partir de aminas de fórmula (1) como se muestra en el Esquema 1.

45 Las aminas de fórmula (1) pueden hacerse reaccionar con cetonas cíclicas sin sustituir o sustituidas de fórmula (2) en presencia de ácido, tal como, pero sin limitación, ácido acético, para proporcionar alquenos de fórmula (3). La reacción se realiza generalmente a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 70 °C.

50 Los compuestos de fórmula (3) cuando se tratan con isocianatos, tales como, pero sin limitación, isocianatos de etilo, en piridina o 4-metilpiridina, a reflujo, proporcionan compuestos de fórmula (4).



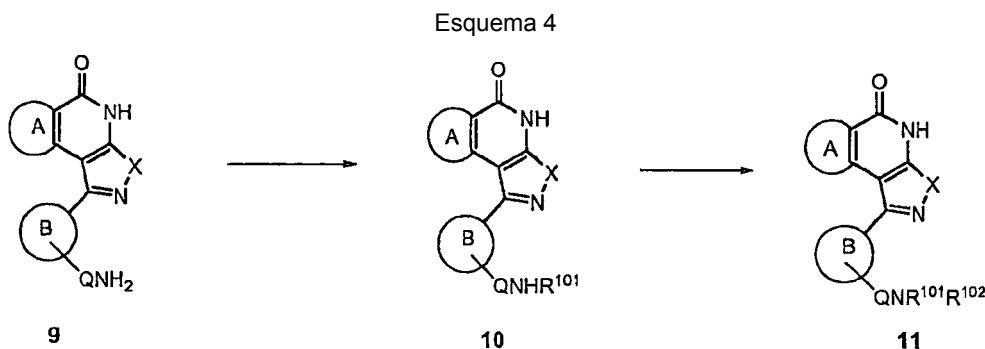
5 Los aminopirazoles (7), donde R^3 y R^4 son como se definen en la fórmula (I), pueden prepararse a partir de la reacción de hidrazinas de fórmula (5) con una α -cianocetona de fórmula (6), en un disolvente, tal como etanol y similares, a la temperatura de reflujo del disolvente empleado.



10 Los compuestos de fórmula (8), donde X y R^3 son como se definen en la fórmula (I), Y es NR^AR^B , alcoxi o haloalcoxi, y el anillo A es cicloalquilo o heterociclo, sin sustituir o sustituido como se define en la fórmula (I), y R^A y R^B son como se definen en la fórmula (I), pueden prepararse mediante (a) halogenación alílica, tal como cloración o bromación del anillo A, y (b) desplazamiento del haluro con un nucleófilo apropiado de fórmula Y-H.

15 La halogenación alílica de de compuestos de fórmula (4) puede realizarse por tratamiento de (4) con un agente de halogenación, tal como, pero sin limitación, bromosuccinimida o clorosuccinimida, en presencia de cantidad catalítica de iniciador radical, tal como, pero sin limitación, 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) o ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), a temperatura elevada (por ejemplo 40 °C-70 °C) o a temperatura ambiente.

20 El desplazamiento del haluro con un nucleófilo puede conseguirse en presencia de una base, tal como, pero sin limitación, trietilamina o diisopropiletilamina, a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 100 °C.



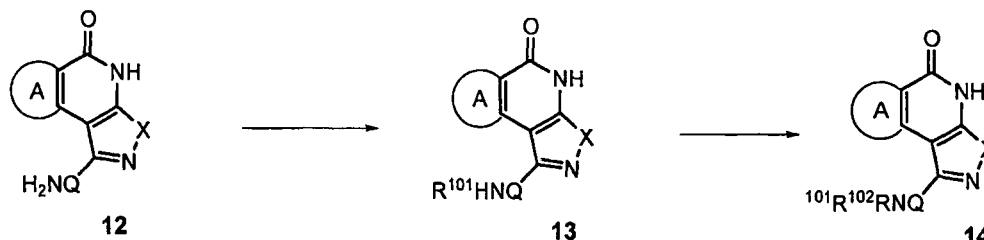
30 Los compuestos de fórmula (11), donde X es como se define en la fórmula (I), Q es alquilenilo, el anillo A es cicloalquilo o heterociclo, sin sustituir o sustituido como se define en la fórmula (I), el anillo B es arilo, heteroarilo, heterociclo o cicloalquilo, cada uno de los cuales está independientemente sin sustituir o sustituido como se describe en la fórmula (I), y R^{101} y R^{102} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo y heterociclo, pueden prepararse a partir de aminas primarias de fórmula (9) como se muestra en el Esquema 4.

35 Las aminas primarias de fórmula (9) pueden monoalquilarse mediante compuestos de fórmula $\text{R}^{101}\text{-Z}$, donde Z es haluros, triflatos o mesilatos, en presencia de una base, tal como, pero sin limitación, trietilamina o diisopropiletilamina, a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 100 °C. La segunda alquilación puede conseguirse con compuestos de fórmula $\text{R}^{102}\text{-Z}$ usando condiciones de reacción similares para proporcionar los compuestos de fórmula (11). La alquilación puede realizarse secuencialmente o en una etapa.

40

Como alternativa, los compuestos de fórmula (10) pueden obtenerse a partir de aminas primarias de fórmula (9) a través de condiciones de aminación reductora donde (9) se tratan con cetonas o aldehídos, en presencia de un ácido, tal como, pero sin limitación, ácido acético, y un agente reductor, tal como, pero sin limitación, cianoborohidruro sódico. Los compuestos de fórmula (11), donde R^A y R^B son independientemente alquilo, cicloalquilo o heterociclo, pueden prepararse a partir de (10) usando condiciones de reacción similares.

Esquema 5



Los compuestos de fórmula (14), donde X es como se define en la fórmula (I), Q es alquilenilo, el anillo A es cicloalquilo o heterociclo, sin sustituir o sustituido como se define en la fórmula (I), y R^{101} y R^{102} son independientemente alquilo, cicloalquilo o heterociclo, pueden prepararse a partir de aminas primarias de fórmula (12) como se muestra en el Esquema 5, usando las condiciones de reacción que se han descrito en el Esquema 4.

Los siguientes Ejemplos pretenden ser ilustrativos, y no limitantes, del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas. Los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante una diversidad de rutas sintéticas.

Ejemplo 1

1,3-dimetil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

El compuesto del título se preparó como se describe en Winters, G; Sala, A; De Paoli, A.; Ferri, V. *Synthesis* 1984, 1052-1054.

Ejemplo 2

9-ciclobutilamino-1,3-dimetil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

Ejemplo 2A

9-bromo-1,3-dimetil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

Una solución del Ejemplo 1 (966 mg, 4,45 mmol) en una mezcla de cloroformo (30 ml) y N,N'-dimetilformamida (2 ml) se trató con N-bromosuccinimida (791 mg, 4,45 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) catalítico (5 mg) a 65 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió, se concentró, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se lavó con agua, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50% en hexanos para proporcionar 1,14 g (87%) del compuesto del título. MS (DCI/ NH_3) m/z 297 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 2B

9-ciclobutilamino-1,3-dimetil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

Etapas A

A una solución del Ejemplo 2A (40 mg, 0,14 mmol) en 1:1 de tetrahidrofurano/N,N'-dimetilformamida (4 ml) se le añadieron ciclobutilamina (20 mg, 0,28 mmol) y diisopropiletamina (49 μ l, 0,28 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió, se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 70% en hexanos para dar el compuesto del título.

Etapas B

La purificación de la base libre de la Etapa A por HPLC (Zorbax, C-18, columna 250 x 2,54, Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua; B: ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo; gradiente al 0-100%) proporcionó 12 mg (30%) del compuesto del título en forma de una sal trifluoroacetato. ¹H RMN (CD_3OD) δ 1,85-1,97 (m, 3H), 1,98-2,12 (m, 2H), 2,18-2,39 (m, 4H), 2,40-2,53 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,76-2,90 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,04-4,19 (m, 1H), 4,79 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 13,70 (s a, 1H).

Ejemplo 3

1,3-dimetil-9-morfolin-4-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la Etapa A del Ejemplo 2B, sustituyendo ciclobutilamina por morfolina (rendimiento del 21%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,60 (s, 1H), 1,65-1,79 (m, 2H), 1,84-1,96 (m, 1H), 2,04-2,16 (m, 1H), 2,50-2,57 (m, 2H), 2,57-2,64 (m, 6H), 3,54-3,62 (m, 2H), 3,62-3,71 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,08 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 13,70 (s a, 1H).

10 Ejemplo 4

1,3-dimetil-9-piperidin-1-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la Etapa A del Ejemplo 2B, sustituyendo ciclobutilamina por piperidina (rendimiento del 72%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,26-1,39 (m, 4H), 1,42-1,50 (m, 2H), 1,54-1,65 (m, 2H), 1,71-1,82 (m, 1H), 1,95-2,04 (m, 1H), 2,32-2,39 (m, 2H), 2,39-2,44 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 3,22-3,28 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,99-4,07 (m, 1H), 13,76 (s a, 1H).

Ejemplo 5

- 20 1,3-dimetil-9-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la Etapa A del Ejemplo 2B, sustituyendo ciclobutilamina por 1-metilpiperazina (rendimiento del 37%). ¹H RMN (C₅D₅N) δ 1,52-1,66 (m, 2H), 1,74-1,83 (m, 1H), 1,96-2,05 (m, 1H), 2,27-2,36 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,76-2,79 (m, 1H), 3,01-3,12 (m, 3H), 3,13-3,24 (m, 2H), 3,29-3,36 (m, 1H), 3,60-3,68 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 4,22 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 14,18 (s a, 1H).

Ejemplo 6

- 30 1-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

- 35 Una mezcla de 8,5 g de piridina y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado se calentó a 230 °C, se añadió al Ejemplo 1 (217 mg, 1,0 mmol) y la mezcla se calentó a 230 °C durante 2 horas. Después de un periodo de refrigeración, se añadió agua y la suspensión se neutralizó con hidróxido sódico al 10%. Se añadió diclorometano (50 ml), la mezcla se filtró y el sólido se recogió, se lavó con diclorometano y agua y se secó. La purificación por HPLC (Zorbax, C-18, columna 250 x 2,54, Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua; B: ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo; gradiente al 0-100%) proporcionó 173 mg (73%) del compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,63-1,73 (m, 4H), 2,29-2,34 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,75-2,80 (m, 2H), 11,28 (s a, 1H).

40

Ejemplo 7

1-metil-3-fenil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

45 Ejemplo 7A

4-ciclohex-1-enil-5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-ilamina

- 50 Una solución de 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol (8,66 g, 50 mmol) en ácido acético (70 ml) se trató con ciclohexanona (10,6 ml, 100 mmol) a temperatura ambiente durante 40 horas. Los volátiles se retiraron y el residuo se diluyó con agua y se añadió hidróxido sódico al 10% hasta el pH = 12. La mezcla se agitó con 10 ml de hexano durante 30 minutos y el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y hexano y se secó para dar 9,43 g (74%) del compuesto del título. MS (DCI): m/z 254 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 7B

1-metil-3-fenil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

- 60 A una solución del Ejemplo 7A (1,26 g, 5 mmol) en piridina (10 ml) se le añadió isocianato de etilo (1,18 ml, 15 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 7 horas, se enfrió, se concentró y el residuo se trituró con metanol. El sólido se recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó para dar 493 mg (35%) del compuesto del título. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,72-1,83 (m, 4H), 2,49-2,55 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 3,05 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,43-7,53 (m, 2H), 8,19 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 11,27 (s a, 1H).

65

Ejemplo 8

3-(2-dimetilaminoetil)-1-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

5 **Ejemplo 8A**

4-ciclohex-1-enil-2-(2-dimetilaminoetil)-5-metil-2H-pirazol-3-ilamina

10 Una solución de 2-(2-dimetilaminoetil)-5-metil-2H-pirazol-3-ilamina (0,998 g, 5,93 mmol) en ácido acético (10 ml) se trató con ciclohexanona (1,23 ml, 11,86 mmol) a temperatura ambiente durante dos días. Los volátiles se retiraron y el residuo se repartió entre hidróxido sódico diluido y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando metanol al 10% en diclorometano para dar un sólido (1,10 g, 75%). MS (DCI): m/z 249 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 8B**

3-(2-dimetilaminoetil)-1-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

20 A una solución del Ejemplo 8A (1,05 g, 4,22 mmol) en piridina (10 ml) se le añadió isocianato de etilo (1,0 ml, 12,68 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió, se agitó con 15 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente durante 5 minutos y el sólido se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó para dar 793 mg del compuesto del título. Las aguas madre se concentraron y el residuo se recristalizó en acetato de etilo para dar 300 mg más del compuesto del título (rendimiento total del 94%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,64-1,75 (m, 4H), 2,16 (s, 6H), 2,34-2,39 (m, 5H), 2,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,83-2,87 (m, 2H), 4,18 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

Ejemplo 9

3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 8, sustituyendo 2-(2-dimetilaminoetil)-5-metil-2H-pirazol-3-ilamina por 1-metil-1H-pirazol-5-ilamina. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,67-1,77 (m, 4H), 2,38 (d a, J = 1,8 Hz, 2H), 2,72 (d a, J = 1,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 7,68 (s, 1H), 11,90 (s a, 1H).

35 **Ejemplo 10**

1-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-isoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

Ejemplo 10A

40 4-Ciclohex-1-enil-3-metil-isoxazol-5-ilamina

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 7A, sustituyendo 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol por 5-amino-3-metilisoxazol (rendimiento del 72%). MS (DCI/NH₃) m/z 179 (M+H)⁺.

Ejemplo 10B

1-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-isoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5-ona

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7B, sustituyendo el Ejemplo 7A por el Ejemplo 10A (rendimiento del 67%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,69-1,79 (m, 4H), 2,46 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,95 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 12,16 (s a, 1H).

Ejemplo 11

55 1-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-isoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

Ejemplo 11A

60 4-ciclohex-1-enil-3-fenilisoxazol-5-ilamina

65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7A, sustituyendo 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol por 5-amino-3-fenilisoxazol (rendimiento del 50%). MS (DCI/NH₃) m/z 241 (M+H)⁺.

Ejemplo 11B

1-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-isoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5-ona

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7B, sustituyendo el Ejemplo 7A por el Ejemplo 11A (rendimiento del 3%). ¹H RMN (C₅D₅N) δ 1,43-1,52 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 2H), 2,55 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 7,50-7,57 (m, 3H), 7,80-7,87 (m, 2H), 14,15 (s a, 1H).

Ejemplo 12

- 10 3-metil-1-fenil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

Ejemplo 12A

- 15 4-ciclohex-1-enil-2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7A, sustituyendo 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol por 5-amino-1-metil-3-fenilpirazol (rendimiento del 36%). MS (DCI/NH₃) m/z 254 (M+H)⁺.

- 20 **Ejemplo 12B**

3-metil-1-fenil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7B, sustituyendo el Ejemplo 7A por el Ejemplo 12A (rendimiento del 66%). ¹H RMN (C₅D₅N) δ 1,44-1,56 (m, 2H), 1,66-1,76 (m, 2H), 2,68 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 7,43-7,49 (m, 1H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,56-7,58 (m, 1H), 7,89 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 14,15 (s a, 1H).

- 30 **Ejemplo 13**

3-bencil-1-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

Ejemplo 13A

- 35 2-bencil-4-ciclohex-1-enil-5-metil-2H-pirazol-3-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7A, sustituyendo 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol por 2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-ilamina (rendimiento del 45%). MS (DCI/NH₃) m/z 268 (M+H)⁺.

- 40 **Ejemplo 13B**

3-bencil-1-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

- 45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7B, sustituyendo el Ejemplo 7A por el Ejemplo 13A (rendimiento del 55%). ¹H RMN (C₅D₅N) δ 1,64-1,78 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,80-2,91 (m, 4H), 5,67 (s, 2H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,44-7,49 (m, 2H), 14,15 (s a, 1H).

- 50 **Ejemplo 14**

3-fenil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

Ejemplo 14A

- 55 4-ciclohex-1-enil-2-fenil-2H-pirazol-3-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 7A, sustituyendo 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol por 5-amino-1-fenilpirazol (rendimiento del 18%). MS (DCI/NH₃) m/z 240 (M+H)⁺.

- 60 **Ejemplo 14B**

3-fenil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

- 65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7B, sustituyendo el Ejemplo 7A por el Ejemplo 14A (rendimiento del 23%). ¹H RMN (C₅D₅N) δ 1,66-1,80 (m, 4H), 2,79 (t,

J = 6,1 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,41-7,50 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,54 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 2H), 14,15 (s a, 1H).

Ejemplo 15

5 3-metil-1-tiofen-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

Ejemplo 15A

10 4-ciclohex-1-enil-2-metil-5-tiofen-2-il-2H-pirazol-3-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7A, sustituyendo 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol por 5-amino-1-metil-3-(2-tienil)pirazol (rendimiento del 30%). MS (DCI/NH₃) m/z 260 (M+H)⁺.

Ejemplo 15B

3-metil-1-tiofen-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7B, sustituyendo el Ejemplo 7A por el Ejemplo 15A (rendimiento del 73%). ¹H RMN (C₅D₅N) -1,54-1,60 (m, 2H), 1,69-1,77 (m, 2H), 2,87 (t, J = 6,4 Hz, 4H), 4,02 (s, 3H), 7,24 (dd, J = 5,2, 3,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 3,4, 0,9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 14,15 (s a, 1H).

Ejemplo 16

1-isopropil-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

Ejemplo 16A

30 4-ciclohex-1-enil-5-isopropil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7A, sustituyendo 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol por 3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina (rendimiento del 13%). MS (DCI/NH₃) m/z 220 (M+H)⁺.

Ejemplo 16B

1-isopropil-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7B, sustituyendo el Ejemplo 7A por el Ejemplo 16A (rendimiento del 44%). ¹H RMN (C₅D₅N) δ 1,51 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,68-1,81 (m, 4H), 2,87 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 3,32-3,47 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 13,45 (a, s 1H).

Ejemplo 17

1-ciclopropil-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

Ejemplo 17A

50 4-ciclohex-1-enil-5-ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7A, sustituyendo 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol por 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina (rendimiento del 50%). MS (DCI/NH₃) m/z 218 (M+H)⁺.

Ejemplo 17B

1-ciclopropil-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7B, sustituyendo el Ejemplo 7A por el Ejemplo 17A (rendimiento del 83%). ¹H RMN (C₅D₅N) δ 0,92-1,01 (m, 2H), 1,17-1,28 (m, 2H), 1,69-1,82 (m, 4H), 2,16-2,27 (m, 1H), 2,86 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 13,46 (s a, 1H).

65

Ejemplo 19

1-ciclopropil-3-metil-4,6,8,9-tetrahidro-3H-7-oxa-2,3,4-triaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona (comparativo)

5 **Ejemplo 19A**

5-ciclopropil-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7A, sustituyendo 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol por 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina y sustituyendo ciclohexanona por tetrahidro-4H-piran-4-ona (rendimiento del 67%). MS (DCI/NH₃) m/z 220 (M+H)⁺.

Ejemplo 19B

15 1-ciclopropil-3-metil-4,6,8,9-tetrahidro-3H-7-oxa-2,3,4-triaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7B, sustituyendo el Ejemplo 7A por el Ejemplo 19A (rendimiento del 20%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,77-0,83 (m, 2H), 0,83-0,90 (m, 2H), 2,04-2,18 (m, 1H), 2,96-3,11 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,87 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 11,99 (s a, 1H)

Ejemplo 20

25 1-(3-clorofenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

Ejemplo 20A

5-(3-clorofenil)-4-ciclohex-1-enil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7A, sustituyendo 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol por 5-(3-clorofenil)-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina (rendimiento del 14%). MS (DCI/NH₃) m/z 288 (M+H)⁺.

Ejemplo 20B

35 1-(3-clorofenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7B, sustituyendo el Ejemplo 7A por el Ejemplo 20A (rendimiento del 3%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,52-1,62 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 2H), 2,37-2,48 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 7,47-7,51 (m, 3H), 7,53-7,58 (m, 1H), 12,04 (s a, 1H).

Ejemplo 21

45 3-metil-1-tiofen-2-il-4,6,7,8-tetrahidro-3H-2,3,4-triaza-as-indacen-5-ona (invención)

Ejemplo 21A

4-ciclopent-1-enil-2-metil-5-tiofen-2-il-2H-pirazol-3-ilamina

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7A, sustituyendo 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol por 5-amino-1-metil-3-(2-tienil)pirazol y sustituyendo ciclohexanona por ciclopentanona (rendimiento del 20%). MS (DCI/NH₃) m/z 246 (M+H)⁺.

Ejemplo 21B

55 3-metil-1-tiofen-2-il-4,6,7,8-tetrahidro-3H-2,3,4-triaza-as-indacen-5-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7B, sustituyendo el Ejemplo 7A por el Ejemplo 21A (rendimiento del 70%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,07 (dt, J = 15,0, 7,5 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 7,15 (dd, J = 4,6, 4,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 11,94 (s a, 1H).

Ejemplo 22

65 1-ciclopropil-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-3H-2,3,4-triaza-as-indacen-5-ona (invención)

Ejemplo 22A

4-ciclopent-1-enil-5-ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7A, sustituyendo 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol por 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina y sustituyendo ciclohexanona por ciclopentanona (rendimiento del 30%). MS (DCI/NH₃) m/z 204 (M+H)⁺.

Ejemplo 22B

- 10 1-ciclopropil-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-3H-2,3,4-triaza-as-indacen-5-ona
- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7B, sustituyendo el Ejemplo 7A por el Ejemplo 22A (rendimiento del 60%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,74-0,83 (m, 2H), 0,88 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 2H), 1,97-2,12 (m, 3H), 2,65 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 11,78 (s a, 1H).
- 15

Ejemplo 23

- 20 1-ciclopropil-3-metil-4,6,7,8,9,10-hexahidro-3H-2,3,4-triazaciclohepta[e]inden-5-ona (invención)

Ejemplo 23A

- 25 4-Ciclohept-1-enil-5-ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina
- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7A, sustituyendo 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol por 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina y sustituyendo ciclohexanona por cicloheptanona (rendimiento del 6%). MS (DCI/NH₃) m/z 232 (M+H)⁺.

Ejemplo 23B

- 30 1-ciclopropil-3-metil-4,6,7,8,9,10-hexahidro-3H-2,3,4-triazaciclohepta[e]inden-5-ona
- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7B, sustituyendo el Ejemplo 7A por el Ejemplo 23A (rendimiento del 30%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,76-0,80 (m, 2H), 0,82-0,89 (m, 2H), 1,41-1,48 (m, 2H), 1,59-1,66 (m, 2H), 1,83 (ddd, J = 11,2, 6,0, 5,7 Hz, 2H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,74-2,83 (m, 2H), 3,14-3,22 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 11,70 (s a, 1H).
- 35

Ejemplo 24

- 40 3-(3-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il)-pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (invención)

Ejemplo 24A

- 45 Éster metílico del ácido N-carbobenciloxipirrolidin-3-carboxílico
- A una solución de ácido N-carbobenciloxipirrolidin-3-carboxílico (10,15 g, 40,72 mmol) y yodometano (5,08 ml, 81,44 mmol) en N,N'-dimetilformamida (80 ml) se le añadió hidrogenocarbonato potásico en polvo (8,15 g, 81,44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y salmuera y la fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 5-50% en hexano para dar el compuesto del título (10,59 g, 99%). MS (DCI): m/z 264 (M+H)⁺.
- 50

Ejemplo 24B

- 55 3-(2-cianoacetil)-pirrolidin-1-carboxilato de bencilo
- A una solución de acetonitrilo (708 μl, 13,5 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió n-butil litio (solución 1,6 M en hexano, 7,75 ml, 12,4 mmol) a -78 °C. La solución se agitó a -78 °C durante 10 minutos y se añadió una solución del Ejemplo 24A (3,0 g, 11,34 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y se calentó hasta -20 °C durante 3 horas. Se añadió agua y la mezcla se acidificó a pH 3 con ácido clorhídrico 2 N. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y salmuera y la fase orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30-80% en hexano para dar el compuesto del título (1,91 g, 61%). MS (DCI): m/z 273 (M+1)⁺.
- 60
- 65

Ejemplo 24C

3-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-pirrolidin-1-carboxilato de bencilo

- 5 Una solución del Ejemplo 24B (1,9 g, 7 mmol) y metilhidrazina (367 μ l, 7 mmol) en etanol (15 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando metanol al 0-15% en diclorometano para dar el compuesto del título (1,78 g, 85%). MS (DCI): m/z 301 (M+1)⁺.

10 **Ejemplo 24D**

3-(5-amino-4-ciclohex-1-enil-1-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo

- 15 Una solución del Ejemplo 24C (1,78 g, 5,92 mmol) y ciclohexanona (1,23 ml, 11,85 mmol) en ácido acético (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche y a 55 °C durante 1 día. El ácido acético se retiró y el residuo se repartió entre una solución de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 70-90% en hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,19 g, 53%). MS (DCI): m/z 381 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo 24E**

3-(3-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il)-pirrolidin-1-carboxilato de bencilo

- 25 A una solución en agitación del Ejemplo 24D (0,967 g, 2,54 mmol) en piridina (10 ml) se le añadió isocianato de etilo (0,6 ml, 7,62 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 24 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró y el residuo se recristalizó en metanol. El sólido de color blanco se recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó para dar el compuesto del título (794 mg, 77%). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,66-1,77 (m, 4H), 2,01-2,17 (m, 1H), 2,18-2,27 (m, 1H), 2,37-2,43 (m, 2H), 2,86-2,92 (m, 2H), 3,33-3,46 (m, 1H), 3,49-3,64 (m, 2H), 3,68-3,76 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,77-3,85 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,34-7,39 (m, 5H).

30 **Ejemplo 25**

3-metil-1-pirrolidin-3-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

- 35 Una solución del Ejemplo 24E (766 mg, 1,88 mmol) en una mezcla de diclorometano (30 ml) y metanol (30 ml) se trató con paladio al 10% sobre carbono (150 mg) en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas. El material sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (564 mg, 100%). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,67-1,79 (m, 4H), 2,01-2,11 (m, 1H), 2,22-2,32 (m, 1H), 2,38-2,43 (m, 2H), 2,85-2,91 (m, 2H), 3,16-3,26 (m, 2H), 3,30 (dd, J = 11,0, 8,0 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 11,2, 7,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,81-3,88 (m, 1H).

40 **Ejemplo 26**

45 3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

- A una solución del Ejemplo 25 (86 mg, 0,316 mmol) en metanol (6 ml) se le añadió formaldehído (37% en peso en agua, 118 μ l, 1,58 mmol) a temperatura ambiente y la solución se agitó durante 1 hora. Se añadió cianoborohidruro sódico (99 mg, 1,58 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche y se concentró. El residuo se purificó por HPLC (Zorbax, C-18, columna 250 x 2,54, Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua; B: ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo; gradiente al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato (110 mg, 79%). ¹H RMN (CD₃OD): δ 1,77-1,87 (m, 4H), 2,24-2,37 (m, 1H), 2,49 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,66 (dd, J = 13,6, 6,0 Hz, 0,5H), 2,90-2,96 (m, 2,5H), 3,02 (s, 1H), 3,08 (s, 1H), 3,24-3,31 (m, 1H), 3,44 (dd, J = 1,4, 7,8 Hz, 0,5H), 3,62 (dd, J = 1,3, 7,6 Hz, 0,5H), 3,72-3,83 (m, 0,5H), 3,84 (s, 3H), 3,84 (m, 0,5H), 3,97-4,03 (m, 0,5H), 4,04-4,14 (m, 1H), 4,19-4,26 (m, 0,5H).

55 **Ejemplo 27**

60 1-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

- La sal trifluoroacetato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 26, sustituyendo formaldehído por acetona (rendimiento del 77%). ¹H RMN (CD₃OD): δ 1,39-1,46 (m, 6H), 1,77-1,88 (m, 4H), 2,23-2,32 (m, 1H), 2,44-2,53 (m, 2,5H), 2,54-2,62 (m, 0,5H), 2,87-3,00 (m, 2H), 3,33-3,42 (m, 1H), 3,51-3,56 (m, 0,5H), 3,58-3,66 (m, 1H), 3,66-3,72 (m, 1H), 3,74-3,79 (m, 0,5H), 3,84 (s, 3H), 3,92 (dd, J = 11,6, 7,3 Hz, 0,5H), 3,97 (dd, J = 11,4, 5,0 Hz, 0,5H), 4,03-4,11 (m, 0,5H), 4,14-4,21 (m, 0,5H).

Ejemplo 28

3-metil-1-(1-propilpirrolidin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

5 La sal trifluoroacetato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 26, sustituyendo formaldehído por propionaldehído (rendimiento del 67%). ¹H RMN (CD₃OD): δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,75-1,89 (m, 6H), 2,21-2,35 (m, 1H), 2,43-2,54 (m, 2,5H), 2,58-2,66 (m, 0,5H), 2,89-2,99 (m, 2H), 3,19-3,26 (m, 1H), 3,29-3,35 (m, 1H), 3,48 (dd, J = 11,5, 8,1 Hz, 0,5H), 3,64 (dd, J = 11,0, 7,4 Hz, 0,5H), 3,71-3,82 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,98 (dd, J = 11,4, 7,67 Hz, 0,5H), 4,04-4,11 (m, 1H), 4,17-4,23 (m, 0,5H).

10

Ejemplo 29

1-(1-ciclopropilmetilpirrolidin-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

15 La sal trifluoroacetato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 26, sustituyendo formaldehído por ciclopropanocarboxialdehído (rendimiento del 66%). ¹H RMN (CD₃OD): δ 0,45-0,50 (m, 2H), 0,74-0,79 (m, 2H), 1,14-1,23 (m, 1H), 1,77-1,88 (m, 4H), 2,23-2,35 (m, 1H), 2,47-2,54 (m, 2,5H), 2,59-2,67 (m, 0,5H), 2,88-3,00 (m, 2H), 3,18 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 3,26 (dd, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 3,29-3,40 (m, 1H), 3,56 (dd, J = 11,6, 8,2 Hz, 0,5H), 3,69 (dd, J = 11,6, 7,6 Hz, 0,5H), 3,76-3,84 (m, 1H), 3,84 (s, 1,5H), 3,85 (s, 1,5H), 3,97-4,04 (m, 0,5H), 4,08-4,16 (m, 1H), 4,18-4,24 (m, 0,5H).

20

Ejemplo 30

1-(1-ciclobutilpirrolidin-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

25

La sal trifluoroacetato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 26, sustituyendo formaldehído por ciclobutanona (rendimiento del 69%). ¹H RMN (CD₃OD): δ 1,77-1,88 (m, 4H), 1,89-2,00 (m, 2H), 2,21-2,33 (m, 3H), 2,34-2,43 (m, 2H), 2,49 (t, J = 5,8 Hz, 2,5H), 2,54-2,63 (m, 0,5H), 2,87-3,00 (m, 2H), 3,19-3,27 (m, 1H), 3,42 (dd, J = 11,6, 8,2 Hz, 0,5H), 3,53 (dd, J = 11,6, 7,6 Hz, 0,5H), 3,62-3,74 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,88-3,93 (m, 1H), 3,95-4,01 (m, 0,5H), 4,02-4,06 (m, 0,5H), 4,07-4,13 (m, 0,5H), 4,16-4,22 (m, 0,5H).

30

Ejemplo 31

(S)-3-metil-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

35

La sal trifluoroacetato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 24B-E y el Ejemplo 25, sustituyendo el Ejemplo 24A por N-carbobenciloxi-L-prolina metil éster. ¹H RMN (CD₃OD): δ 1,78-1,91 (m, 4H), 2,13-2,20 (m, 1H), 2,22-2,31 (m, 2H), 2,47-2,57 (m, 3H), 2,87-2,99 (m, 2H), 3,39-3,48 (m, 1H), 3,51-3,61 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,98-5,41 (m, 1H).

40

Ejemplo 32

(S)-3-Metil-1-(1-metilpirrolidin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

45

Una solución del Ejemplo 31 (100 mg, 0,37 mmol), trietilamina (52 µl, 0,37 mmol) y formaldehído (37% en agua, 31 µl, 1,11 mmol) en 1:1 de metanol/N,N'-dimetilformamida (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron cianoborohidruro sódico (70 mg, 1,11 mmol) y cloruro de cinc (50 mg, 0,37 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 18 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC (Zorbax C-8, ácido trifluoroacético al 0,1%/acetonitrilo/agua) para proporcionar la sal trifluoroacetato del compuesto del título. El tratamiento de una solución en metanol de la sal trifluoroacetato con una solución de ácido clorhídrico en éter dio el compuesto del título en forma de la sal clorhidrato (13 mg, 12%). ¹H RMN (CD₃OD): δ 1,79-1,91 (m, 4H), 2,10-2,24 (m, 2H), 2,26-2,36 (m, 1H), 2,49-2,55 (m, 2H), 2,69-2,78 (m, 1H), 2,80-2,88 (m, 1H), 2,93-3,01 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 3,32-3,39 (m, 1H), 3,81-3,87 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,97 (t, J = 8,4 Hz, 1H).

50

55

Ejemplo 33

(S)-3-metil-1-(1-propil-pirrolidin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

60

El compuesto del título en forma de la sal clorhidrato se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 32, sustituyendo formaldehído por propionaldehído (rendimiento del 10%). ¹H RMN (CD₃OD): δ 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,64-1,77 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 4H), 2,06-2,14 (m, 1H), 2,15-2,23 (m, 1H), 2,23-2,32 (m, 1H), 2,48-2,56 (m, 2H), 2,66-2,74 (m, 1H), 2,79-2,87 (m, 1H), 2,91-3,00 (m, 1H), 3,07-3,16 (m, 1H), 3,22-3,29 (m, 2H), 3,85-3,90 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 5,01 (t, J = 8,4 Hz, 1H).

65

Ejemplo 34

(S)-1-(1-isopropilpirrolidin-2-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

- 5 La sal clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 32, sustituyendo formaldehído por acetona (rendimiento del 42%). ¹H RMN (CD₃OD): δ 1,33 (dd, J = 6,7, 3,0 Hz, 6H), 1,79-1,92 (m, 4H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,15-2,28 (m, 2H), 2,52 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,63-2,72 (m, 1H), 2,81-2,91 (m, 1H), 2,92-3,01 (m, 1H), 3,35-3,43 (m, 1H), 3,69-3,77 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 5,10 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

10 **Ejemplo 35 (A-936655,3)**

(S)-1-(1-ciclopropilmetilpirrolidin-2-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

- 15 La sal clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 32, sustituyendo formaldehído por ciclopropano carboxaldehído (rendimiento del 36%). ¹H RMN (CD₃OD): δ 0,35-0,42 (m, 2H), 0,65-0,71 (m, 2H), 1,06-1,13 (m, 1H), 1,78-1,92 (m, 4H), 2,05-2,13 (m, 1H), 2,18-2,25 (m, 1H), 2,27-2,33 (m, 1H), 2,48-2,55 (m, 2H), 2,67-2,76 (m, 1H), 2,79-2,88 (m, 1H), 2,91-3,00 (m, 1H), 3,08-3,19 (m, 2H), 3,36-3,42 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,96-4,01 (m, 1H), 5,02 (t, J = 8,5 Hz, 1H).

20 **Ejemplo 36**

(S)-1-(1-ciclobutilpirrolidin-2-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

- 25 La sal clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 32, sustituyendo formaldehído por ciclobutanona (rendimiento del 27%). ¹H RMN (CD₃OD): δ 1,71-1,83 (m, 4H), 1,85-1,93 (m, 3H), 1,94-2,02 (m, 1H), 2,17-2,26 (m, 3H), 2,26-2,31 (m, 1H), 2,32-2,39 (m, 1H), 2,49-2,56 (m, 2H), 2,62-2,71 (m, 1H), 2,83-2,91 (m, 1H), 2,91-3,00 (m, 1H), 3,23-3,29 (m, 1H), 3,73-3,80 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,94-4,00 (m, 1H), 4,93 (t, J = 7,6 Hz, 1H).

30 **Ejemplo 37**

(S)-1-(1-isobutilpirrolidin-2-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

- 35 La sal clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 32, sustituyendo formaldehído por isobutiraldehído (rendimiento del 29%). ¹H RMN (CD₃OD): δ 1,09 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,80-1,90 (m, 4H), 2,07-2,12 (m, 1H), 2,14-2,19 (m, 1H), 2,23-2,30 (m, 1H), 2,51 (s, 2H), 2,66-2,74 (m, 1H), 2,79-2,88 (m, 1H), 2,91-3,00 (m, 1H), 3,07 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,11-3,16 (m, 1H), 3,32-3,36 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,93-3,97 (m, 1H), 5,00-5,06 (m, 1H).

40 **Ejemplo 38**

3-metil-1-metilaminometil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

Ejemplo 38A

45 Éster bencílico del ácido metil-(3-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-ilmetil)carbámico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 24B-E, sustituyendo el Ejemplo 24A por (benciloxicarbonilmetilamino)acetato de metilo. MS (DCI/NH₃) m/z 381 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 38B

3-metil-1-metilaminometil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

- 55 Una solución del Ejemplo 38A (160 mg) en ácido trifluoroacético (10 ml) se calentó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetonitrilo y se concentró. El residuo se purificó por HPLC (Zorbax C-8, ácido trifluoroacético al 0,1%/acetonitrilo/agua) y la sal trifluoroacetato se disolvió en metanol y se trató con una solución de ácido clorhídrico en éter para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal clorhidrato (82 mg, 79%). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,67-1,79 (m, 4H), 2,38-2,45 (m, 2H), 2,66 (t, J = 4,3 Hz, 3H), 2,84-2,95 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,40-4,44 (m, 2H), 9,06 (s a, 1H), 12,17 (s a, 1H).

60

Ejemplo 39

[4-(3-metil-5-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il)bencil]carbamato de bencilo (invención)

65

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 24B-E, sustituyendo el Ejemplo 24A por 4-(benciloxicarbonilaminometil) benzoato de bencilo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,48-1,59 (m, 2H), 1,62-1,74 (m, 2H), 2,36-2,49 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 4,28 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 5,07 (s, 2H), 7,28-7,34 (m, 3H), 7,35-7,41 (m, 3H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,86 (t, J = 6,0 Hz, 1H).

5

Ejemplo 40

1-(4-aminometilfenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

10 Una solución del Ejemplo 39 (90 mg, 0,2 mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml) se agitó a 50 °C durante 4 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC (Zorbax, C-18, columna 250 x 2,54, Fase móvil A ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, B ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo, gradiente al 0-100%) para proporcionar 70 mg del compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. ¹H RMN (CD₃OD) δ 1,53-1,63 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 2,42-2,54 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 7,52-7,65 (m, 4H).

15

Ejemplo 41

1-(4-dimetilaminometilfenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

20

La sal trifluoroacetato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 26, sustituyendo el Ejemplo 25 por el Ejemplo 40. ¹H RMN (CD₃OD) δ 1,58-1,65 (m, 2H), 1,73-1,81 (m, 2H), 2,49 (c, J = 6,4 Hz, 4H), 2,91 (s, 6H), 3,93 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 7,58-7,68 (m, 4H).

25

Ejemplo 42

1-[4-(isopropilamino-metil)-fenil]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

30 La sal trifluoroacetato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 26, sustituyendo el Ejemplo 25 por el Ejemplo 40, y sustituyendo formaldehído por acetona. ¹H RMN (CD₃OD) δ 1,43 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,52-1,65 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 2H), 2,41-2,54 (m, 4H), 3,44-3,55 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,29 (s, 2H), 7,56-7,67 (m, 4H).

35

Ejemplo 43

1-(4-ciclohexilaminometilfenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

40 La sal trifluoroacetato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 26, sustituyendo el Ejemplo 25 por el Ejemplo 40 y sustituyendo formaldehído por ciclohexanona. ¹H RMN (CD₃OD) δ 1,20-1,32 (m, 2H), 1,32-1,50 (m, 3H), 1,54-1,64 (m, 2H), 1,70-1,82 (m, 3H), 1,92 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 2H), 2,16-2,27 (m, 2H), 2,39-2,55 (m, 4H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 7,56-7,66 (m, 4H).

Ejemplo 44

45 1-(4-ciclopentilaminometilfenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

La sal trifluoroacetato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 26, sustituyendo el Ejemplo 25 por el Ejemplo 40 y sustituyendo formaldehído por ciclopentanona. ¹H RMN (CD₃OD) δ 1,50-1,63 (m, 2H), 1,64-1,80 (m, 6H), 1,81-1,94 (m, 2H), 2,12-2,32 (m, 2H), 2,33-2,61 (m, 4H), 3,52-3,77 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,28 (s, 2H), 7,43-7,71 (m, 4H).

50

Ejemplo 45

1,3-dimetil-4,6,7,8-tetrahydro-3H-2,3,4-triaza-as-indacen-5-ona (comparativo)

55

El compuesto del título se preparó como se describe en Winters, G; Sala, A; De Paoli, A.; Ferri, V. Synthesis 1984, 1052-1054.

Ejemplo 46

60

1-(4-cicloheptilaminometilfenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

65 La sal trifluoroacetato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 26, sustituyendo el Ejemplo 25 por el Ejemplo 40 y sustituyendo formaldehído por cicloheptanona. ¹H RMN (CD₃OD) δ 1,52-1,59 (m, 4H), 1,61-1,68 (m, 4H), 1,71-1,78 (m, 4H), 1,78-1,90 (m, 2H), 2,10-2,28 (m, 2H), 2,37-2,59

(m, 4H), 3,26-3,43 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 7,45-7,69 (m, 4H).

Ejemplo 47

5 1-[4-(isobutilaminometil)fenil]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

La sal trifluoroacetato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 26, sustituyendo el Ejemplo 25 por el Ejemplo 40 y sustituyendo formaldehído por 2-metilpropionaldehído.

10 ^1H RMN (CD_3OD) δ 1,05 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,50-1,67 (m, 2H), 1,67-1,85 (m, 2H), 1,95-2,16 (m, 1H), 2,35-2,60 (m, 4H), 2,94 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,29 (s, 2H), 7,44-7,76 (m, 4H).

Ejemplo 48

15 1-4-(ciclobutilaminometil)fenil]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

La sal trifluoroacetato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 26, sustituyendo el Ejemplo 25 por el Ejemplo 40 y sustituyendo formaldehído por ciclobutanona. ^1H RMN (CD_3OD) δ 1,42-1,66 (m, 2H), 1,69-1,83 (m, 2H), 1,86-2,02 (m, 2H), 2,17-2,30 (m, 2H), 2,28-2,42 (m, 2H), 2,41-2,58 (m, 4H), 3,81-3,90 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,17 (s, 2H), 7,34-7,77 (m, 4H).

20

Ejemplo 49

1-{4-[(ciclopropilmetilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

25 La sal trifluoroacetato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 26, sustituyendo el Ejemplo 25 por el Ejemplo 40 y sustituyendo formaldehído por ciclopropil aldehído. ^1H RMN (CD_3OD) δ 0,26-0,53 (m, 2H), 0,59-0,81 (m, 2H), 1,02-1,24 (m, 1H), 1,49-1,65 (m, 2H), 1,68-1,85 (m, 2H), 2,34-2,59 (m, 4H), 3,00 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 7,50-7,71 (m, 4H).

Ejemplo 50

1-{4-[(bisciclopropilmetilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

35 La sal trifluoroacetato del compuesto del título se aisló en forma de un subproducto a partir de la síntesis del Ejemplo 49. ^1H RMN (CD_3OD) δ 0,20-0,49 (m, 4H), 0,80 (d, J = 7,9 Hz, 4H), 1,01-1,26 (m, 2H), 1,52-1,69 (m, 2H), 1,70-1,90 (m, 2H), 2,37-2,61 (m, 4H), 2,88-3,19 (m, 2H), 3,19-3,36 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 7,48-7,81 (m, 4H).

Ejemplo 51

40 3-metil-1-(4-propilaminometilfenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

La sal trifluoroacetato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 26, sustituyendo el Ejemplo 25 por el Ejemplo 40 y sustituyendo formaldehído por propionaldehído. ^1H RMN (CD_3OD) δ 1,04 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,48-1,65 (m, 2H), 1,66-1,86 (m, 4H), 2,37-2,60 (m, 4H), 2,92-3,16 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,28 (s, 2H), 7,39-7,81 (m, 4H).

45

Ejemplo 52

1-dimetilaminometil-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

50

El uso del procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 26, sustituyendo el Ejemplo 25 por el Ejemplo 38 proporcionó la sal trifluoroacetato del compuesto del título. El tratamiento de la solución en metanol de la sal trifluoroacetato con una solución de ácido clorhídrico en éter dio el compuesto del título en forma de la sal clorhidrato (rendimiento del 30%). ^1H RMN (CD_3OD) δ 1,78-1,92 (m, 4H), 2,51 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,02 (s, 6H), 3,92 (s, 3H), 4,63 (s, 2H).

55

Ejemplo 53

1-[(isopropilmetilamino)metil]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

60

La sal trifluoroacetato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 26, sustituyendo el Ejemplo 25 por el Ejemplo 38 y sustituyendo formaldehído por acetona. El tratamiento de la solución en metanol de la sal trifluoroacetato con una solución de ácido clorhídrico en éter dio el compuesto del título en forma de la sal clorhidrato (rendimiento del 39%). ^1H RMN (CD_3OD) δ 1,45 (dd, J = 6,7, 1,8 Hz, 6H), 1,78-1,93 (m, 4H), 2,51 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,93-2,98 (m, 2H), 3,80-3,88 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,43 (d, J =

65

14,7 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 14,7 Hz, 1H).

Ejemplo 54

5 (S)-3-metil-1-piperidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

La sal trifluoroacetato del compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en los Ejemplos 24 y 25, sustituyendo ácido 1-N-carboxibencilpirrolidin-3-carboxílico por ácido (R)-(+)-1-(carboxibencil)-2-piperidina carboxílico seguido de purificación por HPLC (Zorbax, C-18, columna 250 x 2,54, Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua; B: ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo; gradiente al 0-100%). ¹H RMN (CD₃OD) δ 1,76-1,83 (m, 4H), 1,85 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,87-1,90 (m, 1H), 1,93-2,03 (m, 2H), 2,28 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,44-2,57 (m, 2H), 2,78-2,88 (m, 1H), 2,94-3,05 (m, 1H), 3,16-3,27 (m, 1H), 3,47 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

15 Ejemplo 55

3-metil-1-{4-[(2-metiltetrahidrofurano-3-ilamino)metil]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

20 La sal trifluoroacetato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 26, sustituyendo el Ejemplo 25 por el Ejemplo 40 y sustituyendo formaldehído por 2-metiltetrahidrofurano-3-ona. ¹H RMN (CD₃OD) δ 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,52-1,63 (m, 2H), 1,69-1,84 (m, 2H), 2,10-2,24 (m, 1H), 2,40-2,57 (m, 4H), 3,55-3,68 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,94-4,01 (m, 2H), 4,00-4,14 (m, 1H), 4,18-4,27 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 7,47-7,75 (m, 4H).

25 Ejemplo 56

1-(3-aminometilfenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

30 Ejemplo 56A

3-[(4-metoxibencilamino)metil]benzoato de metilo

35 A una solución de 4-metoxibencilamina (5,6 g, 41,2 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió 3-formilbenzoato de metilo (5,2 g, 31,7 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 30 minutos y se añadió cianoborohidruro sódico (3,0 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró a aproximadamente 20 ml. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 2 N a un pH de 3. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y salmuera y la fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando metanol al 10% en acetato de etilo para dar 6,0 g (67%) del compuesto del título. MS (DCI): m/z 286 (M+H)⁺.

Ejemplo 56B

45 3-[[benciloxicarbonil-(4-metoxibencil)amino]metil]benzoato de metilo

A una mezcla del Ejemplo 56A (6 g, 21 mmol), carbonato potásico (5 g, 36 mmol), dioxano (150 ml) y agua (50 ml) se le añadió cloroformato de bencilo (3,4 ml, 23 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió piperazina catalítica y la mezcla se agitó durante 30 minutos más y se concentró. El residuo se repartió entre ácido clorhídrico diluido y acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 20% en hexano para dar 8,2 g (93%) del compuesto del título. MS (DCI): m/z 420 (M+H)⁺.

Ejemplo 56C

55 [3-(2-cianoacetil)bencil]-(4-metoxibencil)carbamato de bencilo

Una solución de acetonitrilo (1,46, 28 mmol) en tetrahidrofurano (180 ml) se trató con n-butil litio (solución 1,6 M en hexano, 14 ml, 22,2 mmol) a -78 °C durante 10 minutos. Se añadió una solución del Ejemplo 56B (7,8 g, 18,6 mmol) en 40 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la inactivación con agua, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 2 N a un pH de 3. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y salmuera y la fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30% en hexano para dar 7,7 g (96%) del compuesto del título. MS (DCI): m/z 429 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 56D

[3-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)encil]-(4-metoxibencil)carbamato de bencilo

- 5 A una suspensión del Ejemplo 56C (7,7 g, 18 mmol) en etanol (60 ml) se le añadió metilhidrazina (1,4 ml, 27 mmol) a temperatura ambiente y la solución se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo para dar 4,5 g (56%) del compuesto del título. MS (DCI): m/z 456 (M+H)⁺.

Ejemplo 56E

[3-(5-amino-4-ciclohex-1-enil-1-metil-1H-pirazol-3-il)encil]-(4-metoxibencil)carbamato de bencilo

- 15 Una solución del Ejemplo 56D (4,5 g, 10 mmol) en ácido acético (100 ml) se trató con ciclohexanona (2 ml, 20 mmol) a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre hidróxido sódico diluido y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo para dar 3,8 g (71%) del compuesto del título. MS (DCI): m/z 537 (M+H)⁺.

Ejemplo 56F

(4-metoxibencil)-[3-(3-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il)encil]carbamato de bencilo

- 25 A una solución del Ejemplo 56E (3,8 g, 7,1 mmol) en piridina (100 ml) se le añadió isocianato de etilo (1,6 ml, 21 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió, se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo para dar 3,4 g (85%) del compuesto del título. MS (DCI): m/z 563 (M+H)⁺.

Ejemplo 56G

- 30 1-(3-aminometilfenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

- Una solución del Ejemplo 56F (3,4 g) en ácido trifluoroacético (20 ml) se agitó a 55 °C durante 6 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC (Zorbax, C-18, columna 250 x 2,54, Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua; B: ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo; gradiente al 0-100%) para dar el compuesto del título (1,3 g, 50%) en forma de la sal trifluoroacetato. ¹H RMN (CD₃OD) δ 2,28-2,40 (m, 2H), 2,44-2,57 (m, 2H), 3,08-3,37 (m, 4H), 4,69 (s, 3H), 4,93 (s, 2H), 8,26-8,37 (m, 3H), 8,43 (s, 1H).

Ejemplo 57

- 40 1-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

Ejemplo 57A

- 45 [3-(3-metil-5-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il)encil]carbamato de bencilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 24B-E, sustituyendo el Ejemplo 24A por 3-(benciloxicarbonilaminometil) benzoato de metilo.

Ejemplo 57B

1-(3-aminometilfenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

- 55 La sal trifluoroacetato del compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 40, sustituyendo el Ejemplo 39 por el Ejemplo 57A.

Ejemplo 57C

- 60 1-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

- La sal trifluoroacetato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 26, sustituyendo el Ejemplo 25 por el Ejemplo 57B, MS (DCI): m/z 337 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,58-1,64 (m, 2H), 1,74-1,79 (m, 2H), 2,46-2,53 (m, 4H), 2,90 (s, 6H), 3,93 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 7,60-7,62 (m, 2H), 7,65-7,69 (m, 2H); Anál. Calc. para C₂₀H₂₄N₄O·1,5 TFA: C, 54,44; H, 5,06; N, 11,04. Observado: C, 54,14; H, 4,75; N, 11,01.

65

Ejemplo 58

3-metil-1-[(2S)-1-propilpiperidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

5 La sal clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 26, sustituyendo el Ejemplo 25 por el Ejemplo 54, y sustituyendo formaldehído por propionaldehído. La sal trifluoroacetato se trató con una solución 1,0 M de HCl en éter para producir la sal HCl. MS (DCI/NH₃) m/z 329 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0,86 (t, J = 7,36 Hz, 3H), 1,60-1,71 (m, 1H), 1,73-1,79 (m, 2H), 1,79-1,84 (m, J = 8,59 Hz, 2H), 1,84-1,90 (m, 2H), 1,90-1,97 (m, 2H), 1,98-2,08 (m, 2H), 2,23-2,33 (m, 1H), 2,49-2,58 (m, 2H),
10 2,76-2,88 (m, 1H), 2,93-3,07 (m, 3H), 3,18-3,28 (m, 1H), 3,76 (d, J = 11,97 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,66 (dd, J = 11,66, 2,76 Hz, 1H). Anál. Calc. para C₁₉H₂₈N₄O·1,9 HCl: C, 57,38; H, 7,58; N, 14,09. Observado: C, 57,08; H, 7,97; N, 13,79.

Ejemplo 59

15 1-azetidin-3-il-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

La sal trifluoroacetato del compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos para los Ejemplos 24A-24E y el Ejemplo 25, sustituyendo ácido N-carbobenciloxipirrolidin-3-carboxílico por ácido N-carbobenciloxiazetidín-3-carboxílico. MS (DCI): m/z 259 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,66-1,75 (m, 4H), 2,37-2,41 (m, 2H),
20 2,70 (s a, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,22-4,31 (m, 4H), 4,42 (c, J = 8,08 Hz, 1H), 8,94 (s a, 1H), 11,92 (s a, 1H); Anál. Calc. para C₁₄H₁₈N₄O·1,32 TFA: C, 48,88; H, 4,76; N, 13,70. Observado: C, 48,86; H, 4,53; N, 13,80.

Ejemplo 60

25 1-(1-ciclobutilazetidín-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

La sal trifluoroacetato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 26, sustituyendo el Ejemplo 25 por el Ejemplo 59, y formaldehído por ciclobutanona. MS (DCI): m/z 313 (M+H)⁺; ¹H RMN
30 (500 MHz, Piridina-d₅): δ 1,51-1,77 (m, 6H), 2,07-2,14 (m, 2H), 2,30-2,37 (m, 2H), 2,70 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 5,80 Hz, 2H), 3,91-3,96 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,37 (t, J = 7,93 Hz, 2H), 4,61-4,66 (m, 1H), 4,71 (t, J = 8,85 Hz, 2H); Anál. Calc. para C₁₈H₂₄N₄O·1,6 TFA: C, 51,46; H, 5,21; N, 11,32. Observado: C, 51,46; H, 5,32; N, 11,28.

Ejemplo 61

35 1-[4-(aminometil)bencil]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

La sal trifluoroacetato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para los Ejemplos 24B-24E y el Ejemplo 25, sustituyendo el Ejemplo 24A por 4-((benciloxycarbonilamino)metil)fenil)acetato de metilo. MS
40 (DCI): m/z 323 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,61-1,72 (m, 4H), 2,42 (t, J = 5,37 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 7,23 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,29 Hz, 2H).

Ejemplo 62

45 3-metil-1-[(2R)-1-(2-feniletil)pirrolidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

La sal clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 26, sustituyendo formaldehído por fenilacetaldehído, y sustituyendo el Ejemplo 25 por el Ejemplo 102. La sal trifluoroacetato se trató con una solución 1,0 M de HCl en éter para producir la sal HCl. MS (DCI/NH₃) m/z 377
50 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,75-1,89 (m, 4H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,14-2,22 (m, 1H), 2,24-2,33 (m, 1H), 2,46-2,55 (m, 2H), 2,66-2,74 (m, 1H), 2,77-2,87 (m, 2H), 2,93-3,03 (m, 1H), 3,04-3,12 (m, 1H), 3,34-3,42 (m, 1H), 3,46-3,54 (m, 1H), 3,59-3,68 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,92-3,97 (m, 1H), 5,04 (t, J = 8,09 Hz, 1H), 7,17-7,20 (m, 2H), 7,21-7,23 (m, 1H), 7,25-7,29 (m, 2H).

Ejemplo 63

3-metil-1-piperidin-3-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos para los Ejemplos 24A-24E y el Ejemplo 25, sustituyendo pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo por piperidin-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo. El producto en forma de la sal TFA se trató con una solución 1,0 M de HCl en éter para producir la sal HCl. MS (DCI/NH₃) m/z 287 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,65-1,78 (m, 5H), 1,80-1,88 (m, 2H), 1,98-2,07 (m, 1H), 2,36-2,46 (m, 2H), 2,81-2,97 (m, 3H), 2,99-3,11 (m, 1H), 3,27 (d, J = 12,21 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 11,90 Hz, 1H), 3,52-3,59 (m, 1H), 3,79 (s, 3H). Anál. Calc. para C₁₆H₂₂N₄O·2,4HCl: C, 51,40; H, 6,58; N, 14,99. Observado: C, 51,69; H, 6,46; N, 14,64.

65

Ejemplo 64

3-metil-1-piperidin-4-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

- 5 El compuesto del título se preparó como la sal trifluoroacetato de acuerdo con el procedimiento para los Ejemplos 24A-24E y el Ejemplo 25, sustituyendo pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo por piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo. MS (DCI/NH₃) m/z 287 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,67-1,79 (m, 4H), 1,85-1,95 (m, 2H), 1,97-2,05 (m, 2H), 2,35-2,46 (m, 2H), 2,85-2,94 (m, 2H), 3,06 (c, J = 11,60 Hz, 2H), 3,27-3,34 (m, 3H), 3,77 (s, 3H); Anál. Calc. para C₁₆H₂₂N₄O·1,0 TFA: C, 54,00; H, 5,79; N, 13,99. Observado: C, 53,98; H, 5,61; N, 13,87.

10

Ejemplo 65

1-ciclopropil-3,7-dimetil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para los Ejemplos 7A-7B, sustituyendo ciclohexanona por 4-metilciclohexanona. Rendimiento: 47%. MS (DCI/NH₃) m/z 258 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 0,72-0,76 (m, 1H), 0,82-0,87 (m, 3H), 1,04 (d, J = 6,41 Hz, 3H), 1,26-1,38 (m, 1H), 1,67-1,78 (m, 1H), 1,82-1,91 (m, 2H), 2,07-2,17 (m, 1H), 2,62 (dd, J = 16,48, 3,97 Hz, 1H), 2,88-3,01 (m, 1H), 3,16 (d, J = 20,14 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 11,86 (s a, 1H). Anál. Calc. para C₁₅H₁₉N₃O: C, 70,01; H, 7,44; N, 16,33. Observado: C, 70,00; H, 7,56; N, 16,36.

20

Ejemplo 66

1-ciclopropil-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]-2,7-naftiridin-5-ona (comparativo)

25

Ejemplo 66A

1-ciclopropil-3-metil-5-oxo-4,5,8,9-tetrahidro-3H-pirazolo[3,4-c][2,7]naftiridin-7(6H)-carboxilato de bencilo

- 30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para los Ejemplos 7A-7B, sustituyendo ciclohexanona por 4-oxo-1-piperidin carboxilato de bencilo. MS (DCI/NH₃) m/z 379 (M+H)⁺.

Ejemplo 66B

- 35 1-ciclopropil-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]-2,7-naftiridin-5-ona

Una solución del Ejemplo 66A (180 mg, 0,48 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml) se calentó a 50 °C durante 16 h. Después de un periodo de refrigeración, se añadió acetonitrilo y la mezcla se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se separó por HPLC (Zorbax C-18, TFA al 0,1%/CH₃CN/H₂O) para proporcionar el producto del título en forma de la sal trifluoroacetato. Este producto se trató con una solución 1,0 M de HCl en éter para producir la sal HCl. Rendimiento: 92 mg (60%). MS (DCI/NH₃) m/z 245 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 0,77-0,85 (m, 2H), 0,86-0,92 (m, 2H), 2,04-2,17 (m, 1H), 3,24-3,32 (m, 2H), 3,33-3,41 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,84-3,96 (m, 2H), 5,27 (s a, 1H), 9,64 (s a, 1H). Anál. Calc. para C₁₃H₁₆N₄O·2,1HCl: C, 48,91; H, 5,69; N, 17,46. Observado: C, 48,91; H, 5,88; N, 17,11.

45

Ejemplo 67

3-etil-1-(1-metilpirrolidin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

- 50 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 69A-69F, sustituyendo 2-metil pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (R)-1-bencilo por 2-metil pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (±)-1-bencilo y sal HCl (2,2,2-Trifluoro-etil)-hidrazina por etilhidrazina. MS (DCI): m/z 301 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,42 (t, J = 7,36 Hz, 2H), 1,75-1,91 (m, 4H), 2,02-2,26 (m, 2H), 2,23-2,37 (m, 1H), 2,52 (t, J = 5,68 Hz, 2H), 2,59-2,77 (m, 1H), 2,77-2,89 (m, 1H), 2,88-3,03 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 3,26-3,41 (m, 1H), 3,75-3,93 (m, 1H), 4,30 (c, J = 7,36 Hz, 2H), 4,96 (t, J = 8,29 Hz, 1H).

55

Ejemplo 68

1-{4-[(dimetilamino)metil]bencil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

60

La sal trifluoroacetato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 26, sustituyendo el Ejemplo 25 por el Ejemplo 61. MS (DCI/NH₃) m/z 351 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,61 (m, 4H), 2,34-2,37 (m, 2H), 2,61-2,65 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,19 (s, 2H), 4,22 (d, J = 5,19 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 9,61 (s, 1H). Anál. Calc. para C₂₁H₂₆N₄O·2 TFA: C, 51,90; H, 4,88; N, 9,68. Observado: C, 51,91; H, 4,20; N, 9,42.

65

Ejemplo 69

1-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

5

Ejemplo 69A

2-(2-cianoacetil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-bencilo

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 24B, sustituyendo el Ejemplo 24A por 2-metil pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (R)-1-bencilo. MS (DCI): m/z 273 (M+1)⁺.

Ejemplo 69B

15 Éster bencílico del ácido (R)-2-[5-amino-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-3-il]-pirrolidin-1-carboxílico

A una solución del Ejemplo 69A (3,0 g, 11 mmol) en etanol (10 ml) se le añadieron sal HCl (2,2,2-Trifluoro-etil)-hidrazina (2,3 g, 11 mmol) y trietilamina (1,84 ml, 13,2 mmol) a ta. La solución se calentó a reflujo durante 4 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se separó por cromatografía ultrarrápida para dar el Ejemplo 69B. Rendimiento: 3,5 g (88%). MS (DCI): m/z 369 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 69C

Éster bencílico del ácido (R)-2-[5-amino-4-ciclohex-1-enil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-3-il]-pirrolidin-1-carboxílico

25

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 24D, sustituyendo el Ejemplo 24C por el Ejemplo 69B. Rendimiento: 50%. MS (DCI): m/z 449 (M+H)⁺.

Ejemplo 69D

30

(2R)-2-[5-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il]pirrolidin-1-carboxilato de bencilo

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para 24E, sustituyendo el Ejemplo 24D por el Ejemplo 69D. Rendimiento: 33%. MS (DCI): m/z 475 (M+H)⁺.

Ejemplo 69E

1-[(2R)-pirrolidin-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

40

Una solución del Ejemplo 69D (0,55 g, 1,16 mmol) en TFA (10 ml) se calentó a 50 °C durante 6 h. Los productos volátiles se retiraron y el producto residual se purificó por HPLC (C-18, gradiente al 0-100% de CH₃CN con TFA al 0,1% en agua con TFA al 0,1%) para proporcionar el Ejemplo 69E. MS (DCI): m/z 341 (M+H)⁺.

Ejemplo 69F

1-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

50 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 26, sustituyendo el Ejemplo 25 por el Ejemplo 69E. MS (DCI): m/z 355 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 1,74-1,98 (m, 5H), 2,04-2,26 (m, 2H), 2,26-2,39 (m, 1H), 2,53-2,67 (m, 2H), 2,71-2,81 (m, 1H), 2,82-2,95 (m, 1H), 2,98 (s, 2H), 3,00-3,09 (m, 1H), 3,30-3,43 (m, 1H), 3,67-3,94 (m, 1H), 4,95-5,21 (m, 3H).

Ejemplo 70

55

3-metil-1-(1-metilpiperidin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 26, sustituyendo el Ejemplo 25 por el Ejemplo 63. El producto se trató con una solución 1,0 M de HCl en éter para producir la sal HCl. Rendimiento: 31%. MS (DCI/NH₃) m/z 301 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, piridina-d₅): δ 1,65-1,75 (m, 4H), 1,77-1,84 (m, 1H), 1,85-1,93 (m, 1H), 2,24-2,32 (m, 1H), 2,58-2,68 (m, 1H), 2,78-2,83 (m, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,08-3,15 (m, 1H), 3,29-3,42 (m, 2H), 3,47-3,57 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,38-4,47 (m, 1H), 5,40 (s a, 1H). Anál. Calc. para C₁₇H₂₄N₄O₂·1 HCl: C, 54,17; H, 6,98; N, 14,86. Observado: C, 54,37; H, 6,95; N, 14,56.

65

Ejemplo 71

etilcarbamato de 2-{1-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}etilo (comparativo)

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 69A-69F, sustituyendo la sal HCl (2,2,2-Trifluoro-etil)-hidrazina por 2-hidrazino-etanol. MS (DCI): m/z 388 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 0,94 (t, J = 7,17 Hz, 3H), 1,62-1,96 (m, 4H), 2,06-2,24 (m, 2H), 2,25-2,35 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,69-2,75 (m, 1H), 2,77-2,86 (m, 1H), 2,89-3,09 (m, 4H), 3,32-3,43 (m, 2H), 3,62-3,92 (m, 1H), 4,31-4,43 (m, 1H), 4,42-4,63 (m, 3H), 4,96 (t, J = 8,39 Hz, 1H).

Ejemplo 72

3-{5-oxo-1-[(2R)-pirrolidin-2-il]-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}propanamida (comparativo)

Ejemplo 72A

(2R)-2-[3-(2-cianoetil)-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il]pirrolidin-1-carboxilato de bencilo

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 69D, sustituyendo la sal HCl (2,2,2-Trifluoro-etil)-hidrazina por 3-hidrazino-propionitrilo. MS (DCI): m/z 446 (M+H)⁺;

Ejemplo 72B

25 3-{5-oxo-1-[(2R)-pirrolidin-2-il]-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}propanamida

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 69E, sustituyendo el Ejemplo 69D por el Ejemplo 72A. MS (DCI): m/z 330 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 1,72-1,94 (m, 4H), 2,07-2,32 (m, 3H), 2,42-2,58 (m, 3H), 2,79 (t, J = 6,41 Hz, 2H), 2,83-3,00 (m, 2H), 3,37-3,50 (m, 1H), 3,48-3,65 (m, 1H), 4,42-4,55 (m, 2H), 5,11-5,22 (m, 1H).

Ejemplo 73

35 3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 26 sustituyendo el Ejemplo 25 por el Ejemplo 64. El producto se trató con una solución 1,0 M de HCl en éter para producir la sal HCl. Rendimiento: 59%. MS (DCI/NH₃) m/z 301 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,77-1,88 (m, 5H), 2,07-2,18 (m, 2H), 2,19-2,25 (m, 2H), 2,50 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,96-3,02 (m, 2H), 3,15-3,24 (m, 2H), 3,57-3,65 (m, 2H), 3,83 (s, 3H). Anál. Calc. para C₁₇H₂₄N₄O·2,1 HCl: C, 54,18; H, 6,98; N, 14,86. Observado: C, 54,11; H, 7,09; N, 14,70.

Ejemplo 74

45 3-{1-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}propanonitrilo (comparativo)

Ejemplo 74A

50 3-{5-oxo-1-[(2R)-pirrolidin-2-il]-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}propanonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 69E, sustituyendo el Ejemplo 69D por el Ejemplo 72A. MS (DCI): m/z 326 (M+H)⁺.

Ejemplo 74B

55 3-{1-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}propanonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 26, sustituyendo el Ejemplo 25 por el Ejemplo 74A. MS (DCI): m/z 326 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,86 (d, J = 5,52 Hz, 3H), 2,04-2,42 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,74 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,99 (s, 3H), 3,07 (t, J = 6,29 Hz, 2H), 3,31-3,47 (m, 1H), 3,60-3,97 (m, 1H), 4,32-4,74 (m, 2H), 5,01 (t, J = 7,98 Hz, 1H).

Ejemplo 75

65 3-[2-(dimetilamino)bencil]-1-[(2R)-pirrolidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos para los Ejemplos 69B-69E, sustituyendo la sal HCl (2,2,2-Trifluoro-etil)-hidrazina por (2-hidrazino-fenil)-dimetil-amina. MS (DCI): m/z 392 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,54-2,00 (m, 4H), 2,07-2,32 (m, 3H), 2,44-2,67 (m, 3H), 2,95 (t, J = 5,98 Hz, 2H), 3,01 (s, 6H), 3,35-3,47 (m, 1H), 3,46-3,62 (m, 1H), 5,18 (t, J = 7,36 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 7,04-7,21 (m, 2H), 7,34-7,44 (m, 1H), 7,47-7,50 (m, 1H).

Ejemplo 76

1-[(2R)-1-ciclobutilpirrolidin-2-il]-3-(3-hidroxi-bencil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

Ejemplo 76A

3-(3-hidroxi-bencil)-1-[(2R)-pirrolidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 69E, sustituyendo la sal HCl (2,2,2-Trifluoro-etil)-hidrazina por 3-hidroxi-bencilhidrazina. MS (DCI): m/z 365 (M+H)⁺;

Ejemplo 76B

1-[(2R)-1-ciclobutilpirrolidin-2-il]-3-(3-hidroxi-bencil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 26, sustituyendo el Ejemplo 25 por el Ejemplo 76A, y formaldehído por ciclobutanona. MS (DCI): m/z 419 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,55-1,77 (m, 3H), 1,76-2,01 (m, 5H), 2,08-2,38 (m, 5H), 2,54 (t, J = 5,68 Hz, 2H), 2,58-2,75 (m, 1H), 2,77-3,03 (m, 2H), 3,12-3,28 (m, 1H), 3,63-3,77 (m, 1H), 3,80-4,01 (m, 1H), 4,93 (t, J = 7,67 Hz, 1H), 5,29-5,43 (m, 1H), 5,44-5,61 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,59-6,78 (m, 2H), 7,11 (t, J = 7,82 Hz, 1H).

Ejemplo 77

3-[3-(dimetilamino)propil]-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

Ejemplo 77A

(2R)-2-[5-oxo-3-(3-oxopropil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il]pirrolidin-1-carboxilato de bencilo

Una solución del Ejemplo 72A (2,0 g, 4,5 mmol) en ácido acético (10 ml) se trató con níquel Raney (200 mg) a ta. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 6 h. El material sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se separó por cromatografía ultrarrápida para dar el Ejemplo 77A. Rendimiento: 0,5 g (25%). MS (DCI): m/z 449 (M+H)⁺.

Ejemplo 77B

(2R)-2-[3-[3-(dimetilamino)propil]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il]pirrolidin-1-carboxilato de bencilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 26, sustituyendo formaldehído por el Ejemplo 77A, y el Ejemplo 25 por dimetilamina. MS (DCI): m/z 448 (M+H)⁺.

Ejemplo 77C

3-[3-(dimetilamino)propil]-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 69E, sustituyendo el Ejemplo 69D por el Ejemplo 77B. MS (DCI): m/z 344 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 1,73-1,94 (m, 5H), 2,07-2,36 (m, 6H), 2,44-2,67 (m, 3H), 2,87 (s, 6H), 2,91-3,07 (m, 1H), 3,06-3,24 (m, 2H), 3,39-3,51 (m, 1H), 3,52-3,62 (m, 1H), 5,21 (t, J = 7,17 Hz, 2H).

Ejemplo 78

1-ciclobutil-3-[3-(etilamino)propil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

Ejemplo 78A

3-(1-ciclobutil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il)propanonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 85B-85D, sustituyendo el Ejemplo 85A por 3-hidrazino-propionitrilo. MS (DCI): m/z 299 (M+H)⁺;

Ejemplo 78B

5 3-(1-ciclobutil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il)propanal

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 77A, sustituyendo el Ejemplo 72A por el Ejemplo 78A. MS (DCI): m/z 4 300 (M+H)⁺.

Ejemplo 78C

1-ciclobutil-3-[3-(etilamino)propil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

15 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 26, sustituyendo formaldehído por el Ejemplo 78B y el Ejemplo 25 por etilamina. MS (DCI): m/z 329 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 1,56-1,80 (m, 3H), 1,77-1,90 (m, 1H), 1,92-2,08 (m, 4H), 2,22-2,32 (m, 4H), 2,33-2,41 (m, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,83-3,07 (m, 4H), 3,54-3,91 (m, 2H), 4,25 (t, J = 6,71 Hz, 1H), 8,41 (s, 2H).

Ejemplo 79

1-ciclobutil-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

25 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 26, sustituyendo formaldehído por el Ejemplo 78B y el Ejemplo 25 por pirrolidina. MS (DCI): m/z 355 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,60-1,77 (m, 4H), 1,77-1,89 (m, 2H), 1,92-2,03 (m, 3H), 2,05-2,16 (m, 2H), 2,16-2,40 (m, 6H), 2,79 (s, 2H), 2,86-3,03 (m, 2H), 3,04-3,21 (m, 2H), 3,55 (dd, J = 10,37, 5,19 Hz, 3H), 3,67-3,95 (m, 2H), 4,23 (t, J = 6,71 Hz, 1H), 9,64 (s, 1H).

Ejemplo 80

1-ciclobutil-3-[3-(dimetilamino)propil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

35 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 26, sustituyendo formaldehído por el Ejemplo 78B y el Ejemplo 25 por dimetil amina. MS (DCI): m/z 329 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,52-1,78 (m, 3H), 1,78-1,88 (m, 1H), 1,91-2,06 (m, 1H), 2,05-2,18 (m, 2H), 2,21-2,35 (m, 4H), 2,37 (s, 2H), 2,72 (d, J = 4,88 Hz, 6H), 2,79 (s, 2H), 2,90-3,12 (m, 2H), 3,71-3,91 (m, 2H), 4,24 (t, J = 6,87 Hz, 2H), 10,63 (s, 1H).

Ejemplo 81

Ácido 3-(1-ciclobutil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il)propanoico (comparativo)

45 Una suspensión del Ejemplo 78A (100 mg, 0,34 mmol) en HCl 6 N (20 ml) se calentó a 100 °C durante 20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido formado se recogió por filtración, se lavó con agua y MeOH para dar el Ejemplo 81 (100 mg, 90%). MS (DCI): m/z 318 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,60-1,77 (m, 5H), 1,76-1,91 (m, 1H), 1,90-2,08 (m, 1H), 2,16-2,31 (m, 4H), 2,30-2,43 (m, 2H), 2,65-2,86 (m, 5H), 3,77 (t, J = 8,31 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 6,95 Hz, 2H), 12,00 (s, 2H).

Ejemplo 82

3-isopropil-1-(1-metilpirrolidin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

55 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 69A-69F, sustituyendo 2-metil pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (R)-1-bencilo por 2-metil pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (±)-1-bencilo y la sal HCl (2,2,2-Trifluoro-etil)-hidrazina por isopropilhidrazina. MS (DCI): m/z 315 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,51 (dd, J = 6,71, 3,66 Hz, 6H), 1,71-1,95 (m, 3H), 2,05-2,25 (m, 2H), 2,24-2,37 (m, 1H), 2,41-2,56 (m, 2H), 2,69-2,78 (m, 1H), 2,77-2,89 (m, 1H), 2,90-3,03 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 3,29-3,44 (m, 2H), 3,77-3,96 (m, 1H), 4,73-4,91 (m, 2H).

Ejemplo 83

4-[(1-ciclobutil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il)metil]benzonitrilo (comparativo)

65

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 85A-85D, sustituyendo piridin-3-aldehído por 4-cianobenzaldehído. MS (DCI/NH₃) m/z 359 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1,56-1,59 (m, 1H), 1,76-1,84 (m, 2H), 1,91-1,98 (m, 1H), 2,03-2,10 (m, 1H), 2,32-2,39 (m, 2H), 2,41-2,50 (m, 5H), 2,86 (t, J = 5,34 Hz, 2H), 3,77-3,82 (m, 1H), 5,61 (s, 2H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 14,20 (s a, 1H).

5

Ejemplo 84

1-ciclobutil-3-{4-[(isopropilamino)metil]bencil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

10 **Ejemplo 84A**

4-[(1-ciclobutil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il)metil]benzaldehído

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 77A, sustituyendo el Ejemplo 72 por el Ejemplo 83A. MS (DCI): m/z 362 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 84B

1-ciclobutil-3-{4-[(isopropilamino)metil]bencil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

20

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 26, sustituyendo formaldehído por el Ejemplo 84A y el Ejemplo 25 por isopropil amina. MS (DCI): m/z 405 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,35 (d, J = 6,71 Hz, 6H), 1,55-1,82 (m, 3H), 1,90 (s, 1H), 1,95-2,15 (m, 1H), 2,17-2,51 (m, 6H), 2,50-2,67 (m, 2H), 2,68-2,88 (m, 1H), 3,27 (d, J = 5,80 Hz, 1H), 3,71-3,85 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 7,23 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 9,54 (s, 2H).

25

Ejemplo 85

1-ciclobutil-3-(piridin-3-ilmetil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

30

Ejemplo 85A

Piridin-3-ilmetil-hidrazina

A una solución de piridin-3-aldehído (5 g, 46,7 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió hidrazina (1,05 ml, 46,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Después de la purga con nitrógeno, se añadió Pd al 10%/C (200 mg). La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a ta durante una noche. El material sólido se retiró, y el filtrado se concentró para dar el Ejemplo 85A en bruto. Este material se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 5,2 g (91%). MS (DCI): m/z 124 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 85B

5-Ciclobutil-2-piridin-3-ilmetil-2H-pirazol-3-ilamina

A una solución de 3-ciclobutil-3-oxo-propionitrilo (3,3 g, 32 mmol) en etanol (100 ml) se le añadió al Ejemplo 85A (3,9 g, 32 mmol) a ta. La solución se calentó a reflujo durante 4 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se separó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de MeOH al 0-15% en CH₂Cl₂) para dar el Ejemplo 85B (6,8 g). Rendimiento: 93%. MS (DCI): m/z 229 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 85C

5-Ciclobutil-4-ciclohex-1-enil-2-piridin-3-ilmetil-2H-pirazol-3-ilamina

A una solución del Ejemplo 85B (4 g, 17,5 mmol) en ácido acético (150 ml) se le añadió ciclohexanona (3 ml). La solución se agitó a 50 °C durante 24 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró. El aceite residual se repartió entre una solución de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el Ejemplo 85C. Rendimiento: 3,2 g (59%). MS (DCI): m/z 309 (M+H)⁺.

55

60 **Ejemplo 85D**

1-ciclobutil-3-(piridin-3-ilmetil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

A una solución del Ejemplo 85C (4 g, 18 mmol) en piridina anhidra (50 ml) se le añadió isocianato de etilo (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución se calentó a 50 °C durante 6 h y a reflujo durante una noche. Los productos volátiles se retiraron y el sólido residual se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el Ejemplo 85D.

65

Rendimiento: 4,2 g (70%). MS (DCI): m/z 335 (M+H)⁺, ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,58 (s, 1H), 1,72-1,86 (m, 5H), 1,87-2,17 (m, 2H), 2,27-2,61 (m, 6H), 2,84 (s, 2H), 3,62-3,90 (m, 1H), 7,20 (dd, J = 7,80, 4,75 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H).

5 Ejemplo 86

1-ciclobutil-3-(piperidin-3-ilmetil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

10 El Ejemplo 85D se hidrogenó en presencia de paladio al 10% sobre carbono durante una noche para proporcionar el Ejemplo 86 (1,8 g). Rendimiento: 56%. MS (DCI): m/z 341 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0,92-1,28 (m, 1H), 1,49-1,62 (m, 1H), 1,62-1,76 (m, 7H), 1,74-1,91 (m, 1H), 1,91-2,08 (m, 1H), 2,12-2,44 (m, 6H), 2,57-2,89 (m, 4H), 3,01 (d, J = 11,60 Hz, 1H), 3,10-3,29 (m, 1H), 3,71-3,84 (m, 1H), 3,98-4,22 (m, 2H).

15 Ejemplo 87

1-ciclobutil-3-{3-[(dimetilamino)metil]bencil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

20 Ejemplo 87A

3-[(1-ciclobutil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il)metil]benzonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 85B-85D, sustituyendo el Ejemplo 85A por 3-hidrazinometil-benzonitrilo. MS (DCI): m/z 359 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 87B

3-[(1-ciclobutil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il)metil]benzaldehído

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 77A, sustituyendo el Ejemplo 72A por el Ejemplo 87A. MS (DCI): m/z 362 (M+H)⁺.

Ejemplo 87C

35 1-ciclobutil-3-{3-[(dimetilamino)metil]bencil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 26, sustituyendo formaldehído por el Ejemplo 87B y el Ejemplo 25 por dimetilamina. MS (DCI): m/z 391 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,72-1,85 (m, 5H), 1,84-2,00 (m, 1H), 1,96-2,18 (m, 1H), 2,28-2,41 (m, 4H), 2,48 (t, J = 5,34 Hz, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,91 (t, J = 5,19 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 8,54 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 7,11-7,31 (m, 1H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,46 (t, J = 7,48 Hz, 1H).

Ejemplo 88

45 1-ciclobutil-3-{3-(hidroximetil)bencil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

Una solución del Ejemplo 87B (50 mg, 0,14 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se trató con borohidruro sódico (20 mg, 0,58 mmol) a ta durante 1 h. Los volátiles se retiraron y el sólido residual se purificó por HPLC (C-18, gradiente de CH₃CN al 0-100% con TFA al 0,1% en agua con TFA al 0,1%) para dar el Ejemplo 88 en forma de la sal TFA. Rendimiento: 36 mg (72%). MS (DCI): m/z 364 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,71 (d, J = 4,27 Hz, 5H), 1,74-1,88 (m, 1H), 1,87-2,08 (m, 1H), 2,16-2,33 (m, 4H), 2,39 (s, 1H), 2,43-2,56 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 3,64-3,90 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 5,40-5,45 (m, 2H), 7,11 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,29-7,53 (m, 2H), 8,17 (s, 2H).

Ejemplo 89

55 1-ciclobutil-3-[(1-metilpiperidin-3-il)metil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 26, sustituyendo el Ejemplo 25 por el 86. MS (DCI): m/z 355 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,15-1,41 (m, 1H), 1,59-1,84 (m, 6H), 1,85-1,96 (m, 1H), 1,96-2,20 (m, 2H), 2,24-2,59 (m, 7H), 2,80-2,85 (m, 3H), 2,86-2,98 (m, 4H), 3,31-3,41 (m, 1H), 3,48 (d, J = 12,58 Hz, 1H), 3,77-3,95 (m, 1H), 4,08-4,29 (m, 2H).

Ejemplo 90

65 (1-ciclobutil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il)acetato de etilo (comparativo)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 85B-85D, sustituyendo el Ejemplo 85A por éster etílico del ácido hidrazino-acético. MS (DCI): m/z 330 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,27 (t, J = 7,06 Hz, 3H), 1,70-1,85 (m, 4H), 1,85-1,97 (m, 1H), 1,96-2,20 (m, 1H), 2,27-2,45 (m, 4H), 2,48 (t, J = 4,91 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 4,91 Hz, 2H), 3,69-3,94 (m, 1H), 4,22 (c, J = 7,06 Hz, 2H), 5,02 (s, 2H).

5

Ejemplo 91

1-ciclobutil-3-(2-hidroxietil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirrolo[2,3-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

10 Una solución del Ejemplo 90 (100 mg, 0,3 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se trató con borohidruro sódico (20 mg, 0,58 mmol) a ta durante 1 h. Los volátiles se retiraron, y el sólido residual se lavó con metanol y se secó para dar el Ejemplo 91 (40 mg, 47%). MS (DCI): m/z 288 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,65-1,76 (m, 4H), 1,76-1,88 (m, 1H), 1,90-2,05 (m, 1H), 2,17-2,30 (m, 3H), 2,32-2,43 (m, 2H), 2,78 (s, 2H), 3,70 (d, J = 4,58 Hz, 2H), 3,73-3,88 (m, 1H), 4,15-4,26 (m, 2H), 4,62-4,85 (m, 1H), 11,67 (s, 2H).

15

Ejemplo 92

Ácido (1-ciclobutil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il)acético (comparativo)

20 Una solución del Ejemplo 90 (100 mg, 0,3 mmol) en una mezcla de THF (5 ml) y metanol (5 ml) se trató con una solución 1 N de hidróxido de litio (2 ml) a ta durante 10 h. La mezcla se neutralizó con HCl 1 N a un pH de 7. El sólido formado se filtró por filtración, se lavó con metanol y se secó para dar el Ejemplo 92 (30 mg, 32%). MS (DCI): m/z 302 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,65-1,76 (m, 5H), 1,75-1,88 (m, 1H), 1,87-2,06 (m, 1H), 2,18-2,34 (m, 4H), 2,33-2,45 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 3,70-3,87 (m, 1H), 4,93 (s, 2H).

25

Ejemplo 93

1-ciclobutil-3-[2-(1H-tetrazol-5-il)etil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

30 A una suspensión del Ejemplo 78A (150 mg, 0,5 mmol) y trimetilsilil azida (582 mg, 5,0 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió óxido de dibutilestaño (28 mg, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 días. Los volátiles se retiraron, y el sólido residual se lavó con metanol y se secó para dar el Ejemplo 93 (100 mg, 60%). MS (DCI): m/z 340 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,70-1,85 (m, 4H), 1,82-1,95 (m, 1H), 1,94-2,13 (m, 1H), 2,24-2,38 (m, 4H), 2,48 (t, J = 5,03 Hz, 2H), 2,72-2,90 (m, 2H), 3,48 (c, J = 6,92 Hz, 2H), 3,69-3,89 (m, 1H), 4,63 (t, J = 6,87 Hz, 2H).

35

Ejemplo 94

1-ciclobutil-3-[[1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il]metil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

45 A una solución del Ejemplo 86 (170 mg, 0,5 mmol) en piridina (5 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonyl (68 mg, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y se concentró. El sólido residual se lavó con MeOH y se secó para dar el Ejemplo 94. Rendimiento: 102 mg (49%). MS (DCI): m/z 419 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 0,86-1,24 (m, 1H), 1,26-1,57 (m, 1H), 1,64 (s, 1H), 1,67-1,82 (m, 5H), 1,81-1,93 (m, 1H), 1,92-2,07 (m, 2H), 2,15 (s, 1H), 2,22-2,37 (m, 5H), 2,35-2,48 (m, 2H), 2,67-2,80 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,81-2,87 (m, 3H), 3,46 (d, J = 3,36 Hz, 2H), 3,81 (d, J = 8,24 Hz, 1H).

45

Ejemplo 95

1-ciclobutil-3-[3-(1H-tetrazol-5-il)bencil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

50

Ejemplo 95A

3-((1-ciclobutil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il)metil)benzonitrilo

55

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 85A-85D, sustituyendo piridin-3-aldehído por 3-cianobenzaldehído. MS (DCI/NH₃) m/z 359 (M+H)⁺.

Ejemplo 95B

1-ciclobutil-3-[3-(1H-tetrazol-5-il)bencil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

60

65 A una suspensión del Ejemplo 95A (150 mg) y trimetilsilil azida (582 mg) en tolueno (20 ml) se le añadió óxido de dibutilestaño (28 mg). La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 días. El material sólido se recogió por filtración, se

lavó con metanol y se secó para dar el Ejemplo 95. Rendimiento: 100 mg. MS (DCI/NH₃) m/z 402 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,81 (s, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,02-2,11 (m, 1H), 2,35-2,44 (m, 4H), 2,51 (m, 2H), 2,91 (s a, 2H), 3,84-3,90 (m, 1H), 5,37 (s a, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,51 (s, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,97 (m, 2H).

5 Ejemplo 96

7,9-dimetil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-h]-1,6-naftiridin-5-ona (comparativo)

10 Ejemplo 96A

5-cloro-N-(4-ciano-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)pentanamida

A una solución de 5-amino-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (1,59 g, 11,67 mmol) en piridina anhidra (15 ml) se le añadió lentamente cloruro de 5-clorovalerilo (1,80 ml, 14,0 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la ta y en agitación a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se separó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de EtOAc al 50-80% en hexano) para proporcionar el Ejemplo 96A. Rendimiento: 2,42 g (81%). MS (DCI): m/z 255 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 96B

7,9-dimetil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-h]-1,6-naftiridin-5-ona

A una solución en agitación de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1,66 ml, 9,8 mmol) en THF anhidro (20 ml) se le añadió n-butil litio (solución 2,5 M en hexano, 3,92 ml, 9,8 mmol) a -20 °C. La solución se agitó a -20 °C durante 30 min, y se añadió gota a gota una solución del Ejemplo 96A (1,0 g, 3,92 mmol) en 10 ml de THF anhidro. La mezcla de color rojo oscuro resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La reacción se interrumpió con agua, y la mezcla se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera. El material sólido formado en la mezcla bifásica se recogió por filtración y se lavó con EtOAc y agua. El producto en bruto obtenido se recristalizó en metanol para dar el Ejemplo 96. Rendimiento: 343 mg (40%). MS (DCI): m/z 219 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,71-1,79 (m, 2H), 2,33-2,37 (m, 5H), 3,20-3,25 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 6,04 (s a, 1H), 11,06 (s a, 1H).

Ejemplo 97

35 1-[[ciclohexil(metil)amino]metil]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 53, sustituyendo acetona por ciclohexanona. Rendimiento: 34%. MS (DCI/NH₃) m/z 329 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,23-1,32 (m, 1H), 1,38-1,48 (m, 2H), 1,58-1,69 (m, 2H), 1,71-1,77 (m, 1H), 1,79-1,84 (m, 2H), 1,85-1,90 (m, 2H), 1,94-2,01 (m, 2H), 2,13-2,22 (m, 2H), 2,50 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,95-3,03 (m, 2H), 3,43-3,52 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,42 (d, J = 14,65 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 14,65 Hz, 1H); Anál. Calc. para C₁₉H₂₈N₄O·1,6 HCl: C, 59,00; H, 7,71; N, 14,48. Observado: C, 59,07; H, 7,36; N, 14,20.

45 Ejemplo 98

3-metil-1-[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 73, sustituyendo formaldehído por fenilacetaldehído. Rendimiento: 34%. MS (DCI/NH₃) m/z 391 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,78-1,89 (m, 5H), 2,11-2,20 (m, 2H), 2,22-2,29 (m, 2H), 2,46-2,54 (m, 2H), 2,98 (c, J = 5,59 Hz, 2H), 3,08-3,14 (m, 2H), 3,18-3,26 (m, 2H), 3,36-3,42 (m, 2H), 3,77 (d, J = 12,51 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,36-7,38 (m, 1H); Anál. Calc. para C₂₄H₃₀N₄O·2,1 HCl: C, 61,71; H, 6,93; N, 11,99. Observado: C, 61,89; H, 6,75; N, 11,81.

55 Ejemplo 99

3-metil-1-[(2S)-1-metilpiperidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 26 sustituyendo el Ejemplo 25 por el Ejemplo 54. La sal TFA se trató con una solución 1,0 M de HCl en éter para producir la sal HCl. Rendimiento: 54 mg, 58%. MS (DCI/NH₃) m/z 301 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,72-1,85 (m, 3H), 1,86-1,95 (m, 3H), 1,96-2,08 (m, 3H), 2,22-2,32 (m, 2H), 2,49-2,57 (m, 2H), 2,73-2,76 (m, 3H), 2,78-2,87 (m, 1H), 2,98-3,09 (m, 1H), 3,55-3,66 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,60 (d, J = 11,66 Hz, 1H).

65

Ejemplo 100

3-metil-1-[[metil(propil)amino]metil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 53, sustituyendo acetona por propionaldehído. Rendimiento: 50%. MS (DCI/NH₃) m/z 259 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,04 (t, J = 7,48 Hz, 3H), 1,78-1,92 (m, 6H), 2,50 (t, J = 6,10 Hz, 2H), 2,88-2,96 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,15-3,26 (m, 1H), 3,33-3,43 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,54 (d, J = 14,95 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 14,65 Hz, 1H).

10 Ejemplo 101

1-[[ciclopropilmetil](metil)amino]metil]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 53, sustituyendo acetona por ciclopropanocarboxaldehído. Rendimiento: 49%. MS (DCI/NH₃) m/z 301 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 0,47-0,52 (m, 2H), 0,78-0,84 (m, 2H), 1,21-1,29 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 4H), 2,51 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 5,80 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,17 (dd, J = 13,27, 7,48 Hz, 1H), 3,32-3,37 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,53 (d, J = 14,65 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 14,65 Hz, 1H).

20

Ejemplo 102

3-metil-1-[(2R)-pirrolidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para los Ejemplos 24B-24E y el Ejemplo 25, sustituyendo el Ejemplo 24A por 2-metil pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (R)-1-bencilo. MS (DCI/NH₃) m/z 273 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,79-1,91 (m, 4H), 2,16-2,30 (m, 3H), 2,46-2,59 (m, 3H), 2,88-3,01 (m, 2H), 3,39-3,49 (m, 1H), 3,53-3,60 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 5,18 (t, J = 6,90 Hz, 1H).

30 Ejemplo 103

3-metil-1-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

- 35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 26 sustituyendo el Ejemplo 25 por el Ejemplo 102. La sal TFA se trató con una solución 1,0 M de HCl en éter para producir la sal HCl. Rendimiento: 33 mg (56%). MS (DCI/NH₃) m/z 287 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,79-1,91 (m, 4H), 2,10-2,24 (m, 2H), 2,26-2,34 (m, 1H), 2,49-2,55 (m, 2H), 2,70-2,76 (m, 1H), 2,80-2,88 (m, 1H), 2,93-2,96 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 3,33-3,39 (m, 1H), 3,81-3,87 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,98 (t, J = 8,39 Hz, 1H).

40 Ejemplo 104

1-[(2R)-1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-2-il]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

- 45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 26, sustituyendo el Ejemplo 25 por el Ejemplo 102, y formaldehído por ciclopropanocarboxaldehído. La sal TFA se trató con una solución 1,0 M de HCl en éter para producir la sal HCl. Rendimiento: 41 mg (56%). MS (DCI/NH₃) m/z 327 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 0,33-0,44 (m, 2H), 0,63-0,71 (m, 2H), 1,05-1,16 (m, 1H), 1,77-1,91 (m, 4H), 2,04-2,13 (m, 1H), 2,19-2,26 (m, 1H), 2,26-2,35 (m, 1H), 2,47-2,56 (m, 2H), 2,67-2,76 (m, 1H), 2,78-2,88 (m, 1H), 2,90-3,01 (m, 1H), 3,09-3,19 (m, 2H), 3,35-3,43 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,96-4,03 (m, 1H), 5,04 (t, J = 8,54 Hz, 1H).

50

Ejemplo 105

3-metil-1-(1-propilpiperidin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

- 55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 26 sustituyendo el Ejemplo 25 por el Ejemplo 63, y sustituyendo formaldehído por propionaldehído. La sal TFA se trató con una solución 1,0 M de HCl en éter para producir la sal HCl. Rendimiento: 16 mg (12%). MS (DCI/NH₃) m/z 329 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, C₅D₅N): δ 0,78 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 1,67-1,72 (m, 2H), 1,73-1,77 (m, 2H), 1,79-1,84 (m, 1H), 1,87-1,93 (m, 1H), 1,94-2,03 (m, 2H), 2,32 (d, J = 13,43 Hz, 1H), 2,65-2,78 (m, 2H), 2,84 (t, J = 5,80 Hz, 2H), 2,94-3,04 (m, 2H), 3,10-3,18 (m, 1H), 3,27-3,42 (m, 2H), 3,59 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 10,98 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 4,43-4,60 (m, 1H), 5,22 (s a, 1H)

60

Ejemplo 106

- 65 1-(3-[[ciclopropilmetil]amino]metil)fenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 363 (M+H)⁺.

Ejemplo 107

5 1-{3-[[bis(ciclopropilmetil)amino]metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

10 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 417 (M+H)⁺.

Ejemplo 108

15 1-{3-[(ciclobutilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 363 (M+H)⁺.

Ejemplo 109

20 1-{3-[(diciclobutilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 417 (M+H)⁺.

Ejemplo 110

25 1-{3-[(ciclopentilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

30 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 377 (M+H)⁺.

Ejemplo 111

35 3-metil-1-{3-[(propilamino)metil]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 351 (M+H)⁺.

Ejemplo 112

40 1-{3-[(cicloheptilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

45 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 405 (M+H)⁺.

Ejemplo 113

50 1-{3-[(ciclohexilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 391 (M+H)⁺.

Ejemplo 114

55 1-{3-[(isopropilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 351 (M+H)⁺.

Ejemplo 115

60 1-{3-[(isobutilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

65 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 365 (M+H)⁺.

Ejemplo 116

3-(3-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il)azetidín-1-carboxilato de bencilo (invención)

- 5 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 393 (M+H)⁺.

Ejemplo 117

- 10 3-metil-1-(1-metilazetidín-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 273 (M+H)⁺.

- 15 **Ejemplo 118**

3-metil-1-(1-propilazetidín-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

- 20 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 301 (M+H)⁺.

Ejemplo 119

- 25 1-(1-isopropilazetidín-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 301 (M+H)⁺.

Ejemplo 120

- 30 1-(1-ciclopentilazetidín-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 327 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 121

1-(1-ciclohexilazetidín-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

- 40 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 341 (M+H)⁺.

Ejemplo 122

- 45 1-(1-cicloheptilazetidín-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 355 (M+H)⁺.

- 50 **Ejemplo 123**

1-[1-(ciclopropilmetil)azetidín-3-il]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

- 55 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 313 (M+H)⁺.

Ejemplo 124

- 60 1-(1-isobutilazetidín-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 315 (M+H)⁺.

Ejemplo 125

- 65 2-(3-etil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il)pirrolidín-1-carboxilato de bencilo (invención)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 421 (M+H)⁺.

Ejemplo 126

5

3-etil-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 287 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 127

4-[(3-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il)metil]bencilcarbamato de bencilo (comparativo)

15

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 457 (M+H)⁺.

Ejemplo 128

20

2-[5-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il]pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (comparativo)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 475 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 129

1-(1-ciclobutilpirrolidin-2-il)-3-etil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

30

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 341 (M+H)⁺.

Ejemplo 130

35

1-[1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-2-il]-3-etil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 341 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 131

1-(1-ciclopentilpirrolidin-2-il)-3-etil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

45

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 355 (M+H)⁺.

Ejemplo 132

50

1-(1-ciclohexilpirrolidin-2-il)-3-etil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 369 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 133

1-(1-cicloheptilpirrolidin-2-il)-3-etil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

60

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 383 (M+H)⁺.

Ejemplo 134

65

3-etil-1-(1-isopropilpirrolidin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 329 (M+H)⁺.

Ejemplo 135

5 3-etil-1-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 357 (M+H)⁺.

Ejemplo 136

10 1-{4-[(ciclobutilamino)metil]bencil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

15 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 376 (M+H)⁺.

Ejemplo 137

20 1-{4-[(diciclobutilamino)metil]bencil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 431 (M+H)⁺.

Ejemplo 138

25 1-{4-[(ciclopentilamino)metil]bencil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

30 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 391 (M+H)⁺.

Ejemplo 139

35 1-{4-[(ciclohexilamino)metil]bencil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 405 (M+H)⁺.

Ejemplo 140

40 1-[(2R)-pirrolidin-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

45 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 341 (M+H)⁺.

Ejemplo 141

50 1-[(2R)-1-isopropilpirrolidin-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 383 (M+H)⁺.

Ejemplo 142

55 1-[(2R)-1-ciclobutilpirrolidin-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

60 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 395 (M+H)⁺.

Ejemplo 143

65 1-[(2R)-1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 395 (M+H)⁺.

Ejemplo 144

5 1-[(2R)-1-ciclopentilpirrolidin-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

10 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 409 (M+H)⁺.

Ejemplo 145

15 1-[(2R)-1-ciclohexilpirrolidin-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 423 (M+H)⁺.

Ejemplo 146

20 1-[(2R)-1-cicloheptilpirrolidin-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

25 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 437 (M+H)⁺.

Ejemplo 147

30 etilcarbamato de 2-{5-oxo-1-[(2R)-pirrolidin-2-il]-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}etilo (comparativo)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 374 (M+H)⁺.

Ejemplo 148

35 etilcarbamato de 2-{1-[(2R)-1-isopropilpirrolidin-2-il]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}etilo (comparativo)

40 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 415 (M+H)⁺.

Ejemplo 149

45 etilcarbamato de 2-{5-oxo-1-[(2R)-1-propilpirrolidin-2-il]-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}etilo (comparativo)

50 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 415 (M+H)⁺.

Ejemplo 150

55 etilcarbamato de 2-{1-[(2R)-1-ciclobutilpirrolidin-2-il]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}etilo (comparativo)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 428 (M+H)⁺.

Ejemplo 151

60 etilcarbamato de 2-{1-[(2R)-1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-2-il]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}etilo (comparativo)

65 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 428 (M+H)⁺.

Ejemplo 152

etilcarbamato de 2-{1-[(2R)-1-ciclopentilpirrolidin-2-il]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}etilo (comparativo)

5 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 442 (M+H)⁺.

Ejemplo 153

etilcarbamato de 2-{1-[(2R)-1-ciclohexilpirrolidin-2-il]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}etilo (comparativo)

10 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 456 (M+H)⁺.

Ejemplo 154

etilcarbamato de 2-{1-[(2R)-1-cicloheptilpirrolidin-2-il]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}etilo (comparativo)

20 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 470 (M+H)⁺.

Ejemplo 155

3-{5-oxo-1-[(2R)-pirrolidin-2-il]-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}propanonitrilo (comparativo)

25 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 312 (M+H)⁺.

Ejemplo 156

3-{1-[(2R)-1-isopropilpirrolidin-2-il]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}propanonitrilo (comparativo)

35 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 354 (M+H)⁺.

Ejemplo 157

3-{1-[(2R)-1-ciclobutilpirrolidin-2-il]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}propanonitrilo (comparativo)

40 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 366 (M+H)⁺.

Ejemplo 158

3-{1-[(2R)-1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-2-il]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}propanonitrilo (comparativo)

45 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 366 (M+H)⁺.

Ejemplo 159

3-{1-[(2R)-1-ciclopentilpirrolidin-2-il]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}propanonitrilo (comparativo)

50 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 380 (M+H)⁺.

Ejemplo 160

3-{1-[(2R)-1-ciclohexilpirrolidin-2-il]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}propanonitrilo

(comparativo)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 394 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 161

3-{1-[(2R)-1-cicloheptilpirrolidin-2-il]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}propanonitrilo (comparativo)

10

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 408 (M+H)⁺.

Ejemplo 162

15

3-(3-hidroxibencil)-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 365 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 163

3-(3-hidroxiopropil)-1-[(2R)-pirrolidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

25

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 451 (M+H)⁺.

Ejemplo 164

30

3-[3-(ciclopentilamino)propil]-1-[(2R)-pirrolidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 384 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 165

3-(3-hidroxibencil)-1-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

40

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 379 (M+H)⁺.

Ejemplo 166

45

3-(3-hidroxibencil)-1-[(2R)-1-isopropilpirrolidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 407 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 167

1-[(2R)-1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-2-il]-3-(3-hidroxibencil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

55

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 419 (M+H)⁺.

Ejemplo 168

60

1-[(2R)-1-ciclopentilpirrolidin-2-il]-3-(3-hidroxibencil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

65

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 433 (M+H)⁺.

Ejemplo 169

1-[(2R)-1-ciclohexilpirrolidin-2-il]-3-(3-hidroxibencil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

5 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 447 (M+H)⁺.

Ejemplo 170

1-[(2R)-1-cicloheptilpirrolidin-2-il]-3-(3-hidroxibencil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

15 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 461 (M+H)⁺.

Ejemplo 171

3-[3-(dimetilamino)propil]-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

20 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 344 (M+H)⁺.

Ejemplo 172

3-[3-(metilamino)propil]-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

25 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 330 (M+H)⁺.

Ejemplo 173

3-[3-(etilamino)propil]-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

35 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 344 (M+H)⁺.

Ejemplo 174

3-[3-(isopropilamino)propil]-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

40 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 358 (M+H)⁺.

Ejemplo 175

3-[3-(ciclopropilamino)propil]-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

50 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 356 (M+H)⁺.

Ejemplo 176

3-[3-(ciclobutilamino)propil]-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

55 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 370 (M+H)⁺.

Ejemplo 177

3-[3-(ciclohexilamino)propil]-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

60 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 398 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 178

1-pirrolidin-2-il-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

- 5 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 370 (M+H)⁺.

Ejemplo 179

- 10 3-(3-piperidin-1-ilpropil)-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 384 (M+H)⁺.

- 15 **Ejemplo 180**

3-(3-morfolin-4-ilpropil)-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

- 20 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 386 (M+H)⁺.

Ejemplo 181

- 25 1-ciclobutil-3-[3-(metilamino)propil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 315 (M+H)⁺.

Ejemplo 182

- 30 1-ciclobutil-3-[3-(isopropilamino)propil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 343 (M+H)⁺.

- 35

Ejemplo 183

1-ciclobutil-3-[3-(ciclopropilamino)propil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

- 40 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 341 (M+H)⁺.

Ejemplo 184

- 45 1-ciclobutil-3-[3-(ciclobutilamino)propil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 355 (M+H)⁺.

- 50 **Ejemplo 185**

1-ciclobutil-3-[3-(ciclopentilamino)propil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

- 55 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 369 (M+H)⁺.

Ejemplo 186

- 60 1-ciclobutil-3-[3-(ciclohexilamino)propil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 382 (M+H)⁺.

Ejemplo 187

- 65 1-ciclobutil-3-(3-piperidin-1-ilpropil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 369 (M+H)⁺.

Ejemplo 188

5

1-ciclobutil-3-(3-morfolin-4-ilpropil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 371 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 189

3-(1-ciclobutil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il)propanonitrilo (comparativo)

15 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 297 (M+H)⁺.

Ejemplo 190

20

3-(1-ciclobutil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il)propanal (comparativo)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 300 (M+H)⁺.

Ejemplo 191

25

1-ciclobutil-3-(3-hidroxipropil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

30 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 302 (M+H)⁺.

Ejemplo 192

35

1-ciclobutil-3-[4-(dimetilamino)bencil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 377 (M+H)⁺.

Ejemplo 193

40

3-isopropil-1-(1-isopropilpirrolidin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 343 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 194

1-[1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-2-il]-3-isopropil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

50 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 355 (M+H)⁺.

Ejemplo 195

55

1-(1-ciclobutilpirrolidin-2-il)-3-isopropil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 355 (M+H)⁺.

Ejemplo 196

60

1-(1-ciclopentilpirrolidin-2-il)-3-isopropil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

65 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 369 (M+H)⁺.

Ejemplo 197

1-(1-ciclohexilpirrolidin-2-il)-3-isopropil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

- 5 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 383 (M+H)⁺.

Ejemplo 198

- 10 3-[(1-ciclobutil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il)metil]benzonnitrilo (comparativo)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 359 (M+H)⁺.

Ejemplo 199

1-ciclobutil-3-[4-[(metilamino)metil]bencil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

- 20 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 377 (M+H)⁺.

Ejemplo 200

1-ciclobutil-3-[4-[(etilamino)metil]bencil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

- 25 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 391 (M+H)⁺.

Ejemplo 201

1-ciclobutil-3-[4-[(dimetilamino)metil]bencil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

- 30 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 391 (M+H)⁺.

Ejemplo 202

1-ciclobutil-3-[4-[(ciclopropilamino)metil]bencil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

- 40 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 403 (M+H)⁺.

Ejemplo 203

1-ciclobutil-3-[4-[(ciclobutilamino)metil]bencil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

- 45 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 417 (M+H)⁺.

Ejemplo 204

1-ciclobutil-3-[4-[(ciclohexilamino)metil]bencil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

- 55 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 445 (M+H)⁺.

Ejemplo 205

1-ciclobutil-3-[4-(hidroximetil)bencil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

- 60 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 364 (M+H)⁺.

Ejemplo 206

1-ciclobutil-3-{4-[(ciclopentilamino)metil]bencil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

5 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 431 (M+H)⁺.

Ejemplo 207

10 1-ciclobutil-3-{3-[(metilamino)metil]bencil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 377 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 208

1-ciclobutil-3-{3-[(etilamino)metil]bencil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

20 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 391 (M+H)⁺.

Ejemplo 209

25 1-ciclobutil-3-{3-[(ciclopropilamino)metil]bencil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 403 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 210

1-ciclobutil-3-{3-[(ciclobutilamino)metil]bencil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

35

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 417 (M+H)⁺.

Ejemplo 211

40 1-ciclobutil-3-{[1-(ciclopropilmetil)piperidin-3-il]metil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

45 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 395 (M+H)⁺.

Ejemplo 212

1-ciclobutil-3-{[1-isopropilpiperidin-3-il]metil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

50

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 383 (M+H)⁺.

Ejemplo 213

1-ciclobutil-3-{[1-isobutilpiperidin-3-il]metil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

55

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 397 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 214

1-ciclobutil-3-{[1-ciclobutilpiperidin-3-il]metil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

65 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 395 (M+H)⁺.

Ejemplo 215

1-ciclobutil-3-[(1-ciclopentilpiperidin-3-il)metil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

5 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 409 (M+H)⁺.

Ejemplo 216

10 1-ciclobutil-3-[(1-ciclohexilpiperidin-3-il)metil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 423 (M+H)⁺.

Ejemplo 217

1-ciclobutil-3-[(1-cicloheptilpiperidin-3-il)metil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

20 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 437 (M+H)⁺.

Ejemplo 218

1-ciclobutil-3-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-3-il)metil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

25 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 425 (M+H)⁺.

Ejemplo 219

1-ciclobutil-3-[[1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-3-il]metil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

35 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 432 (M+H)⁺.

Ejemplo 220

1-ciclobutil-3-[[1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-3-il]metil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

40 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 432 (M+H)⁺.

Ejemplo 221

1-ciclobutil-3-[[1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-3-il]metil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

50 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 432 (M+H)⁺.

Ejemplo 222

3-isopropil-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)
[0440] MS (DCI): m/z 301 (M+H)⁺.

60 **Ejemplo 223**

metil[(3-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il)metil]carbamato de bencilo (comparativo)

65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para un ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 381 (M+H)⁺.

Ejemplo 224

3-metil-1-[(2S)-piperidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

- 5 El compuesto del título se preparó en forma de la sal TFA de acuerdo con el procedimiento para un ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 287 (M+H)⁺.

Ejemplo 225

- 10 1-[[ciclobutil(metil)amino]metil]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal HCl de acuerdo con el procedimiento para un ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 301 (M+H)⁺.

- 15 **Ejemplo 226**

1-[[ciclopentil(metil)amino]metil]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (comparativo)

- 20 El compuesto del título se preparó en forma de la sal HCl de acuerdo con el procedimiento para un ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 315 (M+H)⁺.

Ejemplo 227

- 25 1-[(2S)-1-(ciclopropilmetil)piperidin-2-il]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal HCl de acuerdo con el procedimiento para un ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 341 (M+H)⁺.

Ejemplo 228

- 30 1-[(2S)-1-ciclobutilpiperidin-2-il]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal HCl de acuerdo con el procedimiento para un ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 341 (M+H)⁺.

- 35 **Ejemplo 229**

1-[(2S)-1-isobutilpiperidin-2-il]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

- 40 El compuesto del título se preparó en forma de la sal HCl de acuerdo con el procedimiento para un ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 343 (M+H)⁺.

Ejemplo 230

- 45 1-[(2S)-1-ciclopentilpiperidin-2-il]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal HCl de acuerdo con el procedimiento para un ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 355 (M+H)⁺.

- 50 **Ejemplo 231**

(2R)-2-(3-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (invención)

- 55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para un ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 407 (M+H)⁺.

Ejemplo 232

- 60 3-metil-1-[(2R)-1-tetrahydro-2H-piran-4-ilpirrolidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal HCl de acuerdo con el procedimiento para un ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 357 (M+H)⁺.

- 65

Ejemplo 233

3-(3-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (invención)

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para un ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 421 (M+H)⁺.

Ejemplo 234

- 10 1-ciclopropil-3-metil-5-oxo-3,4,5,6,8,9-hexahidro-7H-pirazolo[3,4-c]-2,7-naftiridin-7-carboxilato de bencilo (comparativo)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para un ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 379 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 235

4-(3-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (invención)

- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para un ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 421 (M+H)⁺.

Ejemplo 236

- 25 1-(1-isopropilpiperidin-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal HCl de acuerdo con el procedimiento para un ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 329 (M+H)⁺.

Ejemplo 237

1-[1-(ciclopropilmetil)piperidin-3-il]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

- 35 El compuesto del título se preparó en forma de la sal HCl de acuerdo con el procedimiento para un ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 341 (M+H)⁺.

Ejemplo 238

1-(1-ciclobutilpiperidin-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

- 40 El compuesto del título se preparó en forma de la sal HCl de acuerdo con el procedimiento para un ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 341 (M+H)⁺.

Ejemplo 239

1-(1-ciclopentilpiperidin-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

- 45 El compuesto del título se preparó en forma de la sal HCl de acuerdo con el procedimiento para un ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 355 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 240

3-metil-1-[1-(2-feniletíl)piperidin-3-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

- 55 El compuesto del título se preparó en forma de la sal HCl de acuerdo con el procedimiento para un ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 391 (M+H)⁺.

Ejemplo 241

- 60 3-metil-1-(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal HCl de acuerdo con el procedimiento para un ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 371 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 242

1-[1-(ciclopentilmetil)piperidin-3-il]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

- 5 El compuesto del título se preparó en forma de la sal HCl de acuerdo con el procedimiento para un ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 369 (M+H)⁺.

Ejemplo 243

- 10 3-metil-1-(1-propilpiperidin-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal HCl de acuerdo con el procedimiento para un ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 329 (M+H)⁺.

- 15 **Ejemplo 244**

1-(1-isopropilpiperidin-4-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

- 20 El compuesto del título se preparó en forma de la sal HCl de acuerdo con el procedimiento para un ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 329 (M+H)⁺.

Ejemplo 245

- 25 1-[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal HCl de acuerdo con el procedimiento para un ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 341 (M+H)⁺.

Ejemplo 246

- 30 1-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

El compuesto del título se preparó en forma de la sal HCl de acuerdo con el procedimiento para un ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 341 (M+H)⁺.

- 35 **Ejemplo 247**

compuesto de 1-ciclopropil-3,6-dimetil-4,6,7,8-tetrahidrociclopenta[d]pirazolo[3,4-b]piridin-5(3H)-ona con 1-ciclopropil-3,7-dimetil-4,6,7,8-tetrahidrociclopenta[d]pirazolo[3,4-b]piridin-5(3H)-ona (1:1) (comparativo)

- 40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para un ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 244 (M+H)⁺.

Ejemplo 248

- 45 1-[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

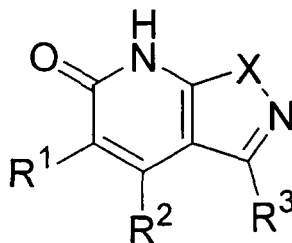
Ejemplo 249

- 50 1-(1-ciclobutilpirrolidin-3-il)-3,4-dimetil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona (invención)

MS (DCI): m/z 341 (M+H)⁺.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

5 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde

R^1 y R^2 junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo de 5, 6, 7 ó 8 miembros, el cicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo C1-C6, alquino, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo, heterociclocarbonilalquilo, heterociclosulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, $NR^A R^B$, $(NR^A R^B)$ alquilo, $(NR^A R^B)$ carbonilo, $(NR^A R^B)$ carbonilalquilo y $(NR^A R^B)$ sulfonilo;

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo;

X es NR^4 ;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C1-C6; y

R^A y R^B se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C6, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilalcoxi, arilalcoxicarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y heterociclo; donde el arilo, cicloalquilo y heterociclo representados por R^3 en solitario o como parte de otro resto, están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo C1-C6, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquino, arilo, arilalquilo, arilalcoxi, arilalcoxicarbonilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, oxo, $-NR^A R^B$, $(NR^A R^B)$ alquilo, $(NR^A R^B)$ carbonilo, $(NR^A R^B)$ carbonilalquilo, $(NR^A R^B)$ sulfonilo, alquilsulfonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, donde los restos de sustituyentes están adicionalmente sin sustituir.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en

3-metil-1-fenil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 3-metil-1-tiofen-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-ciclopropil-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-((3-clorofenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 3-metil-1-tiofen-2-il-4,6,7,8-tetrahidro-3H-2,3,4-triaza-as-indacen-5-ona,
 1-ciclopropil-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-3H-2,3,4-triaza-as-indacen-5-ona,
 1-ciclopropil-3-metil-4,6,7,8,9,10-hexahidro-3H-2,3,4-triazaciclohepta[e]inden-5-ona,
 3-(3-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il)-pirrolidin-1-carboxilato de bencilo,
 3-metil-1-pirrolidin-3-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-((1-isopropilpirrolidin-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 3-metil-1-(1-propilpirrolidin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-((1-ciclopropilmetilpirrolidin-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-((1-ciclobutilpirrolidin-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 (S)-3-metil-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 (S)-3-Metil-1-(1-metilpirrolidin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 (S)-3-metil-1-(1-propil-pirrolidin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 (S)-1-(1-isopropilpirrolidin-2-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 (S)-1-(1-ciclopropilmetilpirrolidin-2-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 (S)-1-(1-ciclobutilpirrolidin-2-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 (S)-1-(1-isobutilpirrolidin-2-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 [4-(3-metil-5-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il)bencil]carbamato de bencilo,
 1-((4-aminometilfenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,

1-((4-dimetilaminometilfenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-[4-(isopropilamino-metil)-fenil]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-((4-ciclohexilaminometilfenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-((4-ciclopentilaminometilfenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 5 1-((4-cicloheptilaminometilfenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-[4-(isobutilaminometil)fenil]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-4-(ciclobutilaminometil)fenil]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-{4-[(ciclopropilmetilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-{4-[(bisciclopropilmetilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 10 3-metil-1-(4-propilaminometilfenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 (S)-3-metil-1-piperidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-((3-aminometilfenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 3-metil-1-[(2S)-1-propilpiperidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 15 1-azetidin-3-il-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-((1-ciclobutilazetidin-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 3-metil-1-[(2R)-1-(2-feniletil)pirrolidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 3-metil-1-piperidin-3-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 3-metil-1-piperidin-4-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 20 1-ciclopropil-3,7-dimetil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 3-etil-1-(1-metilpirrolidin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 3-metil-1-(1-metilpiperidin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 3-isopropil-1-(1-metilpirrolidin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 25 3-metil-1-[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 3-metil-1-[(2S)-1-metilpiperidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 3-metil-1-[(2R)-pirrolidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 3-metil-1-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-(((2R)-1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-2-il]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 30 3-metil-1-(1-propilpiperidin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-((3-[(ciclopropilmetil)amino]metil)fenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-((3-[[bis(ciclopropilmetil)amino]metil]fenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-{3-[(ciclobutilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-{3-[(diciclobutilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 35 1-{3-[(ciclopentilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 3-metil-1-{3-[(propilamino)metil]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-{3-[(cicloheptilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-{3-[(ciclohexilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-{3-[(isopropilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 40 1-{3-[(isobutilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 3-(3-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il)azetidin-1-carboxilato de bencilo,
 3-metil-1-(1-metilazetidin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 3-metil-1-(1-propilazetidin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-((1-isopropilazetidin-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 45 1-((1-ciclopentilazetidin-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-((1-ciclohexilazetidin-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-((1-cicloheptilazetidin-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-[1-(ciclopropilmetil)azetidin-3-il]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-((1-isobutilazetidin-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 50 2-(3-etil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo,
 3-etil-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-((1-ciclobutilpirrolidin-2-il)-3-etil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-[1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-2-il]-3-etil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-((1-ciclopentilpirrolidin-2-il)-3-etil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 55 1-((1-ciclohexilpirrolidin-2-il)-3-etil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-((1-cicloheptilpirrolidin-2-il)-3-etil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 3-etil-1-(1-isopropilpirrolidin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 3-etil-1-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 3-isopropil-1-(1-isopropilpirrolidin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 60 1-[1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-2-il]-3-isopropil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-((1-ciclobutilpirrolidin-2-il)-3-isopropil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-((1-ciclopentilpirrolidin-2-il)-3-isopropil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-((1-ciclohexilpirrolidin-2-il)-3-isopropil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 3-isopropil-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 65 3-metil-1-[(2S)-piperidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-(((2S)-1-(ciclopropilmetil)piperidin-2-il]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,

- 1-(((2S)-1-ciclobutilpiperidin-2-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-(((2S)-1-isobutilpiperidin-2-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-(((2S)-1-ciclopentilpiperidin-2-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 5 (2R)-2-(3-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo,
 3-metil-1-((2R)-1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 3-(3-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo,
 4-(3-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo,
 1-((1-isopropilpiperidin-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-[1-(ciclopropilmetil)piperidin-3-il]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 10 1-((1-ciclobutilpiperidin-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-((1-ciclopentilpiperidin-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 3-metil-1-[1-(2-feniletíl)piperidin-3-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 3-metil-1-(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 15 1-[1-(ciclopropilmetil)piperidin-3-il]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 3-metil-1-(1-propilpiperidin-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-((1-isopropilpiperidin-4-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-((1-ciclobutilpiperidin-4-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona,
 1-(((2S)-1-isopropilpiperidin-2-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona, y
 20 1-((1-ciclobutilpirrolidin-3-il)-3,4-dimetil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 25 3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) de la reivindicación 1 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo terapéuticamente aceptable.

- 30 4. Un compuesto de Fórmula (I) de la reivindicación 1 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para tratar el choque séptico en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento, administrando al mamífero una cantidad aceptable terapéuticamente del compuesto o de la sal terapéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de Fórmula (I) de la reivindicación 1 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para tratar el cáncer en un mamífero en el que se ha reconocido la necesidad de tal tratamiento administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable del compuesto o de la sal terapéuticamente aceptable del mismo.