

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 423**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2011 E 11804801 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014 EP 2646443**

54 Título: **Inhibidores de KAT II**

30 Prioridad:

**01.12.2010 US 418802 P**

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

**09.12.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DOUNAY, AMY BETH;  
MCALLISTER, LAURA ANN;  
PARIKH, VINOD D;  
RONG, SUOBAO y  
VERHOEST, PATRICK ROBERT**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 524 423 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

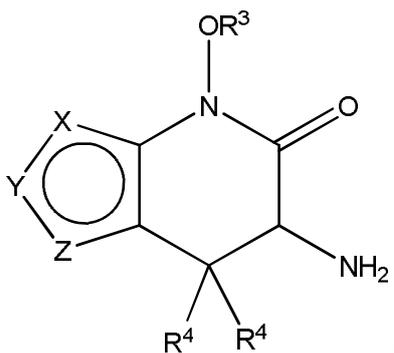
## Inhibidores de KAT II

5 La presente invención se refiere al tratamiento de déficits cognitivos asociados con la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos, neurodegenerativos y/o neurológicos en mamíferos, incluidos seres humanos. Más en particular, la presente invención se refiere a inhibidores bicíclicos de la enzima KAT II, útiles para el tratamiento de dichos trastornos.

10 KAT (kinurenina aminotransferasa) II es una enzima primaria del cerebro para catalizar la transaminación de la kinurenina a KYNA (ácido kinurénico) (E. Okuno y col., *J. Neurochem.*, vol. 57, 533-540, 1991). KYNA es un antagonista de receptores de aminoácidos excitadores (EAA) eficaz con afinidad por el sitio modulador de glicina del complejo receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) (M. Kessler y col., *J. Neurochem.*, vol. 52, págs. 1319-1328, 1989). Como metabolito cerebral natural, KYNA funciona probablemente como un modulador endógeno negativo de la función glutamatérgica cerebral (R. Schwarcz y col., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, vol. 648, págs. 140-153, 1992) y activador de receptores de arilhidrocarburo (B. DiNatale y col., *Toxicol. Sci.* Vol. 115, págs. 89-97, 2010).

15 Se sabe que los receptores de EAA y en concreto los receptores de NMDA desempeñan un papel central en el funcionamiento del cerebro de los mamíferos (J. C. Watkins y G. L. Collingridge, Ed., *The NMDA Receptor*, Oxford University Press, Oxford, 1989, pág. 242). Por ejemplo, la activación del receptor de NMDA es esencial para procesos cognitivos tales como, por ejemplo, el aprendizaje y la memoria (Watkins y Collingridge, *supra*, págs. 137-151). Por tanto, la reducción de la síntesis de KYNA mediante la inhibición de su enzima sintética puede potenciar la señalización por EAA y mejorar los procesos cognitivos, especialmente en estados patológicos en los que se espera la hipofunción del NMDA. Por tanto, existe una necesidad de compuestos que actúen como inhibidores de KAT II para reducir la síntesis de KYNA en el cerebro para mejorar la disfunción cognitiva en estados patológicos de seres humanos.

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I:



25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en la que

el círculo continuo representa enlaces sencillos o dobles, según requiera la valencia;

X, Y y Z se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en =N-, -N=, NR<sup>1</sup> y CR<sup>2</sup>, con la condición de que al menos dos sean distintos de CR<sup>2</sup>;

30 R<sup>1</sup> es H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, SO<sub>2</sub>NR<sup>5R6</sup>, o SO<sub>2</sub>R<sup>5a</sup>, en el que cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, aralquilo y heteroarilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre hidroxilo, amino, halo, alquilo, haloalquilo, CN, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino, aminoalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterocicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heteroarilo;

35 R<sup>2</sup> es H, halo, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, ariloxi, aralquiloxi, heterocicloalquiloxi, heteroariloxi, CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>5R6</sup>, C(=O)NR<sup>5R6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>5R6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>5a</sup>, NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5a</sup>, o NR<sup>5</sup>C(=O)R<sup>5a</sup>, en el que dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, ariloxi, aralquiloxi, heterocicloalquiloxi y heteroariloxi puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre hidroxilo, amino, halo, alquilo, haloalquilo, CN, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino, aminoalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterocicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heteroarilo;

R<sup>3</sup> es H, C(=O)R<sup>7</sup>, C(=O)OR<sup>7</sup>, C(=O)NR<sup>7aR7b</sup>, o (CH<sub>2</sub>)R<sup>8</sup>;

40 cada R<sup>4</sup> es independientemente H, metilo, o fluorometilo;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es independientemente H, alquilo, fluoroalquilo, arilo, o heteroarilo, o

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> de C(=O)NR<sup>5R6</sup> o SO<sub>2</sub>NR<sup>5R6</sup>, junto con el nitrógeno que están unidos, pueden formar un heterocicloalquilo;

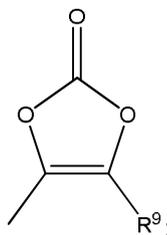
R<sup>5a</sup> es alquilo, fluoroalquilo, arilo, o heteroarilo;

45 R<sup>7</sup> es alquilo, arilo, heteroarilo, o cicloalquilo, en el que cada uno de dichos alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre hidroxilo, amino, halo, alcoxi y aminoalquilo;

$R^{7a}$  y  $R^{7b}$  son independientemente H, alquilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo, en el que cada uno de dichos alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre hidroxilo, amino, halo, alcoxi y aminoalquilo o, cuando  $R^3$  es  $C(=O)NR^{7a}R^{7b}$ ,  $R^{7a}$  y  $R^{7b}$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, puede formar un anillo heterocíclico que contiene N de 5 o 6 miembros;

5

$R^8$  es



$R^9$  es alquilo, arilo, heteroarilo, o cicloalquilo, en el que cada uno de dichos alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre hidroxilo, amino, halo, alcoxi y aminoalquilo; y

10

cada n es independientemente 0, 1, 2 o 3;

La presente invención también incluye sales, hidratos, solvatos, isómeros, formas cristalinas y no cristalinas, isomorfos, polimorfos y metabolitos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I. Esta invención también incluye todos los tautómeros e isómeros estereoquímicos de estos compuestos.

15

La presente invención también se refiere, en parte, a un procedimiento para tratar un trastorno mediado por KAT II en un mamífero. Tales trastornos incluyen déficits cognitivos asociados con esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos, neurodegenerativos y/o neurológicos. El procedimiento comprende administrar un compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, al mamífero en una cantidad que es terapéuticamente eficaz para tratar la afección.

20

Cuando se introducen elementos de la presente invención o su(s) realización(es) ejemplar(es), se pretende que los artículos "un", "una", "el/la" y "dicho/a" signifiquen que hay uno o más de los elementos. Se pretende que los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" sean inclusivos y signifiquen que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados. Aunque esta invención se ha descrito respecto a realizaciones específicas, los detalles de estas realizaciones no deben considerarse como limitaciones de la invención, cuyo alcance está definido por las reivindicaciones adjuntas.

25

### Descripción detallada de la invención

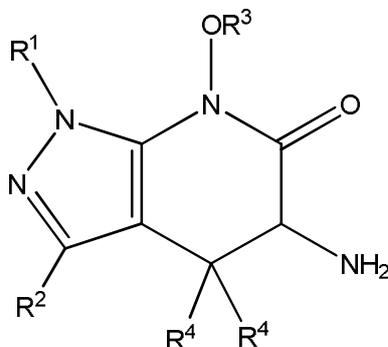
Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I como se describe anteriormente.

30

Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que uno de X o Y es  $NR^1$  y el otro es  $-N=$  o  $=N-$ ; Z es  $CR^2$ ;  $R^1$  es alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , cicloalquilo, arilo o arilalquilo  $C_3$  a  $C_6$ ;  $R^2$  es H, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , cicloalquilo, arilo o arilalquilo  $C_3$  a  $C_6$ ; y en la que cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, arilo y arilalquilo puede estar sustituido como se permite en la Fórmula I y  $R^3$  y  $R^4$  son según se definen en cualquier realización de la Fórmula I.

35

Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que X es  $NR^1$ ; Y es  $-N=$  o  $=N-$ ; Z es  $CR^2$ ; y en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son según se definen en cualquier realización de la Fórmula I. En una realización tal, el compuesto de Fórmula I tiene la siguiente estructura:



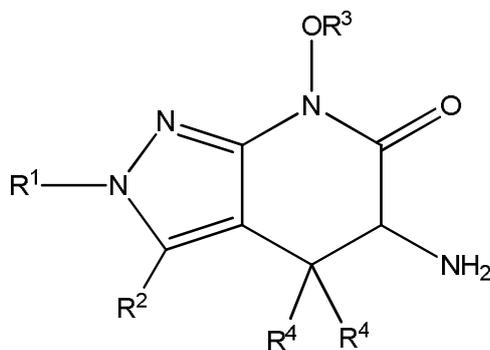
Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que el alquilo de  $R^1$  es alquilo  $C_1$  a  $C_3$ ; y  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son según se define en cualquier realización de la Fórmula I.

40

Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente

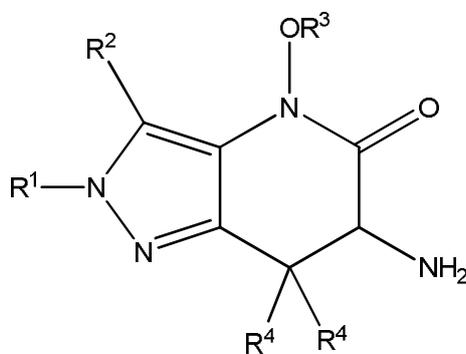
aceptables, en la que el arilo de  $R^1$  y  $R^2$  es fenilo o naftilo y el arilalquilo de  $R^1$  y  $R^2$  es  $-CH_2$ -fenilo o  $-CH_2$ -naftilo y en la que cualquier fenilo o naftilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, alquilo (p. ej., alquilo  $C_1$  a  $C_3$ ), haloalquilo (p. ej.,  $CF_3$ ), alcoxi (p. ej., metoxi), haloalcoxi (p. ej.,  $CF_3-O$ ) y CN.

- 5 Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que X es  $-N=$  o  $=N-$ ; Y es  $NR^1$ ; Z es  $CR^2$ ;  $R^1$  es alquilo  $C_1$  a  $C_6$ ;  $R^2$  es H, arilo o arilalquilo; y en la que cada uno de dichos alquilo, arilo y arilalquilo puede estar sustituido según se define en la Fórmula I y en la que  $R^3$  y  $R^4$  son según se define en cualquier realización de la Fórmula I. En una realización tal, el compuesto de Fórmula I tiene la siguiente estructura:

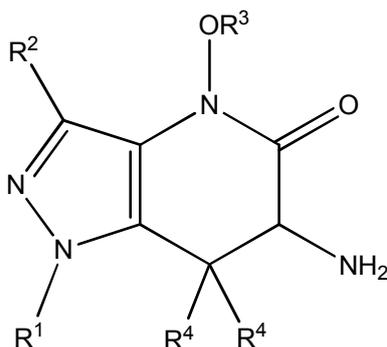


- 10 Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que  $R^2$  es fenilo o naftilo y el arilalquilo de  $R^2$  es  $-CH_2$ -fenilo o  $-CH_2$ -naftilo y en la que cualquier fenilo o naftilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, alquilo (p. ej., alquilo  $C_1$  a  $C_3$ ), haloalquilo (p. ej.,  $CF_3$ ), alcoxi (p. ej., metoxi), haloalcoxi (p. ej.,  $CF_3-O$ ) y CN y en la que  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son según se define en cualquier realización de la Fórmula I.

- 15 Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que X es  $CR^2$ ; Y es  $NR^1$ ; y Z es  $-N=$  o  $=N-$ ;  $R^1$  es H, alquilo, alquilo o alquilarilo  $C_1$  a  $C_6$ ;  $R^2$  es H o alquilo  $C_1$  a  $C_3$ ; y en la que cada uno de dichos alquilo, arilo y arilalquilo puede estar sustituido como se permite en cualquier realización de la Fórmula I y  $R^3$  y  $R^4$  son según se define en cualquier realización de la Fórmula I. En una realización tal, el compuesto de Fórmula I tiene la siguiente estructura:



- 25 Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que X es  $CR^2$ ; Y es  $-N=$  o  $=N-$ ; y Z es  $NR^1$ ;  $R^1$  es H, alquilo, alquilo o alquilarilo  $C_1$  a  $C_6$ ;  $R^2$  es H o alquilo  $C_1$  a  $C_3$ ; y en la que cada uno de dichos alquilo, arilo y arilalquilo puede estar sustituido como se permite en cualquier realización de la Fórmula I y  $R^3$  y  $R^4$  son según se define en cualquier realización de la Fórmula I. En una realización tal, el compuesto de Fórmula I tiene la siguiente estructura:



Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que el arilo de R<sup>1</sup> es fenilo o naftilo y el arilalquilo de R<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-fenilo o -CH<sub>2</sub>-naftilo y en la que cualquier fenilo o naftilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, alquilo (p. ej., alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>), haloalquilo (p. ej., CF<sub>3</sub>), alcoxi (p. ej., metoxi), haloalcoxi (p. ej., CF<sub>3</sub>-O) y CN y en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son según se definen en cualquier realización de la Fórmula I.

Además, a modo de ejemplo y no como limitación, cuando se especifican arilo o arilalquilo para R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden ser cualquier otra variable como se permite en la Fórmula I. Cuando se usan tales definiciones R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> puede tener las siguientes definiciones:

R<sup>1</sup> es H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, naftilo, -CH<sub>2</sub>-fenilo, -CH<sub>2</sub>-naftilo, heteroarilo, SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, o SO<sub>2</sub>R<sup>5a</sup>, en el que cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, naftilo, -CH<sub>2</sub>-fenilo, -CH<sub>2</sub>-naftilo y heteroarilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre hidroxilo, amino, halo, alquilo, haloalquilo, CN, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino, aminoalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterocicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heteroarilo;

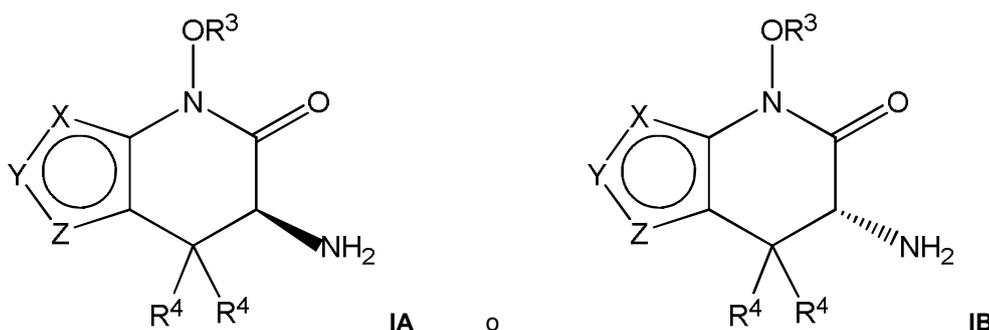
R<sup>2</sup> es H, halo, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, naftilo, -CH<sub>2</sub>-fenilo, -CH<sub>2</sub>-naftilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquilo, ariloxi, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroariloxi, CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>5a</sup>, NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5a</sup>, o NR<sup>5</sup>C(=O)R<sup>5a</sup>, en el que cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, naftilo, -CH<sub>2</sub>-fenilo, -CH<sub>2</sub>-naftilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquilo, ariloxi, aralquilo, heterocicloalquilo y heteroariloxi puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre hidroxilo, amino, halo, alquilo, haloalquilo, CN, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino, aminoalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterocicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heteroarilo.

Por lo tanto, lo que se pretende es que "fenilo, naftilo", reemplacen a arilo y "-CH<sub>2</sub>-fenilo, -CH<sub>2</sub>-naftilo", reemplacen a arilalquilo dentro de cualquier definición de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> presentados en realizaciones del presente documento sin tener que repetir todas las definiciones de R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup>. Así, ello incluye cuando R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> pueden definirse en cualquier realización. Por ejemplo, R<sup>1</sup> puede definirse como H, alquilo, arilo o arilalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> de forma que significaría que R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, fenilo, naftilo, -CH<sub>2</sub>-fenilo o -CH<sub>2</sub>-naftilo. También incluye cuando R<sup>2</sup> puede definirse como H, arilo o arilalquilo de forma que significaría que R<sup>2</sup> sería H, fenilo, naftilo, -CH<sub>2</sub>-fenilo o -CH<sub>2</sub>-naftilo. Además, R<sup>1</sup> puede definirse como alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, cicloalquilo, arilo o arilalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub> y R<sup>2</sup> puede definirse como H, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, cicloalquilo, arilo o arilalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub> de forma que cada arilo y arilalquilo dentro de dicha definición se reemplaza con "fenilo, naftilo" y "-CH<sub>2</sub>-fenilo, -CH<sub>2</sub>-naftilo", respectivamente.

Además, la explicación de arilo/arilalquilo dentro de las definiciones se aplica a otras variables dentro de los grupos R de la Fórmula I. Por ejemplo, cuando se hace referencia a un alquilo se incluyen todas las demás definiciones posibles pero no se repiten cuando el alquilo puede estar limitado a, p. ej. alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>. Para abreviar, la lista completa de variables para la definición del grupo R específico no se repite.

Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R<sup>3</sup> es H y cada R<sup>4</sup> es H.

Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula IA o Fórmula IB:



en las que X, Y, Z, R<sup>3</sup> y cada R<sup>4</sup> son según se define en el presente documento para la Fórmula I, incluyendo todas las realizaciones analizadas en el presente documento. Cuando se hace referencia a un compuesto de Fórmula I, se entiende que también se incluye un compuesto de Fórmula IA e IB sin que sea necesaria una referencia específica.

En una realización, la invención también se refiere a cada compuesto, individualmente, descrito en los Ejemplos 1 a 29 analizados en el presente documento (incluyendo las bases libres o sus sales farmacéuticamente aceptables).

Otra realización de la presente invención es un procedimiento para o preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención en un mamífero de una afección seleccionada del grupo que consiste en trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos; apoplejía; isquemia cerebral; traumatismo de la médula espinal; deterioro cognitivo, incluido deterioro cognitivo leve; traumatismo craneal; hipoxia perinatal; paro cardíaco; daño neuronal hipoglucémico; demencia; enfermedad de Alzheimer; corea de Huntington; esclerosis lateral amiotrófica; daño ocular; retinopatía; trastornos cognitivos; enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos; espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad muscular incluyendo temblores; epilepsia; convulsiones; migraña; incontinencia urinaria; tolerancia a sustancias; síndrome de abstinencia de sustancias; psicosis; esquizofrenia; síntomas negativos asociados con esquizofrenia; autismo, incluidos trastornos del espectro del autismo; trastorno bipolar; depresión, incluyendo, pero sin limitarse a trastorno depresivo mayor y depresión resistente al tratamiento; deterioro cognitivo asociado con depresión; deterioro cognitivo asociado con tratamiento

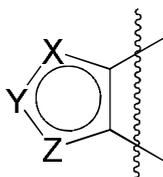
del cáncer; ansiedad; trastornos del ánimo; trastornos inflamatorios; sepsis; cirrosis; cáncer y/o tumores asociados con escape a respuesta inmunitaria; neuralgia trigeminal; pérdida de audición; tinnitus; degeneración macular del ojo; émesis; edema cerebral; dolor; disquinesia tardía; trastornos del sueño; trastorno por déficit de atención/hiperactividad; trastorno por déficit de atención; trastornos que comprenden como un síntoma déficit de atención y/o cognición; y trastornos de la conducta; que comprende administrar un compuesto seleccionado de entre un compuesto de Fórmula I, IA o IB.

Otra realización de la presente invención es un procedimiento para o preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención en un mamífero de una afección seleccionada del grupo que consiste en demencia; síntomas de déficit cognitivo de la enfermedad de Alzheimer; síntomas de déficit de atención de la enfermedad de Alzheimer; demencia multiinfarto, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con fármacos, demencia asociada con tumores intracraneales o traumatismo cerebral, demencia asociada con enfermedad de Huntington o enfermedad de Parkinson o demencia relacionada con SIDA; delirios; trastorno amnésico; trastorno por estrés post-traumático; retraso mental; un trastorno del aprendizaje (p. ej., trastorno de la lectura, trastorno de las matemáticas o un trastorno de la expresión escrita); trastorno por déficit de atención/hiperactividad; deterioro cognitivo relacionado con la edad; déficits cognitivos asociados con psicosis; o déficits cognitivos asociados con esquizofrenia, que comprende administrar un compuesto seleccionado de entre un compuesto de Fórmula I, IA o IB.

Otra realización de la presente invención es un procedimiento para o preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención en un mamífero de una afección seleccionada del grupo que consiste en trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos; apoplejía; isquemia cerebral; traumatismo de la médula espinal; deterioro cognitivo, incluyendo deterioro cognitivo leve; traumatismo craneal; hipoxia perinatal; paro cardíaco; daño neuronal hipoglucémico; demencia; enfermedad de Alzheimer; corea de Huntington; esclerosis lateral amiotrófica; daño ocular; retinopatía; trastornos cognitivos; enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos; espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad muscular incluyendo temblores; epilepsia; convulsiones; migraña; incontinencia urinaria; tolerancia a sustancias; síndrome de abstinencia de sustancias; psicosis; esquizofrenia; síntomas negativos asociados con esquizofrenia; autismo, incluidos trastornos del espectro del autismo; trastorno bipolar; depresión, incluyendo pero sin limitarse a trastorno depresivo mayor y depresión resistente al tratamiento; deterioro cognitivo asociado con depresión; deterioro cognitivo asociado con tratamiento del cáncer; ansiedad; trastornos del ánimo; trastornos inflamatorios; sepsis; cirrosis; cáncer y/o tumores asociados con escape a respuesta inmunitaria; neuralgia trigeminal; pérdida de audición; tinnitus; degeneración macular del ojo; émesis; edema cerebral; dolor; disquinesia tardía; trastornos del sueño; trastorno por déficit de atención/hiperactividad; trastorno por déficit de atención; trastornos que comprenden como síntomas déficit de atención y/o cognición; y trastornos de la conducta; que comprende administrar un compuesto de Fórmula I, IA o IB.

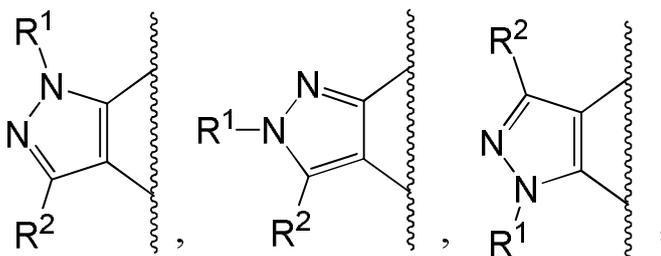
Otra realización de la presente invención es un procedimiento para o preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención en un mamífero de una afección seleccionada del grupo que consiste en demencia; síntomas de déficit cognitivo de la enfermedad de Alzheimer; síntomas de déficit de atención de la enfermedad de Alzheimer; demencia multiinfarto, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con fármacos, demencia asociada con tumores intracraneales o traumatismo cerebral, demencia asociada con enfermedad de Huntington o enfermedad de Parkinson o demencia relacionada con SIDA; delirios; trastorno amnésico; trastorno por estrés post-traumático; retraso mental; un trastorno del aprendizaje (p. ej., trastorno de la lectura, trastorno de las matemáticas o un trastorno de la expresión escrita); trastorno por déficit de atención/hiperactividad; deterioro cognitivo relacionado con la edad; déficits cognitivos asociados con psicosis; o déficits cognitivos asociados con esquizofrenia, que comprende administrar un compuesto de Fórmula I, IA o IB.

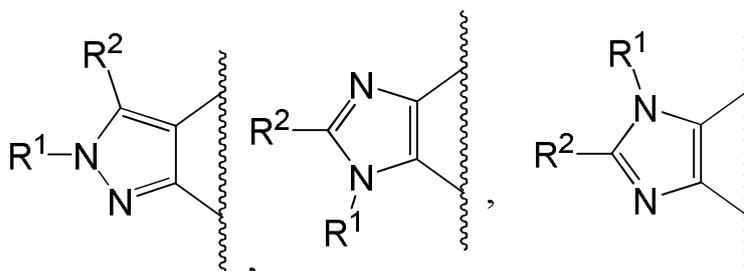
Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I, IA o IB en el que X-Y-Z y los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de cinco miembros



Usando las definiciones de X, Y y Z de la Fórmula I, pueden formarse los siguientes anillos de la Tabla A y entrar en dicha definición:

Tabla A

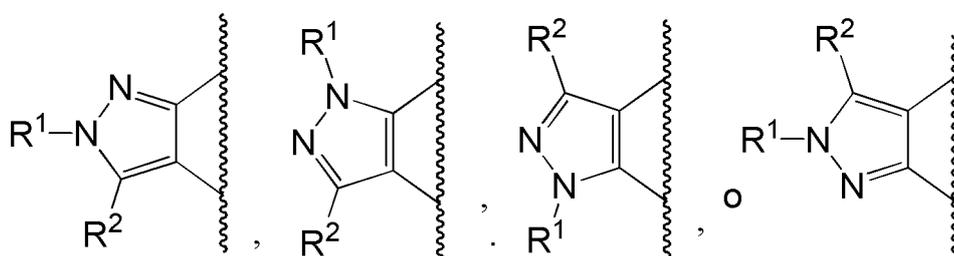




Otra realización de la invención en trámite es cuando X-Y-Z y los átomos de carbono a los que están unidos forman cualquiera de los anillos de cinco miembros que se recogen en la Tabla A; por ejemplo, los anillos de cinco miembros que se recogen en la Tabla B:

5

Tabla B



Los compuestos de Fórmula I o compuestos relacionados con ellos cuando R<sup>3</sup> es H pueden formar una base de Schiff con piridoxal-5-fosfato (también denominado PLP y/o vitamina B6) en la enzima KAT II, para inhibir la formación de ácido kinurénico. Los informes de la bibliografía sobre otras enzimas dependientes de PLP (R. B. Silverman y *col.*, *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 2256-2267) también demuestran que una base de Schiff de inhibidor-PLP formada inicialmente puede sufrir una tautomerización inducida por base a una cetimina isomérica, que puede isomerizarse después a un aducto de inhibidor-PLP aromatizado. Otra realización de la presente invención es una base de Schiff o el producto de su isomerización promovida por base, formada entre un compuesto de Fórmula I, IA o IB, según se definen en el presente documento y piridoxal-5-fosfato.

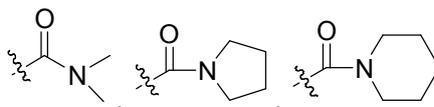
10

Otra realización de la presente invención es una base de Schiff o el producto de su isomerización promovida por base, formada entre un compuesto de Fórmula I, IA o IB, según se definen en el presente documento y piridoxal-5-fosfato, en la que dicha base de Schiff se forma *in vivo*.

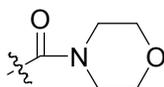
15

Los profármacos que tienen una actividad farmacológica muy pequeña o nula por sí mismos pueden convertirse, cuando se administran dentro o sobre el organismo, en compuestos de Fórmula I, IA o IB que tienen la actividad deseada. Dichos profármacos son compuestos de Fórmula I, IA o IB en la que R<sup>3</sup> es distinto de H. Por ejemplo, estos compuestos son cuando R<sup>3</sup> es

20



o



## 25 Abreviaturas y definiciones

El término "alquilo" se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada (es decir, un sustituyente obtenido a partir de un hidrocarburo al eliminar un hidrógeno) que contiene de uno a veinte átomos de carbono; en una realización de uno a doce átomos de carbono; en otra realización de uno a diez átomos de carbono; en otra realización, de uno a seis átomos de carbono; y en otra realización, de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen metilo, etilo, propilo (incluyendo *n*-propilo e isopropilo), butilo (incluyendo *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo), pentilo, isoamilo, hexilo y similares.

30

"Alquenilo" se refiere a un hidrocarburo alifático que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, incluyendo cadena lineal, cadena ramificada o grupos cíclicos que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. En una realización, el grupo alquenilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono (siempre que en el presente documento se indique un intervalo numérico, por ejemplo "2-20", significa que el grupo, en este caso, el grupo alquenilo, puede contener 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc. hasta e incluyendo 20 átomos de carbono). En otra realización es un

35

alqueno de tamaño medio que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. Por ejemplo, como se usa el presente documento, el término "alqueno ( $C_2-C_6$ )" significa radicales insaturados de cadena lineal o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono, incluyendo, pero sin limitarse a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), iso-propenilo; 2-metilo-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes adecuados según se definen anteriormente tales como fluoro, cloro, trifluorometilo, alcoxi ( $C_1-C_6$ ), ariloxi ( $C_6-C_{10}$ ), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo ( $C_1-C_6$ ). Cuando los compuestos de la invención contienen un grupo alqueno ( $C_2-C_6$ ), el compuesto puede existir como la forma E (entgegen) pura, la forma Z (zusammen) pura o cualquiera de sus mezclas.

"Alquino" se refiere a un hidrocarburo alifático que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, incluyendo cadena lineal, cadena ramificada o grupos cíclicos que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. En una realización, el grupo alquino tiene de 2 a 20 átomos de carbono (siempre que en el presente documento se indique un intervalo numérico, por ejemplo "2-20", significa que el grupo, en este caso, el grupo alquino, puede contener 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 20 átomos de carbono). En otra realización es un alquino de tamaño medio que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. En otra realización es un alquino inferior que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, como se usa en el presente documento "alquino ( $C_2-C_6$ )" se usa en el presente documento para referirse a radicales de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada según se definen anteriormente que tienen 2 a 6 átomos de carbono y un triple enlace.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sustituyente carbocíclico obtenido eliminando un hidrógeno de una molécula carbocíclica saturada que tiene de tres a catorce átomos de carbono. En una realización, un sustituyente cicloalquilo tiene de tres a diez átomos de carbono. Un cicloalquilo puede ser un único anillo, que normalmente contiene de 3 a 6 átomos del anillo. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Alternativamente, el cicloalquilo pueden ser 2 o 3 anillos condensados juntos, tal como biciclo[4.2.0]octano y decalinilo.

El término "cicloalquilo" también incluye sustituyentes que están condensados con un anillo aromático  $C_6-C_{10}$  o con un anillo heteroaromático de 5-10 miembros, estando un grupo que tiene un grupo cicloalquilo condensado tal como un sustituyente unido a un átomo de carbono del grupo cicloalquilo. Cuando un grupo cicloalquilo condensado tal está sustituido con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a no ser que se especifique lo contrario, están unidos cada uno a un átomo de carbono del grupo cicloalquilo. El anillo aromático condensado  $C_6-C_{10}$  o el anillo heteroaromático de 5-10 miembros opcionalmente puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  o =O.

El término "arilo" se refiere a un sustituyente aromático que contiene un anillo o dos o tres anillos condensados. El sustituyente arilo puede tener de seis a dieciocho átomos de carbono. Como un ejemplo, el sustituyente arilo puede tener de seis a catorce átomos de carbono. El término "arilo" puede referirse a sustituyentes tales como fenilo, naftilo y antraceno. El término "arilo" también incluye sustituyentes tales como fenilo, naftilo y antraceno que están condensados con un anillo carbocíclico  $C_4-C_{10}$ , tal como un anillo carbocíclico  $C_5$  o  $C_6$ , o con un anillo heterocíclico de 4-10 miembros, estando un grupo que tiene un grupo arilo condensado tal como sustituyente unido a un carbono aromático del grupo arilo. Cuando un grupo arilo condensado tal está sustituido con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a no ser que se especifique lo contrario, están unidos cada uno a un carbono aromático del grupo arilo condensado. El anillo carbocíclico  $C_4-C_{10}$  o heterocíclico de 4-10 miembros opcionalmente puede estar sustituido con halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  o =O. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, en consecuencia, fenilo, naftaleno, tetrahidronaftaleno (también conocido como "tetranilo"), indenilo, isoindenilo, indanilo, antraceno, fenantreno y benzonafteno (también conocido como "fenaleno").

El término "aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un sustituyente alquilo, según se define en el presente documento, sustituido con un sustituyente arilo, según se define en el presente documento. Los sustituyentes aralquilo pueden tener desde siete hasta 24 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos aralquilo incluyen bencilo (es decir, fenilmetilo), fenilmetilo, indenilmetilo y naftalenilmetilo.

En algunos casos, el número de átomos de carbono de un sustituyente hidrocarbilo (es decir, alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, etc.) se indica con el sufijo " $C_x-C_y$ " o " $C_{x-y}$ ", en el que x es el mínimo e y es el máximo número de átomos de carbono del sustituyente. Así, por ejemplo, "alquilo  $C_1-C_6$ " y "alquilo  $C_{1-6}$ " se refieren ambos a un sustituyente alquilo que contiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono. Ilustrando adicionalmente, cicloalquilo  $C_3-C_6$  y cicloalquilo  $C_{3-6}$  se refieren a un cicloalquilo saturado que contiene desde 3 hasta 6 átomos de anillo de carbono.

En algunos casos, el número de átomos de un sustituyente cíclico que contiene uno o más heteroátomos (es decir, heteroarilo o heterocicloalquilo) se indica por el sufijo "de x-y miembros", en el que x es el mínimo e y es el máximo número de átomos que forman el resto cíclico del sustituyente. Así, por ejemplo, heterocicloalquilo de 5-8 miembros se refiere a un heterocicloalquilo que contiene desde 5 hasta 8 átomos, incluyendo uno o más heteroátomos, en el resto cíclico del heterocicloalquilo.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere a -OH. Cuando se utiliza en combinación con otro(s) término(s), el prefijo "hidroxi" indica que el sustituyente al que está unido el prefijo está sustituido con uno o más sustituyentes hidroxilo. Los compuestos que portan un carbono al que están unidos uno o más sustituyentes hidroxilo incluyen, por ejemplo, alcoholes, enoles y fenol.

El término "hidroxialquilo" se refiere a un alquilo que está sustituido con al menos un sustituyente hidroxilo. Los ejemplos de hidroxialquilo incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxibutilo.

El término "ciano" (también denominado "nitrilo") significa CN.

El término "carbonilo" significa C(O) o C=O.

El término "amino" se refiere a  $\text{NH}_2$ .

El término "alquilamino" se refiere a un grupo amino, en el que al menos una cadena de alquilo está unida al nitrógeno del amino en lugar de un átomo de hidrógeno. Los ejemplos de sustituyentes alquilamino incluyen monoalquilamino, tal como metilamino (ejemplificado por la fórmula  $\text{NH}(\text{CH}_3)$ ) y dialquilamino, tal como dimetilamino (ejemplificado por la fórmula  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ).

El término "halógeno" se refiere a flúor (que puede representarse como F), cloro (que puede representarse como Cl), bromo (que puede representarse como Br) o yodo (que puede representarse como I). En una realización, el halógeno es cloro. En otra realización, el halógeno es flúor. En otra realización, el halógeno es bromo.

El prefijo "halo" indica que el sustituyente al que está unido el prefijo está sustituido con uno o más sustituyentes halógeno seleccionados independientemente. Por ejemplo, haloalquilo se refiere a un alquilo que está sustituido con al menos un sustituyente halógeno. Donde se reemplaza más de un hidrógeno con halógenos, los halógenos pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos de haloalquilos incluyen clorometilo, diclorometilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, triclorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluoroetilo, pentafluoroetilo, difluoropropilo, dicloropropilo y heptafluoropropilo. Ilustrando adicionalmente, "haloalcoxi" se refiere a un alcoxi que está sustituido con al menos un sustituyente halógeno. Los ejemplos de sustituyentes haloalcoxi incluyen clorometoxi, 1-bromoetoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi (también conocido como "perfluorometiloxi") y 2,2,2-trifluoroetoxi. Se debería reconocer que si un sustituyente está sustituido con más de un sustituyente halógeno, esos sustituyentes halógenos pueden ser idénticos o diferentes (a menos que se indique lo contrario).

El término "oxo" se refiere a  $=\text{O}$ .

El término "alcoxi" se refiere a un alquilo enlazado a un oxígeno, que también puede representarse como  $-\text{OR}$ , donde la R representa el grupo alquilo. Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

El término "cicloalquilo" se refiere a un cicloalquilo enlazado a un oxígeno, que también puede representarse como  $-\text{OR}$ , donde la R representa el grupo cicloalquilo. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sustituyente obtenido eliminando un hidrógeno de una estructura de anillo saturada o parcialmente saturada que contiene un total de 4 a 14 átomos de anillo. Al menos uno de los átomos de anillo es un heteroátomo normalmente seleccionado de entre oxígeno, nitrógeno o azufre. Un heterocicloalquilo puede comprender como alternativa 2 o 3 anillos condensados juntos, donde al menos uno de dichos anillos contiene un heteroátomo como un átomo de anillo (es decir, nitrógeno, oxígeno o azufre). En un grupo que tiene un sustituyente heterocicloalquilo, el átomo de anillo del sustituyente heterocicloalquilo que está unido al grupo puede ser el al menos un heteroátomo o puede ser un átomo de carbono de anillo, donde el átomo de carbono de anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo o donde el átomo de carbono de anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo. Análogamente, si el sustituyente heterocicloalquilo está a su vez sustituido con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede estar unido al al menos un heteroátomo o puede estar unido a un átomo de carbono de anillo, donde el átomo de carbono de anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo o donde el átomo de carbono de anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo.

El término "heterocicloalquilo" también incluye sustituyentes que están condensados con un anillo aromático  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  o con un anillo heteroaromático de 5-10 miembros, en el que un grupo que tiene un grupo cicloalquilo condensado tal como sustituyente está unido a un heteroátomo del grupo heterocicloalquilo o a un átomo de carbono del grupo heterocicloalquilo. Cuando un grupo heterocicloalquilo condensado tal está sustituido con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a no ser que se especifique lo contrario, están unidos cada uno a un heteroátomo del grupo heterocicloalquilo o a un átomo de carbono del grupo heterocicloalquilo. El anillo aromático condensado  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  o el anillo heteroaromático de 5-10 miembros opcionalmente puede estar sustituido con halógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$  o  $=\text{O}$ .

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un heterocicloalquilo enlazado a un oxígeno, que también puede representarse como  $-\text{OR}$ , donde la R representa el grupo heterocicloalquilo. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen oxetanilo (tal como oxetan-3-ilo), tetrahydrofuranilo (tal como tetrahydrofuran-3-ilo) y tetrahidropiranilo (tal como tetrahydro-2H-piran-4-ilo o tetrahydro-2H-piran-3-ilo).

El término "heteroarilo" se refiere a una estructura de anillo aromático que contiene desde 5 hasta 14 átomos de anillo en el que al menos uno de los átomos de anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), con los átomos que quedan estando seleccionados independientemente del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un heteroarilo puede ser un anillo único o 2 o 3 anillos condensados.

Los ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen sustituyentes de anillo de 6 miembros tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo y piridazinilo; sustituyentes de anillo de 5 miembros tales como triazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, o 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo; sustituyentes de anillo condensados de 6/5 miembros tales como benzotiofuranilo, isobenzotiofuranilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo y purinilo; y anillos condensados de 6/6 miembros tales como quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo y 1,4-benzoxazinilo.

En un grupo que tiene un sustituyente heteroarilo, el átomo de anillo del sustituyente heteroarilo que está unido al grupo puede ser el al menos un heteroátomo o puede ser un átomo de carbono de anillo, donde el átomo de carbono de anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo o donde el átomo de carbono de anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo. Análogamente, si el sustituyente heteroarilo está a

su vez sustituido con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede estar unido al al menos un heteroátomo o puede estar unido a un átomo de carbono de anillo, donde el átomo de carbono de anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo o donde el átomo de carbono de anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo. El término "heteroarilo" también incluye N-óxidos de piridilo y grupos que contienen un anillo de N-óxido de piridina.

Los ejemplos de anillos heteroarilo únicos incluyen furanilo, tiofenilo (también conocido como "tiofuranilo"), pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo [incluyendo 1,2,4-oxadiazolilo (también conocido como "azoximilo"), 1,2,5-oxadiazolilo (también conocido como "furanilo") o 1,3,4-oxadiazolilo], oxatriazolilo (incluyendo 1,2,3,4-oxatriazolilo o 1,2,3,5-oxatriazolilo), piridinilo (también conocido como "azinilo"), diazinilo [incluyendo piridazinilo (también conocido como "1,2-diazinilo"), pirimidinilo (también conocido como "1,3-diazinilo" o "pirimidilo") o pirazinilo (también conocido como "1,4-diazinilo")] y triazinilo [incluyendo s-triazinilo (también conocido como "1,3,5-triazinilo"), as-triazinilo (también conocido como 1,2,4-triazinilo) y v-triazinilo (también conocido como "1,2,3-triazinilo")].

Los ejemplos de heteroarilos de 2 anillos condensados incluyen indolizínico, pirindínico, purínico, naftiridínico, piridopiridínico (incluyendo pirido[3,4-*b*]-piridinilo, pirido[3,2-*b*]piridinilo o pirido[4,3-*b*]piridinilo) y pteridínico, indolilo, isoindolilo, isoindazolilo, ftalazínico, quinoxalínico, quinazolinilo, benzoxazolilo, indoxazínico, antranililo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo y bencisoxazinilo.

Los ejemplos de heteroarilos o heterocicloalquilos de 3 anillos condensados incluyen 5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina, 4,5-dihidroimidazo[4,5,1-*h*]indol, 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepina y dibenzofuranilo.

Otros ejemplos de heteroarilos de anillos condensados incluyen heteroarilos bezocondensados como indolilo, isoindolilo (también conocido como "isobenzazolilo" o "pseudoisindolilo"), benzazínico [incluyendo quinolinilo (también conocido como "1-benzazínico") o isoquinolinilo (también conocido como "2-benzazínico")], ftalazínico, quinoxalínico, quinazolinilo, benzodiazínico [incluyendo cinnolinilo (también conocido como "1,2-benzodiazínico") o quinazolinilo (también conocido como "1,3-benzodiazínico")], benzoxazolilo, indoxazínico (también conocido como "bencisoxazolilo"), benzoxadiazolilo, benzofuranilo (también conocido como "cumarónico"), isobenzofuranilo, benzotienilo (también conocido como "benzotiofenilo", "tionafténico" o "benzotiofuranilo"), isobenzotienilo (también conocido como "isobenzotiofenilo", "isotianafténico" o "isobenzotiofuranilo"), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo, bencisoxazinilo (incluyendo 1,2-bencisoxazinilo o 1,4-bencisoxazinilo), carbazolilo y acridínico.

El término "heteroarilo" también incluye sustituyentes tales como piridilo y quinolinilo que están condensados con un anillo carbocíclico C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> tal como un anillo carbocíclico C<sub>5</sub> o un anillo carbocíclico C<sub>6</sub> o con un anillo heterocíclico de 4-10 miembros, en el que un grupo que tiene un grupo arilo condensado tal como un sustituyente está unido a un carbono aromático del grupo heteroarilo o a un heteroátomo del grupo heteroarilo. Cuando un grupo heteroarilo condensado tal está sustituido con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a no ser que se especifique lo contrario, están unidos cada uno a un carbono aromático del grupo heteroarilo o a un heteroátomo del grupo heteroarilo. El anillo carbocíclico condensado C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> o el anillo heteroaromático de 4-10 miembros opcionalmente puede estar sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o =O.

Los ejemplos adicionales de heteroarilos y heterocicloalquilos incluyen: 3-1*H*-bencimidazol-2-ona, (1-sustituido)-2-oxo-bencimidazol-3-ilo, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidropirranilo, 3-tetrahidropirranilo, 4-tetrahidropirranilo, [1,3]-dioxalano, [1,3]-ditiolano, [1,3]-dioxano, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, 4-morfolinilo, 2-tiomorfolinilo, 3-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 4-tiazolidinilo, 2*H*-imidazol-2-ona, 1-ftalimidinilo, benzoxanilo, benzo[1,3]dioxina, benzo[1,4]dioxina, benzopirrolidinilo, benzopiperidinilo, benzoxolanilo, benzotiolanilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridina, benzotianilo, pirrolidinilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, dihidropirranilo, tetrahidrotiopirranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, azetidínico, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepínico, diazepínico, tiazepínico, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2*H*-piranilo, 4*H*-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditiánico, ditiolanilo, dihidropirranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3*H*-indolilo, quinolizínico, piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínico, ftalazínico, piridazínico, triazinilo, isoindolilo, pteridínico, purínico, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalínico, naftiridínico y furopiridinilo. Los grupos anteriores, así como los derivados de los grupos enumerados anteriormente, pueden estar unidos por un C o unidos por un N cuando sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido por N) o pirrol-3-ilo (unido por C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido por N) o imidazol-2-ilo (unido por C).

Si un sustituyente se describe como que está "sustituido", un sustituyente no hidrógeno está en el lugar de un hidrógeno unido a un carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno del sustituyente. Así, por ejemplo, un sustituyente alquilo sustituido es un sustituyente alquilo en el que al menos un sustituyente no hidrógeno está en el lugar de un sustituyente hidrógeno en el sustituyente alquilo. Para ilustrar, monofluoroalquilo es alquilo sustituido con un sustituyente fluoro y difluoroalquilo es alquilo sustituido con dos sustituyentes fluoro. Se debería reconocer que si hay más de una sustitución en un sustituyente, cada sustituyente no hidrógeno puede ser idéntico o diferente (a menos que se indique lo contrario).

Si un sustituyente se describe de forma que "puede estar sustituido" u "opcionalmente sustituido", el sustituyente puede estar sustituido o no sustituido. Si un carbono de un sustituyente se describe de forma que puede estar sustituido o está opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, uno o más de los hidrógenos

del carbono (en la medida en que haya alguno) pueden reemplazarse por separado y/o conjuntamente con un sustituyente opcional seleccionado independientemente. Si un nitrógeno de un sustituyente se describe como que está opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, uno o más hidrógenos del nitrógeno (en la medida en que haya alguno) pueden reemplazarse por separado y/o conjuntamente con un sustituyente opcional seleccionado independientemente. Un sustituyente ejemplar puede representarse como -NR'R", donde R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico. El anillo heterocíclico formado a partir de R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos puede estar parcialmente o totalmente saturado. En una realización, el anillo heterocíclico consta de 4 a 7 átomos. En otra realización, el anillo heterocíclico se selecciona del grupo que consiste en azepinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolino, tiomorfolino, piperazinilo y azetidínilo.

Si un grupo de sustituyentes se describe en conjunto como que están opcionalmente sustituidos con uno o más de una lista de sustituyentes, el grupo puede incluir: (1) sustituyentes no sustituibles, (2) sustituyentes sustituibles que no están sustituidos con los sustituyentes opcionales y/o (3) sustituyentes sustituibles que están sustituidos con uno o más de los sustituyentes opcionales.

Si un sustituyente se describe como que está opcionalmente sustituido con hasta un número concreto de sustituyentes no hidrógeno, ese sustituyente puede estar (1) no sustituido; o (2) sustituido con hasta ese número concreto de sustituyentes no hidrógeno o hasta el número máximo de posiciones sustituibles del sustituyente, el que sea menor. Así, por ejemplo, si un sustituyente se describe como un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes no hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles estaría opcionalmente sustituido con hasta solo tantos sustituyentes no hidrógeno como posiciones sustituibles tenga el heteroarilo. Para ilustrar, el tetrazolilo (que solo tiene una posición sustituible) estaría opcionalmente sustituido con hasta un sustituyente no hidrógeno. Para ilustrar adicionalmente, si un nitrógeno amino se describe como que está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes no hidrógeno, entonces el nitrógeno estará opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes no hidrógeno si el nitrógeno amino es un nitrógeno primario, mientras que el nitrógeno amino estará opcionalmente sustituido con hasta solo 1 sustituyente no hidrógeno si el nitrógeno amino es un nitrógeno secundario.

Un prefijo unido a un sustituyente con varios restos solo afecta al primer resto. Para ilustrar, el término "alquilcicloalquilo" contiene dos restos: alquilo y cicloalquilo. Así, un sufijo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en alquilcicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> significa que el resto alquilo del alquilcicloalquilo contiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; el sufijo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no describe el resto cicloalquilo. Para ilustrar adicionalmente, el prefijo "halo" en haloalcoxialquilo indica que solo el resto alcoxi del sustituyente alcoxialquilo está sustituido con uno o más sustituyentes halógenos. Si la sustitución con halógenos solo se produce en el resto alquilo, el sustituyente se describiría como "alcoxihaloalquilo". Si la sustitución con halógenos se produce tanto en el resto alquilo como en el resto alcoxi, el sustituyente se describiría como "haloalcoxihaloalquilo".

Si los sustituyentes se describen como que se "seleccionan independientemente" de un grupo, cada sustituyente se selecciona independientemente del otro. Cada sustituyente por lo tanto puede ser idéntico a o diferente del otro/de los otros sustituyente(s).

Como se usa en el presente documento al término "Fórmula I" se le puede hacer referencia como "un compuesto de la invención" o como "compuestos de la invención". Tales términos se definen también como que incluyen todas las formas del compuesto de Fórmula I, incluyendo sus hidratos, solvatos, isómeros, formas cristalinas y no cristalinas, isomorfos, polimorfos y metabolitos.

Se usan las siguientes abreviaturas en la presente memoria:

salmuera:	solución de cloruro de sodio acuosa saturada
DCC:	1,3-diciclohexilcarbodiimida
EDCI:	clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida
EtOAc:	acetato de etilo
HBTU:	hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N',N',N'-tetrametiluronio
HMBC:	correlación de enlaces múltiples heteronucleares
min:	minutos
NOE:	efecto Overhauser nuclear
psi:	libras por pulgada cuadrada (1 psi = 7 x 10 <sup>3</sup> Pa)
TA:	temperatura ambiente
SEM:	[2-(trimetilsilil)etoxi]metilo

#### Isómeros

Cuándo un centro asimétrico está presente en un compuesto de Fórmula I, al que en lo sucesivo se hace referencia como el compuesto de la invención, el compuesto puede existir en forma de isómeros ópticos (enantiómeros). En una realización, la presente invención comprende enantiómeros y mezclas, incluyendo mezclas racémicas de los compuestos de Fórmula I. En otra realización, para compuestos de Fórmula I que contienen más de un centro

asimétrico, la presente invención comprende formas diastereoméricas (diastereómeros individuales y sus mezclas) de compuestos. Cuando un compuesto de Fórmula I contiene un grupo o resto alqueno, pueden aparecer isómeros geométricos.

#### Formas tautoméricas

5 La presente invención comprende las formas tautoméricas de compuestos de Fórmula I. Donde los isómeros estructurales son interconvertibles a través de una barrera energética baja, puede producirse isomería tautomérica ("tautomerismo"). Esto puede tomar la forma de tautomerismo protónico en compuestos de Fórmula I que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o del llamado tautomerismo de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Se deduce que un compuesto individual puede presentar más de un tipo de isomería. Las diversas relaciones de tautómeros en forma sólida y líquida están dependiendo de los diversos sustituyentes de la molécula, así como de la técnica de cristalización concreta usada para aislar un compuesto.

#### Sales

15 Los compuestos de esta invención se pueden usar en forma de sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Dependiendo del compuesto concreto, una sal del compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades físicas de la sal, tales como estabilidad farmacéutica potenciada a diferentes temperaturas y humedades o una solubilidad deseable en agua o aceite. En algunos casos, se puede usar también una sal de un compuesto como una ayuda en el aislamiento, purificación, y/o resolución del compuesto.

20 Cuando una sal está destinada a ser administrada a un paciente (en contraposición, por ejemplo, a ser usada en un contexto in vitro), la sal preferentemente es farmacéuticamente aceptable. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada combinando un compuesto de Fórmula I con un ácido cuyo anión, o una base cuyo catión, se considera generalmente adecuado para consumo humano. Las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente útiles como productos de los procedimientos de la presente invención debido a su mayor solubilidad acuosa respecto al compuesto parental. Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención son "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las sales comprendidas dentro del término "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención, que se preparan generalmente haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado.

30 Las sales de adición de ácidos de los compuestos de la presente invención farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, cuando sea posible, aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico y sulfúrico y ácidos orgánicos tales como ácido acético, bencensulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico, toluensulfónico, tartárico y trifluoroacético. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen generalmente, por ejemplo, las clases de ácidos orgánicos alifática, cicloalifática, aromática, aralifática, heterocíclica, carboxilica y sulfónica.

35 Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, tartrato, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, antranilato, estearato, salicilato, *p*-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metanosulfonato, etanosulfonato, bencensulfonato, pantotenato, toluensulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, sufanilato, ciclohexilaminosulfonato,  $\beta$ -hidroxibutirato, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, canforato, canfosulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glucoheptanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato y undecanoato.

45 Además, donde los compuestos de la invención portan un resto ácido, sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de metales alcalinos, es decir, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. En otra realización, las sales básicas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas, incluyendo sales de aluminio, arginina, benzatina, colina, dietilamina, dietanolamina, glicina, lisina, meglumina, etanolamina, trometamina y cinc.

50 Las sales orgánicas se pueden preparar a partir de sales de aminas secundarias, terciarias o cuaternarias, tales como trometamina, dietilamina, *N,N'*-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina) y procaína. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior ( $C_1$ - $C_6$ ) (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (es decir, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (es decir, cloruros, bromuro y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de arilalquilo (es decir, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

55 En una realización también pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato o hemicalcio.

#### Isótopos

60 La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los indicados en la Fórmula I salvo por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que puede incorporarse a los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, como  $^2H$ ,  $^3H$ ,  $^{13}C$ ,  $^{11}C$ ,  $^{14}C$ ,  $^{15}N$ ,  $^{18}O$ ,  $^{17}O$ ,  $^{32}P$ ,  $^{35}S$ ,  $^{18}F$  y  $^{36}Cl$ , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, sus profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos

mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos de la presente invención marcados con isótopos, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritio, es decir,  $^3\text{H}$  y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , se prefieren especialmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo mayor semivida in vivo o menores requerimientos de dosificación y por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos de Fórmula I de esta invención marcados con isótopos y sus profármacos pueden prepararse en general llevando a cabo los procedimientos divulgados en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones que se muestran a continuación y sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible.

La invención también se refiere a profármacos de los compuestos de Fórmula I. Así ciertos derivados de compuestos de Fórmula I que pueden tener una actividad farmacológica pequeña o nula por sí mismos pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, convertirse en compuestos de Fórmula I que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan "profármacos". Puede encontrarse información adicional sobre el uso de profármacos en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos de acuerdo con la invención pueden, por ejemplo, producirse reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de Fórmula I con ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos no limitantes de profármacos de acuerdo con la invención incluyen:

(i) donde el compuesto de Fórmula I contiene una funcionalidad de ácido carboxílico que está funcionalizada en un grupo metabólicamente lábil adecuado (ésteres, carbamatos, etc.) en el compuesto de Fórmula I;

(ii) donde el compuesto de Fórmula I contiene una funcionalidad de alcohol que está funcionalizada en un grupo metabólicamente lábil adecuado (ésteres, carbonatos, carbamatos, acetales, cetales, etc.) en el compuesto de Fórmula I; y

(iii) donde el compuesto de Fórmula I contiene una funcionalidad de amina primaria o secundaria, o una amida que está funcionalizada en un grupo metabólicamente lábil adecuado, por ejemplo, un grupo hidrolizable (amidas, carbamatos, ureas, etc.) en el compuesto de Fórmula I.

Ejemplos adicionales de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos pueden encontrarse en las referencias citadas anteriormente.

Además, algunos compuestos de Fórmula I pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de Fórmula I.

### Administración y dosificación

Normalmente, un compuesto de la invención se administra en una cantidad eficaz para tratar una afección como se describe en el presente documento. Los compuestos de la invención se administran a través de cualquier vía adecuada en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía y en una dosis eficaz para el tratamiento pretendido. Las dosis terapéuticamente eficaces de los compuestos requeridos para tratar la progresión de la afección médica son determinadas fácilmente por un experto en la técnica usando enfoques preclínicos y clínicos conocidos en las técnicas médicas.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de modo que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse administración bucal o sublingual, mediante la que el compuesto entra en el torrente circulatorio directamente desde la boca.

En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente circulatorio, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluidos los de microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica en la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación. En otra realización, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal. En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo u oído.

El régimen de dosificación para los compuestos y/o composiciones que contienen los compuestos está basado en una variedad de factores, incluyendo el tipo, edad, peso, sexo y estado médico del paciente; la gravedad de la afección; la vía de administración; y la actividad del compuesto concreto empleado. Por tanto el régimen de dosificación puede variar ampliamente. Los niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de las afecciones anteriormente indicadas. En una realización, la dosis diaria total de un compuesto de la invención (administrada en dosis única o divididas) es normalmente desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 100 mg/kg. En otra realización, la dosis diaria total del compuesto de la invención es desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 50 mg/kg y en otra realización, desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 30 mg/kg (es

decir, mg de compuesto de la invención por kg de peso corporal). En una realización, la dosificación es desde 0,01 hasta 10 mg/kg/día. En otra realización, la dosificación es desde 0,1 hasta 1,0 mg/kg/día. Las composiciones de dosificación unitaria pueden contener tales cantidades o submúltiplos de ellas para constituir la dosis diaria. En muchos casos, la administración del compuesto se repetirá una pluralidad de veces al día (normalmente no más de 4 veces). Normalmente se pueden usar múltiples dosis al día para incrementar la dosis diaria total, si se desea.

Para administración oral, las composiciones pueden proporcionarse en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente. Un medicamento contiene normalmente desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 500 mg del ingrediente activo, o en otra realización, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 100 mg de ingrediente activo. Por vía intravenosa, las dosis pueden variar desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante.

Los sujetos adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen sujetos mamíferos. Los mamíferos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, caninos, felinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores, lagomorfos, primates y similares y comprenden mamíferos *in utero*. En una realización, los seres humanos son sujetos adecuados. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier género y estar en cualquier etapa del desarrollo.

#### Uso en la preparación de un medicamento

En otra realización, la invención comprende el uso de uno o más compuestos de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las afecciones citadas en el presente documento.

#### Composiciones farmacéuticas

Para el tratamiento de las afecciones a las que se hace referencia en el presente documento, el compuesto de la invención puede administrarse como compuesto per se. Alternativamente, sales farmacéuticamente aceptables son adecuadas para aplicaciones médicas debido a su mayor solubilidad en agua en relación con el compuesto original.

En otra realización, la presente invención comprende composiciones farmacéuticas. Tales composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de la invención presentado con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo puede ser un sólido, un líquido o ambos y puede estar formulado con el compuesto en forma de una composición de dosificación unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener desde un 0,05 % hasta un 95 % en peso de los compuestos activos. Un compuesto de la presente invención se puede acoplar con polímeros adecuados como vehículos de fármacos dirigibles. Pueden estar presentes también otras sustancias farmacológicamente activas.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a través de cualquier vía adecuada, preferentemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía y en una dosis eficaz para el tratamiento pretendido. Los compuestos y composiciones activas, por ejemplo, pueden administrarse por vía oral, rectal, parenteral o tópica.

La administración oral de una forma de dosificación sólida puede presentarse, por ejemplo, en unidades discretas, tales como cápsulas duras o blandas, píldoras, sellos, pastillas o comprimidos, conteniendo cada una una cantidad predeterminada de al menos un compuesto de la presente invención. En otra realización, la administración oral puede ser en una forma de polvo o gránulo. En otra realización, la forma de dosificación oral es sublingual tal como, por ejemplo, una pastilla. En tales formas de dosificación sólidas, los compuestos de Fórmula I se combinan normalmente con uno o más adyuvantes. Tales cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación pueden comprender también agentes de tamponación o pueden prepararse con recubrimientos entéricos.

En otra realización, la administración oral puede estar en una forma de dosificación líquida. Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica (es decir, agua). Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, condimentantes (por ejemplo, edulcorantes), y/o agentes perfumantes.

En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosificación parenteral. "Administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, intraperitoneales, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales e infusión. Las preparaciones inyectables (es decir, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles) se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes, humectantes y/o de suspensión adecuados.

En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosificación tópica. "Administración tópica" incluye, por ejemplo, administración transdérmica tal como mediante parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis, administración intraocular o administración intranasal o por inhalación. Las composiciones para administración tópica incluyen también, por ejemplo, geles tópicos, pulverizaciones, pomadas y cremas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que potencia la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Cuando los compuestos de esta invención se administran mediante un dispositivo transdérmico, la administración se llevará a cabo utilizando un parche bien del tipo depósito y membrana porosa o bien de una variedad de matriz sólida. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos para espolvorear, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. Se pueden usar también liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y

propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración -véase, por ejemplo, B. C. Finin y T. M. Morgan, *J. Pharm. Sci.*, vol. 88, págs. 955-958, 1999.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en el ojo incluyen, por ejemplo, gotas oculares en las que el compuesto de esta invención está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado. Una formulación típica adecuada para administración ocular o auricular puede estar en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril, con pH ajustado, isotónica. Otras formulaciones adecuadas para administración oral y auricular incluyen pomadas, implantes biodegradables (es decir, esponjas de geles absorbibles, colágeno) y no biodegradables (es decir, silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Puede incorporarse un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelán, junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones pueden administrarse también mediante iontoforesis.

Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se suministran convenientemente en forma de una solución o suspensión desde un contenedor pulverizador con bomba que es apretado o bombeado por el paciente o en forma de una presentación de pulverizador en aerosol desde un contenedor a presión o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado. Las formulaciones adecuadas para administración intranasal se administran normalmente en forma de un polvo seco (bien solas, bien como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o bien como una partícula de componente mezclado, por ejemplo, mezcladas con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco o como una pulverización en aerosol a partir de un contenedor presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que usa medios electrohidrodinámicos para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosificación rectal. Dicha forma de dosificación rectal puede estar en forma de, por ejemplo, un supositorio. La manteca de cacao es una base de supositorios tradicional, pero se pueden usar diversas alternativas según sea apropiado.

Se pueden utilizar también otros materiales de vehículo y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mediante cualquiera de las técnicas bien conocidas de farmacia, tales como formulación y procedimientos de administración eficaces. Las consideraciones anteriores con respecto a las formulaciones y procedimientos de administración eficaces se conocen bien en la técnica y se describen en libros de texto estándar. La formulación de fármacos se analiza, por ejemplo, en Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman y col., Ed., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Kibbe y col., Ed., *"Handbook of Pharmaceutical Excipients"* (3ª Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

### 35 Coadministración

Los compuestos de la presente invención pueden usarse, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento de diversas afecciones o estados patológicos. El(los) compuesto(s) de la presente invención y otro(s) agente(s) terapéutico(s) pueden administrarse simultáneamente (bien en la misma forma de dosificación o bien en formas de dosificación separadas) o secuencialmente. Un agente terapéutico ejemplar puede ser, por ejemplo, un agonista del receptor de glutamato metabotrópico.

La administración de dos o más compuestos "en combinación" significa que los dos compuestos se administran lo suficientemente cerca en el tiempo para que la presencia de uno altere los efectos biológicos del otro. Los dos o más compuestos pueden administrarse simultáneamente, concurrentemente o secuencialmente. Adicionalmente, la administración simultánea puede llevarse a cabo mezclando los compuestos antes de la administración o administrando los compuestos en el mismo punto en el tiempo pero en diferentes sitios anatómicos o usando rutas de administración diferentes.

Las frases "administración concurrente", "coadministración", "administración simultánea" y "administrar simultáneamente" significan que los compuestos se administran en combinación.

En una realización los compuestos de esta invención se administran como tratamiento adjunto con antipsicóticos conocidos tales como Ziprasidona (Geodon), Clozapina, Molindona, Loxapina, Pimozida, Risperidona, Olanzapina, Remoxiprida, Sertindol, Amisulprida, Quetiapina, Proclorperazina, Flufenazina, Trifluoroperazina, Tioridazina, Haloperidol, Clorpromazina, Flupentixol y Pipotiazina.

En otra realización, los compuestos de la presente invención también pueden usarse en combinación con agentes del SNC tales como antidepresivos (como sertralina), fármacos contra el Parkinson (como deprenilo, L-dopamina, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB como selegilina y rasagilina, inhibidores de COMT como Tasmir, inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de la nicotina, agonistas de la dopamina e inhibidores de la sintasa de óxido nítrico neuronal), fármacos contra el Alzheimer tales como donepecilo, tacrina, inhibidores de alfa2delta, inhibidores de COX-2, gaba pentenoides, propentofilina o metrifonato y antipsicóticos como inhibidores de PDE10, agonistas de 5HT2C, agonistas del receptor nicotínico alfa 7, antagonistas de CB1 y compuestos que tienen actividad que antagoniza receptores de dopamina D2.

### Kits

La presente invención comprende adicionalmente kits que son adecuados para su uso en la realización de los procedimientos de tratamiento descritos anteriormente. En una realización, el kit contiene una primera forma de dosificación que comprende uno o más de los compuestos de la presente invención y un contenedor para la

dosificación, en cantidades suficientes para llevar a cabo los procedimientos de la presente invención.

En otra realización, el kit de la presente invención comprende uno o más compuestos de la invención.

En otra realización, la invención se refiere a los intermedios novedosos útiles para preparar los compuestos de la invención.

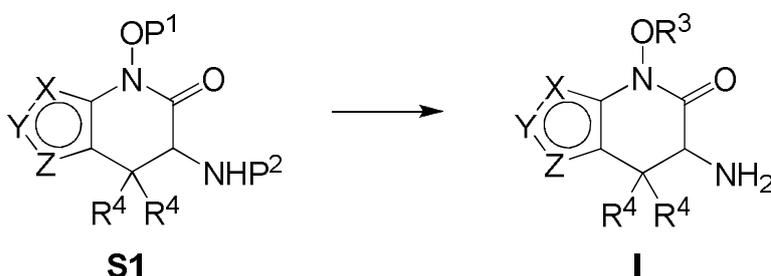
5 Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse por los procedimientos descritos más adelante, junto con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica, o modificaciones y transformaciones que son familiares para los expertos en la técnica. Los materiales de partida usados en el presente documento están comercialmente disponibles o pueden prepararse por procedimientos de rutina conocidos en la técnica [tales como los procedimientos divulgados en los libros de referencia estándar tales como *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Vol. I-XII (publicado por Wiley-Interscience)]. Los procedimientos preferidos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos más adelante.

15 Durante cualquiera de las secuencias de síntesis siguientes puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede lograrse mediante grupos protectores convencionales, tales como los descritos en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1991; y T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1999, que se incorporan en el presente documento por referencia.

20 Los compuestos de Fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas de reacción analizados más adelante en el presente documento. A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes en los Esquemas se definen como anteriormente. El aislamiento y la purificación de los productos se llevan a cabo por procedimientos estándar, que se conocen por un químico experto.

25 Un experto en la técnica entenderá que los diversos símbolos, superíndices y subíndices usados en los esquemas, procedimientos y ejemplos se usan por conveniencia de la representación y/o para reflejar el orden en el que se introducen en los esquemas y no se pretende que se correspondan necesariamente con los símbolos, superíndices o subíndices en las reivindicaciones adjuntas. Los esquemas son representativos de los procedimientos útiles en sintetizar los compuestos de la presente invención. No deben constreñir el alcance de la invención en modo alguno.

Esquema 1

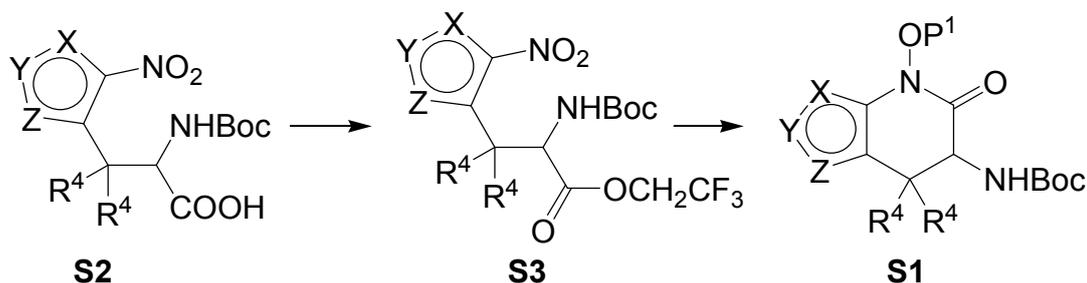


30 El Esquema 1 se refiere a la preparación de compuestos de Fórmula I, donde  $R^3$  es H. En referencia al Esquema 1, el compuesto de Fórmula I puede prepararse a partir del compuesto de Fórmula **S1** mediante la eliminación de los dos grupos protectores  $P^1$  y  $P^2$  opcionalmente presentes.  $P^1$  y  $P^2$  en este caso se refieren a grupos bien conocidos por los expertos en la técnica para protección de hidroxilo y amina. Por ejemplo,  $P^1$  puede ser un grupo bencilo (Bn), que puede escindirse mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio, o mediante tratamiento con tribromuro de boro.  $P^2$  puede ser ventajosamente un grupo *tert*-butoxicarbonilo (Boc), que normalmente se elimina mediante tratamiento bien con HCl o bien con ácido trifluoroacético, o un grupo benciloxicarbonilo (CBZ), que puede escindirse usando hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio.

35 El Esquema 2 se refiere a la preparación de compuestos **S1** donde  $P^1$  es H y  $P^2$  es Boc. El ácido carboxílico **S2** se convierte en éster 2,2,2-trifluoroetílico **S3** usando 2,2,2-trifluoroetanol y un reactivo de acoplamiento tal como DCC, EDCI o HBTU. El éster 2,2,2-trifluoroetílico **S3** también puede sintetizarse a partir de **S2** usando trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo en presencia de una base tal como trietilamina, en una modificación de los procedimientos descritos por T. Kubota y *col.*, *J. Org. Chem.* 1980, 45, 5052-5057; y F. J. López y *col.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, 13, 1873-1878. El ácido hidroxámico cíclico **S1** se genera por ciclación reductora de **S3** realizada según condiciones de hidrogenación usando catalizadores tales como Pt/C o Pt(S), mediante una adaptación del trabajo de T. J. McCord y *col.*, *J. Heterocycl. Chem.* 1972, 9, 119. Una reacción secundaria comúnmente observada es la sobrerreducción de la anilina, lo que genera un producto secundario de lactama; este puede eliminarse por cromatografía en columna. **S1** puede convertirse en un compuesto de Fórmula I de acuerdo con los procedimientos del Esquema 1.

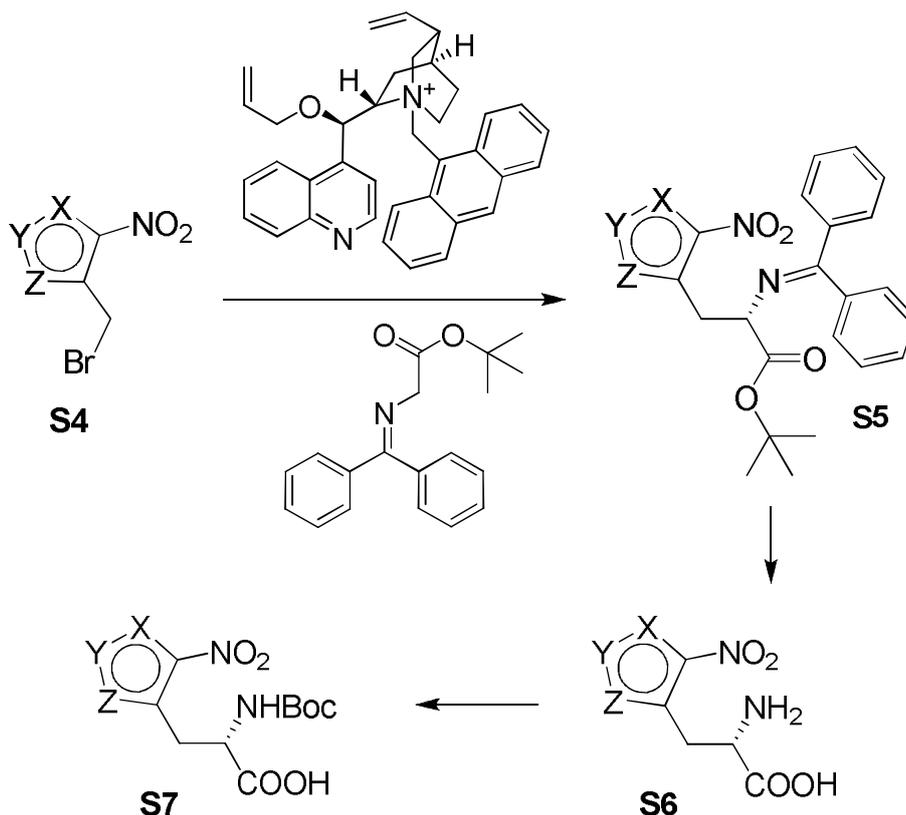
50

Esquema 2



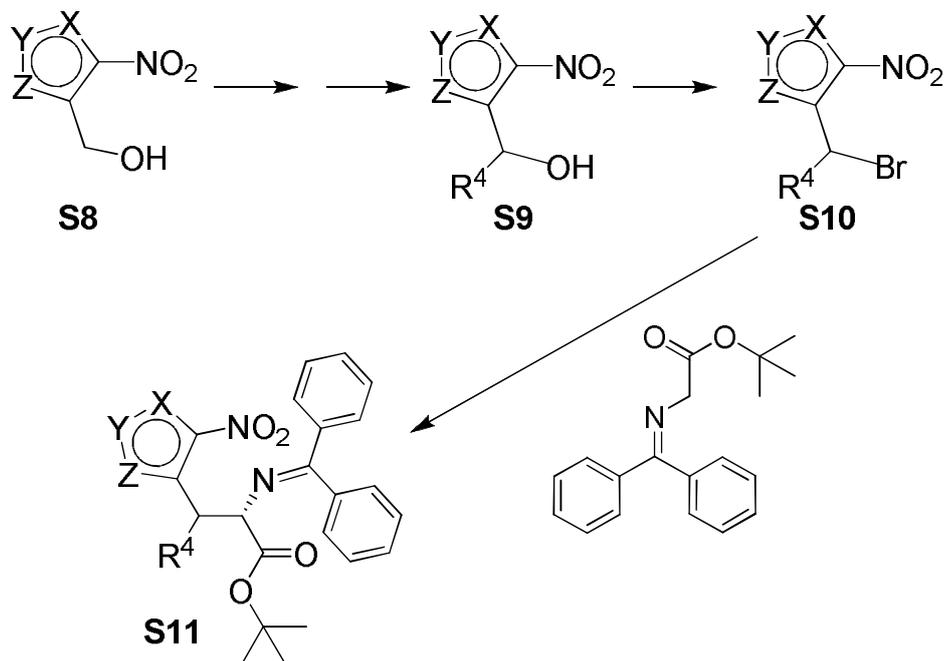
El Esquema 3 se refiere a la preparación del compuesto **S7** (un enantiómero de **S2** en el que cada  $\text{R}^4$  es H). El compuesto heteroarilo de bromometilo **S4** puede hacerse reaccionar estereoselectivamente con *N*-(difenilmetil)glicinato de *tert*-butilo, usando un catalizador quiral según condiciones básicas, tal como hidróxido de cesio, para proporcionar el derivado de aminoácido protegido **S5**. Esta ruta enantioselectiva se basa en el trabajo de S. Kumar y U. Ramachandran, *Tetrahedron: Asymmetry* 2003, 14, 2539-2545; y E. J. Corey y *col.*, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 12414-12415. La desprotección del aminoácido se lleva a cabo según condiciones ácidas, por ejemplo usando HCl acuoso, para dar el aminoácido libre **S6**. La introducción de un grupo Boc en la amina proporciona el ácido **S7**, que puede convertirse en un compuesto de Fórmula I de acuerdo con los procedimientos de los Esquemas 2 y 1. Un experto en la técnica entenderá que para toda la química estereoselectiva descrita en el presente documento, pueden usarse procedimientos similares para preparar el enantiómero opuesto de los compuestos mostrados, o su racemato.

Esquema 3



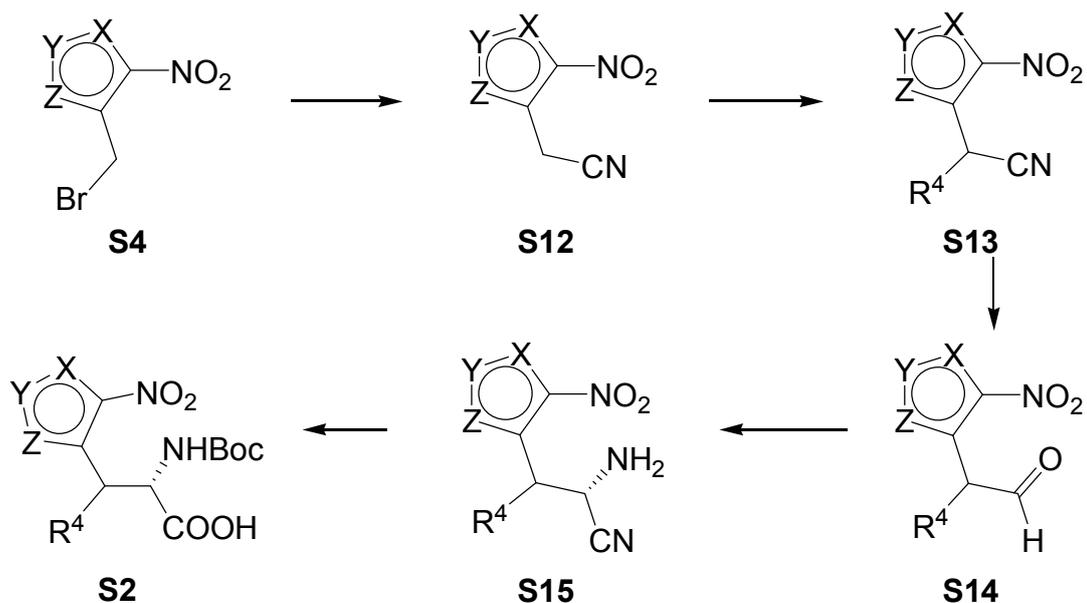
La incorporación de un sustituyente  $\text{R}^4$  puede lograrse como se describe en el Esquema 4. El alcohol primario **S8** puede oxidarse al aldehído correspondiente según condiciones de Swern o Dess-Martin; la adición de un reactivo de Grignard (haluro  $\text{R}^4\text{Mg}$ ) proporciona después **S9**, que puede convertirse en el bromuro de alquilo **S10** usando condiciones convencionales, tales como sometimiento a tribromuro de fósforo o tetrabromuro de carbono/trifenilfosfina. La alquilación diastereoselectiva catalizada por transferencia de fase de **S10** con una base de Schiff de glicinato (véase T. Ooi y *col.*, *Org. Lett.* 2007, 9, 3945-3948) proporciona después **S11**. **S11** puede convertirse en un compuesto de Fórmula I de acuerdo con los procedimientos de los Esquemas 3, 2 y 1.

Esquema 4



Alternativamente, puede emplearse una síntesis de Strecker, como se representa en el Esquema 5. El heteroarilo bromometilo **S4** se convierte en el nitrilo correspondiente mediante reacción con ion cianuro, después se alquila según condiciones básicas con R<sup>4</sup>-Br para proporcionar **S13**. La conversión del nitrilo de **S13** al aldehído **S14** se efectúa según condiciones convencionales, por ejemplo, mediante reacción con hidruro de diisobutilaluminio. La síntesis de Strecker asimétrica de **S14** (véase M. Shibasaki y col., *Org. Reactions* 2008, 70, 1-119) proporciona después el aminonitrilo **S15**, que se transforma en un compuesto de fórmula **S2** por la introducción de un grupo Boc e hidrólisis del nitrilo al ácido carboxílico. Un experto en la técnica reconocerá que este enfoque también puede usarse para introducir un grupo fluorometilo para R<sup>4</sup> mediante reacción del anión de **S12** con formaldehído, seguida de la conversión del alcohol resultante en un grupo fluoro a través de la conversión en un grupo saliente tal como tosilato, seguida del desplazamiento con ion fluoruro. El compuesto **S2** puede convertirse en un compuesto de Fórmula I de acuerdo con los procedimientos de los Esquemas 2 y 1.

Esquema 5

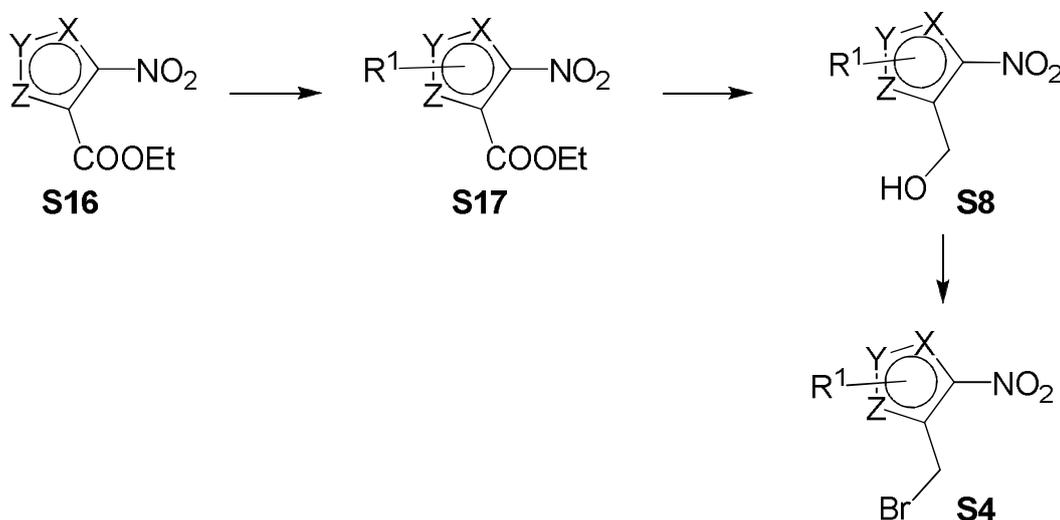


El Esquema 6 se refiere a la preparación del bromoetil nitro heteroarilo **S4**. El compuesto *o*-nitroéster heteroaromático **S16** en el que al menos un R<sup>1</sup> es H se somete a *N*-alquilación o *N*-arilación para dar derivados **S17** en los que R<sup>1</sup> es alquilo o arilo (véase el Esquema 7 para el caso más específico en el que el grupo heteroarilo es un pirazol; R<sup>n</sup> en el Esquema 7 es metilo o etilo). La introducción de un grupo alquilo puede llevarse a cabo con diversos bromuros de alquilo o bromuros de alquilo sustituidos según condiciones básicas convencionales. La

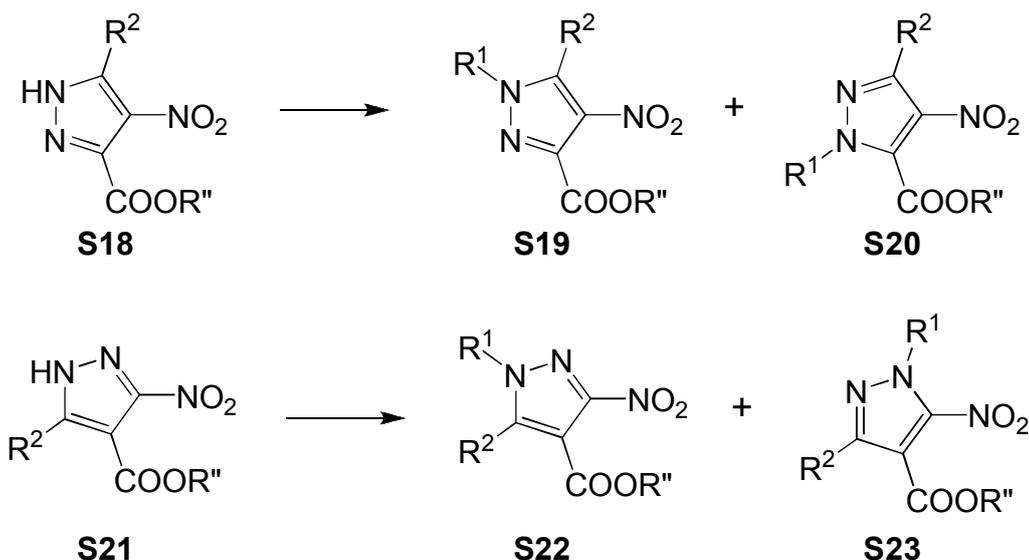
arilación puede llevarse a cabo usando el acoplamiento mediado por cobre de Chan-Lam con los ácidos arilborónico o heteroarilborónico, como se describe en *Tetrahedron* 2009, 65, 3529-3535 y WO 2007/055941. En ambos casos, la asignación de los regioisómeros obtenidos (por ejemplo, **S19**, **S20**, **S22** y **S23** en el Esquema 7) puede llevarse a cabo usando experimentos de RMN avanzados tales como NOE y HMBC. Los expertos en la técnica observarán que dichas reacciones de *N*-alquilación y *N*-arilación también pueden llevarse a cabo en otros intermedios, tales como, pero sin limitarse a, **S29**, **S30** o **S32**; en tales casos puede ser ventajoso proteger temporalmente el nitrógeno del heteroarilo en cuestión como, por ejemplo, su derivado *tert*-butoxicarbonilo, mientras se llevan a cabo las primeras etapas de la síntesis. Si se requiere la eliminación selectiva de este grupo Boc, en el caso de que esté presente más de un Boc, puede emplearse el procedimiento básico de S. E. Kazzouli y col., *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 8575-8577.

El intermedio resultante **S17** puede reducirse después usando condiciones convencionales tales como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio o borohidruro de sodio en metanol, dando el alcohol correspondiente **S8**, como se muestra en el Esquema 6. Alternativamente, el éster **S17** puede hidrolizarse al ácido carboxílico correspondiente y reducirse al alcohol **S8** usando borano en tetrahidrofurano. El alcohol **S8** se convierte en bromuro **S4** de acuerdo con procedimientos estándar, por ejemplo con tribromuro de fósforo, como se describe por R. M. Rzasa y col., *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 15, 6574-6595, o usando tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina. El bromuro **S4** puede convertirse en un compuesto de Fórmula I usando los procedimientos de los Esquemas 5, 3, 2 y 1, mientras que el alcohol **S8** puede convertirse en la Fórmula I de acuerdo con los Esquemas 4, 2 y 1.

Esquema 6



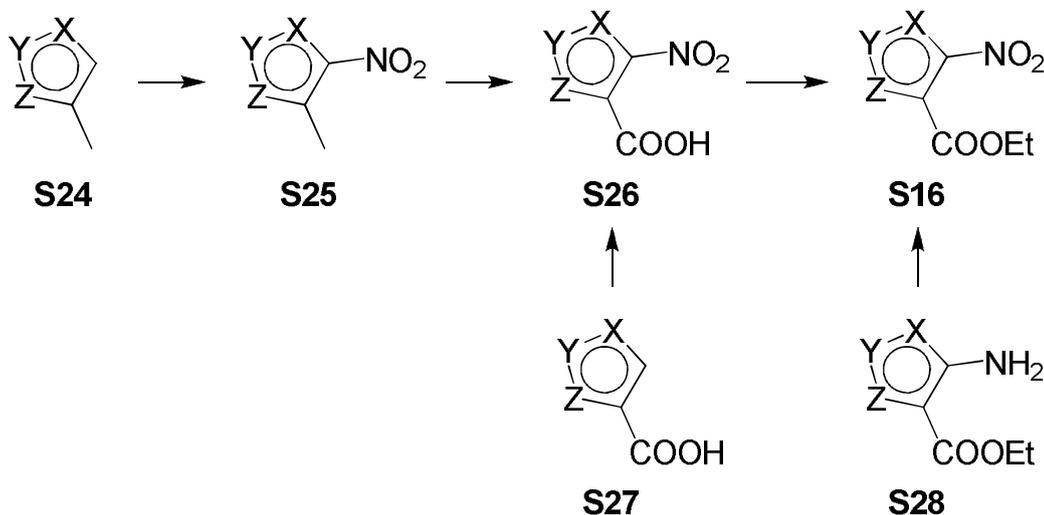
Esquema 7



El Esquema 8 representa varios procedimientos de preparación para el intermedio éster clave **S16**. La nitración del compuesto heteroarilo de 5 miembros **S24** proporciona un compuesto nitrado **S25**. La oxidación del grupo metilo, como se describe en los documentos WO 2006/046135 y US 4282361, da el ácido carboxílico correspondiente **S26**, que puede convertirse en éster **S16** a través de esterificación de Fischer. Cuando el ácido carboxílico **S27** está disponible, el compuesto **S26** puede obtenerse directamente por nitración. En casos donde el éster de

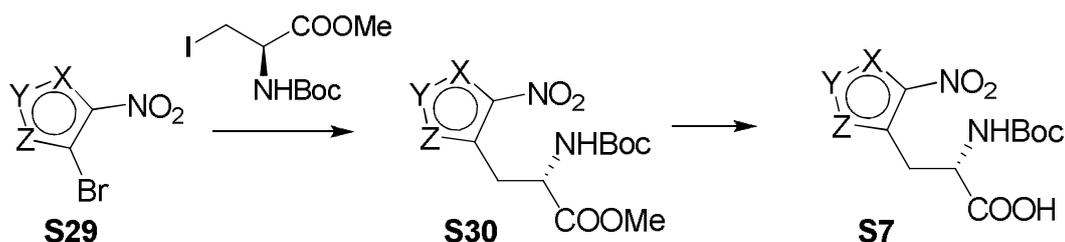
aminoheteroarilo **S28** está comercialmente disponible o se conoce en la bibliografía, puede oxidarse para proporcionar el heteroarilo nitro **S16** con perborato de sodio en ácido acético glacial o en ácido trifluoroacético, usando una versión modificada del procedimiento descrito en el documento US 2006/0009509. La reacción de oxidación también puede realizarse con  $Zr(Ot-Bu)_4$ /terc-butilhidroperóxido, en una modificación de los procedimientos descritos en *Eur. J. Org. Chem.* 1998, 679-682; *J. Prakt. Chem.* 1997, 339, 335-339; y *Advanced Synthesis and Catalysis* 2009, 351, 93-96. El éster **S16** puede convertirse en un compuesto de Fórmula I usando los procedimientos de los Esquemas 6, 3, 2 y 1.

Esquema 8



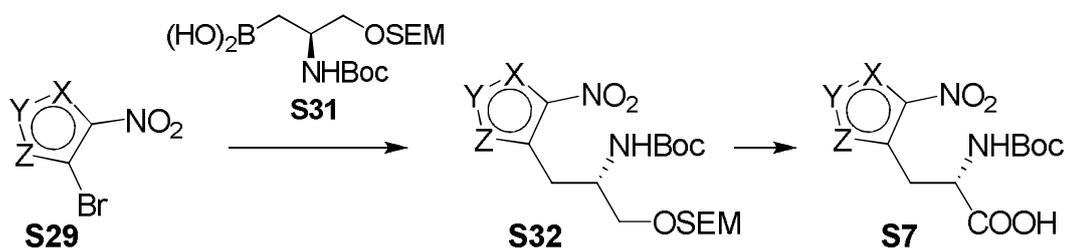
Un enfoque alternativo al ácido heteroarílico **S7** se muestra en el Esquema 9. El compuesto de bromo nitro heteroarilo **S29** (generalmente disponible por bromación del heteroarilo nitro correspondiente usando bromo o *N*-bromosuccinimida o por medio de bromación de un heteroarilo seguida de nitración; alternativamente, puede llevarse a cabo una reacción de Hunsdiecker en el ácido carboxílico correspondiente derivado de la hidrólisis de **S16** o **S17**) puede someterse a un acoplamiento de Negishi con un derivado de yodoalanina apropiadamente protegido para proporcionar **S30** (véase R. R. W. Jackson y col., *J. Org. Chem.* 2010, 75, 245-248). La posterior hidrólisis del éster, por ejemplo según condiciones de saponificación convencionales, proporciona ácido **S7**. En el caso específico de un pirazol, los nitropirazoles están disponibles a través de la química de reordenamiento de nitro descrita por J. W. A. M. Janssen y col., *J. Org. Chem.* 1973, 38, 1777-1782. **S7** pueden convertirse en un compuesto de Fórmula I de acuerdo con los procedimientos de los Esquemas 2 y 1.

Esquema 9



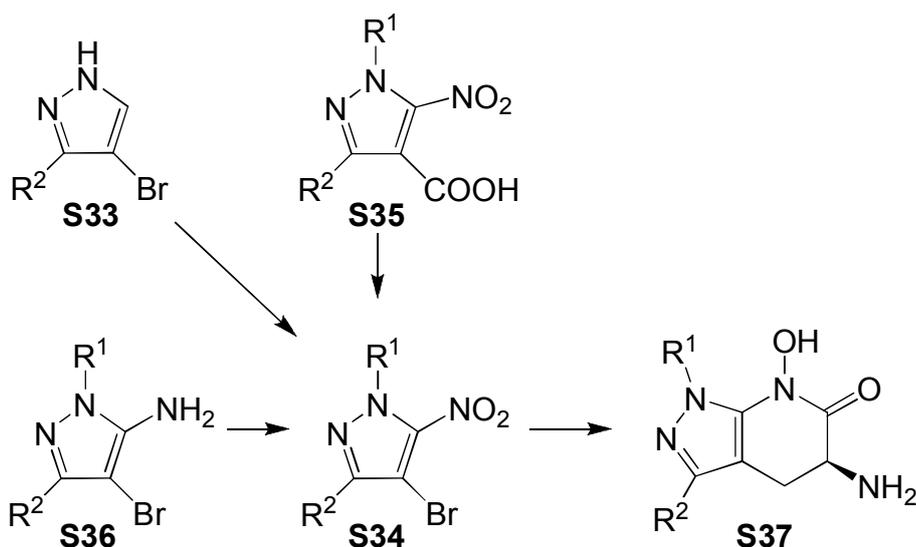
En ciertos casos, como se muestra en el Esquema 10, una reacción de Suzuki catalizada con paladio es una alternativa adecuada a la reacción de Negishi para instalar el aminoácido, mediante reacción del compuesto de bromo **S29** con un boronato tal como el ácido [(2*S*)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]propil]borónico (**S31**) (C. W. Barfoot y col., *Tetrahedron* 2005, 61, 3403-3417). El derivado resultante **S32** puede desprotegerse a través de la eliminación del grupo protector SEM, después oxidarse al ácido carboxílico **S7** usando la química general descrita por Barfoot y col. **S7** puede convertirse en un compuesto de Fórmula I de acuerdo con los procedimientos de los Esquemas 2 y 1.

Esquema 10



5 El Esquema 11 se refiere a la preparación de pirazoles sustituidos de la fórmula general **S29** (p. ej., **S34**). Un 4-bromopirazol **S33** puede sufrir nitración por etapas y *N*-alquilación (véase *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* 1984, 63-67) para proporcionar 4-bromo-5-nitropirazol **S34**. Alternativamente, un 5-amino-4-bromopirazol **S36** puede someterse a oxidación como se esboza en el Esquema 8, para proporcionar **S34**. Alternativamente, la reacción de Hunsdiecker del 4-carboxi-pirazol **S35** proporciona 4-bromo-5-nitropirazol **S34**. El pirazol **S34** puede convertirse en **S37**, que representa un subgrupo de los compuestos de Fórmula I, usando los procedimientos de los Esquemas 9 o 10, seguidos por los Esquemas 2 y 1.

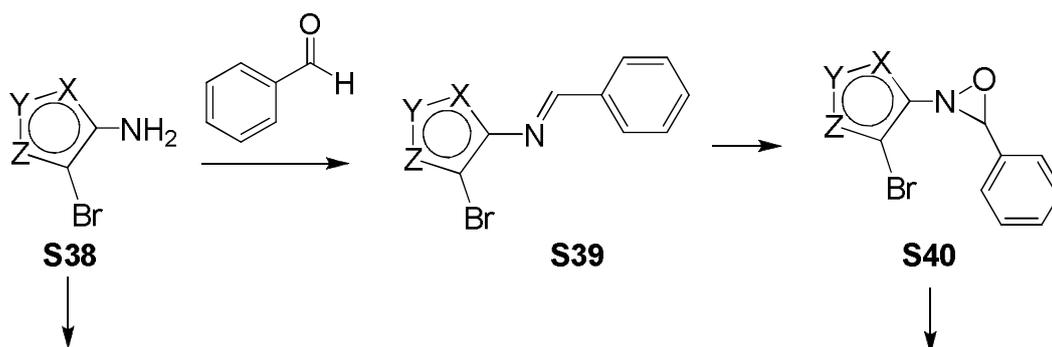
Esquema 11

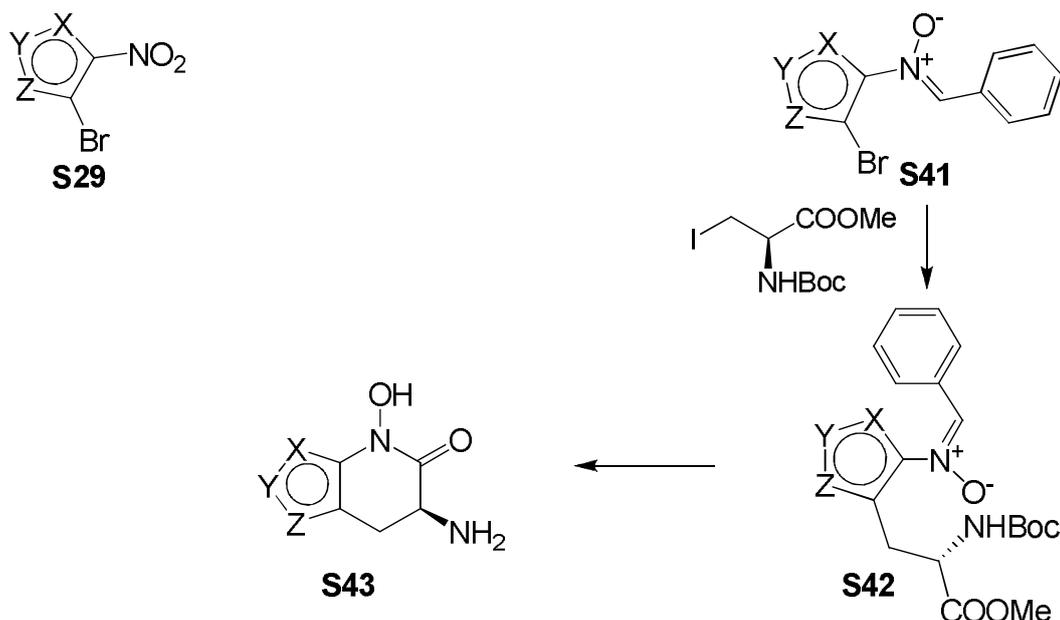


10 Los compuestos nitro de la fórmula general **S29** también pueden prepararse mediante la oxidación de la amina correspondiente **S38** como se muestra en el Esquema 12, usando la química descrita para la conversión de **S28** en **S16** en el Esquema 8. Un enfoque alternativo para oxidación de aminas implica la derivatización inicial del grupo amino de **S38** como su imina de benzaldehído **S39**, seguida por la oxidación del ácido *meta*-cloroperbenzoico para proporcionar la oxaziridina **S40**. La isomerización catalizada por ácido a la nitrona **S41**, como se describe por Y-M. Lin y M. J. Miller, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 7451-7458, está seguida por acoplamiento cruzado de Negishi para proporcionar aminoácido protegido **S42**. La hidrólisis mediada por ácido del grupo bencilideno, como se describe por Lin y Miller y la hidrólisis del éster, seguida por el acoplamiento de la amida de la hidroxilamina liberada al grupo de ácido carboxílico, proporciona **S43**, que representa un subgrupo de los compuestos de Fórmula I.

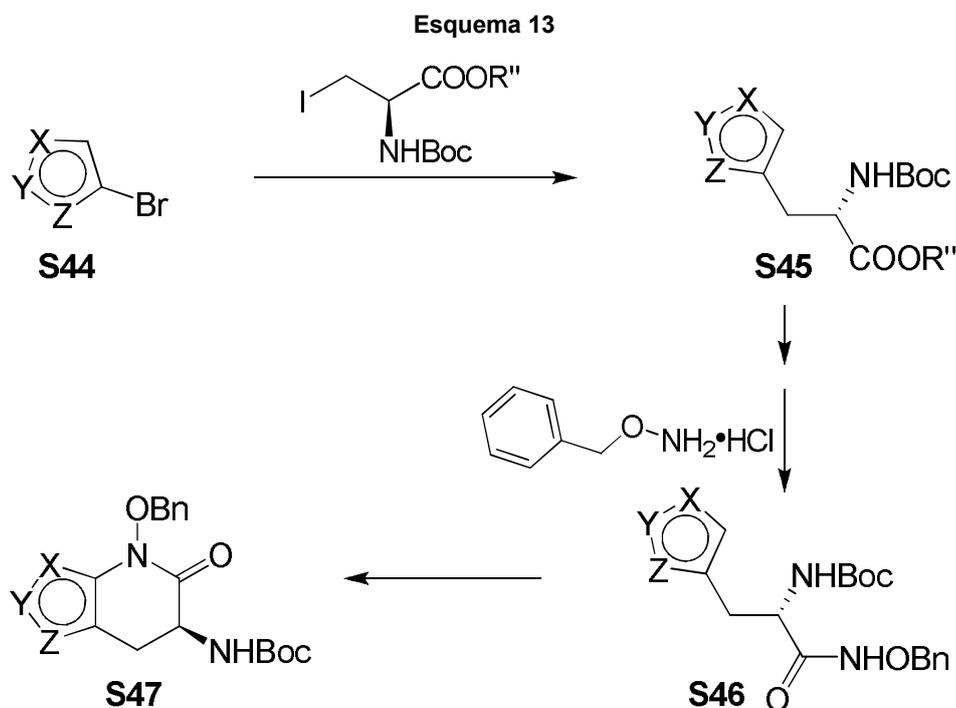
20

Esquema 12





En casos donde el compuesto heteroarilo nitrosustituido **S29** es difícil de obtener, puede usarse una formación de enlaces alternativa para generar los compuestos de Fórmula I, como se representa en el Esquema 13. La reacción de Negishi del compuesto de bromo heteroarilo **S44** para proporcionar el aminoácido protegido **S45**, en el que R'' es metilo o etilo, como se describe en el Esquema 9, está seguida por la hidrólisis al ácido carboxílico y la conversión a amida **S46** mediante acoplamiento con un derivado de hidroxilamina O-protegido. La amida resultante, tras el tratamiento con bis(trifluoroacetato) de fenilyodo(III) (PIFA) sufre después una reacción de ciclación con ion nitrenio para proporcionar **S47**, usando el procedimiento de A. Correa y col., *Tetrahedron* 2003, 59, 7103-7110. Un experto en la técnica reconocerá que cuando uno de X, Y o Z del anillo heteroarilo de **S47** es CH, la instalación de R'' puede efectuarse en este punto bien mediante química de activación de C-H mediada por paladio (véase I. V. Seregin y V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.* 2007, 36, 1173-1193), o bien mediante bromación seguida de una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio. El compuesto **S47** puede convertirse en un compuesto de Fórmula I de acuerdo con el Esquema 1.



15

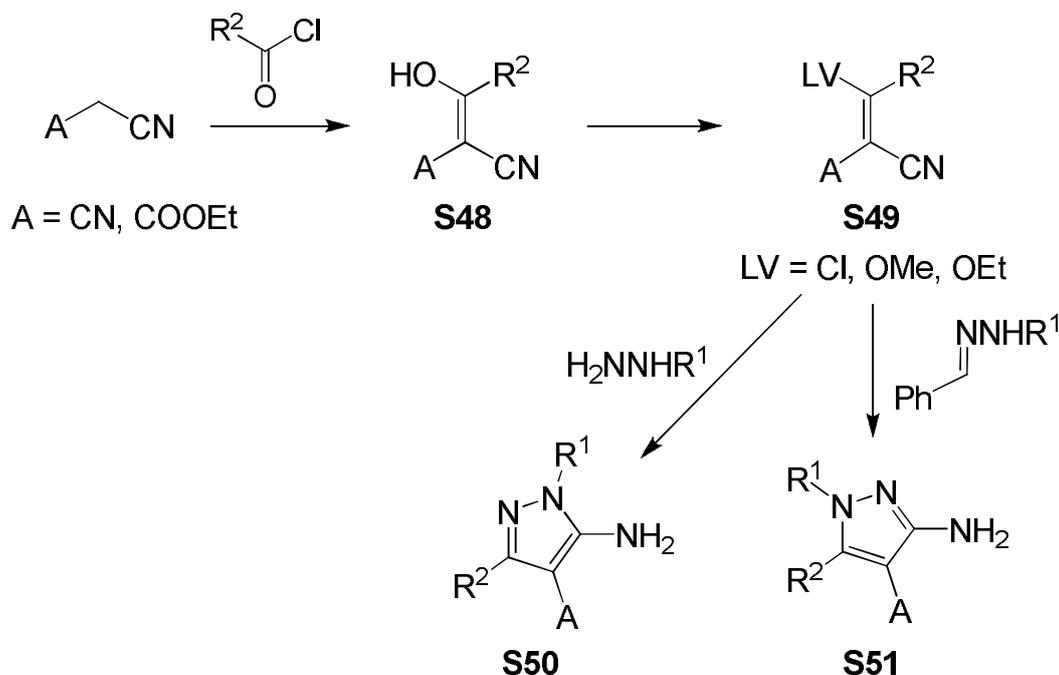
La preparación de intermedios de heteroarilo específicos se describe en los esquemas siguientes.

El anillo de pirazol puede sintetizarse como se representa en el Esquema 14. La condensación de cianoacetato o malononitrilo de etilo con un alquil o aril cloruro de ácido da el intermedio enol **S48**. **S48** puede convertirse en el cloruro de vinilo o alquil vinil éter correspondiente **S49** según condiciones convencionales (p. ej., tratamiento con oxiclorigeno de fósforo o reacción con yoduro de metilo o etilo en presencia de carbonato de plata); en casos en los

20

que el cloruro de vinilo es especialmente inestable, el alquil vinil éter puede proporcionar una alternativa más estable. El intermedio **S49** puede convertirse selectivamente en pirazol **S50** por medio de condensación con la hidrazina apropiada. El regioisómero **S51** puede obtenerse por medio de condensación de **S49** con la hidrazona preformada derivada de benzaldehído, como se describe por Y. Xia y col., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 4372-4377. La oxidación de cualquiera de **S50** o **S51** al compuesto nitro correspondiente puede efectuarse como se describe en el Esquema 8; el compuesto nitro puede convertirse después en un compuesto de Fórmula I usando los procedimientos de los Esquemas 6, 3, 2 y 1.

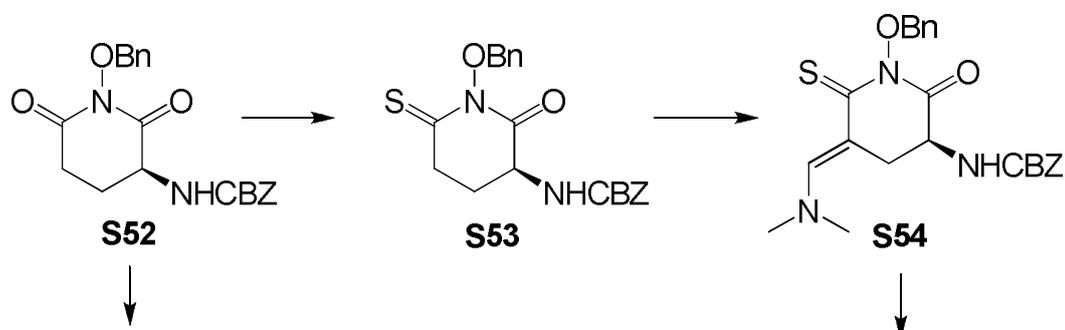
Esquema 14

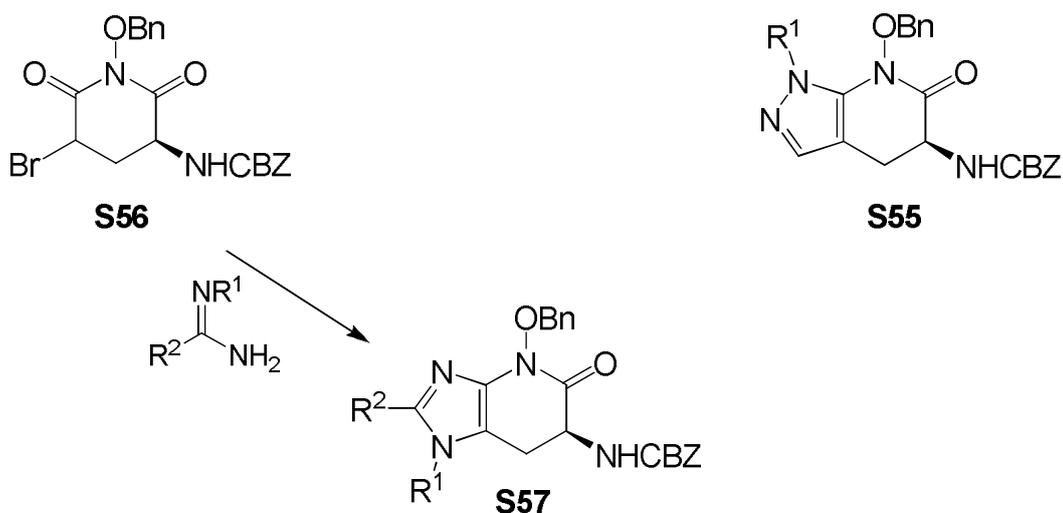


La síntesis de los intermedios **S55** y **S57** se muestra en el Esquema 15. El compuesto **S52**, que puede prepararse como se recoge por M. Kim y col., *Arch. Pharmacol. Res.* 2004, 27, 151-155, se convierte en tioamida **S53** a través de tratamiento con el reactivo de Lawesson, como se describe por W. Luo y col., *Synthesis* 2008, 3415-3422. Después se lleva a cabo la conversión de **S53** en enamina **S54** con *N,N*-dimetilformamida y oxiclورو de fósforo, usando el procedimiento de J. Liebscher y B. Abegaz, *Synthesis* 1982, 769-771. La ciclación del pirazol **S55** se lleva a cabo por reacción con una hidrazina sustituida. Alternativamente, el compuesto **S52** puede bromarse en la posición alfa para obtener **S56** y transformarse después en el correspondiente imidazol **S57** mediante reacción con una amidina opcionalmente sustituida, usando el procedimiento general descrito por F. Denonne y col., *PCT Int Appl.* WO 2008012010 A1. Los compuestos **S55** y **S57** pueden convertirse en compuestos de Fórmula I de acuerdo con los procedimientos del Esquema 1.

20

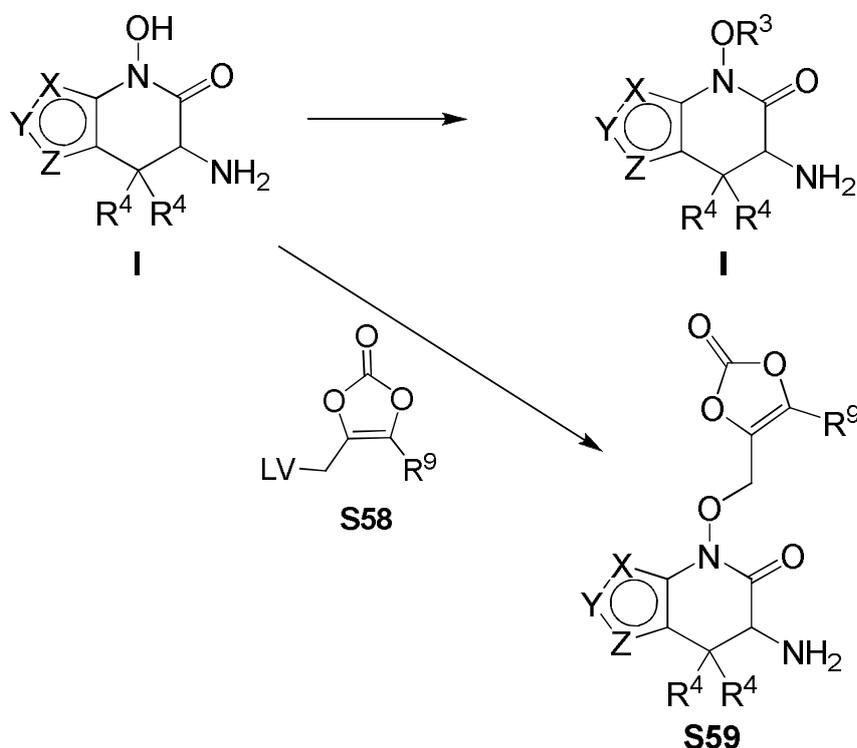
Esquema 15





Como se muestra en el Esquema 16, los compuestos de Fórmula I donde  $R^3$  es H pueden convertirse en profármacos carbamato de Fórmula I en los que  $R^3$  es  $C(=O)NR^7aR^7b$  por reacción con el cloruro de carbamoilo apropiado en presencia de una base tal como piridina. Puede ser ventajoso proteger temporalmente el grupo amino primario libre antes de esta transformación. Análogamente, el uso de un cloruro de acilo [ $ClC(=O)R^7$ ] o anhídrido de acilo  $\{[R^7C(=O)]_2O\}$  proporciona el profármaco éster correspondiente [Fórmula I donde  $R^3$  es  $C(=O)R^7$ ], mientras que puede usarse un reactivo de cloroformiato [ $ClC(=O)OR^7$ ] para preparar el profármaco carbonato [Fórmula I en la que  $R^3$  es  $C(=O)R^7$ ]. Los profármacos de fórmula S59 (que son también compuestos de Fórmula I), en los que  $R^3$  es según se define anteriormente, pueden prepararse por medio de alquilación del compuesto de Fórmula I en el que  $R^3$  es H con el compuesto S58 (LV =  $CH_3SO_3$ , Cl, Br) en presencia de una base tal como carbonato de potasio.

Esquema 16



Los experimentos se llevaron a cabo generalmente en atmósfera inerte (nitrógeno o argón), especialmente en casos donde se emplearon reactivos o intermedios sensibles a oxígeno o humedad. Se usaron generalmente disolventes y reactivos comerciales sin purificación adicional, incluyendo disolventes anhidro donde era apropiado (generalmente productos Sure-Seal™ de la empresa Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin). Generalmente los productos se secaron al vacío antes de continuarse con reacciones adicionales o de someterlos a ensayos biológicos. Los datos de espectrometría de masas se comunicaron a partir de instrumentación por cromatografía líquida-espectrometría de masas (CLEM), ionización química a presión atmosférica (APCI) o cromatografía de gases-espectrometría de masas (CGEM). Los datos de desplazamientos químicos para resonancia magnética nuclear (RMN) se expresan en partes por millón (ppm,  $\delta$ ) referidos a picos residuales de los disolventes deuterados

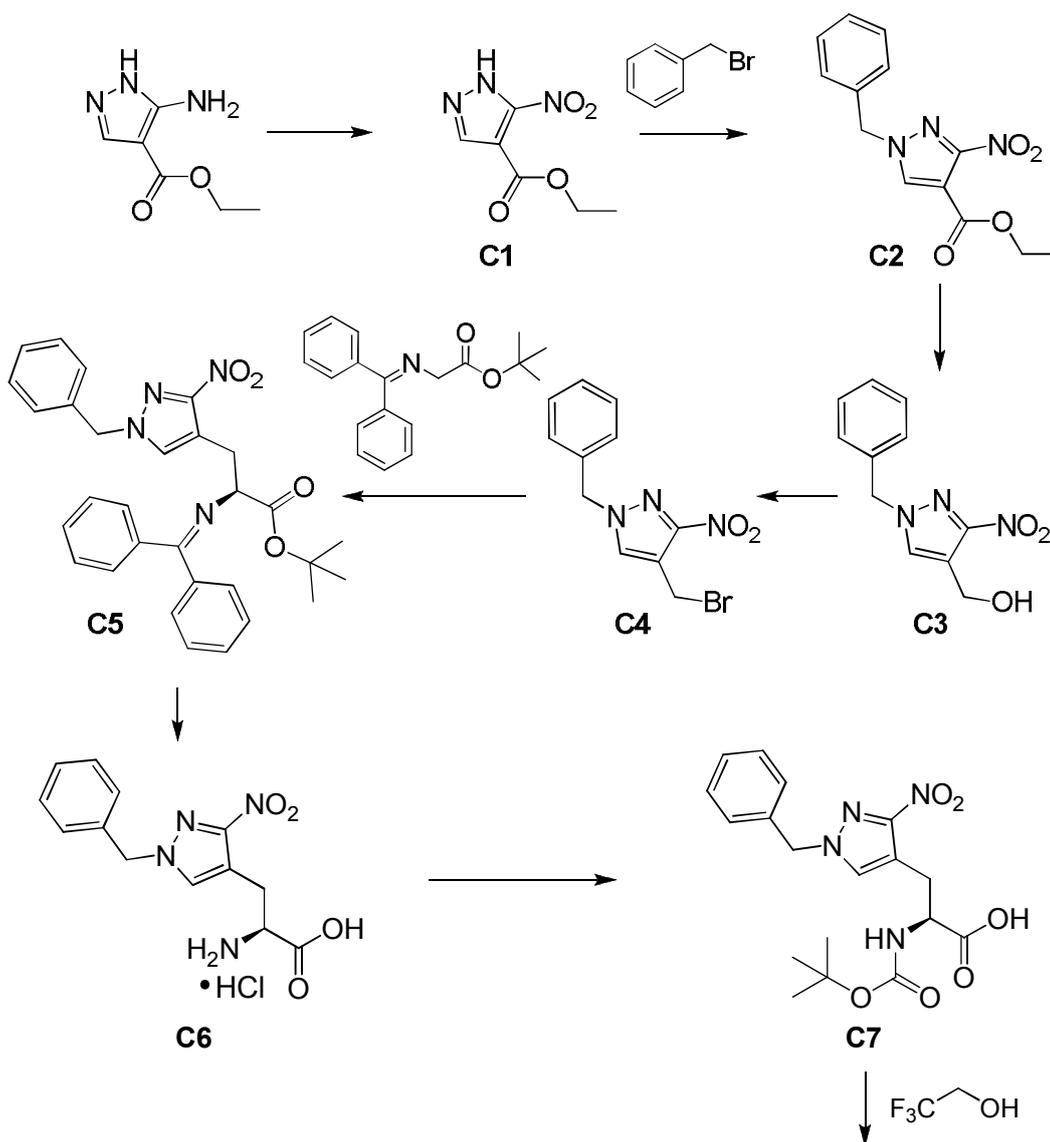
empleados.

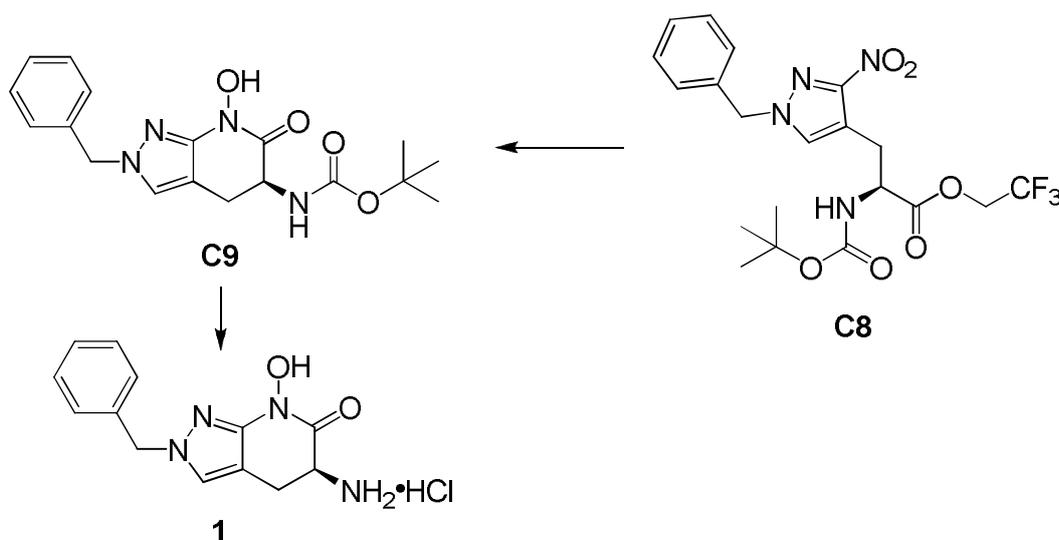
Para los procedimientos que hacen referencia a síntesis en otros Ejemplos o Procedimientos, las condiciones de reacción (longitud de reacción y temperatura) pueden variar. En general, las reacciones estuvieron seguidas por cromatografía en capa fina o espectrometría de masas y se sometieron a tratamiento posterior cuando fue apropiado. Las purificaciones pueden variar entre experimentos: en general, los disolventes y las relaciones de disolventes usadas para eluyentes/gradientes se escogieron para proporcionar  $R_f$  o tiempos de retención apropiados.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

#### 10 Sal de (5S)-5-amino-2-bencil-7-hidroxi-2,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, HCl (1)





**Etapa 1. Síntesis de 5-nitro-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (C1).** Se calentó una mezcla de perborato de sodio tetrahidratado (al 95 %, 15,7 g, 96,9 mmol) y ácido acético (60 ml) a 85 °C. Se añadió 5-amino-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,0 g, 19 mmol) y la mezcla se dejó reaccionar a 85 °C durante 18 horas. La reacción se vertió después en agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*; la purificación por cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0 % al 100 % de EtOAc en heptano) proporcionó **C1**. Rendimiento: 1,41 g, 7,62 mmol, 40 %. CLEM *m/z* 184,0 (M-1). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,39 (t, *J*=7,2 Hz, 3H), 4,40 (c, *J*=7,1 Hz, 2H), 8,32 (s, 1H).

**Etapa 2. Síntesis de 1-bencil-3-nitro-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (C2).** A una solución de **C1** (2,86 g, 15,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (60 ml) se le añadió carbonato de potasio anhidro (12,8 g, 92,6 mmol), bromuro de bencilo (2,20 ml, 18,5 mmol) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio. La reacción se calentó a 60 °C durante 18 horas, después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación usando cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0 % al 100 % de EtOAc en heptano) proporcionó **C2** como un aceite. Rendimiento: 1,35 g, 4,90 mmol, 32 %. Un experimento NOE reveló una fuerte interacción entre el CH del pirazol y los protones aromáticos del grupo fenilo, apoyando la regioquímica indicada para **C2**. CLEM *m/z* 276,0 (M+1). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,32 (t, *J*=7,2 Hz, 3H), 4,31 (c, *J*=7,1 Hz, 2H), 5,33 (s, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,40-7,45 (m, 3H), 7,78 (s, 1H).

**Etapa 3. Síntesis de (1-bencil-3-nitro-1H-pirazol-4-il)metanol (C3).** Se enfrió una solución de **C2** (1,35 g, 4,90 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) hasta -40 °C y se trató con hidruro de aluminio y litio (99 %, 1 M, 10,3 ml, 10,3 mmol). La reacción se dejó agitando durante 20 minutos a -40 °C y después se desactivó con solución de cloruro de amonio acuosa saturada. Tras la adición de EtOAc y agua, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar **C3** como un sólido. Rendimiento: 1,29 g, 5,53 mmol, cuantitativo. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,63 (t a, *J*=6 Hz, 1H), 4,79 (d a, *J*=5,4 Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,36-7,41 (m, 3H), 7,42 (s, 1H).

**Etapa 4. Síntesis de 1-bencil-4-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol (C4).** Se añadieron tetrabromuro de carbono (3,67 g, 11,1 mmol) y trifetilfosfina (2,43 ml, 11,1 mmol) a una solución de **C3** (1,29 g, 5,53 mmol) en diclorometano (150 ml) y la reacción se dejó agitando a TA durante 18 horas. Después de lavarla con agua, la mezcla de reacción se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0 % al 100 % de EtOAc en heptano) proporcionó **C4** como un sólido. Rendimiento: 951 mg, 3,21 mmol, 58 %. CLEM *m/z* 297,9 (M+1). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,60 (d, *J*=0,6 Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,36-7,41 (m, 3H), 7,52 (s a, 1H).

**Etapa 5. Síntesis de 3-(1-bencil-3-nitro-1H-pirazol-4-il)-*N*-(difenilmetileno)-L-alaninato de *tert*-butilo (C5).** A una solución de *N*-(difenilmetileno)glicinato de *tert*-butilo (al 98 %, 1,16 g, 3,85 mmol) a -30 °C, **C4** (951 mg, 3,21 mmol) y bromuro de *O*-alil-*N*-(9-antracencilmetil)cinconidinio (al 95 %, 0,205 g, 0,322 mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadió hidróxido de cesio monohidratado (0,647 g, 3,85 mmol). (Véase E. J. Corey y *col.*, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 12414-12415.) La reacción se agitó a -30 °C durante 18 horas, después se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyentes: diclorometano, después EtOAc) para dar **C5** como una goma. Rendimiento: 1,63 g, 3,19 mmol, 99 %. CLEM *m/z* 511,3 (M+1). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,39 (s, 9H), 3,24 (dd, mitad del patrón ABX, *J*=14,3, 8,2 Hz, 1H), 3,38 (dd a, mitad del patrón ABX, *J*=14,3, 4,6 Hz, 1H), 4,22 (dd, *J*=8,3, 4,6 Hz, 1H), 5,25 (cuarteto AB, *J*<sub>AB</sub>=14,6 Hz, Δ*v*<sub>AB</sub>=18,3 Hz, 2H), 6,72 (d a, *J*=7 Hz, 2H), 7,16-7,22 (m, 4H), 7,25-7,44 (m, 8H), 7,50-7,54 (m, 2H).

**Etapa 6. Síntesis de la sal de 3-(1-bencil-3-nitro-1H-pirazol-4-il)-L-alanina, HCl (C6).** Se trató una solución de **C5** (1,63 g, 3,19 mmol) en diclorometano (100 ml) con ácido trifluoroacético (15 ml) y se dejó agitando durante 66 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre éter dietílico y HCl acuoso 4 N. La fase orgánica se extrajo con HCl acuoso 4 N y las fases acuosas combinadas se concentraron *in vacuo* (destilación azeotrópica con metanol) para proporcionar **C6** como una goma amarilla (1,05 g), que se usó directamente en la etapa siguiente. CLEM *m/z* 291,0 (M+1).

**Etapa 7. Síntesis de 3-(1-bencil-3-nitro-1H-pirazol-4-il)-N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanina (C7).** Se trató una solución de **C6** ( $\leq 3,19$  mmol) en tetrahidrofurano (12,9 ml) con solución de hidróxido de sodio acuosa (1 M, 12,9 ml, 12,9 mmol) seguida de dicarbonato de di-terc-butilo (0,842 g, 3,86 mmol). La reacción se dejó agitando a TA durante 18 horas y después se neutralizó mediante la adición de solución de cloruro de amonio acuoso y HCl acuoso. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar **C7** como un sólido, contaminado con benzofenona. Rendimiento corregido: 830 mg, 2,13 mmol, 67 % de la etapa 6. CLEM  $m/z$  389,1 (M-1) RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,33 (s, 9H), 3,01 (dd,  $J=14,7$ , 9,5 Hz, 1H), 3,41 (dd,  $J=14,6$ , 4,6 Hz, 1H), 4,35, (dd,  $J=9,6$ , 4,7 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 7,30-7,39 (m, 5H), 7,69 (s, 1H).

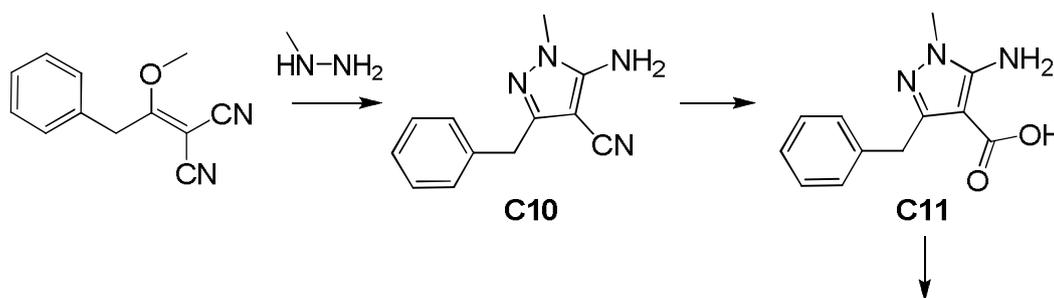
**Etapa 8. Síntesis de 3-(1-bencil-3-nitro-1H-pirazol-4-il)-N-(terc-butoxicarbonil)-L-alaninato de 2,2,2-trifluoroetilo (C8).** Se añadieron clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (al 98 %, 361 mg, 1,85 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (al 97 %, 116 mg, 0,921 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanol (al 99 %, 1,36 ml, 18,5 mmol) a una solución de **C7** (0,36 g, 0,92 mmol) en diclorometano (30 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitando durante 18 horas. La reacción se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0 % al 100 % de EtOAc en heptano) proporcionó **C8** como un sólido. Rendimiento: 223 mg, 0,472 mmol, 51 %. CLEM  $m/z$  471,1 (M-1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,37 (s, 9H), 3,24 (dd a, mitad del patrón ABX,  $J=14,7$ , 7,9 Hz, 1H), 3,35 (dd, mitad del sistema ABX,  $J=15,0$ , 5,7 Hz, 1H), 4,42-4,52 (m, 2H), 4,59 (ddd a,  $J=8$ , 8, 6 Hz, 1H), 5,13 (d a,  $J=8$  Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 7,26-7,32 (m, 3H), 7,36-7,42 (m, 3H).

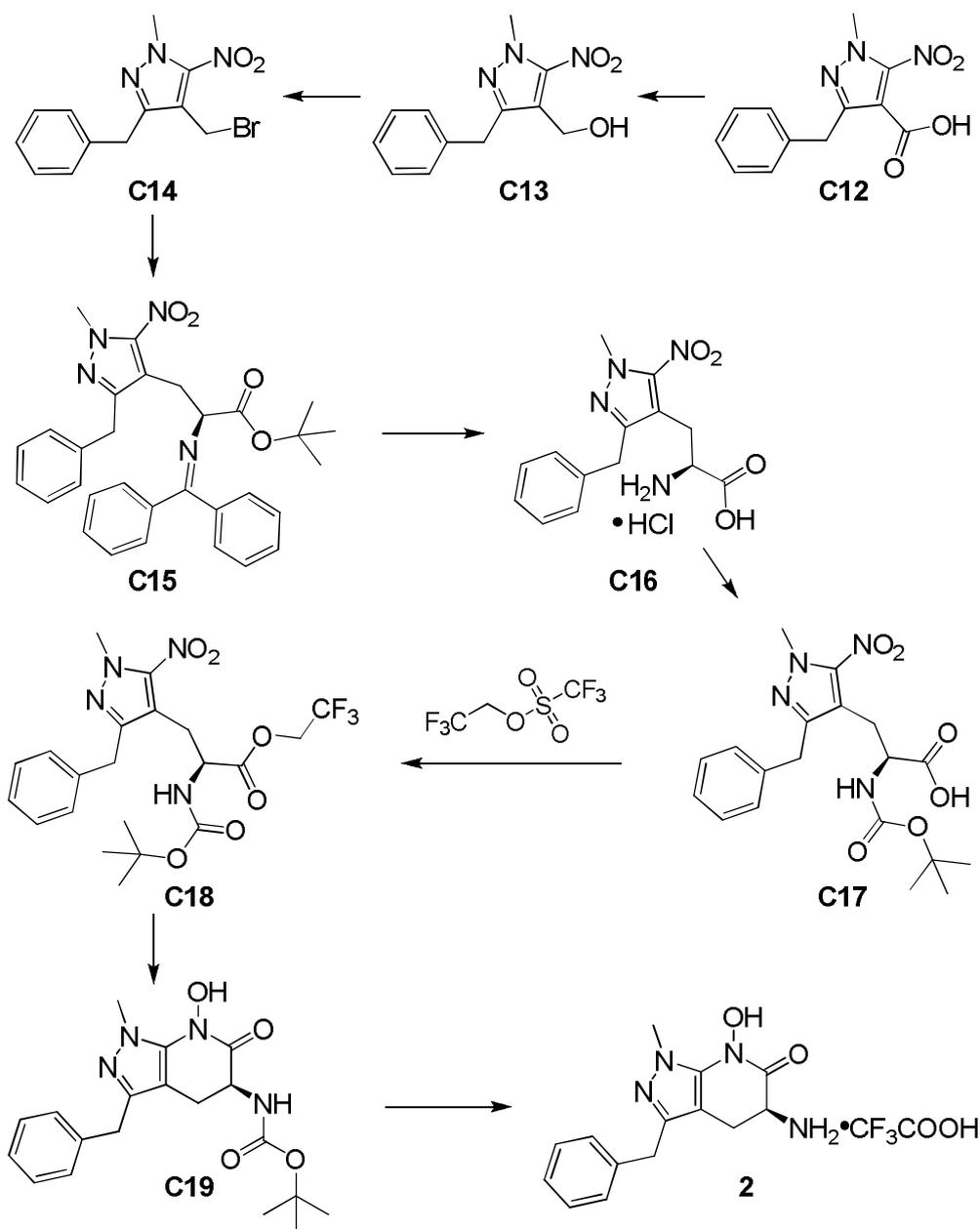
**Etapa 9. Síntesis de [(5S)-2-bencil-7-hidroxi-6-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]carbamato de terc-butilo (C9).** A una solución de **C8** (110 mg, 0,233 mmol) en piridina (10 ml) se le añadió platino sobre carbono al 5 % (35 mg, 0,0090 mmol) y la reacción se sometió a hidrogenación a  $2 \times 10^5$  Pa (30 psi) durante 3 horas en un agitador Parr. Tras filtración a través de Celite, el lecho corto de filtrado se enjuagó con EtOAc (10 ml) y los filtrados combinados se concentraron *in vacuo*. La purificación usando cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0 % al 100 % de EtOAc en heptano) proporcionó **C9** como un sólido. Rendimiento: 55 mg, 0,15 mmol, 64 %. CLEM  $m/z$  359,2 (M+1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,48 (s, 9H), 2,49 (dd a,  $J=14$ , 14 Hz, 1H), 3,30 (dd a,  $J=14$ , 7 Hz, 1H), 4,20-4,29 (m, 1H), 5,21 (cuarteto AB,  $J_{AB}=15,2$  Hz,  $\Delta\nu_{AB}=11,1$  Hz, 2H), 5,61 (s a, 1H), 7,07-7,08 (m, 1H), 7,14-7,20 (m, 2H), 7,29-7,36 (m, 3H), 10,74 (s a, 1H).

**Etapa 10. Síntesis del Ejemplo 1. C9** (29 mg, 0,081 mmol) se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano (aproximadamente 0,3 ml) y se trató con una solución de HCl (4 N en 1,4-dioxano, 1 ml, 4 mmol). Después de 1 hora a TA, la reacción se concentró *in vacuo* para proporcionar un sólido, que se suspendió en éter dietílico y se filtró para obtener un sólido blanco del Ejemplo 1. Rendimiento: 13 mg, 0,044 mmol, 54 %. CLEM  $m/z$  259,2 (M+1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2,85 (ddd,  $J=14,6$ , 13,7, 1,0 Hz, 1H), 3,24 (dd,  $J=14,6$ , 7,4 Hz, 1H), 4,39, (dd,  $J=13,7$ , 7,4 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 7,26-7,36 (m, 5H), 7,57 (d,  $J=0,8$  Hz, 1H).

## Ejemplo 2

Sal de trifluoroacetato (2) (5S)-5-amino-3-bencil-7-hidroxi-1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,





**Etapa 1. Síntesis de 5-amino-3-bencil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (C10).** Una mezcla de (1-metoxi-2-feniletilideno)malononitrilo (preparado mediante el procedimiento de B. C. Kraybill y col., *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 12118-12128; 10 g, 50 mmol) y metilhidrazina (2,3 g, 50 mmol) en etanol (120 ml) se calentó a reflujo durante 10 minutos. La reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener C10 como un sólido amarillo. Rendimiento: 10 g, 47 mmol, 94 %.

**Etapa 2. Síntesis del ácido 5-amino-3-bencil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (C11).** A una solución de hidróxido de sodio (10 g, 0,25 mol) en agua (100 ml) se le añadió C10 (5,00 g, 23,6 mmol) en una porción. La mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas, después se enfrió hasta TA y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase acuosa se neutralizó hasta un pH de 6 a 7 usando HCl acuoso 1 N y después se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas de la extracción neutral se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: EtOAc / éter de petróleo 1:1) proporcionó C11 como un sólido blanco. Rendimiento: 4,7 g, 20 mmol, 85 %. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,47 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 6,15 (s a, 2H), 7,10-7,26 (m, 5H), 11,80 (s a, 1H).

**Etapa 3. Síntesis del ácido 3-bencil-1-metil-5-nitro-1H-pirazol-4-carboxílico (C12).** Se añadió una solución de nitrito de sodio (3,00 g, 43,5 mmol) en agua (2 ml) lentamente, gota a gota, a una suspensión a 0 °C de C11 (5,00 g, 21,6 mmol) en ácido tetrafluorobórico acuoso (al 48 %, 500 ml). La reacción se mantuvo a de -5 a 0 °C durante cinco minutos, después se añadió durante 30 minutos a una suspensión de cobre (5,0 g, 79 mmol) en solución de nitrito de sodio acuosa saturada, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 0 °C. La reacción se agitó a de -5 a 0 °C durante una hora y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas

se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Eluyente: EtOAc / éter de petróleo 1:1) proporcionó **C12** como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 3,5 g, 13 mmol, 60 %. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3,98 (s, 3H), 4,14 (s, 2H), 7,12-7,26 (m, 5H).

5 **Etapa 4. Síntesis de (3-bencil-1-metil-5-nitro-1H-pirazol-4-il)metanol (C13).** Se añadió complejo borano-sulfuro de metilo (2 M en tetrahidrofurano, 18 ml, 36 mmol) gota a gota a una solución a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  de **C12** (4,7 g, 18 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) y la mezcla de reacción se calentó después a reflujo durante 2 horas. La mezcla resultante se enfrió, se vertió en agua (100 ml) y se concentró a presión reducida. El material acuoso que queda se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para obtener **C13** como un sólido blanco. Rendimiento: 3,5 g, 14 mmol, 78 %. CLEM  $m/z$  248,1 (M+1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,34 (t,  $J=7,0$  Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 4,23 (s, 3H), 4,68 (d,  $J=7,0$  Hz, 2H), 7,23-7,36 (m, 5H).

10 **Etapa 5. Síntesis de 3-bencil-4-(bromometil)-1-metil-5-nitro-1H-pirazol (C14).** **C13** se convirtió en **C14** de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C4** del Ejemplo 1. **C14** se obtuvo como un aceite. Rendimiento: 969 mg, 3,12 mmol, 71 %. CLEM  $m/z$  311,9 (M+1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,06 (s a, 2H), 4,22 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 7,23-7,35 (m, 5H).

15 **Etapa 6. Síntesis de 3-(3-bencil-1-metil-5-nitro-1H-pirazol-4-il)-N-(difenilmetilen)-L-alaninato de *terc*-butilo (C15).** **C14** se convirtió en **C15** de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C5** del Ejemplo 1. **C15** se obtuvo como un aceite. Rendimiento: 771 mg, 1,47 mmol, 47 %. CLEM  $m/z$  525,1 (M+1). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,47 (s, 9H), 3,20 (dd, mitad del patrón ABX,  $J=13,8$ , 9,9 Hz, 1H), 3,32 (dd, mitad del patrón ABX,  $J=13,9$ , 3,7 Hz, 1H), 3,84 (d,  $J=15,6$  Hz, 1H), 4,04 (d,  $J=15,6$  Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,28 (dd,  $J=9,9$ , 3,7 Hz, 1H), 6,71 (d a,  $J=7$  Hz, 2H), 7,15-7,21 (m, 3H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,31-7,42 (m, 6H), 7,62-7,65 (m, 2H).

20 **Etapa 7. Síntesis de la sal de 3-(3-bencil-1-metil-5-nitro-1H-pirazol-4-il)-L-alanina, HCl (C16).** **C15** (505 mg, 0,963 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se trató con HCl acuoso concentrado (3 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 20 horas, después se enfrió hasta TA y se filtró. El filtrado se concentró *in vacuo* y el residuo se repartió entre éter dietílico y HCl acuoso 1 N. La fase acuosa se lavó una vez con éter dietílico y después se concentró a presión reducida, se sometió a destilación azeotrópica con tolueno, para proporcionar **C16** en bruto, que se llevó directamente a la etapa siguiente sin purificación adicional. CLEM  $m/z$  305,1 (M+1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3,20 (dd, mitad del patrón ABX,  $J=14,4$ , 7,5 Hz, 1H), 3,34 (dd, mitad del patrón ABX,  $J=14,5$ , 7,5 Hz, 1H, supuesto; parcialmente oculto por pico de disolvente), 3,80 (dd,  $J=7,6$ , 7,5 Hz, 1H), 4,03 (cuarteto AB,  $J_{\text{AB}}=15,8$  Hz,  $\Delta_{\text{VAB}}=15,9$  Hz, 2H), 4,20 (s, 3H), 7,19-7,31 (m, 5H).

25 **Etapa 8. Síntesis de 3-(3-bencil-1-metil-5-nitro-1H-pirazol-4-il)-N-(*terc*-butoxicarbonil)-L-alanina (C17).** Se suspendió **C16** ( $\leq 0,963$  mmol) en una mezcla de agua (10 ml) y 1,4-dioxano (10 ml). Se añadió trietilamina (al 97 %, 0,464 ml, 3,23 mmol), seguida de dicarbonato de di-*terc*-butilo (al 98 %, 360 mg, 1,62 mmol) y la reacción se dejó agitando durante 18 horas. Se añadieron a la reacción trietilamina (2 equivalentes) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,5 equivalentes) adicionales y se continuó la agitación durante 2 horas adicionales. La reacción se repartió entre EtOAc y solución de ácido cítrico acuosa. La fase acuosa (pH  $\sim 5$ ) se extrajo dos veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar **C17** como un aceite. Rendimiento: 266 mg, 0,658 mmol, 68 % de la etapa 7. CLEM  $m/z$  405,2 (M+1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,37 (s a, 9H), 3,02 (dd,  $J=14$ , 9 Hz, 1H), 3,26 (dd a,  $J=14$ , 5 Hz, 1H), 4,02 (cuarteto AB, 2 picos de campo bajo son anchos,  $J_{\text{AB}}=15,6$  Hz,  $\Delta_{\text{VAB}}=26,4$  Hz, 2H), 4,17 (s, 3H), 4,42-4,51 (m a, 1H), 5,00 (d a,  $J=8$  Hz, 1H), 7,19-7,32 (m, 5H).

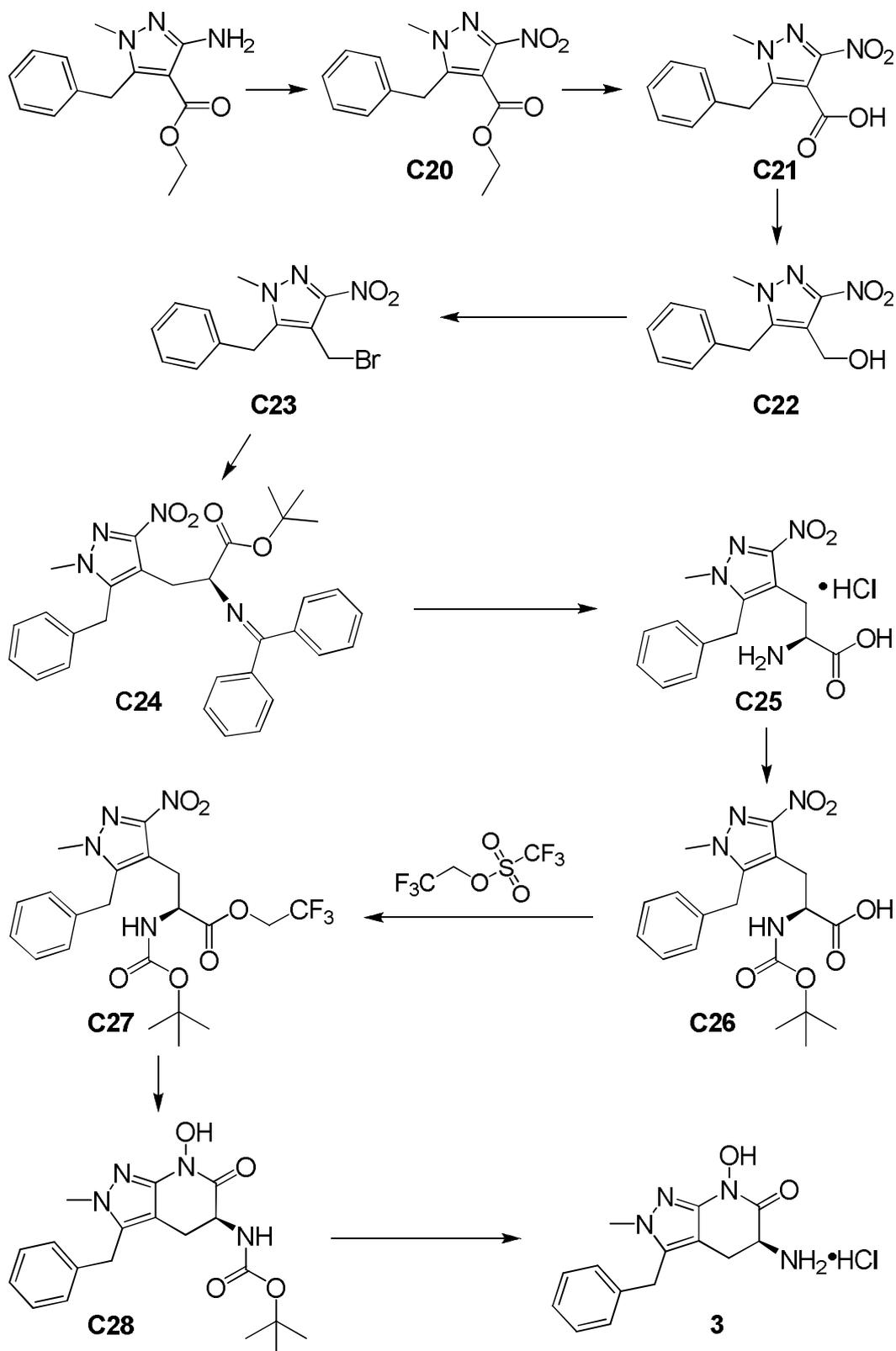
30 **Etapa 9. Síntesis de 3-(3-bencil-1-metil-5-nitro-1H-pirazol-4-il)-N-(*terc*-butoxicarbonil)-L-alaninato de 2,2,2-trifluoroetilo (C18).** Se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (198 mg, 0,853 mmol) a una solución de **C17** (266 mg, 0,658 mmol) y trietilamina (0,229 ml, 1,64 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla se calentó a  $60\text{ }^\circ\text{C}$  durante 19 horas y después se dejó agitando a TA durante 4 días. Tras la eliminación de los compuestos volátiles *in vacuo*, el residuo se repartió entre éter dietílico y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, después se concentró *in vacuo*. La purificación usando cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0 % al 40 % de EtOAc en heptano) proporcionó **C18** como un aceite amarillo. Rendimiento: 218 mg, 0,448 mmol, 68 %. CLEM  $m/z$  387,2 [(M-CO<sub>2</sub> + 2-metilprop-1-eno)+1]. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,39 (s a, 9H), 3,06 (dd, mitad del patrón ABX  $J=14,0$ , 8,8 Hz, 1H), 3,17 (dd a, mitad del patrón ABX,  $J=14$ , 6 Hz, 1H), 4,01 (cuarteto AB, 2 picos de campo bajo son anchos,  $J_{\text{AB}}=15,6$  Hz,  $\Delta_{\text{VAB}}=33$  Hz, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,41-4,58 (m, 3H), 4,88 (d a,  $J=8$  Hz, 1H), 7,21-7,33 (m, 5H).

35 **Etapa 10. Síntesis de [(5S)-3-bencil-7-hidroxi-1-metil-6-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]carbamato de *terc*-butilo (C19).** Se hidrogenó una mezcla de **C18** (215 mg, 0,442 mmol) y platino sobre carbono al 5 % (172 mg) en piridina (10 ml) durante 3 horas en un agitador Parr a  $2 \times 10^5$  (30 psi) de hidrógeno. La reacción se filtró a través de Celite y el lecho corto de filtrado se lavó con EtOAc (30 ml) y metanol (10 ml). El filtrado se concentró *in vacuo* y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar 55 mg de un sólido blanco. La purificación usando cromatografía en gel de sílice (Gradientes: 0 % al 100 % de EtOAc en heptano, después 0 % al 15 % de metanol en EtOAc, después se eluyó con metanol en diclorometano al 15 %) proporcionó **C19** como un sólido blanco. Rendimiento: 50 mg, 0,13 mmol, 29 %. Podría obtenerse producto adicional por purificación del filtrado de la trituración descrita anteriormente. CLEM  $m/z$  373,2 (M+1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,45 (s a, 9H), 2,42 (dd,  $J=14,8$ , 13,7 Hz, 1H), 2,70 (dd,  $J=14,9$ , 7,1 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,36-4,43 (m, 1H), 7,15-7,29 (m, 5H).

40 **Etapa 11. Síntesis del Ejemplo 2.** Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución de **C19** (21 mg, 0,056 mmol) en diclorometano (2 ml) y la reacción se dejó agitando durante 1 hora a TA. La eliminación de los disolventes *in vacuo* proporcionó un sólido beige para el Ejemplo 2. Rendimiento: 20 mg, 0,052 mmol, 93 %. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2,55 (dd,  $J=14$ , 14 Hz, 1H), 2,86 (dd,  $J=14,4$ , 7,4 Hz, 1H), 3,89-3,91 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,34 (dd,  $J=13,7$ , 7,4 Hz, 1H), 7,17-7,31 (m, 5H).

## Ejemplo 3

Sal de (5S)-5-amino-3-bencil-7-hidroxi-2-metil-2,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, HCl (3)



5

**Etapla 1. Síntesis de 5-bencil-1-metil-3-nitro-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (C20).** Se calentó una mezcla de perborato de sodio tetrahidratado (al 95 %, 3,12 g, 19,3 mmol) y ácido trifluoroacético (10 ml) a 75 °C. A esto se añadió una solución de 3-amino-5-bencil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (preparada de acuerdo con el procedimiento de Y. Xia y col., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 4372-4377; 1,00 g, 3,86 mmol) en ácido trifluoroacético y la

mezcla se dejó reaccionar a 75 °C durante 2,5 horas. Después la reacción se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*; la purificación por cromatografía en gel de sílice (Eluyente: EtOAc en heptano al 30 %) proporcionó **C20** como un aceite amarillo oscuro. Rendimiento: 333 mg, 1,15 mmol, 30 %. CLEM *m/z* 290,2 (M+1). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,32 (t, *J*=7,2 Hz, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,33 (s a, 2H), 4,34 (c, *J*=7,1 Hz, 2H), 7,14-7,18 (m, 2H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H).

**Etapa 2. Síntesis del ácido 5-bencil-1-metil-3-nitro-1H-pirazol-4-carboxílico (C21).** Se añadió hidróxido de litio (solución acuosa 1 M, 4,11 ml, 4,11 mmol) a una solución de **C20** (793 mg, 2,74 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) y metanol (4 ml) y la reacción se dejó agitando durante 20 horas. Tras la eliminación de los disolventes *in vacuo*, el residuo se acidificó con HCl acuoso 1 N y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, proporcionando **C21** como un aceite. Rendimiento: 656 mg, 2,51 mmol, 92 %. CLEM *m/z* 260,1 (M-1). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,79 (s, 3H), 4,47 (s a, 2H), 7,13-7,17 (m, 2H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H).

**Etapa 3. Síntesis de (5-bencil-1-metil-3-nitro-1H-pirazol-4-il)metanol (C22).** Se añadió una solución de borano en tetrahidrofurano (1 M, 10,0 ml, 10,0 mmol) a una solución de **C21** (656 mg, 2,51 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y la reacción se calentó a 50 °C durante 5 horas. La reacción se añadió lentamente a agua (50 ml), se acidificó con HCl 0,5 N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. Tras la filtración, el filtrado se concentró *in vacuo* para obtener **C22** como un aceite incoloro. Rendimiento: 583 mg, 2,36 mmol, 94 %. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,76 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 4,77 (s a, 2H), 7,09-7,13 (m, 2H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H).

**Etapa 4. Síntesis de 5-bencil-4-(bromometil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol (C23).** Se añadió tribromuro de fósforo (0,253 ml, 2,67 mmol) a una solución de **C22** (134 mg, 0,542 mmol) en diclorometano (10 ml) y la reacción se dejó agitando a TA durante 2 horas. Después se repartió entre agua fría y diclorometano adicional y la fase orgánica se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *in vacuo*. La purificación usando cromatografía en gel de sílice (Eluyente: EtOAc en heptano al 30 %) proporcionó **C23** como un aceite incoloro. Rendimiento: 143 mg, 0,461 mmol, 85 %. CLEM *m/z* 312,0 (M+1). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,75 (s, 3H), 4,13 (s a, 2H), 4,69 (s, 2H), 7,11-7,15 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H).

**Etapa 5. Síntesis de 3-(5-bencil-1-metil-3-nitro-1H-pirazol-4-il)-N-(difenilmetilen)-L-alaninato de *tert*-butilo (C24).** **C23** se convirtió en **C24** de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C5** del Ejemplo 1. **C24** se obtuvo como un vidrio incoloro. Rendimiento: 194 mg, 0,370 mmol, 80 %. CLEM *m/z* 525,3 (M+1). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,44 (s, 9H), 3,24 (dd, *J*=14,0, 9,8 Hz, 1H), 3,52 (dd, *J*=14,0, 4,0 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,86 (d, *J*=17,0 Hz, 1H), 4,27 (d, *J*=17,1 Hz, 1H), 4,36 (dd, *J*=9,7, 4,0 Hz, 1H), 6,70-6,77 (m, 2H), 6,97-7,02 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 3H), 7,31-7,44 (m, 6H), 7,60-7,64 (m, 2H).

**Etapa 6. Síntesis de la sal de 3-(5-bencil-1-metil-3-nitro-1H-pirazol-4-il)-L-alanina, HCl (C25).** Se añadió lentamente HCl concentrado (12 M, 0,156 ml, 1,87 mmol) a una solución de **C24** (194 mg, 0,370 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y la reacción se calentó a 50 °C durante 4 horas. Tras la eliminación de disolvente *in vacuo* el residuo se repartió entre éter dietílico (50 ml) y agua (10 ml) y la fase acuosa se lavó dos veces con éter dietílico. La concentración de la fase acuosa a presión reducida proporcionó **C25** como un sólido incoloro. Rendimiento: 125 mg, 0,367 mmol, 99 %. CLEM *m/z* 305,1 (M+1). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3,28 (dd, *J*=14,6, 7,0 Hz, 1H, supuesto; parcialmente oculto por pico de disolvente), 3,50 (dd, *J*=14,6, 7,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,04 (dd, *J*=7,4, 7,4 Hz, 1H), 4,20 (cuarteto AB, *J*<sub>AB</sub>=17,1 Hz, Δ*v*<sub>AB</sub>=22,9 Hz, 2H), 7,11-7,15 (m, 2H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H).

**Etapa 7. Síntesis de 3-(5-bencil-1-metil-3-nitro-1H-pirazol-4-il)-N-(*tert*-butoxicarbonil)-L-alanina (C26).** Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (96,9 mg, 0,444 mmol) a una solución de **C25** (125 mg, 0,367 mmol) y trietilamina (0,208 ml, 1,48 mmol) en agua (10 ml) y la reacción se dejó agitar a TA durante 18 horas. Tras la acidificación de la mezcla de reacción hasta pH ~ 5 con solución de ácido cítrico al 10 %, se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar **C26** como una espuma amarillo pálido (150 mg), que se llevó directamente a la etapa siguiente. CLEM *m/z* 403,1 (M-1). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,36 (s a, 9H), 3,05 (dd a, *J*=14,0, 9,6 Hz, 1H), 3,40 (dd a, *J*=14,2, 5,5 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 4,17 (cuarteto AB a, *J*<sub>AB</sub>=17,2 Hz, Δ*v*<sub>AB</sub>=30 Hz, 2H), 4,42 (dd a, *J*=9,4, 5,5 Hz, 1H), 7,10-7,16 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,29-7,35 (m, 2H).

**Etapa 8. Síntesis de 3-(5-bencil-1-metil-3-nitro-1H-pirazol-4-il)-N-(*tert*-butoxicarbonil)-L-alaninato de 2,2,2-trifluoroetilo (C27).** Se añadió trifluoroetanosulfonato de trifluoroetilo (112 mg, 0,483 mmol) a una solución de **C26** (≤0,367 mmol) y trietilamina (0,13 ml, 0,93 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 18 horas. Tras enfriarla, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró *in vacuo* para obtener **C27** como un aceite. Rendimiento: 135 mg, 0,278 mmol, 76 % de la etapa 7. CLEM *m/z* 385,0 [(M-CO<sub>2</sub> y 2-metilprop-1-eno)-1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,38 (s a, 9H), 3,24-3,36 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,03-4,15 (m, 2H), 4,44-4,57 (m, 3H), 5,16 (d a, *J*=8 Hz, 1H), 7,04 (d a, *J*=7,2 Hz, 2H), 7,25-7,36 (m, 3H).

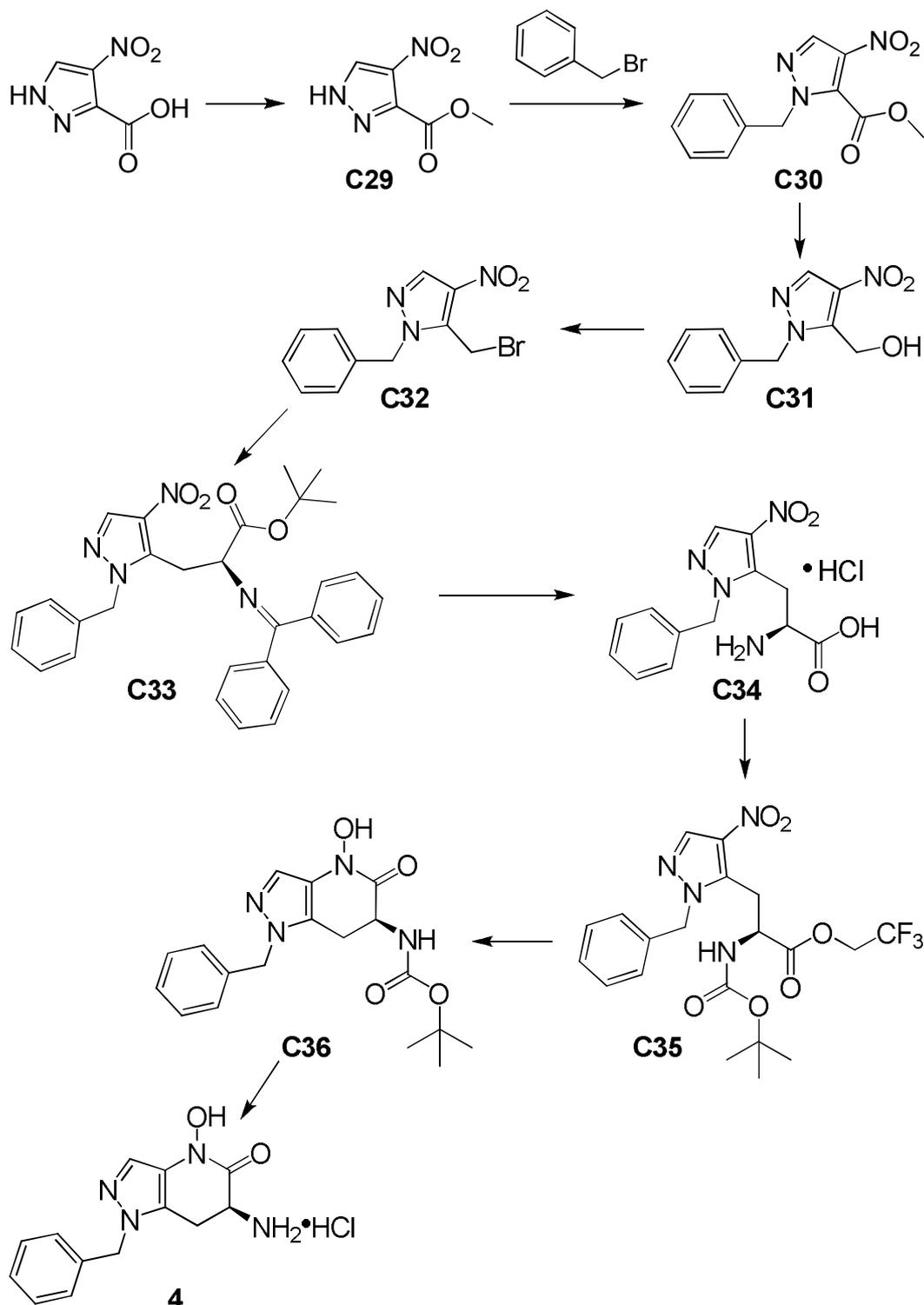
**Etapa 9. Síntesis de [(5S)-3-bencil-7-hidroxi-2-metil-6-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]carbamato de *tert*-butilo (C28).** **C27** se convirtió en **C28** de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C9** en el Ejemplo 1. **C28** se obtuvo como un sólido incoloro. Rendimiento: 71 mg, 0,19 mmol, 68 %. CLEM *m/z* 373,2 (M+1). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,46 (s, 9H), 2,57 (dd, *J*=15,0, 13,3 Hz, 1H), 2,79 (dd a, *J*=15, 7 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 4,42 (dd a, *J*=13, 7 Hz, 1H), 7,15-7,19 (m, 2H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,29-7,34 (m, 2H).

**Etapa 10. Síntesis del Ejemplo 3.** Se combinó **C28** (68 mg, 0,18 mmol) con una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 M, 2 ml, 8 mmol) y la reacción se dejó agitando a TA durante 45 minutos. Tras la concentración de la reacción *in vacuo*, el residuo sólido se suspendió en éter dietílico para proporcionar un sólido pegajoso. Esto se disolvió en metanol y se concentró *in vacuo*, obteniéndose un sólido del Ejemplo 3. Rendimiento: 49 mg, 0,16 mmol, 88 %.

CLEM  $m/z$  273,2 (M+1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2,65 (dd,  $J=14, 14$  Hz, 1H), 2,93 (dd,  $J=14,5, 7,4$  Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 4,07 (cuarteto AB,  $J_{AB}=16,5$  Hz,  $\Delta\nu_{AB}=13,4$  Hz, 2H), 4,35 (dd,  $J=13,5, 7,5$  Hz, 1H), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H).

## Ejemplo 4

## 5 Sal de (6S)-6-amino-1-bencil-4-hidroxi-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-ona, HCl (4)



10 **Etapla 1. Síntesis de 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (C29).** Se añadió ácido sulfúrico fumante (4 ml) a una solución de ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (16,0 g, 102 mmol) en metanol (200 ml) y la reacción se agitó a TA durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró y el sólido resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de

magnesio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*, proporcionando **C29** como un sólido blanco. Rendimiento: 17,1 g, 99,9 mmol, 98 %. CLEM  $m/z$  170,0 (M-1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,05 (s, 3H), 8,40 (s, 1H).

**Etapa 2. Síntesis de 1-bencil-4-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (C30).** A una solución de **C29** (17,1 g, 99,9 mmol) en acetona (500 ml) se le añadió bromuro de bencilo (11,8 ml, 99,8 mmol) y carbonato de potasio (13,8 g, 99,8 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 2,25 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se combinó con material derivado de una reacción muy similar llevada a cabo con 28 mmol de **C29** y la purificación se efectuó por cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0 % al 40 % de EtOAc en heptano). El isómero menos polar se recogió para proporcionar **C30** como un aceite. Rendimiento: 7,07 g, 27,1 mmol, 21 %. La regioquímica de **C30** se asignó basándose en estudios NOE llevados a cabo en **C30** y el material más polar, regioisómero de la cromatografía. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,92 (s, 3H), 5,49 (s, 2H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 3H), 8,07 (s, 1H).

**Etapa 3. Síntesis de (1-bencil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol (C31).** Se añadió borohidruro de sodio (1,44 g, 38,0 mmol) a una solución de **C30** (4,97 g, 19,0 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió metanol (~3,9 ml) gota a gota, a una velocidad tal que la efervescencia estaba controlada. Después la reacción se dejó atemperar hasta TA y se agitó a esa temperatura durante 1 hora. Después de su desactivación con agua (1 ml), la mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se repartió entre diclorometano y agua y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró, y se evaporó para proporcionar **C31** como un sólido rosa claro. Rendimiento: 4,08 g, 17,5 mmol, 92 %. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,99 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 7,25-7,37 (m, 5H), 8,16 (s, 1H).

**Etapa 4. Síntesis de 1-bencil-5-(bromometil)-4-nitro-1H-pirazol (C32).** **C31** se convirtió en **C32** de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C4** del Ejemplo 1. **C32** se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento: 1,69 g, 5,71 mmol, 66 %. CLEM  $m/z$  296,1 (M+1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,72 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 3H), 8,17 (s, 1H).

**Etapa 5. Síntesis de 3-(1-bencil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)-N-(difenilmetil)-L-alaninato de terc-butilo (C33).** **C32** se convirtió en **C33** de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C5** del Ejemplo 1. **C33** se obtuvo como un aceite. Rendimiento: 1,29 g, 2,53 mmol, 72 %. CLEM  $m/z$  511,3 (M+1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,47 (s, 9H), 3,50 (dd,  $J=14,2, 10,2$  Hz, 1H), 3,71 (dd,  $J=14,1, 3,6$  Hz, 1H), 4,45 (dd,  $J=10,2, 3,7$  Hz, 1H), 5,28 (d,  $J=15,5$  Hz, 1H), 5,64 (d,  $J=15,5$  Hz, 1H), 6,72-6,76 (m, 2H), 7,15-7,19 (m, 2H), 7,30-7,45 (m, 9H), 7,60-7,64 (m, 2H), 8,10 (s, 1H).

**Etapa 6. Síntesis de la sal de 3-(1-bencil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)-L-alanina, HCl (C34).** **C33** (652 mg, 1,28 mmol) se convirtió en **C34** de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C25** del Ejemplo 3. **C34** se obtuvo como un sólido blanco, que se llevó directamente a la siguiente etapa. CLEM  $m/z$  291,2 (M+1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3,59 (dd, mitad del patrón ABX,  $J=14,8, 6,7$  Hz, 1H), 3,71 (dd, mitad del patrón ABX,  $J=14,7, 8,4$  Hz, 1H), 4,12 (dd,  $J=8,2, 6,8$  Hz, 1H), 5,49 (cuarteto AB,  $J_{AB}=15,9$  Hz,  $\Delta\nu_{AB}=24,4$  Hz, 2H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,33-7,40 (m, 3H), 8,27 (s, 1H).

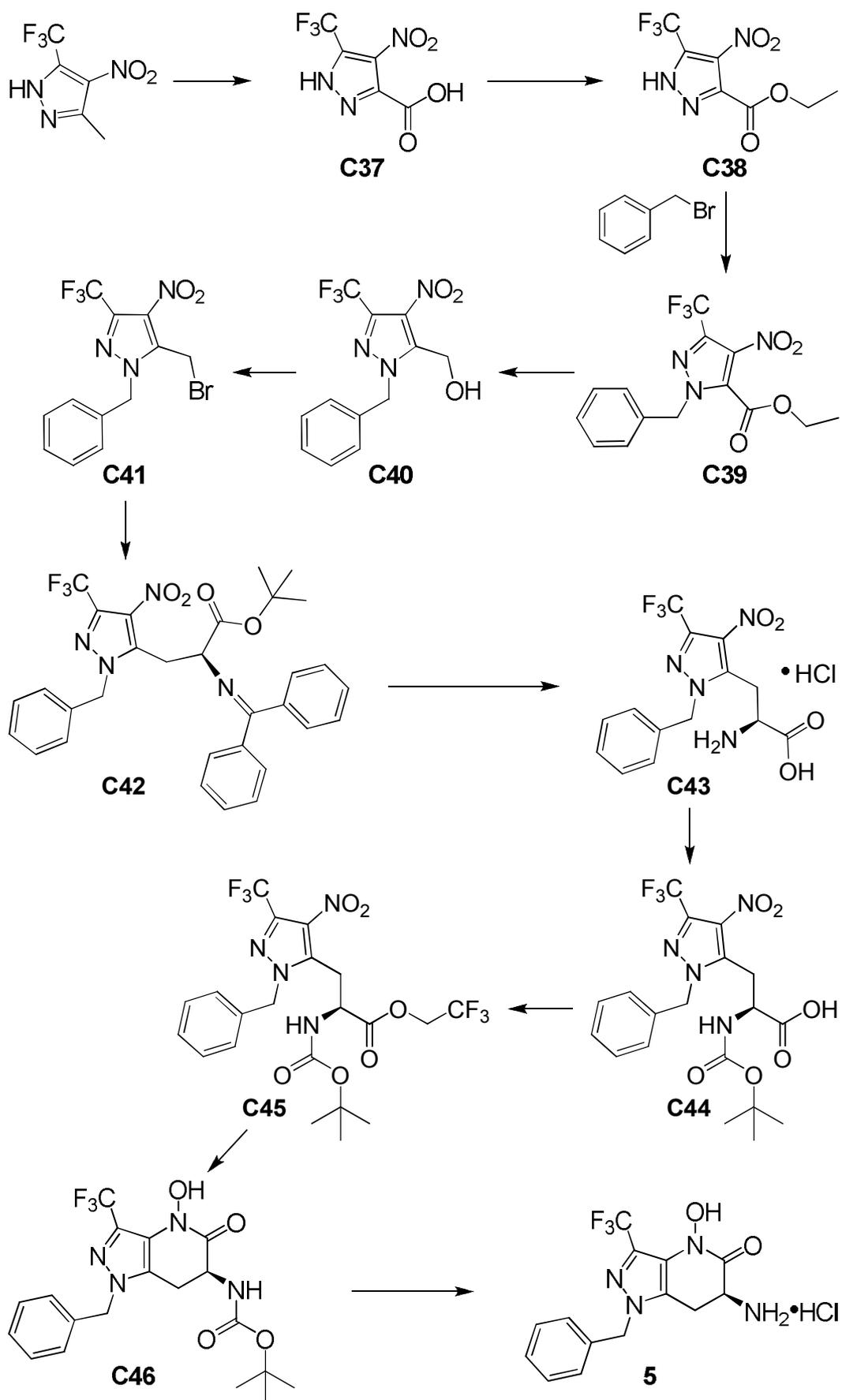
**Etapa 7. Síntesis de 3-(1-bencil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)-N-(terc-butoxicarbonil)-L-alaninato de 2,2,2-trifluoroetilo (C35).** **C34** se convirtió en **C35** de acuerdo con los procedimientos generales para la transformación de **C16** en **C18** del Ejemplo 2. **C35** se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento: 448 mg, 0,948 mmol, 74 % de la etapa 6. CLEM  $m/z$  373,1 [(M-CO<sub>2</sub> y 2-metilprop-1-eno)+1]. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,43 (s, 9H), 3,54 (d,  $J=7,2$  Hz, 2H), 4,39-4,61 (m, 3H), 5,26 (d a,  $J=7$  Hz, 1H), 5,46 (cuarteto AB, 2 picos de campo bajo son anchos,  $J_{AB}=15,6$  Hz,  $\Delta\nu_{AB}=34$  Hz, 2H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,32-7,39 (m, 3H), 8,16 (s, 1H).

**Etapa 8. Síntesis de [(6S)-1-bencil-4-hidroxi-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]carbamato de terc-butilo (C36).** **C35** se convirtió en **C36** de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C9** del Ejemplo 1. **C36** se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento: 32 mg, 0,089 mmol, 10 %; el rendimiento fue del 32 % basado en la recuperación de material de partida. CLEM  $m/z$  359,2 (M+1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,45 (s, 9H), 2,81 (dd a,  $J=16, 13$  Hz, 1H), 3,24 (dd,  $J=15,8, 7,4$  Hz, 1H), 4,53 (dd a,  $J=13, 7,5$  Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 7,15-7,19 (m, 2H), 7,26-7,38 (m, 3H), 7,37 (s, 1H).

**Etapa 9. Síntesis del Ejemplo 4.** **C36** se convirtió en el Ejemplo 4 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **3** del Ejemplo 3. El Ejemplo 4 se obtuvo como un sólido. Rendimiento: 27 mg, cuantitativo. CLEM  $m/z$  241,3 [(M-H<sub>2</sub>O)+1]. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2,90 (dd,  $J=15,4, 13,7$  Hz, 1H), 3,38 (dd,  $J=15,3, 7,8$  Hz, 1H), 4,48 (dd,  $J=13,5, 7,9$  Hz, 1H), 5,35 (cuarteto AB,  $J_{AB}=15,8$  Hz,  $\Delta\nu_{AB}=16,7$  Hz, 2H), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,30-7,39 (m, 3H), 7,45 (s, 1H).

## Ejemplo 5

**Sal de (6S)-6-amino-1-bencil-4-hidroxi-3-(trifluorometil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-ona, HCl (5)**



**Etapa 1. Síntesis del ácido 4-bencil-5-(trifluorometil)-1-*H*-pirazol-3-carboxílico (C37).** Se añadió permanganato de potasio (56,7 g, 359 mmol) a una solución de 3-metil-4-nitro-5-(trifluorometil)-1-*H*-pirazol (preparado a partir de 3-metil-5-(trifluorometil)-1-*H*-pirazol como se describe por B.A. Acket y *col.*, Solic. Int. PCT. 2006, WO 2006046135; 20,0 g, 102,5 mmol) en agua (400 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla se pasó a través de un lecho corto de Celite y el filtrado se acidificó con HCl concentrado, después se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar **C37** como un sólido blanco. Rendimiento: 20,0 g, 88,9 mmol, 87 %. CLEM *m/z* 224,0 (M-1). RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 119,5 (c, J<sub>CF</sub>=269 Hz), 130,9, 133,7, 134,4 (c, J<sub>CF</sub>=39 Hz), 157,4.

**Etapa 2. Síntesis de 4-nitro-5-(trifluorometilo)-1-*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (C38).** Se enfrió una solución de **C37** (20,0 g, 88,9 mmol) en etanol (200 ml) hasta 0 °C. Se hizo burbujear HCl gaseoso a través de la mezcla de reacción durante 1 hora y después la mezcla de reacción se calentó hasta TA y se dejó agitando durante 12 horas. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se trató con HCl gaseoso de la misma manera durante 1 hora. Se volvió a calentar hasta TA y se agitó durante 12 horas adicionales, momento en el que se concentró *in vacuo* y se diluyó con diclorometano. Después de lavarse con agua, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El material resultante se trituró con pentano para proporcionar **C38** como un sólido blanco. Rendimiento: 12,0 g, 47,4 mmol, 53 %. CLEM *m/z* 252,0 (M-1). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,43 (t, J=7,1 Hz, 3H), 4,52 (c, J=7,1 Hz, 2H), 11,66 (s a, 1H).

**Etapa 3. Síntesis de 1-bencil-4-nitro-3-(trifluorometil)-1-*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (C39).** **C38** se convirtió en **C39** de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C2** del Ejemplo 1, salvo que la reacción solo se dejó avanzar durante 2 horas. **C39**, el regioisómero principal, se obtuvo como un líquido amarillo. La regioquímica de la alquilación se asignó basándose en un experimento de HMBC llevado a cabo en **C39**. Rendimiento: 5,0 g, 15 mmol, 74 %. CGEM *m/z* 343,1 (M). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,29 (t, J=7,1 Hz, 3H), 4,37 (c, J=7,1 Hz, 2H), 5,60 (s, 2H), 7,28-7,41 (m, 5H).

**Etapa 4. Síntesis de [1-bencil-4-nitro-3-(trifluorometil)-1-*H*-pirazol-5-il]metanol (C40).** **C39** se convirtió en **C40** de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C31** del Ejemplo 4. Tras la finalización de la reacción, en este caso la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se repartió entre EtOAc y HCl acuoso 1 N. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación se efectuó mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: EtOAc al 10 % en éter de petróleo) para obtener **C40** como sólido amarillo. Rendimiento: 3,5 g, 12 mmol, 80 %. CGEM *m/z* 301,1 (M). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,63 (t, J=7,2 Hz, 1H), 4,93 (d, J=7,1 Hz, 2H), 5,53 (s, 2H), 7,25-7,29 (m, 2H, supuesto; parcialmente oculto por pico de disolvente), 7,36-7,43 (m, 3H).

**Etapa 5. Síntesis de 1-bencil-5-(bromometil)-4-nitro-3-(trifluorometil)-1-*H*-pirazol (C41).** Se añadieron tetrabromuro de carbono (0,80 g, 2,4 mmol) y trifenilfosfina (0,70 g, 2,7 mmol) a una solución a 0 °C de **C40** (0,40 g, 1,3 mmol) en diclorometano (40 ml) y la reacción se dejó agitar a 0 °C durante 30 minutos. Después de lavarse con agua, la mezcla de reacción se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (Eluyente: EtOAc en éter de petróleo al 5 %) proporcionó **C41** como un aceite amarillo. Rendimiento: 0,44 g, 1,2 mmol, 92 %. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,67 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 7,26-7,30 (m, 2H, supuesto; parcialmente oculto por pico de disolvente), 7,37-7,45 (m, 3H).

**Etapa 6. Síntesis de 3-(1-bencil-4-nitro-3-(trifluorometil)-1-*H*-pirazol-5-il)-*N*-(difenilmetileno)-*L*-alaninato de *tert*-butilo (C42).** A una solución de **C41** (595 mg, 1,63 mmol) en diclorometano (13 ml) se añadió *N*-(difenilmetileno)glicinato de *tert*-butilo (al 98 %, 640 mg, 2,12 mmol) y bromuro de *O*-alil-*N*-(9-antracencilmetil)cinconidina (al 95 %, 104 mg, 0,163 mmol). La mezcla se enfrió hasta -30 °C y se le añadió hidróxido de cesio (357 mg, 2,12 mmol); la reacción se dejó agitar a -30 °C durante 16 horas. La reacción se desactivó a -30 °C con solución de cloruro de amonio acuosa, se dejó calentar hasta TA y después se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La purificación usando cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 5 % al 25 % de EtOAc en heptanos) proporcionó **C42** como un aceite amarillo. Rendimiento: 154 mg, 0,266 mmol, 16 %. CLEM *m/z* 579,3 (M+1). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48 (s, 9H), 3,49 (dd, J=14,2, 10,3 Hz, 1H), 3,68 (dd, J=14,2, 3,5 Hz, 1H), 4,44 (dd, J=10,2, 3,4 Hz, 1H), 5,31 (d, J=15,4 Hz, 1H), 5,73 (d, J=15,5 Hz, 1H), 6,67-6,72 (m, 2H), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,32-7,47 (m, 9H), 7,60-7,66 (m, 2H).

**Etapa 7. Síntesis de la sal de 3-[1-bencil-4-nitro-3-(trifluorometil)-1-*H*-pirazol-5-il]-*L*-alanina, HCl (C43).** Se trató **C42** (120 mg, 0,207 mmol) con una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 M, 5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas. Después, se concentró *in vacuo* y el residuo se diluyó con HCl acuoso 1 M. Tras lavarse con éter dietílico, la fase acuosa se concentró para proporcionar **C43** en bruto como un sólido blanquecino. Rendimiento: 60 mg, 0,15 mmol, 72 %. APCI *m/z* 358,9 (M+1). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,52-3,73 (m, 1H), 3,77-3,90 (m, 1H), 4,14-4,26 (m, 1H), 5,64 (cuarteto AB, 2 picos de campo bajo son anchos, J<sub>AB</sub>=16 Hz, ΔV<sub>AB</sub>=50 Hz, 2H), 7,26-7,44 (m, 5H), 8,73 (s a, 3H).

**Etapa 8. Síntesis de 3-[1-bencil-4-nitro-3-(trifluorometil)-1-*H*-pirazol-5-il]-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-alanina (C44).** **C43** se convirtió en **C44** de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C17** del Ejemplo 2. En este caso, la reacción se llevó a cabo durante 30 minutos y en ese punto la mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se mezcló con solución de cloruro de amonio acuosa y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con *n*-pentano para proporcionar **C44** como un sólido blanquecino. Rendimiento: 0,80 g, 1,7 mmol, 91 %. CLEM *m/z* 457,0 (M-1). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,26 (s a, 9H), 3,10-3,23 (m, 1H), 3,52-3,62 (m, 1H), 4,00-4,13 (m, 1H), 5,56 (cuarteto AB, J<sub>AB</sub>=15,8 Hz, ΔV<sub>AB</sub>=40,1 Hz, 2H), 6,37 (s a, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,31-7,42 (m, 3H).

**Etapa 9. Síntesis de 3-[1-bencil-4-nitro-3-(trifluorometil)-1-*H*-pirazol-5-il]-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-alaninato de 2,2,2-trifluoroetilo (C45).** **C44** se convirtió en **C45** de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C18** en el Ejemplo 2, salvo que en este caso, la reacción se llevó a cabo a 50 °C durante 18 horas y **C45** en bruto se llevó

a la etapa siguiente sin purificación cromatográfica. Rendimiento: 35 mg, 0,065 mmol, 77 %. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,43 (s, 9H), 3,48-3,60 (m, 2H), 4,39-4,63 (m, 3H), 5,25 (d a,  $J=7$  Hz, 1H), 5,54 (cuarteto AB, 2 picos de campo bajo son anchos,  $J_{AB}=15,4$  Hz,  $\Delta\nu_{AB}=36$  Hz, 2H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,31-7,41 (m, 3H).

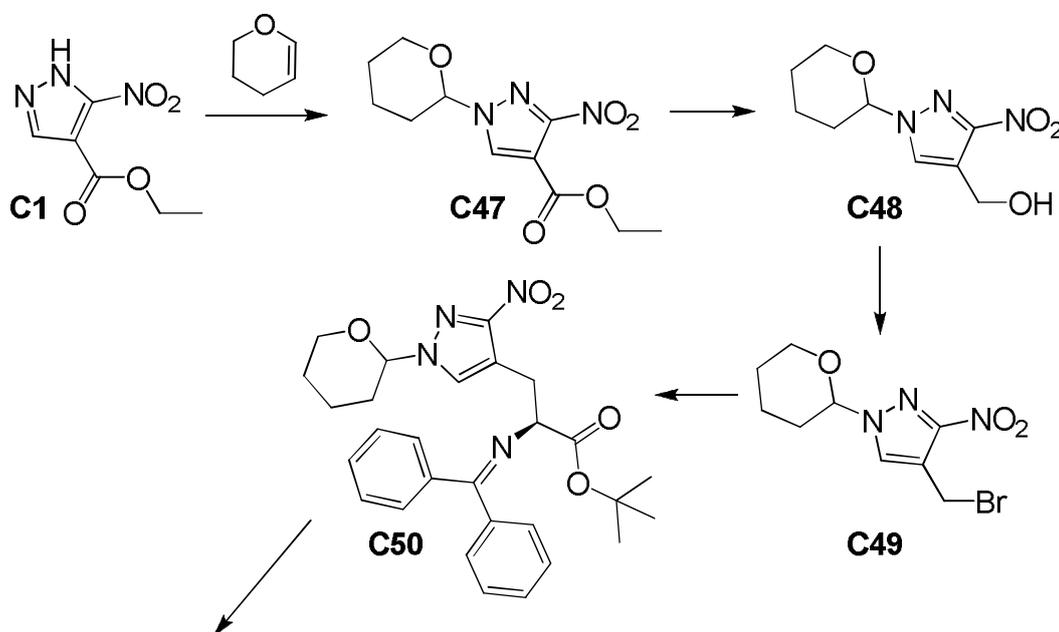
5 **Etapa 10. Síntesis de [(6S)-1-bencil-4-hidroxi-5-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il]carbamato de terc-butilo (C46).** C45 se convirtió en C46 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de C9 del Ejemplo 1. El material final se sometió a destilación azeotrópica con heptano para eliminar las últimas trazas de piridina, proporcionando C46 como un sólido blanco. Rendimiento: 16 mg, 0,038 mmol, 58 %. CLEM  $m/z$  427,2 (M+1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,45 (s, 9H), 2,81 (dd,  $J=15,6, 13,6$  Hz, 1H), 3,26 (dd,  $J=15,8, 7,3$  Hz, 1H), 4,56 (dd a,  $J=13,3, 7,5$  Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,29-7,39 (m, 3H).

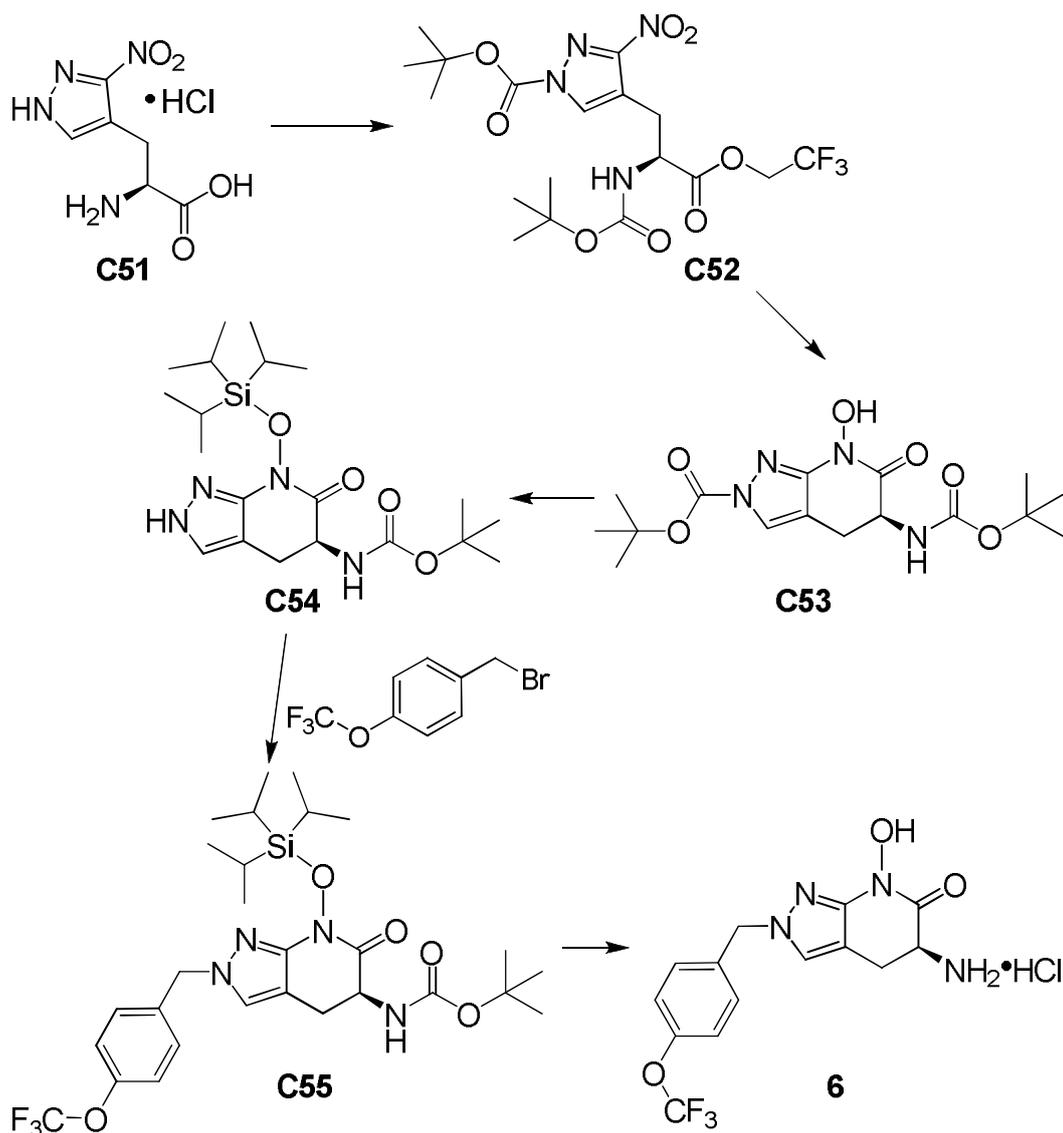
10 **Etapa 11. Síntesis del Ejemplo 5.** C46 se convirtió en el Ejemplo 5 de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de 3 en el Ejemplo 3. Tras su aislamiento, el producto se sometió a destilación azeotrópica una vez con metanol, dos veces con 2-propanol y una vez con heptano, obteniéndose un sólido blanco para el Ejemplo 5. Rendimiento: 10 mg, 0,028 mmol, 69 %. CLEM  $m/z$  327,2 (M+1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2,92 (dd,  $J=15,4, 13,8$  Hz, 1H), 3,41 (dd,  $J=15,4, 7,8$  Hz, 1H), 4,54 (dd,  $J=13,7, 7,8$  Hz, 1H), 5,41 (cuarteto AB,  $J_{AB}=15,6$  Hz,  $\Delta\nu_{AB}=16,4$  Hz, 2H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,32-7,41 (m, 3H).

15

### Ejemplo 6

Sal de (5S)-5-amino-7-hidroxi-2-[4-(trifluorometoxi)bencil]-2,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, HCl (6)





**Etapa 1. Síntesis de 3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (C47).** Se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (al 95 %, 8,66 ml, 90,8 mmol) a una solución de **C1** (11,2 g, 60,5 mmol) y ácido *para*-toluensulfónico monohidratado (al 96 %, 3,00 g, 15,1 mmol) en diclorometano (120 ml) y la reacción se agitó durante 20 minutos a TA. La mezcla se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuosa, después con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar **C47** como un aceite (18 g), que se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. La regioquímica de **C47** se apoyó con un experimento NOE: la irradiación del CH de pirazol dio como resultado la potenciación de la señal del metino del tetrahidropirano. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,34 (t,  $J=7,1$  Hz, 3H), 1,47-1,76 (m, 3H), 1,93-2,04 (m, 2H), 2,14-2,21 (m, 1H), 3,68-3,76 (m, 1H), 4,02-4,09 (m, 1H), 4,33 (c,  $J=7,2$  Hz, 2H), 5,42 (dd,  $J=8,6, 2,9$  Hz, 1H), 8,13 (s, 1H).

**Etapa 2. Síntesis de [3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]metanol (C48).** **C47** se convirtió en **C48** de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C3** del Ejemplo 1. **C48** se obtuvo como un aceite (15,7 g), que se llevó directamente a la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,49-1,78 (m, 3H), 1,97-2,08 (m, 2H), 2,12-2,19 (m, 1H), 3,68-3,76 (m, 1H), 4,03-4,09 (m, 1H), 4,82-4,83 (m, 2H), 5,43 (dd,  $J=8,8, 2,9$  Hz, 1H), 7,75-7,76 (m, 1H).

**Etapa 3. Síntesis de 4-(bromometil)-3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (C49).** Se añadieron trifetilfosfina (27,0 g, 103 mmol) y tetrabromuro de carbono (34,5 g, 103 mmol) a una solución de **C48** ( $\leq 60,5$  mmol) en diclorometano (300 ml) y la reacción se dejó agitar a TA durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 10 % al 50 % de EtOAc en heptano) para proporcionar **C49** como un aceite naranja claro. Rendimiento: 10,6 g, 36,5 mmol, 60 % de la etapa 1. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,62-1,76 (m, 3H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,14-2,21 (m, 1H), 3,68-3,76 (m, 1H), 4,03-4,09 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 5,42 (dd,  $J=8,9, 2,8$  Hz, 1H), 7,83 (s, 1H).

**Etapa 4. Síntesis de N-(difenilmetileno)-3-[3-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-L-alaninato de *terc*-butilo (C50).** **C49** se convirtió en **C50** de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C5** del Ejemplo 1. **C50** se obtuvo como un sólido, que se consideró una mezcla aproximadamente 1:1 de diastereómeros del espectro de RMN de próton. Rendimiento: 14,9 g, 29,5 mmol, 81 %. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,42 y 1,44 (2 s, 9H),

1,51-1,72 (m, 3H), 1,82-2,10 (m, 3H), 3,25-3,33 (m, 1H), 3,38-3,47 (m, 1H), 3,55-3,69 (m, 1H), 3,86-3,98 (m, 1H), 4,22-4,29 (m, 1H), 5,33-5,39 (m, 1H), 6,83-6,89 y 6,90-6,96 (2 m, 2H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 4H), 7,57-7,66 (m, 3H).

5 **Etapla 5. Síntesis de la sal de 3-(3-nitro-1H-pirazol-4-il)-L-alanina, HCl (C51).** Se trató **C50** (14,8 g, 29,3 mmol) con una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 M, 200 ml) y la reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas. Después la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se trató con éter dietílico y HCl acuoso 1 M. La fase acuosa se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido; el análisis por RMN indicó que algunos compuestos protegidos con tetrahidropirano estaban aún presentes. Por lo tanto el sólido se sometió de nuevo a las condiciones de reacción para otras 1,5 horas. Tras la eliminación del disolvente *in vacuo*, el residuo se trató con éter dietílico y HCl acuoso 1 M. La fase acuosa se evaporó para proporcionar **C51** como un sólido (7,1 g), que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. CLEM *m/z* 199,1 (M-1). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3,32 (dd, *J*=14,9, 7,6 Hz, 1H, supuesto; parcialmente oculto por pico de disolvente), 3,57 (dd a, *J*=14,9, 6,0 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J*=7,6, 6.1 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H).

15 **Etapla 6. Síntesis de 4-[(2S)-2-[(tercbutoxicarbonil)amino]-3-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil]-3-nitro-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (C52).** **C51** se convirtió en **C52** de acuerdo con los procedimientos generales para la conversión de **C16** en **C18** del Ejemplo 2. **C52** se obtuvo como una espuma sólida blanca. Rendimiento: 8,0 g, 17 mmol, 57 % de la etapa 5. CLEM *m/z* 381,1 [(M-CO<sub>2</sub> y 2-metilprop-1-eno)-1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,40 (s, 9H), 1,66 (s, 9H), 3,22 (dd, *J*=14,7, 7,9 Hz, 1H), 3,44 (dd, *J*=14,8, 5,1 Hz, 1H), 4,46-4,63 (m, 2H), 4,63-4,71 (m, 1H), 5,15 (d a, *J*=7,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H).

20 **Etapla 7. Síntesis de (5S)-5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-7-hidroxi-6-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-carboxilato de terc-butilo (C53)** **C52** se convirtió en **C53** de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de **C9** en el Ejemplo 1. **C53** se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento: 3,6 g, 9,8 mmol, 68 %. CLEM *m/z* 369,0 (M+1). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (s, 9H), 1,65 (s, 9H), 2,58 (dd a, *J*=14, 14 Hz, 1H), 3,33-3,47 (m, 1H), 4,38-4,51 (m, 1H), 5,58-5,68 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 9,76 (s a, 1H).

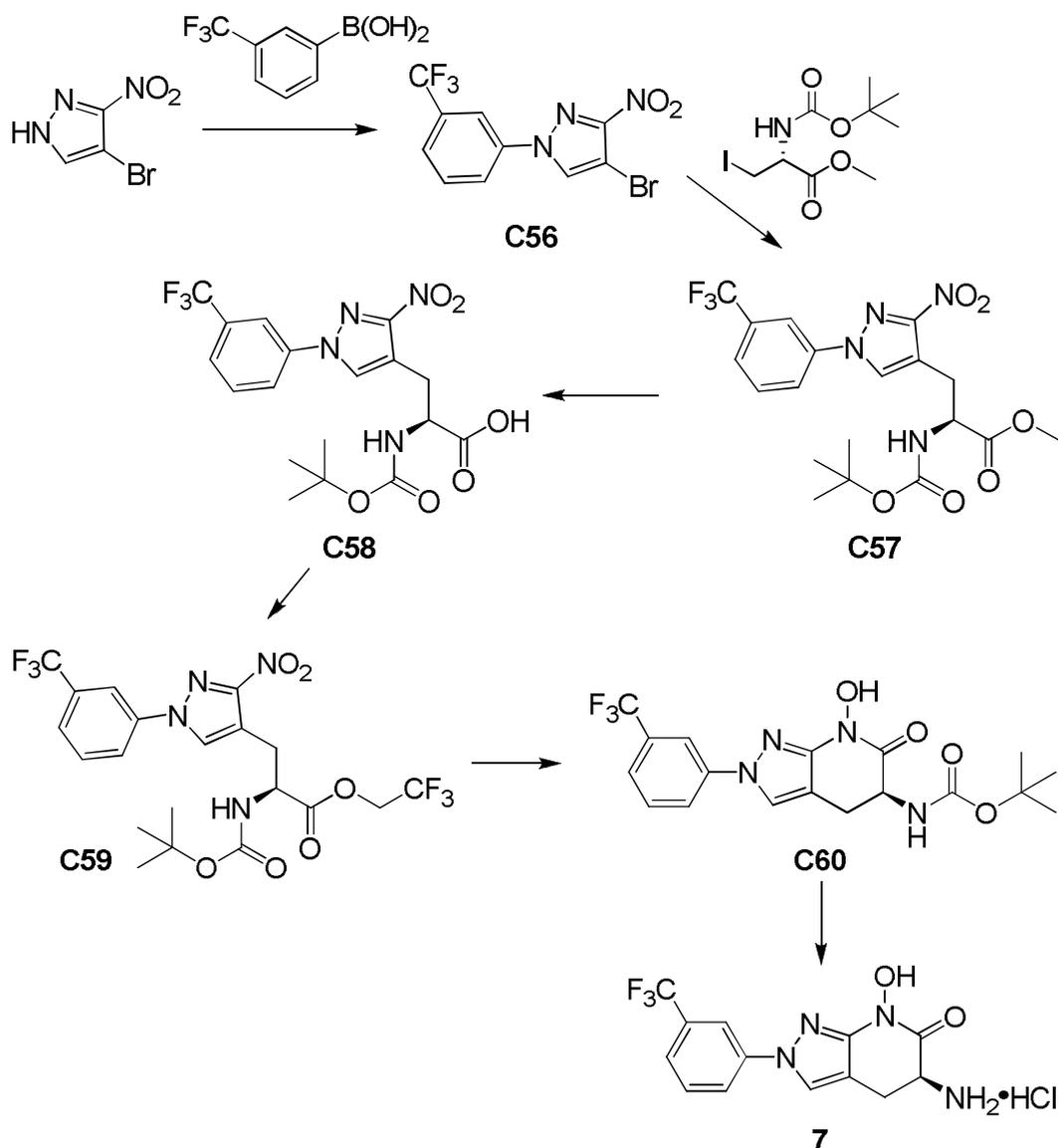
25 **Etapla 8. Síntesis de {(5S)-6-oxo-7-[(trisiopropilsilil)oxi]-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}carbamato de terc-butilo (C54).** Se trató una solución de **C53** (250 mg, 0,679 mmol) en metanol (10 ml) con hidróxido de litio hidratado (57,0 mg, 1,36 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos. Se eliminó el disolvente a presión reducida a TA y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se concentró *in vacuo* a 30 °C para proporcionar el intermedio mono-desprotegido como un sólido naranja claro (130 mg) [CLEM *m/z* 269,1 (M+1)]. Se disolvió una porción de este material (80 mg) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) y se trató con cloruro de trisiopropilsililo (al 97 %, 0,276 ml, 1,26 mmol) e imidazol (86,1 mg, 1,26 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora a TA, después se diluyó con éter dietílico y se lavó con agua. La fase orgánica se lavó con solución de cloruro de litio acuosa saturada y con solución de bicarbonato sódico acuosa saturada, después se concentró *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 30 % al 40 % de EtOAc en heptano) proporcionó **C54** como un sólido blanco. Rendimiento: 75 mg, 0,18 mmol, 42 %. CLEM *m/z* 425,3 (M+1). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,16 (d, *J*=7,5 Hz, 9H), 1,17 (d, *J*=7,5 Hz, 9H), 1,34-1,46 (m, 3H), 1,47 (s, 9H), 2,50 (dd a, *J*=14, 14 Hz, 1H), 3,42 (dd a, *J*=14, 7 Hz, 1H), 4,36-4,45 (m, 1H), 5,74-5,81 (m, 1H), 7,24-7,26 (m, 1H), 9,79 (s a, 1H).

40 **Etapla 9. Síntesis de {(5S)-6-oxo-2-[4-(trifluorometoxi)bencil]-7-[(trisiopropilsilil)oxi]-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}carbamato de terc-butilo (C55).** Se añadieron 1-(bromometil)-4-(trifluorometoxi)benceno (144 mg, 0,565 mmol), yoduro de potasio (3,8 mg, 0,023 mmol) y carbonato de potasio (al 99 %, 47,3 mg, 0,339 mmol) a una solución de **C54** (48 mg, 0,11 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) y la reacción se agitó a TA durante 66 horas. Tras dilución con éter dietílico, la mezcla de reacción se lavó con agua. La fase orgánica se lavó con solución de cloruro de litio acuosa saturada, después se concentró *in vacuo*. La purificación usando cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0 % al 30 % de EtOAc en heptano) proporcionó **C55** como un aceite incoloro. Rendimiento: 37 mg, 0,062 mmol, 56 %. CLEM *m/z* 599,4 (M+1). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,11 (d, *J*=7,6 Hz, 9H), 1,12 (d, *J*=7,6 Hz, 9H), 1,28-1,40 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 2,46 (dd a, *J*=14, 14 Hz, 1H), 3,36 (dd a, *J*=14,5, 6,6 Hz, 1H), 4,33-4,42 (m, 1H), 5,14 (cuarteto AB, *J*<sub>AB</sub>=15,0 Hz, Δ*v*<sub>AB</sub>=11,2 Hz, 2H), 5,73-5,80 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,15-7,20 (m, 2H), 7,23-7,27 (m, 2H).

50 **Etapla 10. Síntesis del Ejemplo 6.** Se trató **C55** (36 mg, 0,060 mmol) con una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 M, 5 ml) y la reacción se dejó agitar durante 2 horas. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con éter dietílico para proporcionar un sólido blanco del Ejemplo 6. Rendimiento: 17 mg, 0,045 mmol, 75 %. CLEM *m/z* 343,0 (M+1). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2,86 (ddd, *J*=14, 14, 1,1 Hz, 1H), 3,25 (dd, *J*=14,6, 7,2 Hz, 1H), 4,40, (dd, *J*=13,7, 7,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 7,25 (d a, *J*=8 Hz, 2H), 7,39 (d a, *J*=8,6 Hz, 2H), 7,62-7,63, (s a, 1H).

#### Ejemplo 7

55 **Sal de (5S)-5-amino-7-hidroxi-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, HCl (7)**



5 **Etapa 1. Síntesis de 4-bromo-3-nitro-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol (C56).** Se añadieron piridina (al 99 %, 0,512 ml, 6,27 mmol) y ácido [3-(trifluorometil)fenil]borónico (649 mg, 3,42 mmol) a una solución de 4-bromo-3-nitro-1H-pirazol (596,6 mg, 3,108 mmol) en tetrahidrofurano (9 ml); después se añadió acetato de cobre (II) (al 99 %, 855 mg, 4,66 mmol) y la reacción se agitó durante 42 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró *in vacuo*, después se repartió entre EtOAc (5 ml) y agua (5 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. Tras la filtración y la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0 % al 20 % de EtOAc en heptano) para proporcionar **C56**. La regioquímica de **C56** se asignó basándose en experimentos NOE. Rendimiento: 779 mg, 2,32 mmol, 75 %. CGEM *m/z* 335, 337 ( $M^+$ ). RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,68-7,76 (m, 2H), 7,94-7,98 (m, 1H), 7,99-8,01 (m, 1H), 8,14 (s, 1H).

15 **Etapa 2. Síntesis de N-(*tert*-butoxicarbonil)-3-[3-nitro-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il]-L-alaninato de metilo (C57).** Se cargó un vial seco con cinc (al 99,5 %, 494 mg, 7,52 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (2 ml). Se añadió cloruro de trimetilsililo (al 95 %, 0,20 ml, 1,5 mmol) y la mezcla se agitó energicamente durante 30 minutos. El sobrenadante amarillo se eliminó usando una jeringa y el cinc se lavó con *N,N*-dimetilformamida (3 x 2 ml) hasta que el líquido por encima del cinc dejó de tener color. El cinc activado se secó después al vacío con una pistola de calor hasta que el cinc estuvo fluyendo libre. El cinc se dejó enfriar hasta TA, después se trató con una solución de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-3-yodo-L-alaninato de metilo (que puede prepararse de acuerdo con S. van Zutphen y col., *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 2857-2859) (recristalizado a partir de éter de petróleo; 707 mg, 2,15 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml); la mezcla de reacción llegó a estar muy caliente. La mezcla se agitó a TA hasta que no quedó material de partida por análisis cromatográfico en capa fina (aproximadamente 30 minutos). La solución gris de aducto de cinc se transfirió a un matraz seco y se trató con **C56** (602 mg, 1,79 mmol), seguido de acetato de paladio (II) (4,00 mg, 0,0180 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil (17,2 mg, 0,0360 mmol). Tras 42 horas a TA, la reacción se filtró a través de Celite y el lecho corto de filtrado se lavó con EtOAc (3 x 5 ml). Se añadió agua (5 ml) a los filtrados combinados y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0 % al 40 % de EtOAc en heptano) proporcionó **C57**,

contaminado con algunas impurezas (95 mg). Este material se llevó directamente a la etapa siguiente. CLEM  $m/z$  359,1 [(M-CO<sub>2</sub> y 2-metilprop-1-eno)+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD), picos característicos: δ 3,12 (dd,  $J=14,6$ , 9,7 Hz, 1H), 3,48 (dd,  $J=14,5$ , 5,1 Hz, 1H), 4,59 ( $J=9,7$ , 4,9 Hz, 1H).

**Etapa 3. Síntesis de *N*-(terc-butoxicarbonil)-3-{3-nitro-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}-alanina (C58).**

- 5 **C57** se convirtió en **C58** de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C21** del Ejemplo 3. **C58** se obtuvo como un sólido (96 mg), que todavía contenía impurezas, que se llevó directamente a la etapa siguiente. CLEM  $m/z$  443,2 (M-1). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), picos característicos: δ 3,11 (dd,  $J=14,5$ , 9,8 Hz, 1H), 3,52 (dd,  $J=14,6$ , 4,8 Hz, 1H), 4,56 (dd,  $J=9,7$ , 4,6 Hz, 1H).

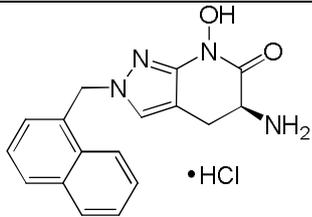
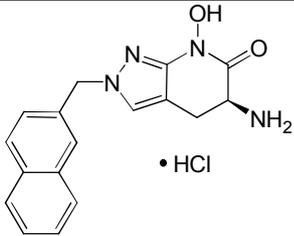
- 10 **Etapa 4. Síntesis de *N*-(terc-butoxicarbonil)-3-{3-nitro-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}-L-alaninato de 2,2,2-trifluoroetilo (C59).** El compuesto **C58** se convirtió en **C59** de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C27** del Ejemplo 3. En este caso, la purificación se llevó a cabo usando cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0 % al 30 % de EtOAc en heptano) para proporcionar **C59** (98,9 mg) que todavía contenía impurezas. Este material se usó directamente en la siguiente etapa. CLEM  $m/z$  427,1 [(M-CO<sub>2</sub> y 2-metilprop-1-eno)+1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), picos característicos: δ 3,30-3,39 (m, 1H), 3,52 (dd,  $J=14,9$ , 5,4 Hz, 1H), 4,49-4,66 (m, 2H).

- 15 **Etapa 5. Síntesis de {(5*S*)-7-hidroxi-6-oxo-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il}carbamato de terc-butilo (C60).** El compuesto **C59** se convirtió en **C60** de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C9** del Ejemplo 1. **C60** se obtuvo como un sólido. Rendimiento: 17,4 mg, 0,0422 mmol, 2 % de la etapa 2. CLEM  $m/z$  357,3 [(M-(2-metilprop-1-eno)+1)]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,48 (s, 9H), 2,84 (dd a,  $J=15$ , 14 Hz, 1H), 3,15 (dd,  $J=15,1$ , 7,1 Hz, 1H), 4,53 (dd a,  $J=13,3$ , 7,1 Hz, 1H), 7,54 (d,  $J=7,8$  Hz, 1H), 7,65 (dd,  $J=8,0$ , 8,0 Hz, 1H), 7,97 (d a,  $J=8$  Hz, 1H), 8,04-8,07 (m, 1H), 8,17 (s a, 1H).

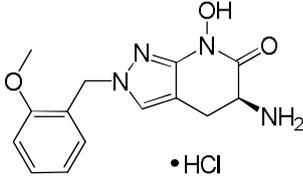
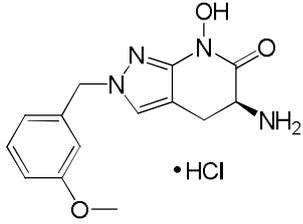
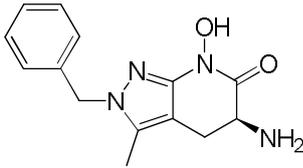
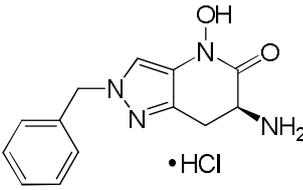
- 25 **Etapa 6. Síntesis del Ejemplo 7.** Se mezcló **C60** (17,4 mg, 0,0422 mmol) con una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 M, 0,5 ml) y la reacción se dejó agitando durante 18 horas. Se añadió éter dietílico (2 ml); el producto resultante se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico (3 x 3 ml) para proporcionar un sólido blanquecino del Ejemplo 7. Rendimiento: 11,7 mg, 0,0336 mmol, 80 %. CLEM  $m/z$  313,1 (M+1). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2,96 (ddd,  $J=14,7$ , 13,7, 1,4 Hz, 1H), 3,37 (dd,  $J=14,8$ , 7,4 Hz, 1H), 4,50 (dd,  $J=13,5$ , 7,4 Hz, 1H), 7,59 (d a,  $J=7,9$  Hz, 1H), 7,68 (dd a,  $J=8$ , 8 Hz, 1H), 7,98-8,02 (m, 1H), 8,07-8,09 (m, 1H), 8,29 (d,  $J=1,1$  Hz, 1H).

Introduciendo cambios no esenciales, se prepararon los compuestos siguientes como se proporcionan en la Tabla 1 usando los procedimientos analizados en el presente documento:

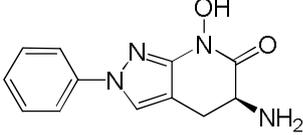
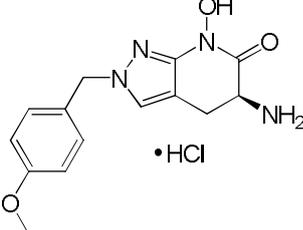
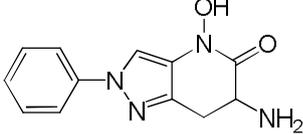
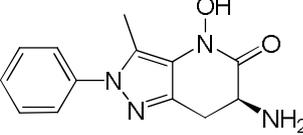
Tabla 1

N.º de Ej.	Estructura y nombre de la IUPAC	Procedimiento de preparación	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD), picos observados, δ; CLEM, ion observado $m/z$ (a no ser que se indique lo contrario)
8	 <p>•HCl</p> <p>sal de (5<i>S</i>)-5-amino-7-hidroxi-2-(1-naftilmetil)-2,4,5,7-tetrahidro-6<i>H</i>-pirazolo[3,4-<i>b</i>]piridin-6-ona, HCl</p>	Ej. 1	RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 2,73 (dd a, $J=14$ , 14 Hz, 1H), 3,10 (dd a, $J=14$ , 7 Hz, 1H), 4,29-4,44 (m, 1H), 5,72 (s, 2H), 7,35 (d a, $J=7$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J=8,3$ , 7,1 Hz, 1H), 7,54-7,62 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,90-8,00 (m, 2H), 8,17-8,21 (m, 1H), 8,52-8,66 (m a, 2H), 10,7 (s m a, 1H); 309,3
9	 <p>•HCl</p> <p>sal de (5<i>S</i>)-5-amino-7-hidroxi-2-(2-naftilmetil)-2,4,5,7-tetrahidro-6<i>H</i>-pirazolo[3,4-<i>b</i>]piridin-6-ona, HCl</p>	Ej. 1	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 2,75 (dd, $J=14$ , 14 Hz, 1H), 3,12 (dd, $J=15$ , 7 Hz, 1H), 4,34-4,44 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 7,42 (dd, $J=8,6$ , 1,4 Hz, 1H), 7,49-7,56 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,87-7,94 (m, 3H), 8,51-8,62 (m, 2H), 10,7 (s m a, 1H); 309,0

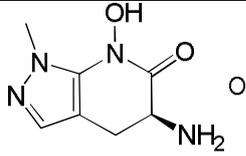
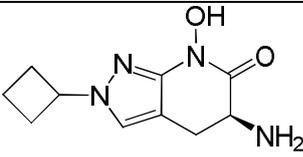
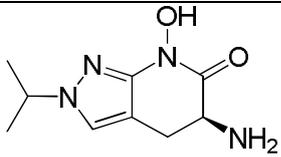
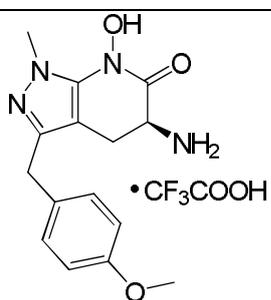
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura y nombre de la IUPAC	Procedimiento de preparación	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD), picos observados, δ; CLEM, ion observado m/z (a no ser que se indique lo contrario)
10	 <p>•HCl</p> <p>sal de (5S)-5-amino-7-hidroxi-2-(2-metoxibencil)-2,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, HCl</p>	Ej. 1	RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 2,74 (dd a, J=14, 14 Hz, 1H), 3,12 (dd, J=14,8, 7,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,30-4,45 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,91 (ddd, J=7,5, 7,3, 1,0 Hz, 1H), 6,99-7,06 (m, 2H), 7,31 (ddd, J=8,2, 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,60 (s a, 1H), 8,54-8,67 (m, 3H), 10,7 (s m a, 1H); 289,2
11	 <p>•HCl</p> <p>sal de (5S)-5-amino-7-hidroxi-2-(3-metoxibencil)-2,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, HCl</p>	Ej. 1	RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 2,75 (dd a, J=14, 14 Hz, 1H), 3,12 (dd, J=14,6, 7,3 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,31-4,45 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,80-6,90 (m, 3H), 7,26 (ddd, J=8,0, 7,3, 0,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,53-8,67 (m, 3H), 10,72 (s a, 1H); 289,1
12	 <p>•HCl</p> <p>sal de (5S)-5-amino-2-bencil-7-hidroxi-3-metil-2,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, HCl</p>	Ej. 1	2,20 (s, 3H), 2,78 (dd, J=14, 14 Hz, 1H), 3,15 (dd, J=14,3, 7,6 Hz, 1H), 4,39 (dd, J=13,6, 7,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 7,14-7,18 (m, 2H), 7,26-7,35 (m, 3H); 273,3
13	 <p>•HCl</p> <p>sal de (6S)-6-amino-2-bencil-4-hidroxi-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-ona, HCl</p>	Ej. 3 <sup>1</sup>	3,05 (dd, J=15,0, 13,8 Hz, 1H), 3,34 (dd, J=15,0, 7,5 Hz, 1H, supuesto; parcialmente oculto por pico de disolvente), 4,47 (dd, J=13,8, 7,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 7,26-7,37 (m, 5H), 7,63 (s, 1H); 259,1

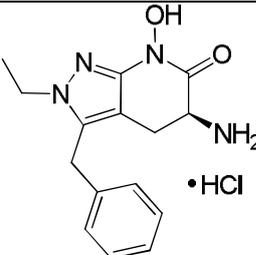
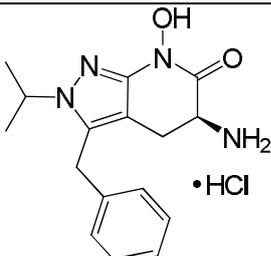
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura y nombre de la IUPAC	Procedimiento de preparación	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD), picos observados, δ; CLEM, ion observado m/z (a no ser que se indique lo contrario)
14	 <p style="text-align: center;">•HCl</p> <p style="text-align: center;"><b>sal de (5S)-5-amino-7-hidroxi-2-fenil-2,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, HCl</b></p>	Ej. 3 <sup>2</sup>	2,96 (ddd, J=14, 14, 1,2 Hz, 1H), 3,36 (dd, J=14,6, 7,4 Hz, 1H), 4,48 (dd, J=13,7, 7,2 Hz, 1H), 7,30 (t a, J=7,4 Hz, 1H), 7,47 (dd a, J=8,6, 7,4 Hz, 2H), 7,70-7,73 (m, 2H), 8,14 (d, J=1 Hz, 1H); 245,2
15	 <p style="text-align: center;">•HCl</p> <p style="text-align: center;"><b>sal de (5S)-5-amino-7-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-2,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, HCl</b></p>	Ej. 1	2,83 (ddd, J=14, 14, 1 Hz, 1H), 3,21 (dd, J=14,5, 7,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,38 (dd, J=13,9, 7,3 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,89 (d a, J=8,7 Hz, 2H), 7,24 (d a, J=8,5 Hz, 2H), 7,51-7,52 (s a, 1H); 289,1
16	 <p style="text-align: center;">•HCl</p> <p style="text-align: center;"><b>sal de 6-amino-4-hidroxi-2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-ona, HCl</b></p>	Ej. 1 <sup>3</sup>	3,16 (dd a, J=15, 14 Hz, 1H), 3,48 (dd, J=15,2, 7,4 Hz, 1H), 4,55 (dd a, J=14, 7 Hz, 1H), 7,32 (t a, J=8 Hz, 1H), 7,48 (dd a, J=8, 8 Hz, 2H), 7,73 (d a, J=8 Hz, 2H), 8,17 (s, 1H); CLEM 227,4 [(M-H <sub>2</sub> O)+1]
17	 <p style="text-align: center;">•CF<sub>3</sub>COOH</p> <p style="text-align: center;"><b>sal de (6S)-6-amino-4-hidroxi-3-metil-2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-ona, trifluoroacetato</b></p>	Ej. 1 <sup>4</sup>	2,43 (s, 3H), 3,11 (dd, J=14,9, 14,0 Hz, 1H), 3,31-3,37 (m, 1H, supuesto; parcialmente oculto por pico de disolvente), 4,50 (dd, J=13,9, 7,1 Hz, 1H), 7,43-7,58 (m, 5H); 259,4

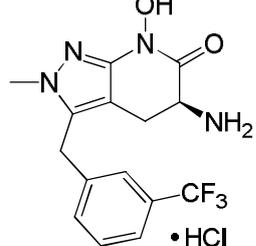
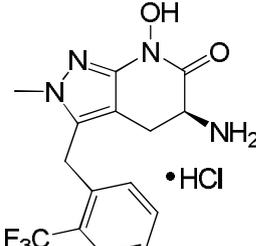
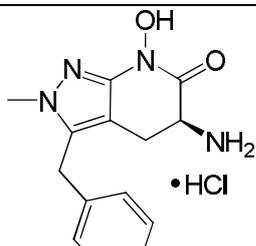
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura y nombre de la IUPAC	Procedimiento de preparación	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD), picos observados, δ; CLEM, ion observado <i>m/z</i> (a no ser que se indique lo contrario)
18	 <p>•CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>sal de (5S)-5-amino-7-hidroxi-1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, trifluoroacetato</p>	Ej. 1 <sup>5</sup>	2,85 (ddd, <i>J</i> =14,5, 13,9, 0,6 Hz, 1H), 3,16 (dd, <i>J</i> =14,5, 7,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,43 (dd, <i>J</i> =13,9, 7,3 Hz, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> =0,5 Hz, 1H); CLEM <i>m/z</i> 181,2 (M-1)
19	 <p>•HCl</p> <p>sal de (5S)-5-amino-2-ciclobutil-7-hidroxi-2,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, HCl</p>	Ej. 1	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1,69-1,80 (m, 2H), 2,28-2,44 (m, 4H), 2,74 (dd a, <i>J</i> =14, 14 Hz, 1H), 3,09 (dd a, <i>J</i> =14, 7 Hz, 1H), 4,33-4,43 (m a, 1H), 4,67-4,77 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,56 (s a, 3H), 10,74 (s a, 1H); 223,2
20	 <p>•HCl</p> <p>sal de (5S)-5-amino-7-hidroxi-2-isopropil-2,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, HCl</p>	Ej. 1	RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1,37 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 6H), 2,74 (dd a, <i>J</i> =14, 14 Hz, 1H), 3,10 (dd, <i>J</i> =14,6, 7,3 Hz, 1H), 4,31-4,44 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 8,60 (s a, 3H), 10,70 (s, 1H); 211,0
21	 <p>•CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>sal de (5S)-5-amino-7-hidroxi-3-(4-metoxibencil)-1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, trifluoroacetato</p>	Ej. 3 <sup>6</sup>	RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 2,54 (dd, <i>J</i> =14,3, 13,9 Hz, 1H), 2,85 (dd, <i>J</i> =14,5, 7,5 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,83 (s a, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,33 (dd, <i>J</i> =13,8, 7,3 Hz, 1H), 6,84 (d a, <i>J</i> =8,7 Hz, 2H), 7,12 (d a, <i>J</i> =8,7 Hz, 2H); 303,2

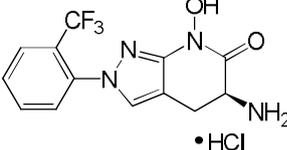
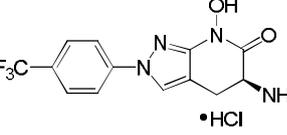
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura y nombre de la IUPAC	Procedimiento de preparación	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD), picos observados, δ; CLEM, ion observado m/z (a no ser que se indique lo contrario)
22	 <p>•CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>sal de (5S)-5-amino-7-hidroxi-3-(3-metoxibencil)-1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, trifluoroacetato</p>	Ej. 3 <sup>6</sup>	RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 2,56 (dd, J=14,1, 14,1 Hz, 1H), 2,89 (dd, J=14,5, 7,5 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,87 (s a, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,34 (dd, J=13,8, 7,5 Hz, 1H), 6,74-6,83 (m, 3H), 7,20 (dd, J=9,0, 7,2 Hz, 1H); 303,3
23	 <p>•HCl</p> <p>sal de (5S)-5-amino-3-bencil-2-etil-7-hidroxi-2,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, HCl</p>	Ej. 3 <sup>7</sup>	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 1,20 (t, J=7,2 Hz, 3H), 2,67 (dd, J=14, 14 Hz, 1H), 2,96 (dd a, J=14,5, 7,4 Hz, 1H), 3,99-4,13 (m, 4H), 4,37 (dd, J=13,5, 7,4 Hz, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H); 287,0
24	 <p>•HCl</p> <p>sal de (5S)-5-amino-2-bencil-7-hidroxi-2-isopropil-2,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, HCl</p>	Ej. 3 <sup>7</sup>	RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 1,28 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,29 (d, J=6,5 Hz, 3H), 2,73 (dd, J=14, 14 Hz, 1H), 3,05 (dd, J=14,5, 7,3 Hz, 1H), 4,08 (cuarteto AB, J <sub>AB</sub> =17 Hz, ΔV <sub>AB</sub> =8 Hz, 2H), 4,33-4,52 (m, 2H), 7,15-7,37 (m, 5H); 301,0

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura y nombre de la IUPAC	Procedimiento de preparación	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD), picos observados, δ; CLEM, ion observado <i>m/z</i> (a no ser que se indique lo contrario)
25	 <p>sal de (5S)-5-amino-7-hidroxi-2-metil-3-[3-(trifluorometil)benzil]-2,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, HCl</p>	Ej. 3 <sup>7</sup>	RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 2,67 (dd, <i>J</i> =14,3, 13,8 Hz, 1H), 2,95 (dd, <i>J</i> =14,5, 7,5 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,19 (cuarteto AB, <i>J</i> <sub>AB</sub> =16,7 Hz, Δ <i>v</i> <sub>AB</sub> =11,3 Hz, 2H), 4,37 (dd, <i>J</i> =13,6, 7,5 Hz, 1H), 7,43-7,62 (m, 4H); 341,0
26	 <p>sal de (5S)-5-amino-7-hidroxi-2-metil-3-[2-(trifluorometil)benzil]-2,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, HCl</p>	Ej. 3 <sup>7</sup>	RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 2,53 (dd, mitad del patrón ABX, <i>J</i> =14,4, 13,7 Hz, 1H), 2,67 (dd, mitad del patrón ABX, <i>J</i> =14,5, 7,7 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 4,27 (s a, 2H), 4,31 (dd, <i>J</i> =13,4, 7,7 Hz, 1H), 7,19 (d a, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 7,49 (dd a, <i>J</i> =8, 7 Hz, 1H), 7,56-7,63 (m, 1H), 7,78 (d a, <i>J</i> =7 Hz, 1H); 340,9
27	 <p>sal de (5S)-5-amino-7-hidroxi-2-metil-3-[4-(trifluorometil)benzil]-2,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, HCl</p>	Ej. 3 <sup>7</sup>	RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 2,69 (dd, <i>J</i> =14,1, 13,9 Hz, 1H), 2,99 (dd, <i>J</i> =14,5, 7,4 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,18 (cuarteto AB, <i>J</i> <sub>AB</sub> =16,9 Hz, Δ <i>v</i> <sub>AB</sub> =9,4 Hz, 2H), 4,39 (dd, <i>J</i> =13,6, 7,5 Hz, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 2H), 7,65 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 2H); 340,9

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura y nombre de la IUPAC	Procedimiento de preparación	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD), picos observados, δ; CLEM, ion observado m/z (a no ser que se indique lo contrario)
28	 <p style="text-align: center;">•HCl</p> <p style="text-align: center;"><b>sal de (5S)-5-amino-7-hidroxi-2-[2-(trifluorometil)fenil]-2,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, HCl</b></p>	Ej. 7	2,96 (ddd, J=14,7, 13,7, 1,3 Hz, 1H), 3,36 (dd, J=14,8, 7,4 Hz, 1H), 4,51 (dd, J=13,7, 7,4 Hz, 1H), 7,59 (d a, J=8,0 Hz, 1H), 7,71 (dd a, J=8, 8 Hz, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,78-7,83 (m, 1H), 7,88-7,92 (m, 1H); 313,1
29	 <p style="text-align: center;">•HCl</p> <p style="text-align: center;"><b>sal de (5S)-5-amino-7-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]-2,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, HCl</b></p>	Ej. 1 <sup>8</sup>	2,97 (ddd, J=14,7, 13,6, 1,4 Hz, 1H), 3,38 (dd a, J=14,8, 7,3 Hz, 1H), 4,50 (dd, J=13,6, 7,3 Hz, 1H), 7,78 (d a, J=9 Hz, 2H), 7,94 (d a, J=9 Hz, 2H), 8,28 (d a, J=1 Hz, 1H); 313,4

1. Se empleó el regioisómero más polar producido durante la síntesis de **C30** en el Ejemplo 4 como material de partida en lugar de **C20**.

2. **C1** se convirtió en el material de partida requerido *N*-fenil pirazol (empleado en lugar de **C20**) usando la química descrita para la síntesis de **C56** en el Ejemplo 7. Véase también P. Y. S. Lam y col., *Tetrahedron Lett.* 1998. 39. 2941-2944.

3. Arilación de **C29**, seguida de hidrólisis del éster, para proporcionar ácido 4-nitro-1-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxílico puede llevarse a cabo de acuerdo con T. A. Miller y col. *Solic. Int. PCT.* 2007, WO 2007087129 A2. La posterior conversión del resto de ácido carboxílico a un bromuro primario puede efectuarse como se describe en el Ejemplo 2. El 3-(bromometil)-4-nitro-1-fenil-1*H*-pirazol se convirtió en 3-(4-nitro-1-fenil-1*H*-pirazol-3-il)alanina usando la química recogida por F. Crestey y col., *Tetrahedron* 2006, 62. 7772-7775; este compuesto se usó en lugar de **C6**.

4. El ácido 5-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-3-carboxílico se convirtió en el correspondiente éster metílico y después se *N*-ariló usando la química descrita en el pie de página 2. El producto más polar tras la cromatografía en gel de sílice (5-metil-4-nitro-1-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo) se usó en lugar de **C1**.

5. El ácido 1-metil-5-nitro-1*H*-pirazol-4-carboxílico se redujo al alcohol primario usando borohidruro de sodio y eterato dimetílico de trifluoruro de boro; este alcohol se usó en lugar de **C3**.

6. La reacción mediada por hidruro de sodio de cianoacetato de etilo con un cloruro de fenilacetilo sustituido proporcionó el 2-ciano-3-hidroxi-4-(4-fenil)but-2-enoato de etilo sustituido apropiadamente, que se alquiló con yoduro de etilo en presencia de carbonato de plata para dar el correspondiente 2-ciano-3-etoxi-4-(4-fenil)but-2-enoato de etilo. La reacción con metilhidrazina en metanol a reflujo proporcionó el 5-amino-3-(bencil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo sustituido requerido; este se usó como material de partida. Véase Y. Xia y col., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 4372-4377.

7. El 2-ciano-3-hidroxi-4-(4-fenil)but-2-enoato de etilo sustituido apropiadamente, preparado como se describe en el pie de página 6, se convirtió en el correspondiente 3-cloro-2-ciano-4-fenilbut-2-enoato de etilo por reacción con oxiclورو de fósforo y tributilamina. La reacción con la hidrazona de benzaldehído de la hidrazina sustituida requerida proporcionó un 3-amino-5-bencil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo 1-sustituido, que se usó como material de partida. Véase Y. Xia y col., *J. Med. Chem.* 1997, 40. 4372-4377.

8. **C1** se sometió a una reacción de Suzuki con ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico; el 3-nitro-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo resultante se usó en lugar de **C2**.

#### Ensayo de espectro de inhibición de KAT II

La formación de ácido kinurénico (KYNA) se evalúa indirectamente por una reducción en la absorbancia de luz a 370 nm (DO370) a medida que la enzima KAT II humana (hKAT II) convierte el sustrato de L-kinurenina (KYN) en KYNA. Por lo tanto, un inhibidor inhibiría la reducción de la DO370.

## ES 2 524 423 T3

El protocolo se realizó disponiendo los siguientes reactivos en una placa negra de 384 pocillos Costar (30 µl de volumen de ensayo total/pocillo):

- 10 µl de compuesto concentrado 3x;
- 5 ▪ 10 µl de mezcla de sustrato 3x concentrada (BGG (Sigma G-5009); L-kinurenina 3 mM en Tris Acetato 150 mM (Sigma K3750); ácido α-cetoglutarico 3 mM en Tris Acetato 150 mM (Sigma K2010); y piridoxal 5-fosfato (PLP) 210 µM en Tris Acetato 150 mM (Sigma 9255)); y
- 10 µl de enzima concentrada 3x (enzima 15 nM en Tris Acetato 150 mM con suero bovino al 0,3 %).

10 Las placas se sellaron y se incubaron a 37 °C durante 15-20 h antes de leer la DO370 en un lector de placas SpectraMax Plus. Las  $CI_{50}$  se generaron comparando la eficacia de los compuestos a lo largo de un intervalo de concentración para inhibir una reducción en el valor de DO370 en relación con los pocillos de ensayo, añadiendo DMSO en lugar del compuesto concentrado. Los datos biológicos para los Ejemplos pueden encontrarse en la Tabla 2.

Tabla 2

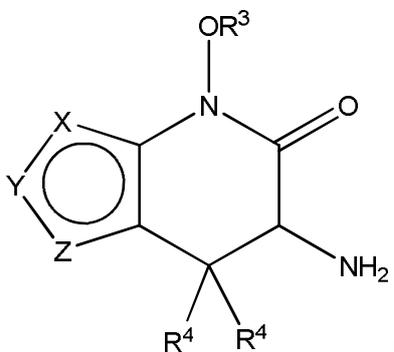
N.º de ej.	KATII $CI_{50}$ (nM; una determinación a no ser que se indique lo contrario)
1	59,4
2	63,7'
3	11,5
4	22,5'
5	42,7
6	43,6'
7	74,7'
8	36,0
9	117
10	50,2
11	8,93
12	81,6
13	182
14	24,3'
15	28,3'
16	85,0'
17	2010'
18	329
19	81,3
20	153
21	440
22	65,6
23	24,3
24	63,0
25	42,2
26	40,7

(continuación)

N.º de ej.	KATII Cl <sub>50</sub> (nM; una determinación a no ser que se indique lo contrario)
27	37,0'
28	38,8
29	31,6
1. El valor representa la media de 2 determinaciones de Cl <sub>50</sub>	

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

5 el círculo continuo representa enlaces sencillos o dobles según requiera la valencia;

X, Y y Z se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en =N-, -N=, NR¹ y CR², a condición de que al menos dos sean distintos de CR²;

10 R¹ es H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, SO₂NR⁵R⁶, o SO₂R⁵ᵃ, en el que cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, aralquilo y heteroarilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre hidroxilo, amino, halo, alquilo, haloalquilo, CN, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino, aminoalquilo, -(CH₂)ₙcicloalquilo, -(CH₂)ₙheterocicloalquilo, -(CH₂)ₙarilo y -(CH₂)ₙheteroarilo;

15 R² es H, halo, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, ariloxi, aralquiloxi, heterocicloalquiloxi, heteroariloxi, CN, -(CH₂)ₙNR⁵R⁶, C(=O)NR⁵R⁶, SO₂NR⁵R⁶, SO₂R⁵ᵃ, NR⁵SO₂R⁵ᵃ, o NR⁵C(=O)R⁵ᵃ, en el que cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, ariloxi, aralquiloxi, heterocicloalquiloxi y heteroariloxi puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre hidroxilo, amino, halo, alquilo, haloalquilo, CN, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino, aminoalquilo, -(CH₂)ₙcicloalquilo, -(CH₂)ₙheterocicloalquilo, -(CH₂)ₙarilo y -(CH₂)ₙheteroarilo;

R³ es H, C(=O)R⁷, C(=O)OR⁷, C(=O)NR⁷ᵃR⁷ᵇ, o (CH₂)R⁸;

cada R⁴ es independientemente H, metilo, o fluorometilo;

20 R⁵ y R⁶ son independientemente H, alquilo, fluoroalquilo, arilo, o heteroarilo, o

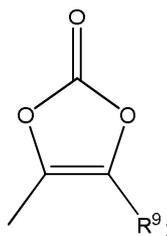
R⁵ y R⁶ de C(=O)NR⁵R⁶ o SO₂NR⁵R⁶, junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterocicloalquilo;

R⁵ᵃ es alquilo, fluoroalquilo, arilo, o heteroarilo;

25 R⁷ es alquilo, arilo, heteroarilo, o cicloalquilo, en el que cada uno de dichos alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre hidroxilo, amino, halo, alcoxi y aminoalquilo;

30 R⁷ᵃ y R⁷ᵇ son independientemente H, alquilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo, en los que cada uno de dichos alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre hidroxilo, amino, halo, alcoxi y aminoalquilo o, cuando R³ es C(=O)NR⁷ᵃR⁷ᵇ, R⁷ᵃ y R⁷ᵇ, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico que contiene N de 5 o 6 miembros;

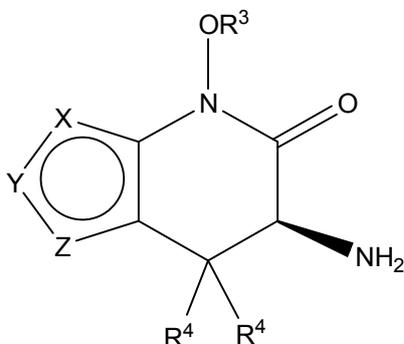
R⁸ es



35 R⁹ es H, alquilo, arilo, heteroarilo, o cicloalquilo, en el que cada uno de dichos alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre hidroxilo, amino, halo, alcoxi y aminoalquilo; y

cada n es independientemente 0, 1, 2 o 3.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que uno de X o Y es NR<sup>1</sup> y el otro es -N= o =N-; Z es CR<sup>2</sup>; R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>; cicloalquilo, arilo o arilalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>; R<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, cicloalquilo, arilo o arilalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>; y en el que cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, arilo y arilalquilo puede estar sustituido como se permite en la reivindicación 1 y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son según se definen en la reivindicación 1.
3. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que X es NR<sup>1</sup>; Y es -N= o =N-; Z es CR<sup>2</sup>; y en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son según se definen en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el alquilo de R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son según se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el arilo de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es fenilo o naftilo y el arilalquilo de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-fenilo o -CH<sub>2</sub>-naftilo y en el que cualquiera de dichos fenilo o naftilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y CN.
6. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que X es -N= o =N-; Y es NR<sup>1</sup>; Z es CR<sup>2</sup>; R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>; R<sup>2</sup> es H, arilo o arilalquilo; y en el que cada uno de dichos alquilo, arilo y arilalquilo puede estar sustituido como se permite en la reivindicación 1 y en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son según se definen en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
7. El compuesto de la reivindicación 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el arilo de R<sup>2</sup> es fenilo o naftilo y el arilalquilo de R<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-fenilo o -CH<sub>2</sub>-naftilo y en el que cualquiera de dichos fenilo y naftilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y CN y en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son según se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
8. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que X es CR<sup>2</sup>; Y es NR<sup>1</sup>; y Z es -N= o =N-; R<sup>1</sup> es H, alquilo, arilo o arilalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>; R<sup>2</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>; y en el que cada uno de dichos alquilo, arilo y arilalquilo puede estar sustituido como se permite en la reivindicación 1 y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son según se define en la reivindicación 1.
9. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que X es CR<sup>2</sup>; Y es -N= o =N-; y Z es NR<sup>1</sup>; R<sup>1</sup> es H, alquilo, arilo o arilalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>; R<sup>2</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>; y en el que cada uno de dichos alquilo, arilo y arilalquilo puede estar sustituido como se permite en la reivindicación 1 y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son según se define en la reivindicación 1.
10. El compuesto de la reivindicación 8 o 9, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el arilo de R<sup>1</sup> es fenilo o naftilo y el arilalquilo de R<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-fenilo o -CH<sub>2</sub>-naftilo y en el que cualquiera de dichos fenilo o naftilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y CN.
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>3</sup> es H y cada R<sup>4</sup> es H.
12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el NH<sub>2</sub> de los compuestos de Fórmula I tiene la siguiente estereoquímica:



en la que X, Y, Z, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son según se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

13. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre:
- (5S)-5-amino-2-bencil-7-hidroxi-2,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
- (5S)-5-amino-3-bencil-7-hidroxi-1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;

(5S)-5-amino-7-hidroxi-2-fenil-2,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona; y

(5S)-5-amino-3-bencil-2-etil-7-hidroxi-2,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento o prevención en un mamífero una afección seleccionada del grupo que consiste en trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos; apoplejía; isquemia cerebral; traumatismo de la médula espinal; deterioro cognitivo; traumatismo craneal; hipoxia perinatal; paro cardíaco; daño neuronal hipoglucémico; demencia; enfermedad de Alzheimer; corea de Huntington; esclerosis lateral amiotrófica; daño ocular; retinopatía; trastornos cognitivos; enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos; espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad muscular; epilepsia; convulsiones; migraña; incontinencia urinaria; tolerancia a sustancias; síndrome de abstinencia de sustancias; psicosis; esquizofrenia; síntomas negativos asociados con esquizofrenia; autismo; trastorno bipolar; depresión; deterioro cognitivo asociado con depresión; deterioro cognitivo asociado con tratamiento del cáncer; ansiedad; trastornos del ánimo; trastornos inflamatorios; sepsis; cirrosis; cáncer y/o tumores asociados con escape a respuesta inmunitaria; neuralgia trigeminal; pérdida de audición; tinnitus; degeneración macular del ojo; émesis; edema cerebral; dolor; disquinesia tardía; trastornos del sueño; trastorno por déficit de atención/hiperactividad; trastorno por déficit de atención; trastornos que comprenden como un síntoma un déficit de atención y/o de cognición; y trastorno de la conducta..
- 15 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la afección es demencia; síntomas de déficit cognitivo de la enfermedad de Alzheimer; síntomas de déficit de atención de la enfermedad de Alzheimer; demencia multiinfarto, demencia alcohólica u otras demencias relacionadas con fármacos, demencia asociada con tumores intracraneales o traumatismo cerebral, demencia asociada con enfermedad de Huntington o enfermedad de Parkinson o demencia relacionada con SIDA; delirio, trastorno amnésico, trastorno por estrés post-traumático; retraso mental; trastorno del aprendizaje; trastorno por déficit de atención/hiperactividad; deterioro cognitivo relacionado con la edad; déficits cognitivos asociados con psicosis; o déficits cognitivos asociados con esquizofrenia.
- 20 25