

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 540 867**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2011 E 11747579 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 2539342**

(54) Título: **Compuestos de pirazolopirimidina y su uso como inhibidores de PDE10**

(30) Prioridad:

26.02.2010 US 308706 P

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

14.07.2015

(73) Titular/es:

MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION (100.0%)
2-10, Dosho-machi 3-chome Chuo-ku Osaka-shi Osaka 541-8505, JP

(72) Inventor/es:

KAWANISHI, EIJI;
HONGU, MITSUYA y
TANAKA, YOSHIHITO

(74) Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 540 867 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirazolopirimidina y su uso como inhibidores de PDE10

5 CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a novedosos compuestos de pirazolopirimidina que tienen una excelente actividad inhibidora de fosfodiesterasa 10 (PDE10) y útiles como productos farmacéuticos, y a su uso.

10 TÉCNICA ANTERIOR

La nucleótido fosfodiesterasa cíclica (denominada en lo sucesivo fosfodiesterasa o PDE) es una enzima que hidroliza un enlace fosfodiéster en nucleótidos cílicos tales como AMPc (adenosín monofosfato-3',5'-cíclico) o GMPc (guanosín monofosfato-3',5'-cíclico), etc. como sustrato, para proporcionar nucleótidos tales como 5'AMP (adenosín 5'-monofosfato) o 5'GMP (guanosín 5'-monofosfato), etc.

Los nucleótidos cílicos tales como AMPc y GMPc participan en la regulación de muchas funciones dentro de un cuerpo vivo como segundos mensajeros de la señalización intracelular. Las concentraciones intracelulares de AMPc y GMPc, que varían en respuesta a señales extracelulares, están reguladas por un equilibrio entre enzimas que participan en la síntesis de AMPc y GMPc (adenilato ciclase y guanilato ciclase) y PDE que participa en la hidrólisis de tales enzimas.

Para la PDE de mamíferos, se han aislado e identificado hasta la fecha muchos tipos de PDE en mamíferos, y se han clasificado en múltiples plurales según homología de secuencias de aminoácidos, propiedades bioquímicas, 25 caracterización por inhibidores y similares (Francis y col., Prog. Nucleic Acid Res., vol. 65, pp. 1-52, 2001).

Entre tales diversas familias de PDE de mamíferos, la fosfodiesterasa 10 (PDE10) [más específicamente la fosfodiesterasa 10A (PDE10A)] reconoce tanto AMPc como GMPc como sustrato. Se ha informado de que PDE10 tiene una mayor afinidad por AMPc. Además, se han aislado e identificado ADNc de PDE10A humana, de ratón y rata. Además, se ha confirmado la existencia de proteínas PDE10 (Fujishige y col., J. Biol. Chem., vol. 274, pp. 18438-18445, 1999; Kotera y col., Biochem. Biophys. Res. Commun., vol. 261, pp. 551-557, 1999; Soderling y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 96, pp. 7071-7076, 1999; y Loughley y col., Gene, vol. 234, pp. 109-117, 1999).

35 Con respecto a compuestos inhibidores de PDE10 (inhibidores de PDE10), es decir, compuestos que tienen acción inhibidora sobre la actividad enzimática de PDE10, se ha informado de lo siguiente:

Por ejemplo, en los documentos EP1250923 (Pfizer) y WO2005/082883 (Pfizer) se desvelan papaverina y diversos compuestos heterocílicos aromáticos tales como compuestos de quinazolina e isoquinazolina como inhibidores de PDE10.

40 El documento WO 2004/022560 proporciona una clase de compuestos de pirazol[1,5-a]pirimidina como inhibidores de las cinasas dependientes de ciclina.

También se ha desvelado en el mismo que los inhibidores de PDE10 son útiles para el tratamiento o la profilaxis de 45 enfermedades o afecciones tales como:

Trastorno psicótico:

por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno de la personalidad paranoide o esquizoide, etc.;

50 Trastorno de ansiedad:

por ejemplo, trastorno de angustia, agorafobia, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés postraumático, trastorno por estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, etc.;

Trastorno del movimiento:

por ejemplo, enfermedad de Huntington, discinesia asociada a terapia con agonistas de dopamina, enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, etc.;

Toxicomanía:

por ejemplo, adicción al alcohol, anfetamina, cocaína u opiáceo, etc.;

Trastornos que comprenden deficiencia cognitiva como síntoma:

por ejemplo, demencia (incluyendo enfermedad de Alzheimer, demencia multi-infarto, etc.), delirio, trastorno amnésico, trastorno por estrés postraumático, retraso mental, un trastorno del aprendizaje, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), deterioro cognitivo relacionado con la edad, etc.; y

Trastorno del estado de ánimo:

por ejemplo, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno depresivo menor, trastorno bipolar (incluyendo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II), trastorno ciclotímico, etc.; o

65 Episodio del estado de ánimo:

por ejemplo, episodio depresivo mayor, episodio maníaco o mixto, episodio hipomaníaco, etc.

Además, también se han desvelado allí dentro que los inhibidores de PDE10 son útiles para el tratamiento o la profilaxis de trastornos neurodegenerativos, por ejemplo, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, etc.

5 En la bibliografía de Menniti y col. [Menniti y col., Curr. Opin. Investig. Drug., 2007, 8(1):54-59], se desvela que los inhibidores de PDE10 tienen potencial como agentes antipsicóticos junto con potencial para mejorar los síntomas cognitivos en esquizofrenia.

10 El documento WO2003/000693 (Bayer) desvela compuestos de imidazotriazina como inhibidores de PDE10. También desvela que los inhibidores de PDE10 son útiles para el tratamiento o la profilaxis de trastornos neurodegenerativos, especialmente para enfermedad de Parkinson.

15 El documento WO2003/014117 (Bayer) desvela diversos compuestos de pirroloisoquinolina como inhibidores de PDE10. También desvela que estos compuestos que tienen acción inhibidora sobre la actividad de PDE10 muestran actividad antiproliferativa y son útiles para tratar cáncer. Además, desvela que aquellos compuestos son útiles para tratar condiciones de dolor y/o para reducir la temperatura del cuerpo en condición de fiebre.

20 El documento WO2005/12485 (Bayer) desvela que los inhibidores de PDE10 son útiles para estimular la liberación de insulina de células pancreáticas. Además, se desvela que los inhibidores de PDE10 son útiles para el tratamiento o la profilaxis de diabetes y enfermedades relacionadas con la misma:

por ejemplo, diabetes de tipo 1 o de tipo 2, diabetes del adulto en jóvenes (MODY), diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), intolerancia a la glucosa (IGT), glucemia alterada en ayunas (IGF), diabetes gestacional, síndrome metabólico X, etc.

25 Véase también el documento WO2005/120514 (Pfizer), que desvela inhibidores de PDE10 que se dice que son útiles para reducir el peso corporal y/o la grasa corporal en el tratamiento de pacientes obesos. Además, se desvela allí dentro que aquellos inhibidores de PDE10 son útiles para el tratamiento de diabetes no insulinodependiente (NIDDM), síndrome metabólico e intolerancia a la glucosa etc.

30 Aquí, con respecto a los compuestos de pirazolopirimidina, se conocen los siguientes compuestos.

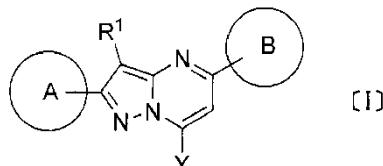
El documento WO2007/076055 (Entremed Inc.) desvela compuestos de pirazolopirimidina que tienen una acción como antagonista de receptores activados por proteína. Sin embargo, son claramente diferentes de los compuestos de la presente invención en términos de su acción y estructura farmacológica.

35 DIVULGACIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona compuestos novedosos que tienen una excelente actividad inhibidora de PDE10, procesos para preparar tales compuestos, uso de los compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, y similares.

40 Los inventores de la presente invención han encontrado novedosos compuestos de pirazolopirimidina que tienen una excelente actividad inhibidora de PDE10, conduciendo así a la completitud de la invención.

45 Concretamente, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula [I]:



en la que:

50 R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o ciano;
el anillo A es un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,

en la que

55 el resto heterocíclico en el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" representado por el anillo A es heteroarilo monocíclico o bicíclico que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomo o un grupo que tiene un anillo de 5 a 6 miembros alifático condensado con él,

60 y en la que

el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" representado por el anillo A es un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados del grupo que consiste en alquilo C1-6; cicloalquilo C3-8; halógeno; halo-alquilo C1-5; hidroxi; alcoxi C1-6; halo-alcoxi C1-5; amino opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de alquilo C1-6 y halógeno; y amino cíclico opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de alquilo C1-6 y halógeno;

5 el anillo B es un grupo monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, en el que el resto de monociclo en el "grupo monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido" representado por el anillo B es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico de 4 a 6 miembros o grupo de hidrocarburo monocíclico de 3 a 6 miembros, y en el que

10 el "grupo monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido" representado por el anillo B es un grupo monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados del grupo que consiste en halógeno; oxo; hidroxi; alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de hidroxi y alcoxi C1-6; alcoxi C1-6; alquil C1-6-sulfoniloxi; y amino opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y

15 seleccionados de alquilo C1-6; y

Y se representa por la fórmula [III]:



20 en la que

Z es $-N(R^3)_2$, $-O-$ o alquieno C1-2;

25 R^3 es hidrógeno; alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de hidroxi y alcoxi C1-6; o cicloalquilo C3-8; y

R^2 es

30 (1) alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, halógeno, ciano, alcoxi C1-6, cicloalquilo C3-8 sustituido con hidroxi, halo-alquilo C1-5 y mono- o di-alquil C1-6-amino; o

(2) un grupo monocíclico de 3 a 6 miembros alifático opcionalmente sustituido;

en el que

35 el resto de monociclo en el "grupo monocíclico de 3 a 6 miembros alifático opcionalmente sustituido" representado por R^2 está seleccionado del grupo que consiste en grupo heterocíclico monocíclico alifático de 4 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomo(s) seleccionados de átomo de oxígeno, átomo de nitrógeno y átomo de azufre; y cicloalquilo C3-6,

y en el que

40 el "grupo monocíclico de 3 a 6 miembros alifático opcionalmente sustituido" representado por R^2 es un grupo monocíclico de 3 a 6 miembros alifático opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados del grupo que consiste en halógeno; oxo; hidroxi; alcanoilo C2-7; alcoxi C1-6; y alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de hidroxi y alcoxi C1-6;

45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Por tanto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en inhibir una actividad de fosfodiesterasa 10.

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo para inhibir la actividad de fosfodiesterasa 10, además de para tratar o prevenir una enfermedad o afección que se espera que mejore por la inhibición de la actividad de fosfodiesterasa 10, que comprende el compuesto de fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para tratar o prevenir esquizofrenia, trastorno de ansiedad, toxicomanía, una enfermedad que comprende como síntoma una deficiencia en la cognición, trastorno del estado de ánimo o episodio del estado de ánimo, que comprende el compuesto de fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

EFFECTO DE LA INVENCIÓN

Los compuestos de fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según la presente invención tienen una excelente actividad inhibidora de PDE10 (es decir, actividad inhibidora sobre la actividad enzimática de la fosfodiesterasa 10).

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

Los compuestos de la presente invención y una composición farmacéutica que los contiene como principio activo son útiles para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección que se espera que mejore por la inhibición

de la actividad de PDE10 (es decir, inhibición de la actividad enzimática de la fosfodiesterasa 10) [por ejemplo, esquizofrenia, trastorno de ansiedad, toxicomanía, una enfermedad que comprende como síntoma una deficiencia en la cognición, trastorno del estado de ánimo y episodio del estado de ánimo, etc.].

5 MEJOR MODO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCIÓN

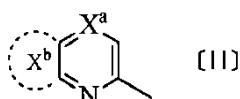
En la presente invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a menos que se indique de otro modo.

- 10 Alquilo inferior, que incluye "alquilo inferior" en alquil inferior-amino o di-alquil inferior-amino y similares, incluye un grupo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomo(s) de carbono (C₁₋₆), preferentemente 1 a 4 átomo(s) de carbono (C₁₋₄). Específicamente incluidos en alquilo inferior están metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, sec-butilo y similares.
- 15 Cicloalquilo inferior incluye un grupo cíclico que tiene 3 a 8 átomos de carbono (C₃₋₈), preferentemente 3 a 6 átomos de carbono (C₃₋₆). También están incluidos aquellos que tienen 1 a 2 sustituyente(s) de alquilo inferior sobre su resto cíclico. Específicamente incluidos en el cicloalquilo inferior están ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.
- 20 Cicloalcano inferior incluye un anillo que tiene 3 a 8 átomos de carbono (C₃₋₈), preferentemente 3 a 6 átomos de carbono (C₃₋₆). También están incluidos aquellos que tienen 1 a 2 sustituyente(s) alquilo inferior sobre su resto cíclico. Específicamente incluidos en el cicloalcano inferior están ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano y similares.
- 25 Alcoxi inferior incluye aquellos que tienen 1 a 6 átomos de carbono (C₁₋₆), preferentemente 1 a 4 átomo(s) de carbono (C₁₋₄). También están incluidos cualquiera de alquil inferior-O- o cicloalquil inferior-O-. Específicamente incluido en el alcoxi inferior están metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, t-butoxi, sec-butoxi y similares.
- 30 Alcanoilo inferior incluye un grupo lineal o ramificado que tiene 2 a 7 átomos de carbono (C₂₋₇), preferentemente 2 a 5 átomos de carbono (C₂₋₅). También están incluidos cualquiera de alquil inferior-CO- o cicloalquil inferior-CO-. Específicamente incluidos en el alcanoilo inferior están formilo, acetilo, propanoilo, butanoilo, isobutanoilo, pivaloilo y similares.
- 35 Alquileno inferior incluye un grupo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomo(s) de carbono (C₁₋₆), preferentemente 1 a 4 átomos de carbono (C₁₋₄).
- Alquenilo inferior y alquenileno inferior incluyen aquellos que tienen 2 a 7 átomos de carbono (C₂₋₇), preferentemente 2 a 5 átomos de carbono (C₂₋₅), y al menos un doble enlace.
- 40 Cicloalquenilo inferior incluye un grupo cíclico que tiene 3 a 8 átomos de carbono (C₃₋₈), preferentemente 3 a 6 átomos de carbono (C₃₋₆). También están incluidos en el cicloalquenilo inferior aquellos que tienen 1 a 2 sustituyente(s) de alquilo inferior sobre su resto cíclico.
- 45 Halógeno incluye flúor, cloro, bromo o yodo. Halo incluye flúor, cloro, bromo o yodo.
- 50 Halo-alquilo inferior incluye alquilo inferior sustituido con halógeno (normalmente 1 a 5, preferentemente 1 a 3). Específicamente incluidos en el halo-alquilo inferior están fluoroalquilo, difluoroalquilo, trifluoroalquilo, perfluoroalquilo y similares. Más específicamente incluidos están fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y similares.
- 55 Halo-alcoxi inferior incluye alcoxi inferior sustituido con halógeno (normalmente 1 a 5, preferentemente 1 a 3). Específicamente incluidos en el halo-alcoxi inferior están fluoroalcoxi, difluoroalcoxi, trifluoroalcoxi, perfluoroalcoxi y similares. Más específicamente incluidos están difluorometoxi, trifluorometoxi y similares.
- 60 Amino sustituido incluye amino acíclico mono- o di-sustituido.
- Hidroxi secundario es hidroxi que conecta con un átomo de carbono que conecta con un hidrógeno y dos átomos de carbono.
- 65 Hidroxi terciario es hidroxi que conecta con un átomo de carbono que conecta con tres átomos de carbono.

En el compuesto de fórmula [I] de la presente invención, R¹ incluye hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o ciano, y es preferible hidrógeno.

5 El resto heterociclo del “grupo heterocíclico opcionalmente sustituido” representado por el anillo A incluye preferentemente “heteroarilo monocíclico o bicíclico que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomo o un grupo que tiene un anillo de 5 a 6 miembros alifático condensado con él”. El “anillo alifático de 5 a 6 miembros” que se condensa incluye cicloalcano de 5 a 6 miembros y anillo heterocíclico alifático 5 a 6 miembros (el anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros alifático preferible tiene un heteroátomo seleccionado de átomo de oxígeno, átomo de nitrógeno y átomo de azufre, en particular átomo de oxígeno), por ejemplo, específicamente ciclohexano, 10 tetrahidropirano y similares.

15 Ejemplos específicos del resto heterocílico incluyen piridilo, pirazinilo, quinolilo, quinoxalinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalinilo, 7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazinilo, pirido[3,4-b]pirazinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo y similares. Entre éstos, se prefieren pirazinilo, quinolilo, quinoxalinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalinilo, 7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazinilo, pirido[3,4-b]pirazinilo y pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, y pirazinilo y quinoxalinilo son especialmente preferibles. Además, el resto heterocílico tiene preferentemente una estructura representada por la fórmula [III]:



20 en la que:

X^a es N o CH; y

el anillo X^b es un anillo de benceno, anillo de piridina o un anillo de 5 a 6 miembros alifático, o está ausente.

Ejemplos específicos del resto heterociclo incluyen piridin-2-ilo, pirazin-2-ilo, quinolin-2-ilo, quinoxalin-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2-ilo, 7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-2-ilo, 7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-3-ilo, pirido[3,4-b]pirazin-2-ilo, pirido[3,4-b]pirazin-3-ilo y similares. Entre éstos, se prefieren pirazin-2-ilo, quinolin-2-ilo, quinoxalin-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2-ilo, 7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-2-ilo, 7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-3-ilo, pirido[3,4-b]pirazin-2-ilo y pirido[3,4-b]pirazin-3-ilo y similares, y pirazin-2-ilo y quinoxalin-2-ilo son especialmente preferibles.

30 El "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" representado por el anillo A puede estar sin sustituir, o puede tener 1 o más (por ejemplo, 1 a 6, preferentemente 1 a 3) sustituyente(s) que son iguales o diferentes. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen:

sustituyentes incluyen
alquilo inferior:

35 cicloalquilo i-

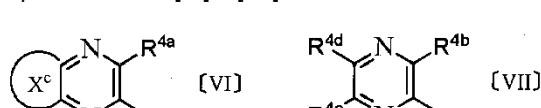
o o clorofórmio, halógeno;

halo-alg

hidroxi;

alcoxi inferior;

40 halo-alcoxi inferior; amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, puede tener 1 a 2 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de alquilo inferior, halógeno y similares); y amino cíclico opcionalmente sustituido (por ejemplo, puede tener 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de alquilo inferior, halógeno, y similares). Entre éstos, se prefieren alquilo inferior, cicloalquilo, halógeno, halo-alquilo inferior, amino opcionalmente sustituido y



50 en las que X^c es un anillo de benceno, anillo de piridina o un anillo de 5 a 6 miembros alifático, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de alquilo inferior; cicloalquilo; halógeno; halo-alquilo inferior; amino opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de alquilo inferior y halógeno; y amino cíclico opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de alquilo inferior y halógeno;
55

R^{4a} es hidrógeno o alquilo inferior, en particular metilo;

R^{4b} es hidrógeno o alquilo inferior, en particular metilo;

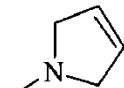
60 R^{4c} y R^{4d} están seleccionados independientemente de alquilo inferior; cicloalquilo; halógeno; halo-alquilo inferior; amino opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de alquilo inferior y halógeno; y amino cíclico opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de alquilo inferior y halógeno.

El “anillo de 5 a 6 miembros alifático” en X^b o X^c incluye cicloalcano de 5 a 6 miembros y anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros alifático (el anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros alifático preferible tiene un heteroátomo seleccionado de átomo de oxígeno, átomo de nitrógeno y átomo de azufre, en particular átomo de oxígeno).

- 5 Ejemplo específico del anillo A incluye
 3-metilpirazin-2-ilo;
 3,6-dimetilpirazin-2-ilo;
 3,5,6-trimetilpirazin-2-ilo;
 3-metilpiridin-2-ilo;
 10 3,6-dimetilpiridin-2-ilo;
 3-metilquinoxalin-2-ilo;
 3-etilquinoxalin-2-ilo;
 4-etilquinoxalin-2-ilo;
 3-trifluorometilquinoxalin-2-ilo;
 15 3,6-dimetilquinoxalin-2-ilo;
 3,7-dimetilquinoxalin-2-ilo;
 3,8-dimetilquinoxalin-2-ilo;
 7-fluoro-3-metilquinoxalin-2-ilo;
 3-metil-7-trifluoroquinoxalin-2-ilo;
 20 3,6,7-trimetilquinoxalin-2-ilo;
 5-fluoro-3,7-dimetilquinoxalin-2-ilo;
 3-metilquinolin-2-ilo;
 4-metilquinolin-2-ilo;
 3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-quinoxalin-2-ilo;
 25 3-metil-5-propilpirazin-2-ilo;
 2-metil-5-propilpirazin-3-ilo;
 2,6-dimetil-5-propilpirazin-3-ilo;
 5-isobutil-2-metilpirazin-3-ilo;
 2,6-dimetil-5-isobutilpirazin-3-ilo;
 30 2,6-dimetil-5-ciclopropilpirazin-3-ilo;
 2-metil-pirido[3,4-b]pirazin-3-ilo;
 3-metil-pirido[3,4-b]pirazin-2-ilo;
 2-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-3-ilo;
 3-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-2-ilo y
 35 6-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilo;
 en particular 3-metilquinoxalin-2-ilo; y 7-fluoro-3-metilquinoxalin-2-ilo.

El resto de monociclo del “grupo monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido” representado por el anillo B es un “grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico de 4 a 6 miembros” o un “grupo de hidrocarburo monocíclico de 3 a 6 miembros”. Entre éstos, se prefieren “anillo heterocíclico alifático que contiene nitrógeno monocíclico de 4 a 5 miembros” y un “grupo de hidrocarburo alifático monocíclico de 3 a 5 miembros”. Es más preferible un “grupo heterocíclico alifático que contiene nitrógeno monocíclico de 4 a 5 miembros que tiene un enlace en el átomo de nitrógeno del grupo cíclico”.

45 Ejemplos específicos del “grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico de 4 a 6 miembros” incluyen pirrolidinilo, azetidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y grupo monocíclico insaturado de los mismos en los que una parte o todo está insaturado. Entre éstos se prefieren pirrolidinilo, azetidinilo, pirazolidinilo y grupo monocíclico insaturado de los mismos en los que una parte o todo está insaturado. Entre éstos, 1-pirrolidinilo, 1-azetidinilo, 1-pirazolidinilo y grupo monocíclico insaturado de los mismos en



50 los que una parte o todo está insaturado (por ejemplo, 1-pirazol y similares) son los más preferibles, 1-pirrolidinilo y 1-azetidinilo son adicionalmente preferibles, y 1-pirrolidinilo es especialmente preferible.

Ejemplos del “grupo de hidrocarburo monocíclico de 3 a 6 miembros” incluyen cicloalquilo C₃₋₆ en el que una parte está opcionalmente insaturada. Ejemplos específicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares. Entre éstos, se prefieren ciclopentilo, ciclopentenilo (1-ciclopentenilo y similares) y similares.

Ejemplos del “grupo monocíclico de 3 a 6 miembros” incluyen 1-pirrolidinilo, 1-azetidinilo, 1-pirazolilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopenten-1-ilo y similares.

60 El “grupo monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido” representado por el anillo B puede estar sin sustituir o puede tener 1 o más (por ejemplo, 1 a 3) sustituyente(s) que son iguales o diferentes. Ejemplos de tal(es) sustituyente(s) incluyen

- halógeno;
oxo;
hidroxi;
5 alquilo inferior opcionalmente sustituido (por ejemplo, puede tener 1 a 2 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de hidroxi, alcoxi inferior y similares); alcoxi inferior;
alquil inferior-sulfoniloxi;
amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, puede tener 1 a 2 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de alquilo inferior y similares) y similares. Entre éstos, halógeno; hidroxi; alquilo inferior opcionalmente sustituido (por ejemplo, puede tener 1 a 2 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de hidroxi, 10 alcoxi inferior y similares) y similares se prefieren, y halógeno es especialmente preferible, en particular flúor.

Y es un grupo representado por la siguiente fórmula [III]:

$$-Z-R^2 \quad [III]$$

15 en la que:

Z es $-N(R^3)$ -, $-O-$ o alquieno C_{1-2} ;
R³ es hidrógeno; alquilo inferior opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de hidroxi y alcoxi inferior; o cicloalquilo inferior; y
20 R² es

- (1) alquilo inferior opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, halógeno, ciano, alcoxi inferior, cicloalquilo inferior, cicloalquilo inferior sustituido con hidroxi, halo-alquilo inferior y mono- o di- alquil inferior-amino; o
25 (2) un grupo monocíclico de 3 a 6 miembros alifático opcionalmente sustituido.

Z es preferentemente $-N(R^3)$ - o $-O-$, más preferentemente $-N(R^3)$ -.

R³ es preferentemente hidrógeno o alquilo inferior (por ejemplo, metilo), más preferentemente hidrógeno.

- 30 El “alquilo inferior opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, halógeno, ciano, alcoxi inferior, cicloalquilo inferior, cicloalquilo inferior sustituido con hidroxi, halo-alquilo inferior y mono- o di-alquil inferior-amino” de R² es preferentemente alquilo inferior sustituido con hidroxi opcionalmente sustituido con halo-alquilo inferior. Hidroxi de “alquilo inferior sustituido con hidroxi” de R² es preferentemente hidroxi secundario o terciario, en particular hidroxi terciario.

- 35 Ejemplo específico de “alquilo inferior opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, halógeno, ciano, alcoxi inferior, cicloalquilo inferior, cicloalquilo inferior sustituido con hidroxi, halo-alquilo inferior y mono- o di-alquil inferior-amino” incluye

- 40 2-hidroxipropan-1-ilo;
2-hidroxi-2-metilpropan-1-ilo;
1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-3-ilo; y
3-hidroxi-3-metilbutan-1-ilo.

- 45 Restos de monociclo del “grupo monocíclico de 3 a 6 miembros alifático opcionalmente sustituido” representado por R² incluyen preferentemente un grupo heterocíclico monocíclico alifático de 4 a 6 miembros (preferentemente 5 a 6 miembros) que contiene 1 a 2 heteroátomo(s) seleccionados de átomo de oxígeno, átomo de nitrógeno y átomo de azufre; cicloalquilo C₃₋₆ (preferentemente C₅₋₆); y similares.

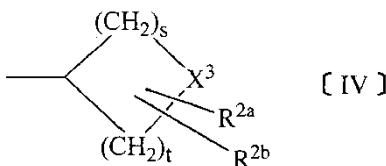
- 50 Ejemplos específicos del resto de monociclo incluyen tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrotienilo, tietanilo, piperidilo, cicloalquilo C₃₋₆ (ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo y ciclopropilo) y similares. Entre éstos, se prefieren tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, cicloalquilo C₃₋₆ y similares. Entre éstos, tetrahidropiranilo, ciclohexilo y similares son especialmente preferibles.

- 55 Además, más ejemplos específicos del resto de monociclo incluyen 3- o 4-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 3-oxetanilo, 3- o 4-tetrahidrotiopiranilo, 3-tetrahidrotienilo, 3-tietanilo, 4-piperidilo, cicloalquilo C₃₋₆ y similares. Entre éstos, se prefieren 3- o 4-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 3-oxetanilo, 3-tetrahidrotienilo, 4-piperidilo, cicloalquilo C₃₋₆ y similares. Entre éstos, 3- o 4-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidrofuranilo, ciclohexilo y similares son adicionalmente preferibles.

- 60 65 El “grupo monocíclico de 3 a 6 miembros alifático opcionalmente sustituido” representado por R² puede estar sin sustituir, o puede tener 1 o más (por ejemplo, 1 a 3) sustituyente(s) que son iguales o diferentes. Ejemplos de tal(es) sustituyente(s) incluyen halógeno, oxo, hidroxi, alcanoilo inferior, alcoxi inferior y opcionalmente alquilo inferior sustituido y similares (por ejemplo, puede tener 1 a 2 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de hidroxi, alcoxi inferior y similares). Halógeno, oxo, hidroxilo, alcanoilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior

opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de hidroxi y alcoxi inferior son adicionalmente preferibles.

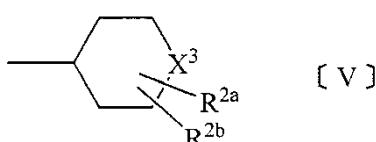
El "grupo monocíclico de 3 a 6 miembros alifático opcionalmente sustituido" representado por R^2 es preferentemente un grupo representado por la siguiente fórmula [IV]:



en la que:

- 10 X^3 es $-O-$, $-S-$, $-C(R^{2c})(R^{2d})-$ o $-SO_2-$;
 s y t son cada uno independientemente 1, 2, 3 ó 4;
 s + t es 2, 3, 4 ó 5; y
 15 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} son iguales o diferentes, y cada uno independientemente son hidrógeno, halógeno, o xo, hidroxi, inferior alcanoilo, alcoxi inferior, o alquilo inferior opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de hidroxi y alcoxi inferior.
 X^3 es preferentemente $-O-$ o $-C(R^{2c})(R^{2d})-$.
 s y t son preferentemente 1 ó 2, más preferentemente 2.
 20 s + t es preferentemente 2, 3 ó 4, más preferentemente 3 ó 4.

El "grupo monocíclico de 3 a 6 miembros alifático opcionalmente sustituido" representado por R^2 es más preferentemente un grupo representado por la siguiente fórmula [V]:



- 25 en la que los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente.

Un aspecto de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula [I] en la que R^1 es hidrógeno.

- 30 Otro aspecto de la invención incluye el compuesto anteriormente mencionado en el que el anillo A es heteroarilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomo o un grupo que tiene un anillo de 5 a 6 miembros alifático condensado con él.

En uno de estos aspectos, el anillo A es un grupo de fórmula [II], que está opcionalmente sustituido.

- 35 En uno de estos aspectos, el anillo A es piridilo, pirazinilo, quinolilo, quinoxalinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalinilo, 7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazinilo, pirido[3,4-b]pirazinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

- 40 En uno de estos aspectos, el anillo A es piridilo, pirazinilo, quinolilo, quinoxalinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalinilo, 7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazinilo, pirido[3,4-b]pirazinilo y pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

- 45 En uno de estos aspectos, el anillo A es pirazinilo, quinolilo, quinoxalinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalinilo, 7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazinilo, pirido[3,4-b]pirazinilo y pirazolo[1,5-a]pirimidinilo.

En uno de estos aspectos, el anillo A es pirazinilo y quinoxalinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

- 50 En uno de estos aspectos, el anillo A es pirazin-2-ilo, quinolin-2-ilo, quinoxalin-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2-ilo, 7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-2-ilo, 7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-3-ilo, pirido[3,4-b]pirazin-2-ilo y pirido[3,4-b]pirazin-3-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

- 55 En uno de estos aspectos, el anillo A es pirazin-2-ilo y quinoxalin-2-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

- Otros aspectos de la invención incluyen el compuesto anteriormente mencionado en el que el anillo A puede tener 1 o más (por ejemplo, 1 a 6, preferentemente 1 a 3) sustituyente(s) que son iguales o diferentes, sustituyentes seleccionados de alquilo inferior; cicloalquilo inferior, halógeno; halo-alquilo inferior; hidroxi; alcoxi inferior; halo-alcoxi inferior; amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, puede tener 1 a 2 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de alquilo inferior, halógeno y similares); y amino cíclico opcionalmente sustituido (por ejemplo, puede tener 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de alquilo inferior, halógeno, y similares).
- 5 En uno de estos aspectos, los sustituyentes en el “grupo heterocíclico opcionalmente sustituido” representado por el anillo A son 1 a 6 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior; halógeno; halo-alquilo inferior; hidroxi; alcoxi inferior; halo-alcoxi inferior; amino opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de alquilo inferior y halógeno; y amino cíclico opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de alquilo inferior y halógeno.
- 10 En uno de estos aspectos, los sustituyentes en el “grupo heterocíclico opcionalmente sustituido” representado por el anillo A son 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior; halógeno; halo-alquilo inferior; amino opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de alquilo inferior y halógeno; y amino cíclico opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de alquilo inferior y halógeno.
- 15 En uno de estos aspectos, los sustituyentes en el “grupo heterocíclico opcionalmente sustituido” representado por el anillo A son 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior; halógeno; halo-alquilo inferior; amino opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de alquilo inferior y halógeno; y amino cíclico opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de alquilo inferior y halógeno.
- 20 En uno de estos aspectos, los sustituyentes en el “grupo heterocíclico opcionalmente sustituido” representado por el anillo A son 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior, y halógeno.
- 25 Otro aspecto de la invención incluye aquellos compuestos de fórmula [I] en la que el anillo A es un grupo de fórmula [VI] o [VII].
- 30 En uno de estos aspectos, el anillo A es un grupo de fórmula [VI].
- En uno de estos aspectos, el anillo A es un grupo de fórmula [VII].
- 35 Otro aspecto de la invención incluye el compuesto anteriormente mencionado en el que el resto de monociclo en el “grupo monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido” representado por el anillo B es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico de 4 a 6 miembros.
- En uno de estos aspectos, el resto de monociclo en el “grupo monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido” representado por el anillo B es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico de 4 a 6 miembros o grupo de hidrocarburo monocíclico de 3 a 6 miembros.
- 40 En uno de estos aspectos, el resto monocíclico en “grupo monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido” representado por el anillo B está seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, azetidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y cicloalquilo C₃₋₆, o grupo monocíclico insaturado de los mismos;
- 45 En uno de estos aspectos, el resto monocíclico en “grupo monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido” representado por el anillo B está seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, azetidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y grupo monocíclico insaturado de los mismos, en el que una parte o todo está insaturado.
- 50 En uno de estos aspectos, el resto monocíclico en “grupo monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido” representado por el anillo B es pirrolidinilo, azetidinilo, pirazolidinilo y grupo monocíclico insaturado de los mismos, en el que una parte o todo está insaturado.
- 55 En uno de estos aspectos, el resto monocíclico en “grupo monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido” representado por el anillo B es 1-pirrolidinilo, 1-azetidinilo, 1-pirazolidinilo y grupo monocíclico insaturado de los mismos, en el que una parte o todo está insaturado.
- 60 En uno de estos aspectos, el resto monocíclico en “grupo monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido” representado por el anillo B es 1-pirrolidinilo, 1-azetidinilo, 1-pirazolidinilo, 1-pirazolilolo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopenten-1-ilo.
- En uno de estos aspectos, el resto monocíclico en “grupo monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido” representado por el anillo B es 1-pirrolidinilo.
- 65 Otro aspecto de la invención incluye el compuesto anteriormente mencionado en el que el “grupo monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido” representado por el anillo B es un grupo monocíclico de 3 a 6 miembros

opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados del grupo que consiste en halógeno; oxo; hidroxi; alquilo inferior opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de hidroxi y alcoxi inferior; alcoxi inferior; alquil inferior-sulfoniloxi; y amino opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de alquilo inferior.

- 5 En uno de estos aspectos, "grupo monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido" representado por el anillo B es un grupo monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de halógeno; hidroxi; alquilo inferior opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de hidroxi y alcoxi inferior.
- 10 10 Y se representa por la fórmula [III].
- En uno de estos aspectos, Y se representa por la fórmula [III] en la que Z es $-N(R^3)-$ o $-O-$.
- 15 15 En uno de estos aspectos, Y se representa por la fórmula [III] en la que Z es $-N(R^3)-$.
- Otro aspecto de la invención incluye el compuesto anteriormente mencionado, en el que Y se representa por la fórmula [III]: en la que R^3 es hidrógeno.
- 20 20 Otro aspecto de la invención incluye el compuesto anteriormente mencionado, en el que Y se representa por la fórmula [III] en la que "grupo monocíclico de 3 a 6 miembros alifático opcionalmente sustituido" representado por R^2 es un grupo monocíclico de 3 a 6 miembros alifático opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados del grupo que consiste en halógeno; oxo; hidroxi; alcanoílo inferior; alcoxi inferior; y alquilo inferior opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de hidroxi y alcoxi inferior.
- 25 En uno de estos aspectos, el resto de monociclo en el "grupo monocíclico de 3 a 6 miembros alifático opcionalmente sustituido" se representa por la fórmula [IV].
- 30 30 En uno de estos aspectos, el resto de monociclo en el "grupo monocíclico de 3 a 6 miembros alifático opcionalmente sustituido" se representa por la fórmula [V].
- En uno de estos aspectos, el resto de monociclo en el "grupo monocíclico de 3 a 6 miembros alifático opcionalmente sustituido" representado por R^2 está seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrotienilo, tietanilo, piperidilo, ciclohexilo, ciclopentilo y ciclobutilo.
- 35 35 En uno de estos aspectos, el resto de monociclo en el "grupo monocíclico de 3 a 6 miembros alifático opcionalmente sustituido" representado por R^2 está seleccionado del grupo que consiste en 3- o 4-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 3-oxetanilo, 3- o 4-tetrahidrotiopiranilo, 3-tetrahidrotienilo, 3-tietanilo, 4-piperidilo y cicloalquilo C_{3-6} .
- 40 40 En uno de estos aspectos, Y se representa por la fórmula [III] en la que R^2 es un alquilo inferior opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, halógeno, ciano, alcoxi inferior, cicloalquilo inferior, cicloalquilo inferior sustituido con hidroxi, halo-alquilo inferior y mono- o di-alquil inferior-amino.
- 45 45 En uno de estos aspectos, Y se representa por la fórmula [III] en la que R^2 es un grupo monocíclico de 3 a 6 miembros alifático opcionalmente sustituido.
- 50 En uno de estos aspectos, Y se representa por la fórmula [III] en la que R^2 es
- (1) alquilo inferior opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, halógeno, ciano, alcoxi inferior, cicloalquilo inferior sustituido con hidroxi, halo-alquilo inferior y mono- o di-alquil inferior-amino; o
- (2) 3- o 4-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 3-oxetanilo, 3-tetrahidrotienilo, 4-piperidilo, ciclohexilo, o cicloalquilo C_{3-6} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados del grupo que consiste en halógeno; oxo; hidroxi; alcanoílo inferior; alcoxi inferior; y alquilo inferior opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de hidroxi y alcoxi inferior.
- 55 60 En uno de estos aspectos, Y se representa por la fórmula [III] en la que R^2 está seleccionado del grupo que consiste en 4-tetrahidropiranilo; 4-hidroxi-4-metilciclohexilo; 2-hidroxipropan-1-ilo; 2-hidroxi-2-metilpropan-1-ilo; 1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-3-ilo; y 3-hidroxi-3-metilbutan-1-ilo.
- 65 Preferentemente, ejemplos del compuesto de fórmula [I] incluyen la forma libre de cada compuesto descrito en los ejemplos (Ejemplos 1.001 a 1.200, 2.001, 3.001, 4.001 a 4.005, 5.001 y 5.002) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Especialmente preferentemente, ejemplos del compuesto incluyen aquellos seleccionados del grupo que consiste en

- 2-(3-metilquinoxalin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (Forma libre del Ejemplo 1.001);
 5
N-Metil-2-(3-metilquinoxalin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (Forma libre del Ejemplo 1.002);
 5-[*(3R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-(3-metilquinoxalin-2-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (Forma libre del Ejemplo 1.003);
 10
 1-*{*2-(7-fluoro-3-metilquinoxalin-2-il)-5-[*(3R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il}amino)-2-metilpropan-2-ol (Forma libre del Ejemplo 1.006);
 5-(2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)-2-(3-metilquinoxalin-2-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (Ejemplo 1.009);
 15
 2-metil-3-[5-pirrolidin-1-il-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il]quinoxalina (Forma libre del Ejemplo 1.010);
 5-ciclopent-1-en-1-il-2-(3-metilquinoxalin-2-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (Ejemplo 1.011);
trans-4-*{*2-(7-fluoro-3-metilquinoxalin-2-il)-5-[*(3R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il}amino)-1-metilciclohexanol (Forma libre del Ejemplo 1.013);
 20
 2-(5,7-dipirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)-3-metilquinoxalina (Forma libre del Ejemplo 1.019);
 (2*S*)-1,1,1-trifluoro-3-[*{*2-(3-metilquinoxalin-2-il)-5-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il}amino]propan-2-ol (Forma libre del Ejemplo 1.027);
 3-[*{*2-(3-metilquinoxalin-2-il)-5-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il}amino]propanonitrilo (Forma libre del Ejemplo 1.031);
 25
N-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-2-[3-metil-7-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]-5-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (Forma libre del Ejemplo 1.047);
 2-(3,7-dimetilquinoxalin-2-il)-*N,N*-bis(2-metoxietil)-5-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (Forma libre del Ejemplo 1.050);
 5-[*(3R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-(3-metilquinoxalin-2-il)-*N*-oxetan-3-ilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (Ejemplo 1.058);
 30
 1-*{*5-[*(3R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-(3-metilquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il}amino)-2-metilpropan-2-ol (Forma libre del Ejemplo 1.059);
N-ciclopropil-5-[*(3R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-(3-metilquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (Forma libre del Ejemplo 1.062);
 2-(3-ethylquinoxalin-2-il)-5-[*(3R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-*N*-(*trans*-4-metoxiciclohexil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (Forma libre del Ejemplo 1.081);
trans-4-*{*5-[*(3R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-[3-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il}amino)-1-metilciclohexanol (Forma libre del Ejemplo 1.085);
 (1*S,2S*)-2-[*{*2-(7-fluoro-3-metilquinoxalin-2-il)-5-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il}amino]ciclohexanol (Forma libre del Ejemplo 1.097);
 40
 2-(3,5-dimetilquinoxalin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (Forma libre del Ejemplo 1.109);
 2-(3,6-dimetilquinoxalin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (Forma libre del Ejemplo 1.111);
 45
 2-(3,7-dimetilquinoxalin-2-il)-*N*-[*(3R*)-1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil]-5-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (Forma libre del Ejemplo 1.112);
N-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-(3,7-dimetilquinoxalin-2-il)-5-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (Forma libre del Ejemplo 1.114);
 2-(3,7-dimetilquinoxalin-2-il)-*N*-(1-propilpiperidin-4-il)-5-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (Forma libre del Ejemplo 1.123);
 50
N-[2-(3,7-dimetilquinoxalin-2-il)-5-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-*N,N*-dimetiletan-1,2-diamina (Forma libre del Ejemplo 1.126);
N-(4,4-difluorociclohexil)-2-(3-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2-il)-5-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (Ejemplo 1.133);
 55
N-metil-5-pirrolidin-1-il-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (Ejemplo 1.158);
 ((2*S*)-1-[2-(3-metilquinoxalin-2-il)-7-[*(3R*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-ilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il]pirrolidin-2-il)metanol (Forma libre del Ejemplo 1.147);
 ((2*S*)-1-[7-[ciclopropil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]-2-(3,7-dimetilquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il]pirrolidin-2-il)metanol (Forma libre del Ejemplo 1.152);
 60
 1-[2-(3,7-dimetilquinoxalin-2-il)-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il]azetidin-3-ol (Forma libre del Ejemplo 1.154);
 2-metil-3-[5-pirrolidin-1-il-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il]quinoxalina (Ejemplo 2.001);
 trans-1-metil-4-*{*2-(3-metil-7,8-dihidro-6*H*-pirano[2,3-*b*]pirazin-2-il)-5-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il}amino)ciclohexanol (Forma libre del Ejemplo 1.173);
 65
 cis-4-*{*2-(7-fluoro-3-metilquinoxalin-2-il)-5-[*(3R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il}amino)-1-metilciclohexanol (Forma libre del Ejemplo 1.175);

N-metil-2-(3-metil-6-propilpirazin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (Forma libre del Ejemplo 1.181);

2-metil-1-[(6'-metil-5-pirrolidin-1-il-2,5'-bipirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino]propan-2-ol (Forma libre del Ejemplo 1.184);

5 1-[[2-(6-isobutil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-5-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]-2-metilpropan-2-ol (Ejemplo 1.187);

1-[[2-(6-ciclopropil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-5-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]-2-metilpropan-2-ol (Forma libre del Ejemplo 1.189);

10 2-(6-ciclopropil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (Forma libre del Ejemplo 1.190);

2-(3-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (Forma libre del Ejemplo 1.197);

2-metil-1-[[2-(3-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-2-il)-5-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]propan-2-ol (Forma libre del Ejemplo 1.198);

15 N-(trans-4-metoxiciclohexil)-2-(3-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-2-il)-5-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (Forma libre del Ejemplo 1.199);

2-(2-metilpirido[3,4-b]pirazin-3-il)-5-pirrolidin-1-il-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (Ejemplo 5.001); y

20 2-(3-metilpirido[3,4-b]pirazin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (Ejemplo 5.002);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de fórmula [I] de la presente invención pueden estar en una forma libre (base libre o ácido libre) o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácido inorgánico tales como las sales clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato o bromhidrato, y sales de ácido orgánico tales como las sales acetato, fumarato, oxalato, citrato, metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato o maleato, y similares. Además, cuando los compuestos de la presente invención contienen sustituyente(s) tal(es) como grupo carboxilo, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen sales con bases (por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sales de potasio y similares, o sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio).

Los compuestos de fórmula [I] o sales de los mismos de la presente invención engloban cualquiera de sales intramoleculares, aductos, solvatos o hidratos de los mismos.

35 Los compuestos de fórmula [I] de la presente invención pueden prepararse según lo siguiente, pero no deben limitarse a esto.

Método de preparación 1

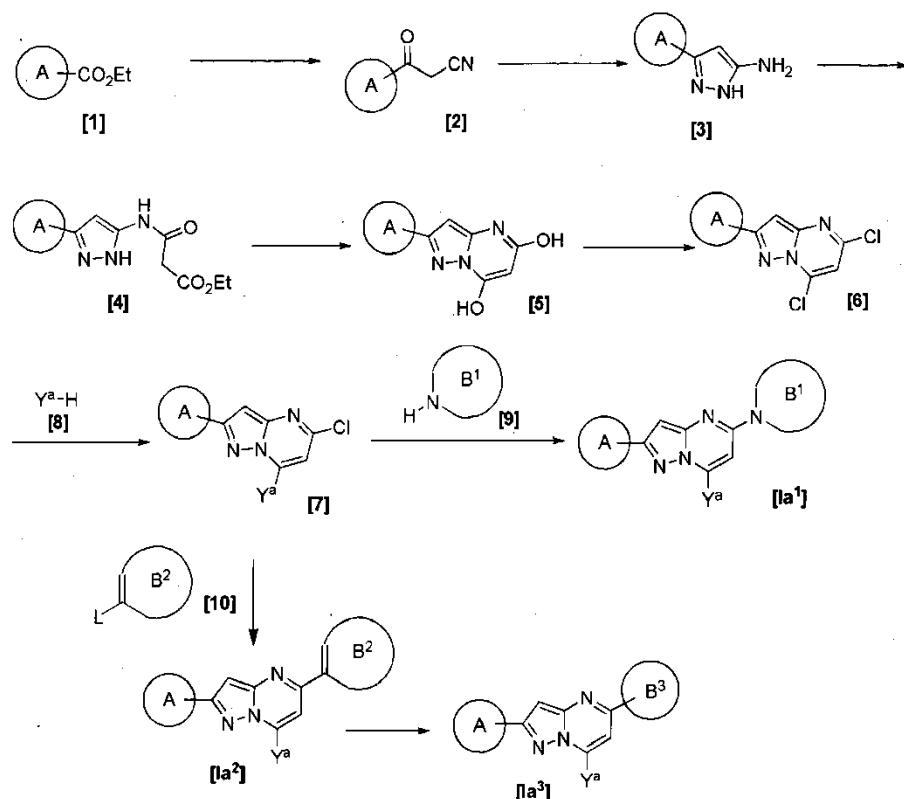
40 Los compuestos de fórmula [I], en la que R¹ es hidrógeno e Y es amino opcionalmente sustituido, amino cíclico opcionalmente sustituido, monociclico de 3 a 6 miembros alifático opcionalmente sustituido o alcoxi inferior opcionalmente sustituido, es decir, los compuestos representados por la siguiente:

45 fórmula [Ia¹] [en la que B¹ es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, Y^a es amino opcionalmente sustituido, amino cíclico opcionalmente sustituido, monociclico de 3 a 6 miembros alifático opcionalmente sustituido o alcoxi inferior opcionalmente sustituido, y los otros símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente];

50 fórmula [Ia²] [en la que B² es un grupo monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, en el que el resto de monociclo está insaturado, y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente]; y

fórmula [Ia³] [en la que B³ es un grupo monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, en el que el resto de monociclo está saturado, y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente]

55 pueden prepararse por el siguiente método de preparación.



El compuesto de fórmula [1] [en la que cada símbolo tiene los mismos significados que se han definido anteriormente] se hace reaccionar con acetonitrilo proporcionando el compuesto de fórmula [2] [en la que cada símbolo tiene los mismos significados que se han definido anteriormente].

5 El compuesto de fórmula [2] se hace reaccionar con hidracina proporcionando el compuesto de fórmula [3] [en la que cada símbolo tiene los mismos significados que se han definido anteriormente].

El compuesto de fórmula [2] se hace reaccionar con hidracina proporcionando el compuesto de fórmula [3] [en la que cada símbolo tiene los mismos significados que se han definido anteriormente].

10 El compuesto de fórmula [3] se hace reaccionar con cloruro de etilmalonilo, seguido de la adición de un agente nucleófilo proporcionando el compuesto de fórmula [4] [en la que cada símbolo tiene los mismos significados que se han definido anteriormente]. Alternativamente, el compuesto de fórmula [3] se hace reaccionar con hidrogenomalonato de etilo proporcionando el compuesto de fórmula [4].

15 El compuesto de fórmula [4] se somete a ciclación proporcionando el compuesto de fórmula [5] [en la que cada símbolo tiene los mismos significados que se han definido anteriormente].

El compuesto de fórmula [5] se somete a halogenación proporcionando el compuesto de fórmula [6] [en la que cada símbolo tiene los mismos significados que se han definido anteriormente].

20 20 El compuesto de fórmula [6] se hace reaccionar con el compuesto de fórmula [8] [en la que cada símbolo tiene los mismos significados que se han definido anteriormente] proporcionando el compuesto de fórmula [7] [en la que cada símbolo tiene los mismos significados que se han definido anteriormente].

25 El compuesto de fórmula [7] se hace reaccionar con el compuesto de fórmula [9] [en la que cada símbolo tiene los mismos significados que se han definido anteriormente] proporcionando el compuesto de fórmula [la¹], que se convierte opcionalmente en una sal farmacéuticamente aceptable.

30 30 El compuesto de fórmula [7] se hace reaccionar con el compuesto de fórmula [10] [en la que L es -B(OR)₂, -B(OH)₂ o -SnR₃, R es alquilo inferior, y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente] proporcionando el compuesto de fórmula [la²], que se convierte opcionalmente en una sal farmacéuticamente aceptable.

35 El compuesto de fórmula [la²] se reduce proporcionando el compuesto de fórmula [la³], que se convierte opcionalmente en una sal farmacéuticamente aceptable.

La reacción del compuesto de fórmula [1] y acetonitrilo avanza adecuadamente en presencia de una base. Como tal base, pueden usarse adecuadamente, por ejemplo, alcóxidos de metal alcalino tales como *terc*-butóxido de potasio,

- 5 hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio, hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido sódico. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado. Como tal disolvente, puede usarse cualquier disolvente que no tenga un impacto negativo sobre la reacción, y puede usarse adecuadamente, por ejemplo, tolueno y similares. La reacción avanza adecuadamente a -78 °C a 100 °C, particularmente a 0 °C a temperatura ambiente.
- 10 La reacción del compuesto de fórmula [2] e hidracina avanza adecuadamente en presencia de un ácido. Como tal ácido, pueden usarse adecuadamente, por ejemplo, ácidos orgánicos tales como ácido acético, y ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado. Como tal disolvente, puede usarse cualquier disolvente que no tenga un impacto negativo sobre la reacción, y pueden usarse adecuadamente, por ejemplo, disolventes de alcohol tales como metanol y etanol, disolventes orgánicos tales como ácido acético, o una combinación de los mismos. La reacción avanza adecuadamente a 0 °C a 150 °C, particularmente a 80 °C a 120 °C.
- 15 15 Con respecto a la reacción del compuesto de fórmula [3] y cloruro de etilmalonilo, ejemplos preferibles del agente nucleófilo incluyen alcoholes tales como etanol. La reacción avanza adecuadamente en presencia de una base. Como tal base, pueden usarse adecuadamente, por ejemplo, bases orgánicas tales como trietilamina y piridina. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado. Como tal disolvente, puede usarse cualquier disolvente que no tenga un impacto negativo sobre la reacción, y pueden usarse adecuadamente, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, piridina y similares, o una combinación de los mismos. La reacción avanza adecuadamente a -78 °C a 100 °C, particularmente a 0 °C a temperatura ambiente.
- 20 25 Con respecto a la reacción del compuesto de fórmula [3] e hidrogenomalonato de etilo, la reacción avanza adecuadamente en presencia de un agente de condensación. Como tal agente de condensación, pueden usarse adecuadamente, por ejemplo, clorhidrato de *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, diciclohexilcarbodiimida y diisopropilcarbodiimida. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado. Como tal disolvente, puede usarse cualquier disolvente que no tenga un impacto negativo sobre la reacción y, por ejemplo, pueden usarse adecuadamente cloruro de metileno, cloroformo, piridina, dimetilformamida y *N*-metilpirrolidinona y similares, o una combinación de los mismos. La reacción avanza adecuadamente a -20 °C a 60 °C, particularmente a 0 °C a temperatura ambiente.
- 30 35 La reacción de ciclación del compuesto de fórmula [4] avanza adecuadamente en presencia de una base. Como tal base, pueden usarse adecuadamente, por ejemplo, bases orgánicas tales como dimetilaminopiridina y diisopropiletilamina, bases metálicas tales como hidruro de sodio, o disolución acuosa de amoniaco. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado. Como tal disolvente, puede usarse cualquier disolvente que no tenga un impacto negativo sobre la reacción y, por ejemplo, pueden usarse adecuadamente disolventes de alcohol tales como metanol y etanol, agua, dimetilformamida, dimetilacetamida, o *N*-metilpirrolidinona y similares, o una combinación de los mismos. La reacción avanza adecuadamente a -78 °C a 100 °C, particularmente a 0 °C a temperatura ambiente.
- 40 45 La reacción de halogenación del compuesto de fórmula [5] puede llevarse a cabo dejando que el compuesto reaccione con un agente de halogenación. Ejemplos de tal agente de halogenación incluyen oxicloruro de fósforo y similares. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado o sin un disolvente. Como tal disolvente, puede usarse cualquier disolvente que no tenga un impacto negativo sobre la reacción y, por ejemplo, pueden usarse preferentemente tolueno, xileno y similares. La reacción avanza adecuadamente a 0 °C a 150 °C, particularmente a 80 °C a 120 °C.
- 50 55 La reacción del compuesto de fórmula [6] con el compuesto de fórmula [8] avanza adecuadamente en presencia de una base. En un caso en el que el compuesto de fórmula [8] sea un compuesto que tiene un grupo amino, pueden usarse adecuadamente, por ejemplo, bases orgánicas tales como dimetilaminopiridina y diisopropiletilamina, bases metálicas tales como hidrogenocarbonato de sodio y carbonato de potasio, y similares como tal base. En un caso en el que el compuesto de fórmula [8] sea un compuesto que tiene un grupo hidroxilo alcohólico, pueden usarse adecuadamente, por ejemplo, bases metálicas tales como hidruro de sodio y similares como tal base. En un caso en el que el compuesto de fórmula [8] sea un compuesto que tiene un grupo hidroxilo fenólico, pueden usarse adecuadamente, por ejemplo, bases metálicas tales como hidruro de sodio y carbonato de cesio, y similares, como tal base. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado. Como tal disolvente, puede usarse cualquier disolvente que no tenga un impacto negativo sobre la reacción y, por ejemplo, pueden usarse adecuadamente dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona y similares, o una combinación de las mismas. La reacción avanza adecuadamente a -78 °C a 100 °C, particularmente a 0 °C a temperatura ambiente.
- 60 65 La reacción del compuesto de fórmula [7] con el compuesto de fórmula [9] avanza adecuadamente en presencia de una base. Como tal base, bases orgánicas tales como dimetilaminopiridina y diisopropiletilamina, pueden usarse adecuadamente, por ejemplo, bases metálicas tales como hidrogenocarbonato de sodio y carbonato de potasio, y similares como tal base. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado. Como tal disolvente, puede usarse cualquier disolvente que no tenga un impacto negativo sobre la reacción y, por ejemplo, pueden usarse

adecuadamente dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y similares, o una combinación de las mismas. La reacción avanza adecuadamente a -78 °C a 100 °C, particularmente a 0 °C a 100 °C.

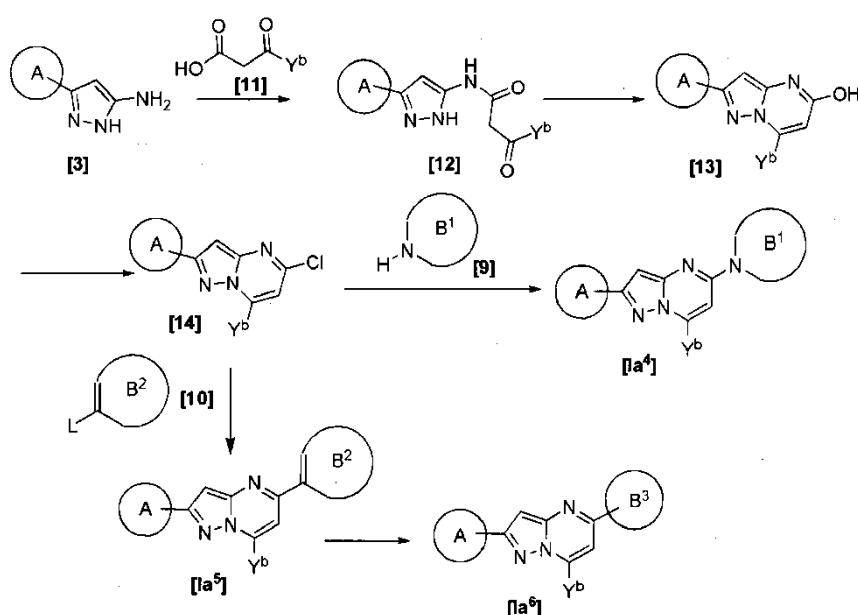
- 5 La reacción del compuesto de fórmula [7] con el compuesto de fórmula [10] avanza adecuadamente en presencia de un catalizador de paladio. Como tal catalizador de paladio, puede usarse adecuadamente catalizador de paladio de valencia 0 o valencia 2, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de paladio (II) y similares. En un caso en el que L sea -B(OR)₂ o -B(OH)₂, la reacción avanza adecuadamente en presencia de una base. Como tal base, pueden usarse adecuadamente, por ejemplo, bases metálicas tales como carbonatos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos, fosfatos de metales alcalinos y fluoruros de metal alcalino, bases orgánicas tales como trietilamina, y similares. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado o sin un disolvente. Como tal disolvente, puede usarse cualquier disolvente que no tenga un impacto negativo sobre la reacción y, por ejemplo, pueden usarse adecuadamente dimetoxietano, tetrahidrofurano, dimetilformamida, metanol, etanol, tolueno, benceno, cloroformo, agua o una combinación de los mismos. La reacción avanza adecuadamente a 60 °C a 150 °C, particularmente a 80 °C a 120 °C.
- 10 15 La reducción del compuesto de fórmula [la²] avanza bien por una reacción de hidrogenación catalítica que realiza la reacción en presencia de un catalizador tal como paladio, bajo atmósfera de hidrógeno. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado. Como tal disolvente, puede usarse cualquier disolvente que no tenga un impacto negativo sobre la reacción y, por ejemplo, pueden usarse disolventes de éster tales como acetato de etilo, disolventes de alcohol tales como etanol, disolventes de éter tales como tetrahidrofurano, disolventes de halógeno tales como cloruro de metileno, o una combinación de los mismos. La reacción avanza adecuadamente en tal disolvente, bajo atmósfera de hidrógeno de 1 a 3 atm, a 0 °C a temperatura ambiente.

Método de preparación 2

- 25 Los compuestos de fórmula [I], en la que R¹ es hidrógeno e Y es alquilo opcionalmente sustituido, es decir, los compuestos representados por la siguiente:

- 30 fórmula [Ia⁴] [en la que Y^b es alquilo opcionalmente sustituido, y los otros símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente];
fórmula [Ia⁵] [en la que cada símbolo tiene los mismos significados que se han definido anteriormente]; y
fórmula [Ia⁶] [en la que cada símbolo tiene los mismos significados que se han definido anteriormente]

- 35 pueden prepararse por el siguiente método de preparación



- 40 El compuesto de fórmula [3] se hace reaccionar con el compuesto de fórmula [11] [en la que cada símbolo tiene los mismos significados que se han definido anteriormente], seguido de la adición de un agente nucleófilo proporcionando el compuesto de fórmula [12] [en la que cada símbolo tiene los mismos significados que se han definido anteriormente].

- 45 El compuesto de fórmula [12] se somete a ciclación proporcionando el compuesto de fórmula [13] [en la que cada símbolo tiene los mismos significados que se han definido anteriormente].

El compuesto de fórmula [13] se somete a halogenación proporcionando el compuesto de fórmula [14] [en la que cada símbolo tiene los mismos significados que se han definido anteriormente].

5 El compuesto de fórmula [14] [en la que cada símbolo tiene los mismos significados que se han definido anteriormente] se hace reaccionar con el compuesto de fórmula [9] proporcionando el compuesto de fórmula [la⁴], que se convierte opcionalmente en una sal farmacéuticamente aceptable.

10 El compuesto de fórmula [14] se hace reaccionar con el compuesto de fórmula [10] proporcionando el compuesto de fórmula [la⁵], que se convierte opcionalmente en una sal farmacéuticamente aceptable.

15 10 El compuesto de fórmula [la⁵] se reduce proporcionando el compuesto de fórmula [la⁶], que se convierte opcionalmente en una sal farmacéuticamente aceptable.

15 La reacción del compuesto de fórmula [11] con el compuesto de fórmula [3] puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula [11] con un agente de halogenación tal como cloruro de oxalilo para formar un cloruro de ácido, seguido de una reacción similar a la reacción del compuesto de fórmula [3] con cloruro de etilmalonilo como se describe en el Método de preparación 1. El compuesto de fórmula [11] puede prepararse por un método sintético usual para β -ceto éster.

20 20 La ciclación del compuesto de fórmula [12] avanza adecuadamente en presencia de una base. Como tal base, pueden usarse adecuadamente, por ejemplo, bases orgánicas tales como dimetilaminopiridina y diisopropiletilamina, bases metálicas tales como hidruro de sodio, o una disolución acuosa de amoniaco. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado. Como tal disolvente, puede usarse cualquier disolvente que no tenga un impacto negativo sobre la reacción y, por ejemplo, pueden usarse adecuadamente disolventes de alcohol tales como metanol y etanol, agua, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metylpirrolidona y similares, o una combinación de los mismos. La reacción avanza adecuadamente a -78 °C a 100 °C, particularmente a 0 °C a temperatura ambiente.

25 30 La halogenación del compuesto de fórmula [13] puede realizarse de una manera similar a la reacción de halogenación del compuesto de fórmula [5] descrita en el Método de preparación 1.

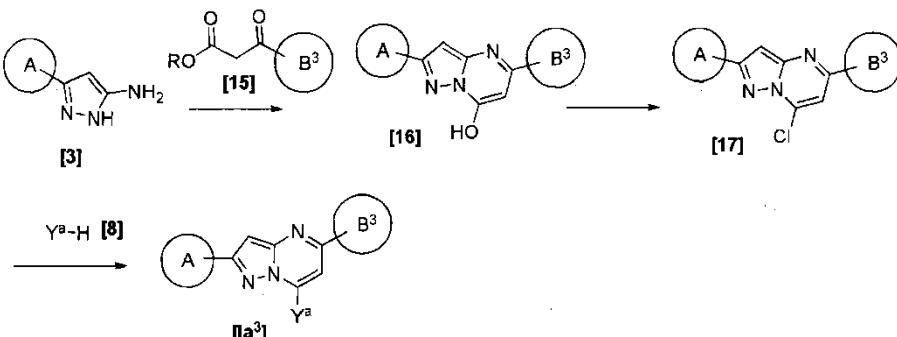
30 35 La reacción del compuesto de fórmula [14] con el compuesto de fórmula [9] puede realizarse de una manera similar a la reacción del compuesto de fórmula [7] con el compuesto de fórmula [9] descrita en el Método de preparación 1.

35 La reacción del compuesto de fórmula [14] con el compuesto de fórmula [10] puede realizarse de una manera similar a la reacción del compuesto de fórmula [7] con el compuesto de fórmula [10] descrita en el Método de preparación 1.

40 La reducción del compuesto de fórmula [la⁵] puede realizarse de una manera similar a la reducción del compuesto de fórmula [la²] descrita en el Método de preparación 1.

40 Método de preparación 3

Los compuestos de fórmula [la³] también pueden prepararse por el siguiente método.



45 45 El compuesto de fórmula [3] se hace reaccionar con el compuesto de fórmula [15] [en la que R es alquilo inferior, y los otros símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente] proporcionando el compuesto de fórmula [16] [en la que cada símbolo tiene los mismos significados que se han definido anteriormente].

50 50 El compuesto de fórmula [16] se somete a halogenación dando el compuesto de fórmula [17] [en la que cada símbolo tiene los mismos significados que se han definido anteriormente].

55 El compuesto de fórmula [17] se hace reaccionar con el compuesto de fórmula [8] proporcionando el compuesto de fórmula **[la³]**, que se convierte opcionalmente en una sal farmacéuticamente aceptable.

La reacción del compuesto de fórmula [3] con el compuesto de fórmula [15] avanza adecuadamente en presencia de una base. Como tal base, pueden usarse adecuadamente, por ejemplo, alcóxido de sodio y similares. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado. Como tal disolvente, puede usarse cualquier disolvente que no tenga un impacto negativo sobre la reacción y, por ejemplo, pueden usarse adecuadamente disolventes de alcohol tales como metanol, etanol y metoxietanol, o una combinación de los mismos. La reacción avanza adecuadamente a 60 °C a 160 °C, particularmente a 80 °C a 130 °C.

La halogenación del compuesto de fórmula [16] puede realizarse de una manera similar a la reacción de halogenación del compuesto de fórmula [5] descrita en el Método de preparación 1.

La reacción del compuesto de fórmula [17] con el compuesto de fórmula [8] puede realizarse de una manera similar a la reacción del compuesto de fórmula [6] con el compuesto de fórmula [8] descrita en el Método de preparación 1.

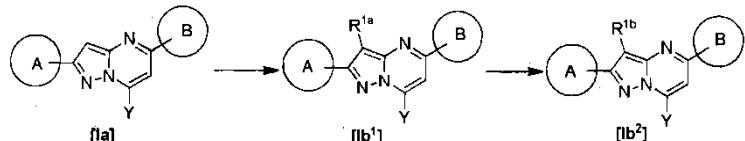
Método de preparación 4

Los compuestos de fórmula [I], en la que R¹ es distinto de hidrógeno, es decir, los compuestos representados por

la fórmula [Ib¹] [en la que R^{1a} es halógeno, y los otros símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente]; y

la fórmula [Ib²] [en la que R^{1b} es alquilo inferior o ciano, y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente]

pueden prepararse por el siguiente método de preparación



El compuesto de fórmula [Ia] se hace reaccionar con un agente de halogenación proporcionando el compuesto de fórmula [Ib¹], que se convierte opcionalmente en una sal farmacéuticamente aceptable.

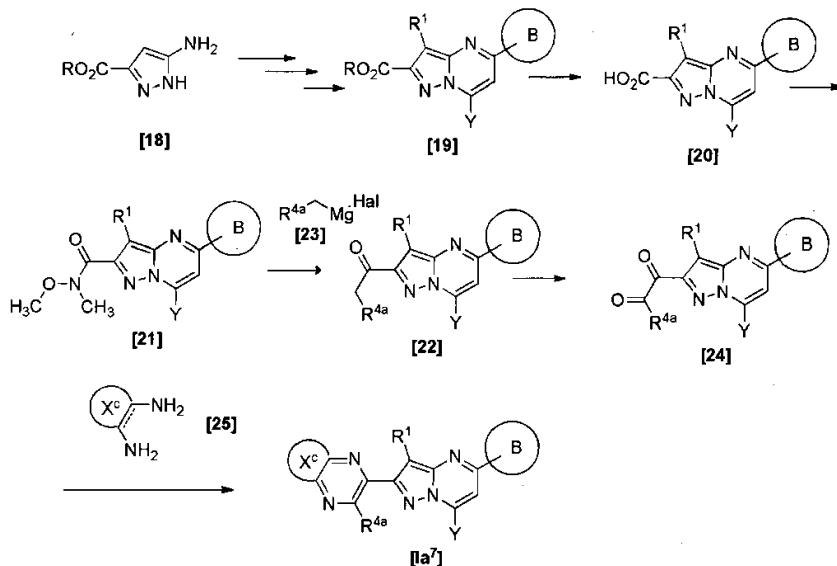
El compuesto de fórmula [Ib¹] se hace reaccionar con un agente alquilante o un agente cianizante proporcionando el compuesto de fórmula [Ib²], que se convierte opcionalmente en una sal farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos del agente de halogenación usado en el proceso anterior para obtener el compuesto de fórmula [Ib¹] incluyen, por ejemplo, *N*-halosuccinimida. El proceso puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado. Como tal disolvente, puede usarse cualquier disolvente que no tenga un impacto negativo sobre la reacción y, por ejemplo, pueden usarse adecuadamente disolventes de halógeno tales como cloroformo y cloruro de metileno. El proceso avanza adecuadamente a 0 °C a temperatura ambiente.

El proceso anterior para obtener el compuesto de fórmula [Ib²] avanza adecuadamente en presencia de un catalizador de paladio. Como tal catalizador de paladio, puede usarse adecuadamente catalizador de paladio de valencia 0 o valencia 2, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), cloruro de difenilfosfino(dppf)paladio (II), acetato de paladio (II) y similares. Como tal agente alquilante usado en el proceso, pueden usarse adecuadamente agentes de boro tales como trimetilboroxina, y agentes de cinc tales como haluro de dialquilcinc y alquilcinc. Como tal agente cianizante usado en el proceso, pueden usarse adecuadamente cianuro de cinc y similares. En un caso en el que el agente de boro se usa como agente alquilante, la reacción avanza adecuadamente en presencia de una base. Como tal base, pueden usarse adecuadamente, por ejemplo, bases metálicas tales como carbonatos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos, fosfatos de metales alcalinos y fluoruros de metal alcalino, bases orgánicas tales como trietilamina, y similares. El proceso puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado. Como tal disolvente, puede usarse cualquier disolvente que no tenga un impacto negativo sobre la reacción y, por ejemplo, pueden usarse adecuadamente dimetoxietano, tetrahidrofurano, dimetilformamida, metanol, etanol, tolueno, benceno, cloroformo, agua o una combinación de los mismos. El proceso avanza adecuadamente a 60 °C a 150 °C, particularmente a 80 °C a 120 °C.

Método de preparación 5

Los compuestos de fórmula [Ia⁷] [en la que cada símbolo tiene los mismos significados que se han definido anteriormente] también pueden prepararse por el siguiente método.



5 El compuesto de fórmula [19] [en la que cada símbolo tiene los mismos significados que se han definido anteriormente] puede obtenerse de una manera similar al Método de preparación 1 a 4 anteriormente mencionado a partir del compuesto de fórmula [18] [en la que cada símbolo tiene los mismos significados que se han definido anteriormente], alternativo al compuesto de fórmula [3].

10 El compuesto de fórmula [19] se somete a hidrólisis proporcionando el compuesto de fórmula [20] [en la que cada símbolo tiene los mismos significados que se han definido anteriormente].

15 El compuesto de fórmula [20] se hace reaccionar con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina proporcionando el compuesto de fórmula [21] [en la que cada símbolo tiene los mismos significados que se han definido anteriormente].

20 El compuesto de fórmula [21] se hace reaccionar con el compuesto de fórmula [23] [en la que Hal es un halógeno, y cada símbolo tiene los mismos significados que se han definido anteriormente] proporcionando el compuesto de fórmula [22] [en la que cada símbolo tiene los mismos significados que se han definido anteriormente].

25 El compuesto de fórmula [22] se somete a oxidación proporcionando el compuesto de fórmula [24] [en la que cada símbolo tiene los mismos significados que se han definido anteriormente].

30 La hidrólisis del compuesto de fórmula [19] avanza adecuadamente en presencia de una base. Como tal base incluyen hidróxido de metal alcalino y, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares. El proceso puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado. Como tal disolvente, puede usarse cualquier disolvente que no tenga un impacto negativo sobre la reacción y, por ejemplo, pueden usarse adecuadamente agua; alcohol tal como metanol, etanol y similares; éter tal como tetrahidrofurano, dioxano, y similares o la mezcla de los mismos. El proceso avanza adecuadamente a 0 °C a temperatura ambiente.

35 La reacción del compuesto de fórmula [20] con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina avanza adecuadamente en presencia de agente de condensación tal como reactivo de carbodiimida (como tal el reactivo de carbodiimida incluye diciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y similares), reactivo fosfórico (como tal el reactivo fosfórico incluye cianofosfato de dietilo y similares), o reactivo de haluro de ácido (como tal el reactivo de haluro de ácido incluye clorocarbonato de alquilo y similares). El proceso puede llevarse a cabo en presencia de base tal como trietilamina. El proceso puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado. Como tal disolvente, puede usarse cualquier disolvente que no tenga un impacto negativo sobre la reacción y, por ejemplo, pueden usarse adecuadamente disolventes de halógeno tales como cloroformo y cloruro de metileno. El proceso avanza adecuadamente a 0 °C a temperatura ambiente.

40 La reacción del compuesto de fórmula [21] con el compuesto de fórmula [23] avanza adecuadamente en un disolvente adecuado. Como tal disolvente, puede usarse cualquier disolvente que no tenga un impacto negativo sobre la reacción y, por ejemplo, puede usarse adecuadamente éter tal como tetrahidrofurano, dioxano y similares.

45 La reacción del compuesto de fórmula [22] con el compuesto de fórmula [23] avanza adecuadamente en un disolvente adecuado. Como tal disolvente, puede usarse cualquier disolvente que no tenga un impacto negativo sobre la reacción y, por ejemplo, puede usarse adecuadamente éter tal como tetrahidrofurano, dioxano y similares.

El proceso avanza adecuadamente a -78 °C a temperatura ambiente. El proceso puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado. Como tal disolvente, puede usarse cualquier disolvente que no tenga un impacto negativo sobre la reacción y, por ejemplo, puede usarse adecuadamente tetrahidrofurano, dioxano y similares. El proceso avanza adecuadamente a 0 °C a temperatura ambiente.

- 5 La oxidación del compuesto de fórmula [22] avanza adecuadamente en presencia de reactivo oxidante. Como tal reactivo oxidante, puede usarse adecuadamente nitrito de sodio. El proceso puede llevarse a cabo en presencia de ácido tal como ácido clorhídrico conc. El proceso puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado. Como tal disolvente, puede usarse cualquier disolvente que no tenga un impacto negativo sobre la reacción y, por ejemplo, pueden usarse adecuadamente tetrahidrofurano, dioxano y similares. El proceso avanza adecuadamente a 0 °C a temperatura ambiente.
- 10 La reacción del compuesto de fórmula [24] con el compuesto de fórmula [25] avanza adecuadamente en un disolvente adecuado. Como tal disolvente, puede usarse cualquier disolvente que no tenga un impacto negativo sobre la reacción y, por ejemplo, pueden usarse adecuadamente agua; alcohol tal como metanol, etanol y similares
- 15 o la mezcla de los mismos. El proceso avanza adecuadamente a 0 °C a temperatura ambiente. Si —— de fórmula [25] es enlace sencillo, el compuesto de fórmula [la⁷] puede obtenerse por la reacción de oxidación de una manera convencional después de la reacción anteriormente mencionada del compuesto de fórmula [24] con el compuesto de fórmula [25].
- 20 20 Los compuestos de material de partida en los esquemas de preparación anteriores (Métodos de preparación 1 a 4) pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica y/o citados en los ejemplos de referencia descritos en el presente documento más adelante.
- 25 Por tanto, puede permitirse que los compuestos de fórmula [I] preparados por los esquemas de preparación anteriores (Métodos de preparación 1 a 4) se conviertan estructuralmente en los otros compuestos de fórmula [I] mediante los procedimientos citados en los ejemplos descritos en el presente documento más adelante y/o conocidos en la técnica, o una combinación de los mismos.
- 30 30 En un caso en el que el compuesto de la presente invención, productos intermedios sintéticos o compuestos de material de partida tienen un grupo funcional (grupo hidroxilo, amino, carboxi), la reacción puede llevarse a cabo protegiendo el grupo funcional con un grupo protector normalmente usado en química sintética orgánica, tal como aquellos descritos en Greene's Protecting Group in Organic Synthesis, y entonces el grupo protector puede eliminarse dando el compuesto diana.
- 35 35 Los compuestos de la presente invención o compuestos de material de partida de los mismos pueden aislarse y purificarse como la forma libre (base libre o ácido libre) o como la sal de los mismos. La sal puede prepararse por tratamientos de formación de sales normalmente empleados. Por ejemplo, el tratamiento de formación de sales puede llevarse a cabo añadiendo un ácido o una base o la disolución de los mismos a la disolución o suspensión del compuesto de la presente invención. El ácido preferible es una sal farmacéuticamente aceptable, que incluye ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico y ácido maleico. La base preferible es una sal farmacéuticamente aceptable, que incluye sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio; y sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio. Un disolvente de la disolución o suspensión del compuesto de la presente invención puede ser cualquier disolvente que no tenga un impacto negativo sobre el tratamiento de formación de sales. Ejemplos incluyen agua; alcohol tal como metanol, etanol, y propanol; éster tal como acetato de etilo; éter tal como éter dietílico, dioxano, y tetrahidrofurano; diclorometano; cloroformo, o una combinación de los mismos.
- 40 40 45 45 50 50 Los compuestos de fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según la presente invención poseen excelente actividad inhibidora de PDE10, es decir, actividad inhibidora sobre la actividad enzimática de fosfodiesterasa 10 (PDE10, más específicamente PDE10A), en mamíferos. Los compuestos de fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según la presente invención también son altamente selectivos para PDE10.
- 55 55 60 60 Por tanto, los compuestos de fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en la presente invención presentan diversas eficacias farmacológicas mediante su actividad inhibidora de PDE10. Por consiguiente, una composición farmacéutica que comprende los compuestos de fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como principio activo puede usarse para inhibir la actividad de PDE10. Además, dicha composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o afecciones que se espera que mejoren por la inhibición de la actividad de PDE10.

Como enfermedad o afección que se espera que mejore por la inhibición de la actividad de PDE10 pueden mencionarse, por ejemplo:

Trastorno psicótico tal como esquizofrenia:

5 por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno de la personalidad paranoide o esquizoide, etc.;

Trastorno de ansiedad:

por ejemplo, trastorno de angustia, agorafobia, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés postraumático, trastorno por estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, etc.;

Toxicomanía:

10 por ejemplo, adicción al alcohol, anfetamina, cocaína u opiáceo, etc.;

Trastornos que comprenden deficiencia cognitiva como síntoma:

por ejemplo, demencia (incluyendo enfermedad de Alzheimer, demencia multi-infarto, etc.), delirio, trastorno amnésico, trastorno por estrés postraumático, retraso mental, un trastorno del aprendizaje, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), deterioro cognitivo relacionado con la edad, etc.; y

15 Trastorno del estado de ánimo:

por ejemplo, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno depresivo menor, trastorno bipolar (incluyendo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II), trastorno ciclotímico, etc.; o

Episodio del estado de ánimo:

por ejemplo, episodio depresivo mayor, episodio maníaco o mixto, episodio hipomaníaco, etc.

20

De estas enfermedades y afecciones, puede desearse basarse en las siguientes enfermedades usando los compuestos de la invención:

Esquizofrenia:

Trastorno de ansiedad:

25 por ejemplo, trastorno de angustia, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés postraumático, trastorno de ansiedad generalizada;

Toxicomanía:

Trastornos que comprenden deficiencia cognitiva como síntoma:

30 por ejemplo, demencia (incluyendo enfermedad de Alzheimer, etc.), trastorno del aprendizaje, trastorno por déficit de

atención con hiperactividad (ADHD) y deterioro cognitivo relacionado con la edad;

y

Trastorno del estado de ánimo:

por ejemplo, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno depresivo menor, trastorno bipolar.

35 De estas enfermedades y afecciones, puede desearse basarse particularmente en el tratamiento de las siguientes enfermedades usando los compuestos de la invención:

Esquizofrenia:

Trastorno de ansiedad:

40 por ejemplo, trastorno de angustia, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés postraumático, trastorno de ansiedad generalizada; y

Trastorno del estado de ánimo:

por ejemplo, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno depresivo menor, trastorno bipolar.

45 Puede desearse basarse más particularmente en el tratamiento de esquizofrenia usando los compuestos de la invención.

Además, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar una enfermedad o afección que se espera que mejore por la inhibición de la actividad de PDE10, que incluyen, por ejemplo;

trastorno del movimiento o trastorno neurodegenerativo

50 que incluye discinesia asociada a la terapia con agonistas de dopamina;

enfermedad de Huntington;

enfermedad de Parkinson; y

síndrome de las piernas inquietas.

55 Además, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar una enfermedad o afección que se espera que mejore por la inhibición de la actividad de PDE10, que incluye, por ejemplo, cáncer.

Además, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar una enfermedad o afección que se espera que mejore por la inhibición de la actividad de PDE10, que incluye, por ejemplo;

60 diabetes de tipo 1 o de tipo 2 (o diabetes no insulinodependiente (NIDDM));

intolerancia a la glucosa (IGT);

glucemia alterada en ayunas (IGF);

síndrome metabólico; y

65 trastornos del metabolismo relacionados que incluyen exceso de peso corporal o exceso de grasa corporal en paciente obeso.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en inhibir una actividad de PDE10.

Además, la invención proporciona una composición farmacéutica para inhibir actividad de PDE10, que comprende un compuesto de fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

Incluso además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para tratar o prevenir una enfermedad o afección que se espera que mejore inhibiendo la actividad de PDE10 en el paciente, que comprende el compuesto de fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

Finalmente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para tratar o prevenir esquizofrenia, trastorno de ansiedad, toxicomanía, una enfermedad que comprende como síntoma una deficiencia en la cognición, trastorno del estado de ánimo o episodio del estado de ánimo, que comprende el compuesto de fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

La acción inhibidora sobre PDE10 y los efectos farmacológicos de los compuestos de la presente invención pueden confirmarse por métodos conocidos y métodos equivalentes a los mismos.

Por ejemplo, pueden llevarse a cabo mediciones de cantidades inhibidoras de DE10 por el método descrito más adelante en el Ejemplo experimental 1 o por métodos desvelados en la bibliografía. Véase, por ejemplo, Fujishige y col., Eur. J. Biochem., vol. 266, pp. 1118-1127, 1999, y Mukai y col., Br. J. Pharmacol., vol. 111, pp. 389-390, 1994.

Además, selectividad de los compuestos descritos en el presente documento por PDE10 puede evaluarse usando los métodos desvelados en la bibliografía. Véanse, por ejemplo, Kotera y col., Biochem. Pharmacol., vol. 60, pp. 1333-1341, 2000; Sasaki y col., Biochem. Biophys. Res. Commun., vol. 271, pp. 575-583, 2000; Yuasa y col., Journal of Biological Chemistry, vol. 275, pp. 31469-31479, 2000; Gamanuma y col., Cellular Signaling, vol. 15, pp. 565-574, 2003.

Los efectos farmacológicos sobre los síntomas de la esquizofrenia pueden detectarse por los siguientes sistemas de prueba *in vivo* usando ratón o rata.

- Actividad locomotora inducida por MK-801:
[O'Neil y Shaw, Psychopharmacology, 1999, 145:237-250].

- Actividad locomotora inducida por apomorfina:
[Geyer y col., Pharmacol. Biochem. Behav., 1987, 28:393-399; Ellenbroek, Pharmacol. Ther., 1993, 57:1-78].

- Respuesta de evitación condicionada
[Moor y col., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1992, 262:545-551].

Los efectos farmacológicos para mejorar la deficiencia cognitiva en esquizofrenia, etc., pueden detectarse por los siguientes sistemas de prueba *in vivo* usando ratón o rata.

- Déficit de inhibición prepulso (PPI) de la actividad exploratoria vertical por aislamiento inducida por MK-801:
[Mansbach y Geyer, Neuropsychopharmacology, 1989, 2:299-308; Bakshi y col., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 271:787-794; Bubenikova y col., Pharmacol. Biochem. Behav., 2005, 80:591-596].

- Déficit de inhibición prepulso (PPI) inducida por actividad exploratoria vertical por aislamiento:
[Cilia y col., Psychopharmacology, 2001, 156:327-337].

- Déficit inducido por MK-801 en la tarea de reconocimiento de objetos novedosos (NOR):
[Karasawa y col., Behav. Brain. Res., 2008, 186:78-83].

Los compuestos de fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden formularse en una preparación farmacéutica convencional tal como un comprimido, gránulo, cápsula, polvo, disolución, suspensión, emulsión, inhalante, inyectables y gotas, etc., mezclando el (los) compuesto(s) con un vehículo farmacéuticamente aceptable inerte adecuado para cada vía de administración.

Ejemplos de tales vehículos incluyen cualquier material farmacéuticamente aceptable convencional, tal como aglutinantes (goma arábiga, gelatina, sorbitol, polivinilpirrolidona, etc.), excipientes (lactosa, sacarosa, almidón de maíz, sorbitol, etc.), lubricantes (estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, etc.), disgregantes (almidón de patata, etc.) y similares.

En el caso de inyectables y gotas, los compuestos de la presente invención pueden mezclarse con agua destilada para inyección, solución salina fisiológica, disolución acuosa de glucosa y similares.

La vía de administración de los compuestos de fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos no está limitada a una vía particular. Pueden administrarse por vía oral o parenteralmente (por ejemplo, mediante vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, transdérmica, transnasal, transmucosa o enteral).

Además, en caso de tratar una enfermedad del sistema nervioso central (SNC), el fármaco puede introducirse directa o indirectamente en el cerebro, evitando la barrera hematoencefálica (BBB). Ejemplos de aquellos métodos incluyen administración intracerebroventricular (i.c.v.), y un método de administración que acompaña la inyección intravenosa de disolución hipertónica que permite la abertura temporal de la BBB (abertura osmótica).

- 5 Cuando un compuesto de fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para uso médico, la dosificación del compuesto puede determinarse según la potencia o propiedad de ese compuesto, para establecer un intervalo de dosificación que es suficientemente eficaz para conseguir la eficacia farmacológica deseada. La dosificación puede variar dependiendo de la vía de administración, edad, peso corporal y afección del paciente. Un intervalo de dosificación usual será, por ejemplo, un intervalo de 0,001 a 300 mg/kg por día, preferentemente un intervalo de 0,001 a 30 mg/kg por día.
- 10

El compuesto de fórmula [I] de la presente invención también puede aplicarse a mamíferos distintos de un ser humano.

- 15 Más adelante, la presente invención se ilustra en más detalle por los siguientes ejemplos. Los ejemplos se facilitan para ilustrar la invención, pero no debe interpretarse que la limiten. Se hace referencia a las reivindicaciones para determinar lo que se reservan los inventores.

20 EJEMPLOS

Ejemplo experimental 1: Medición de la actividad inhibidora de PDE10

- 25 (1) Se aisló PDE10A bovina (PDE10Ab) y se preparó a partir del cuerpo estriado bovino, según los métodos descritos en la referencia Fujishige y col., Eur. J. Biochem., vol. 266, pp. 1118-1127, 1999. Se aisló PDE10A humana (PDE10Ah) de células COS-7 transfectadas con plásmidos que codifican PDE10A2 humana, según los métodos descritos en la referencia Kotera y col., Biochem. Biophys. Res. Commun., vol. 261, pp. 551-557, 1999. Las disoluciones de enzima obtenidas se usaron para un ensayo de PDE.

- 30 El ensayo de PDE se realizó según un método modificado referido a un informe de Kotera y col. (Kotera y col., Biochem. Pharmacol., vol. 60, pp. 1333-1341, 2000), por el método de nucleótidos radiomarcados.

Específicamente, las mediciones de las actividades inhibidoras se llevaron a cabo en el siguiente método.

- 35 (Método) Los compuestos de prueba se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (DMSO). Se añadieron 2 μ l de la disolución del compuesto a una placa de 96 pocillos, y la mezcla de reacción (20 μ l de disolución de enzima PDE en Tris-HCl 50 mM, pH 8,0, 40 μ l de tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, pH 8,0, MgCl₂ 2 mM, 0,07 % de 2-mercaptopetanol y 0,825 mg/ml de albúmina de suero bovino) y 20 μ l de 1 mg/ml de veneno de serpiente en Tris-HCl 50 mM, pH 8,0) se añadió a la placa de 96 pocillos. La reacción enzimática empezó añadiendo y mezclando con 40 disolución de sustrato de 20 μ l que contenía aproximadamente ³H-AMPc 35 nM en Tris-HCl 50 mM, pH 8,0. La concentración final de AMPc en las mezclas de reacción fue 7 nM. Las mezclas de reacción se incubaron a temperatura ambiente durante 90 min. Después de la incubación, la reacción se detuvo añadiendo 100 μ l de metanol y las disoluciones resultantes se aplicaron a placa de filtración que contenía Dowex (1×8 200-400) y se centrifugaron. Se recogieron 50 μ l del eluato junto con el eluato de lavado con 100 μ l de metanol adicionales en otra placa y se midió la radioactividad.

- 45 (2) Los compuestos en los siguientes ejemplos se probaron para la inhibición de PDE usando el método descrito anteriormente.

- 50 Mostraron un valor de Cl₅₀ de 30 nM o menos. Los valores de Cl₅₀ de algunos compuestos preferidos se facilitan en la siguiente Tabla I y II.

Tabla I

Ejemplo nº	Cl ₅₀ (nM)
1.001 (HCl)	0,11
1.002 (3/2 HCl)	0,0045
1.003 (HCl)	0,83
1.006	0,090
1.009	0,20
1.010 (HCl)	0,38
1.011	0,22
1.013	0,090
1.019	0,57
1.027	0,13
1.031	0,052

Ejemplo nº	Cl ₅₀ (nM)
1.047	0,045
1.050	0,019
1.058	0,65
1.059	0,32
1.062	0,87
1.081	0,39
1.085	0,18
1.097	0,035
1.109	0,78
1.111	0,46

Ejemplo nº	Cl ₅₀ (nM)
1.112	0,0085
1.114	0,044
1.123	0,15
1.126	0,17
1.133	0,23
1.144 (Libre)	0,48
1.147	0,39
1.152	0,0068
1.154	1,08
2.001	0,36

* Estos resultados se obtuvieron usando PDE10A de bovino.

Tabla II

Ejemplo nº	Cl ₅₀ (nM)	Ejemplo nº	Cl ₅₀ (nM)	Ejemplo nº	Cl ₅₀ (nM)
1.173	0,27	1.187	0,60	1.198	0,82
1.175	0,12	1.189	0,18	1.199	0,89
1.181	0,64	1.190	0,69	5.001	0,15
1.184	2,5	1.197	2,5	5.002	0,28

* Estos resultados se obtuvieron usando PDE10A de ser humano

5

Ejemplo 1.001

(a)

10 Método A: La preparación se realizó de una manera similar a como se describe en *Helv. Chim. Acta*. 2001, 84, 2379).

15 Método B: Una suspensión de 3-cloroquinoxalin-2-carboxilato (86,0 g, 363 mmoles), trimetilboroxina (22,8 g, 0,182 mmoles), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (8,90 g, 11,0 mmoles) y carbonato de potasio (100 g, 727 mmoles) en 1,4-dioxano (726 ml) se calentó a 115 °C durante 4 h. Y entonces se añadió de nuevo trimetilboroxina (22,8 g, 0,182 mmoles) y se calentó a la misma temperatura durante 2 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (700 ml) y se filtró a través de Celite con acetato de etilo (1000 ml). El filtrado se combinó y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice 900 g, hexano:acetato de etilo = 9:1 a 17:3), seguido de recristalización en hexano frío dando 3-metilquinoxalin-2-carboxilato de etilo. EM (APCI): *m/z* 217 (M+H).

20 (b)

25 A una suspensión de *terc*-butóxido de potasio (72,7 g, 647 mmoles) en tolueno (810 ml) se añadió una disolución de 3-metilquinoxalin-2-carboxilato de etilo (70,0 g, 324 mmoles) y acetonitrilo (38,3 ml, 809 mmoles) en tolueno (270 ml) gota a gota durante 50 min a 5 °C. Después de agitarse durante 5 min a 0 °C, se añadió agua (585 ml). La fase orgánica se extrajo con agua (100 ml) y la fase acuosa se combinó y se acidificó a pH 3-4 con 10 % de ácido clorhídrico acuoso. El precipitado resultante se recogió y se disolvió en tetrahidrofurano. Y entonces la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El sólido en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice 2,2 kg, cloroformo a cloroformo:acetato de etilo = 19:1) dando 3-(3-metilquinoxalin-2-il)-3-oxopropanonitrilo. EM (APCI): *m/z* 212 (M+H).

30 (c)

35 Una suspensión de 3-(3-metilquinoxalin-2-il)-3-oxopropanonitrilo (45,8 g, 217 mmoles) e hidracina monohidratada (15,8 ml, 325 mmoles) en ácido acético (109 ml) y etanol (1083 ml) se sometió a refluo durante 17 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (360 ml) y se basificó a pH 8 con bicarbonato sódico. El precipitado resultante se recogió y se lavó con éter diisopropílico. El bruto se diluyó con metanol (1077 ml) y carbonato de potasio (29,9 g), y luego se calentó a 60 °C durante 2 h. El precipitado se recogió y se lavó con éter diisopropílico dando 3-(3-metilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina. EM (APCI): *m/z* 226 (M+H).

40 (d)

45 Método A: A una disolución de 3-(3-metilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina (5,00 g, 22,2 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (111 ml) se añadió cloruro de etilmalonilo (5,68 ml, 44,4 mmoles) y piridina (37,2 ml, 45,9 mmoles) a 0 °C. Después de agitarse durante 3 h, la mezcla de reacción se diluyó con etanol (118 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de añadir agua (260 ml), el precipitado resultante se recogió y se lavó con agua dando 3-[(3-(3-metilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)amino]-3-oxopropanoato de etilo. EM (APCI): *m/z* 340 (M+H).

50 Método B: A una suspensión de 3-(3-metilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina (5,00 g, 22,2 mmoles) e hidrogenomalonato de etilo (2,88 ml, 24,4 mmoles) en piridina (89 ml) se añadió clorhidrato de *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (6,38 g, 33,3 mmoles) a 0 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a vacío. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y el precipitado resultante se recogió y se lavó con agua seguido de éter dietílico dando 3-[(3-(3-metilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)amino]-3-oxopropanoato de etilo. EM (APCI): *m/z* 340 (M+H).

55 (e)

60 Método A (forma libre): Una suspensión de 3-[(3-(3-metilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)amino]-3-oxopropanoato de etilo (20,0 g, 58,9 mmoles) en 28 % de amoníaco acuoso (295 ml) y metanol (1176 ml) se agitó durante la noche a

temperatura ambiente, y luego se concentró a vacío. El residuo se diluyó con agua (1500 ml) y acetato de etilo (1000 ml). La fase acuosa se concentró a vacío, y se añadió agua (40 ml). La mezcla se acidificó a pH 5-6 con 10 % de ácido clorhídrico acuoso, y entonces se añadió etanol (360 ml). El precipitado resultante se recogió y se lavó con 95 % de etanol acuoso y etanol dando 2-(3-metilquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol. EM (ESI): *m/z* 292 (M-H).

5 Método B (DMAP sal): Una suspensión de 3-{{[3-(3-metilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]amino}-3-oxopropanoato de etilo (1,00 g, 2,95 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (1,08 g, 8,84 mmoles) en agua (7 ml), tetrahidrofuran (7 ml) y metanol (7 ml) se calentó a 65 °C durante 4 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase acuosa se recogió y se concentró a vacío. El residuo se trituró 10 con éter-acetato dando la sal de DMAP de 2-(3-metilquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol. EM (APCI): *m/z* 294 (M+H).

(f)

15 Una suspensión de 2-(3-metilquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol (2,98 g, 6,95 mmoles) en oxicloruro de fósforo (10,7 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se vertió en disolución acuosa de carbonato de potasio, y entonces se recogió el precipitado y se lavó con agua dando 3-(5,7-dicloropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-metilquinoxalina. EM (APCI): *m/z* 330/332 (M+H).

20

(g)

25 Una suspensión de 3-(5,7-dicloropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-metilquinoxalina (991 mg, 3,00 mmoles), 4-aminotetrahidropirano (364 mg, 3,60 mmoles), y trietilamina (1,25 ml, 9,00 mmoles) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de enfriarse a 0 °C, la mezcla de reacción se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice 200 g, cloroformo a cloroformo:acetato de etilo = 1:1) dando 5-cloro-2-(3-metilquinoxalin-2-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina. EM (APCI): *m/z* 395/397 (M+H).

30 (h)

35 Una suspensión de 5-cloro-2-(3-metilquinoxalin-2-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (620 mg, 1,57 mmoles) en pirrolidina (12 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h. Entonces la mezcla de reacción se vertió en agua fría. El precipitado resultante se recogió y se lavó con agua dando 2-(3-metilquinoxalin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina. EM (APCI): *m/z* 430 (M+H).

(i)

40 A una suspensión de 2-(3-metilquinoxalin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (655 mg, 1,52 mmoles) en etanol (15 ml) se añadió disolución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (0,915 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h, y entonces se añadió agua (3,1 ml) y etanol (5,0 ml). La mezcla fue una disolución transparente y a continuación se enfrió temperatura ambiente dando clorhidrato de 2-(3-metilquinoxalin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (el compuesto del Ejemplo 1.001 enumerado en la tabla de los ejemplos como se describe en el presente documento más adelante). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,86-1,91 (4H, m), 2,04-2,06 (4H, m), 3,08 (3H, s), 3,46-3,53 (2H, m), 3,63 (4H, m), 3,94 (2H, m), 4,09 (1H, m), 5,62 (1H, s), 6,87 (1H, s), 7,83-7,90 (2H, m), 8,08 (1H, dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz), 8,14 (1H, dd, *J* = 8,0, 1,3 Hz), 8,20 (1H, a).

45 La preparación de la sal de diclorhidrato también se realizó de manera similar usando cantidad en exceso de disolución acuosa de ácido clorhídrico.

50

Ejemplo 1.002

(a)

55 La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (g) a partir de 3-(5,7-dicloropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-metilquinoxalina (200 mg, 0,606 mmoles) y *N*-metil-4-aminotetrahidropirano (84 mg, 0,729 mmoles) dando 5-cloro-*N*-metil-2-(3-metilquinoxalin-2-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina. EM (APCI): *m/z* 409/411 (M+H).

60 (b)

65 La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (h) a partir de 5-cloro-*N*-metil-2-(3-metilquinoxalin-2-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (100 mg, 0,245 mmoles) dando *N*-metil-2-(3-metilquinoxalin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina. EM (APCI): *m/z* 444 (M+H).

(c)

- La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (i) a partir de *N*-metil-2-(3-metilquinoxalin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (692 mg, 1,53 mmoles) dando clorhidrato de *N*-metil-2-(3-metilquinoxalin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (el compuesto del Ejemplo 1.002 enumerado en la tabla de los ejemplos como se describe en el presente documento más adelante). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,78-1,81 (2H, m), 1,98-2,07 (6H, m), 3,10 (3H, s), 3,13 (3H, s), 3,63 (4H, a), 3,39-3,44 (2H, m), 3,99 (2H, dd, *J* = 11,2, 4,5 Hz), 5,24 (1H, m), 5,46 (1H, s), 7,02 (1H, s), 7,85-7,89 (2H, m), 8,05-8,07 (1H, m), 8,13-8,15 (1H, m).
- La preparación de 3/2 sal de clorhidrato también se realizó de manera similar usando cantidad en exceso de disolución acuosa de ácido clorhídrico.

Ejemplo 1.003

15 (a)

- Una suspensión de 5-cloro-2-(3-metilquinoxalin-2-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (Ejemplo 1.001 (g)) (4,26 g, 10,8 mmoles), clorhidrato de (R)-3-fluoropirrolidina (13,7 g, 108 mmoles) y diisopropiletilamina (20,7 g, 160 mmoles) en *N*-metil-2-pirrolidinona (108 ml) se calentó a 80 °C durante 3 días. Despues de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice 800 g, hexano:acetato de etilo = 1:1 a acetato de etilo) dando 5-[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-(3-metilquinoxalin-2-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina. EM (APCI): *m/z* 448 (M+H).

25

(b)

- La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (i) a partir de 5-[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-(3-metilquinoxalin-2-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (el compuesto del Ejemplo 1.003 enumerado en la tabla de los ejemplos como se describe en el presente documento más adelante). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,83-1,94 (4H, m), 2,21-2,45 (2H, m), 3,08 (3H, s), 3,47-3,52 (1H, m), 3,66-3,72 (1H, m), 3,80-4,14 (4H, m), 5,58 (1H, m), 5,66 (1H, s), 6,88 (1H, s), 7,83-7,90 (2H, m), 8,07 (1H, m), 8,14 (1H, m), 8,19 (1H, a).
- La preparación de la sal de diclorhidrato también se realizó de manera similar usando cantidad en exceso de disolución acuosa de ácido clorhídrico.

Ejemplo 1.004

40 (a)

- Preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (a). A una disolución de (*E*)-[(1*E*)-1-etil-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]diazencarboxilato de *terc*-butilo (véase Synlett. 2003, 8, 1183; 1,50 g, 6,19 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió 1,2-fenilendiamina (683 mg, 6,19 mmoles) a temperatura ambiente. Despues de agitarse durante 22 horas, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano a hexano:acetato de etilo = 6:1) dando 3-ethylquinoxalin-2-carboxilato de etilo. EM (APCI): *m/z* 217 (M+H).

50 (b)

- La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (b) a partir de 3-ethylquinoxalin-2-carboxilato de etilo (2,37 g, 10,3 mmoles) dando 3-(3-ethylquinoxalin-2-il)-3-oxopropanonitrilo. EM (APCI): *m/z* 226 (M+H).

55 (c)

- La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (c) a partir de 3-(3-ethylquinoxalin-2-il)-3-oxopropanonitrilo (1,00 g, 9,01 mmoles) dando 3-(3-ethylquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina. EM (APCI): *m/z* 240 (M+H).

60

(d)

- La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (d) Método A a partir de 3-(3-ethylquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina (1,41 g, 5,89 mmoles) dando 3-[(3-ethylquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]amino-3-oxopropanoato de etilo. EM (APCI): *m/z* 354 (M+H).

(e)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (e) Método A a partir de 3-[(3-ethylquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]amino}-3-oxopropanoato de etilo (1,70 g, 4,81 mmoles) dando 2-(3-ethylquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5,7-diol. EM (ESI): *m/z* 306 (M-H).

(f)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (f) a partir de 2-(3-ethylquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5,7-diol (1,03 g, 2,41 mmoles) dando 3-(5,7-dicloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)-2-ethylquinoxalina. EM (APCI): *m/z* 344/346 (M+H).

(g)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (g) a partir de 3-(5,7-dicloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)-2-ethylquinoxalina (734 mg, 2,13 mmoles) dando 5-cloro-2-(3-ethylquinoxalin-2-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina. EM (APCI): *m/z* 409/411 (M+H).

(h)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (h) a partir de 5-cloro-2-(3-ethylquinoxalin-2-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (204 mg, 0,500 mmoles) dando 2-(3-ethylquinoxalin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina. EM (APCI): *m/z* 444 (M+H).

(i)

A una disolución de 2-(3-ethylquinoxalin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (132 mg, 2,00 mmoles) en cloroformo (2,0 ml) se añadió disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,5 ml). El precipitado resultante se recogió y se lavó con éter dietílico dando diclorhidrato de 2-(3-ethylquinoxalin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (el compuesto del Ejemplo 1.004 enumerado en la tabla de los ejemplos como se describe en el presente documento más adelante). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,31 (3H, t, *J* = 7,4 Hz), 1,85-1,91 (4H, m), 2,04-2,06 (4H, m), 3,45 (2H, q, *J* = 7,4 Hz), 3,65 (4H, m), 3,94 (2H, m), 4,12 (1H, m), 5,64 (1H, s), 6,86 (1H, s), 7,84-7,92 (2H, m), 8,10-8,15 (2H, m), 8,34 (1H, d-a, *J* = 8,8 Hz).

Ejemplo 1.005

(a)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (b) a partir de 3-trifluorometilquinoxalina de etilo (10,4 g, 38,5 mmoles) dando 3-(3-trifluorometilquinoxalin-2-il)-3-oxopropanonitrilo. EM (ESI): *m/z* 264 (M-H).

(b)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (c) a partir de 3-(3-trifluorometilquinoxalin-2-il)-3-oxopropanonitrilo (8,33 g, 31,4 mmoles) dando 3-(3-trifluorometilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina. EM (ESI): *m/z* 280 (M+H).

(c)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (d) Método A a partir de 3-(3-trifluorometilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina (6,34 g, 22,7 mmoles) dando 3-[(3-trifluorometilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]amino}-3-oxopropanoato de etilo. EM (ESI): *m/z* 394 (M+H).

(d)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (e) Método A a partir de 3-[(3-trifluorometilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]amino}-3-oxopropanoato de etilo (6,87 g, 17,5 mmoles) dando 2-(3-trifluorometilquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5,7-diol. EM (ESI): *m/z* 346 (M-H).

(e)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (f) a partir de 2-(3-trifluorometilquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5,7-diol (4,94 g, 14,2 mmoles) dando 3-(5,7-dicloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)-2-trifluorometilquinoxalina. EM (APCI): *m/z* 384/386 (M+H).

65

(f)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (g) a partir de 3-(5,7-dicloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)-2-trifluorometilquinoxalina (300 mg, 0,781 mmoles) dando 5-cloro-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-(3-trifluorometilquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina. EM (APCI): *m/z* 449/451 (M+H).

(g)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (h) a partir de 5-cloro-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-(3-trifluorometilquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (172 mg, 0,384 mmoles) dando 5-pirrolidin-1-il-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-[3-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina. EM (APCI): *m/z* 484 (M+H).

(h)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (i) a partir de 5-pirrolidin-1-il-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-[3-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (177 mg, 0,367 mmoles) dando clorhidrato de 5-pirrolidin-1-il-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-[3-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (el compuesto del Ejemplo 1.005 enumerado en la tabla de los ejemplos como se describe en el presente documento más adelante). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,78-1,86 (4H, m), 2,03-2,07 (4H, m), 3,45-3,51 (2H, m), 3,63 (4H, m), 3,91 (2H, m), 4,09 (1H, m), 5,65 (1H, s), 6,69 (1H, s), 8,11-8,19 (2H, m), 8,31-8,39 (2H, m).

Ejemplo 1.006

25 (a)

A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 12,0 g, 300 mmoles) en tolueno (450 ml) se añadió una disolución de 7-fluoro-3-metilquinoxalin-2-carboxilato de etilo (35,1 g, 150 mmoles) y acetonitrilo (19,6 ml, 375 mmoles) en tolueno (40 ml) gota a gota durante 35 min a 85 °C. Despues de agitarse durante 5 min a la misma temperatura, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y luego se añadió agua (175 ml). La fase acuosa se separó y la fase orgánica se extrajo con hidróxido sódico acuoso 1 N (200 ml). La fase acuosa combinada se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico conc. (45,0 ml) a 0 °C, y el precipitado resultante se recogió y se lavó con agua (150 ml). El sólido se disolvió con cloroformo (1000 ml) y agua (500 ml). La fase acuosa se extrajo con cloroformo (300 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se trituró con etanol dando 3-(7-fluoro-3-metilquinoxalin-2-il)-3-oxopropanonitrilo. EM (APCI): *m/z* 230 (M+H).

30 (b)

40 A una suspensión de 3-(7-fluoro-3-metilquinoxalin-2-il)-3-oxopropanonitrilo (48,6 g, 212 mmoles) en etanol (530 ml) y ácido acético (53 ml) se añadió hidracina hidratada (79 %, 19,6 ml, 318 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 h, y luego se concentró a vacío. El residuo se trituró con agua y éter diisopropílico dando posteriormente 3-(7-fluoro-3-metilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina. EM (APCI): *m/z* 244 (M+H).

45 (c)

50 A una suspensión de 3-(7-fluoro-3-metilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina (45,7 g, 188 mmoles) en piridina (750 ml) se añadió hidrogenomalonato de etilo (5,35 ml, 62,5 mmoles) y clorhidrato de *N*-etil-*N*'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (54,0 g, 282 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y luego se concentró a vacío. El residuo se trituró con agua, etanol y acetona dando posteriormente 3-{[3-(7-fluoro-3-metilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]amino}-3-oxopropanoato de etilo. EM (APCI): *m/z* 358 (M+H).

55 (d)

55 A una suspensión de 3-{[3-(7-fluoro-3-metilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]amino}-3-oxopropanoato de etilo (30,0 g, 84,0 mmoles) en metanol (210 ml), tetrahidrofurano (210 ml) y agua (210 ml) se añadió 4-dimetilaminopiridina (51,3 g, 420 mmoles) a temperatura ambiente. Despues de agitarse a 85 °C durante 5 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (750 ml) y agua (750 ml) a temperatura ambiente. Y el material insoluble se separó por filtración. El filtrado se lavó con agua (450 ml). La fase acuosa combinada se lavó con acetato de etilo (500 ml x 2), y se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico conc. (17,0 ml) a temperatura ambiente, y a continuación se agitó durante la noche. El precipitado resultante se recogió y se lavó con agua dando 2-(7-fluoro-3-metilquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5,7-diol. EM (APCI): *m/z* 312 (M+H).

(e)

Una suspensión de 2-(7-fluoro-3-metilquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5,7-diol (8,30 g, 26,7 mmoles) en oxicloruro de fósforo (81,1 g, 534 mmoles) se calentó a 100 °C durante 3 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se vertió en 10 % de carbonato de potasio acuoso (700 ml) a 0 °C. El precipitado resultante se recogió y se lavó con agua dando 3-(5,7-dicloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)-6-fluoro-2-metilquinoxalina. EM (APCI): *m/z* 348/350 (M+H).

(f)

Una suspensión de 3-(5,7-dicloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)-6-fluoro-2-metilquinoxalina (157 mg, 0,451 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (4,0 ml), 1-amino-2-metil-propan-2-ol (48 mg, 0,541 mmoles) y carbonato de potasio (187 mg, 1,35 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, y el precipitado resultante se recogió y se lavó con agua dando 1-[(5-cloro-2-(7-fluoro-3-metilquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)amino]-2-metilpropan-2-ol. EM (APCI): *m/z* 401/403 (M+H).

(g)

Una suspensión de 1-[(5-cloro-2-(7-fluoro-3-metilquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)amino]-2-metilpropan-2-ol (170 mg, 0,424 mmoles), clorhidrato de (R)-3-fluoropirrolidina (268 mg, 2,12 mmoles) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (387 mg, 2,54 mmoles) en *N*-metilpirrolidinona (5,0 ml) se calentó a 70 °C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo. El precipitado resultante se recogió y se lavó con agua dando 1-[(2-(7-fluoro-3-metilquinoxalin-2-il)-5-[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)amino]-2-metilpropan-2-ol. EM (APCI): *m/z* 454 (M+H).

25

(h)

A una suspensión de 1-[(2-(7-fluoro-3-metilquinoxalin-2-il)-5-[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)amino]-2-metilpropan-2-ol (213 mg, 0,470 mmoles) en etanol (3,0 ml) se añadió ácido clorhídrico acuoso 2 N (0,282 ml), y la mezcla se calentó a 80 °C, y a continuación se añadió etanol (2,0 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla se enfrió lentamente a temperatura ambiente y luego se añadió etanol (2,0 ml). El precipitado resultante se recogió, y se lavó con éter dietílico dando clorhidrato de 1-[(2-(7-fluoro-3-metilquinoxalin-2-il)-5-[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)amino]-2-metilpropan-2-ol (el compuesto del Ejemplo 1.006 enumerado en la tabla de los ejemplos como se describe en el presente documento más adelante). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,24 (6H, s), 2,25-2,43 (2H, m), 3,10 (3H, s), 3,62-3,70 (2H, m), 3,80-4,01 (4H, m), 5,52-5,63 (1H, m), 5,71 (1H, s), 6,94 (1H, s), 7,81 (1H, ddd, *J* = 9,1, 8,8, 2,7 Hz), 7,95 (1H, dd, *J* = 9,6, 2,9 Hz), 7,99 (1H, a), 8,14 (1H, dd, *J* = 9,1, 5,9 Hz).

Ejemplo 1.007

Una suspensión de 5-cloro-2-(3-metilquinoxalin-2-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (Ejemplo 1.001 (g)) (398 mg, 1,01 mmoles) y (S)-3-hidroxipirrolidina (351 mg, 4,03 mmoles) en *N*-metil-2-pirrolidinona (5,0 ml) se calentó a 80 °C durante 6 h. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en agua fría. El precipitado resultante se recogió y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo a acetato de etilo:metanol = 7:3) dando 1-[2-(3-metilquinoxalin-2-il)-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il]pirrolidin-3-ol (el compuesto del Ejemplo 1.007 enumerado en la tabla de los ejemplos como se describe en el presente documento más adelante). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,74-1,81 (2H, m), 2,12-2,22 (4H, m), 3,03 (3H, s), 3,58 (2H, dt, *J* = 2,3, 11,9 Hz), 3,65-3,76 (5H, m), 4,08 (2H, dt, *J* = 11,6, 3,2 Hz), 4,64-4,67 (1H, m), 5,16 (1H, s), 6,16 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,66 (1H, s), 7,70-7,76 (2H, m), 8,03-8,05 (1H, m), 8,17-8,19 (1H, m).

Ejemplo 1.008

A una disolución de 1-[2-(3-metilquinoxalin-2-il)-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il]pirrolidin-3-ol (200 mg, 0,449 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (77 mg, 0,673 mmoles) en diclorometano (5,0 ml) se añadió trietilamina (0,125 ml, 0,898 mmoles) a 0 °C. Después de agitarse durante 2 h, la mezcla de reacción se vertió en agua. La mezcla se extrajo con cloroformo, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo a cloroformo:metanol = 97:3) dando metanosulfonato de (3*S*)-1-[2-(3-metilquinoxalin-2-il)-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il]pirrolidin-3-ilo (el compuesto del Ejemplo 1.008 enumerado en la tabla de los ejemplos como se describe en el presente documento más adelante). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,73-1,83 (2H, m), 2,12-2,15 (2H, m), 2,30-2,39 (1H, m), 2,47-2,52 (1H, m), 3,04 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,56-3,63 (2H, m), 3,68-3,89 (4H, m), 3,99-4,02 (1H, m), 4,07-4,10 (2H, m), 5,19 (1H, s), 5,44-5,46 (1H, m), 6,20 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 6,67 (1H, s), 7,70-7,77 (2H, m), 8,03-8,06 (1H, m), 8,16-8,19 (1H, m).

Ejemplo 1.009

Una disolución de metanosulfonato de (3S)-1-[2-(3-metilquinoxalin-2-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]pirrolidin-3-ilo (50 mg, 0,0955 mmoles) 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabiciclo[8.8.8]hexacosano (108 mg, 0,286 mmoles) y fluoruro de potasio (17 mg, 0,286 mmoles) en acetonitrilo (2,0 ml) se sometió a refluo durante 15 min. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo a cloroformo:metanol = 97:3) dando 5-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-2-(3-metilquinoxalin-2-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (el compuesto del Ejemplo 1.009 enumerado en la tabla de los ejemplos como se describe en el presente documento más adelante). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,73-1,82 (2H, m), 2,13-2,16 (2H, m), 3,04 (3H, s), 3,59 (2H, dt, J = 11,8, 2,1 Hz), 3,68-3,78 (1H, m), 4,09 (2H, dt, J = 11,8, 3,6 Hz), 4,38 (4H, a), 5,17 (1H, s), 5,98 (2H, s), 6,17 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,67 (1H, s), 7,69-7,77 (2H, m), 8,03-8,06 (1H, m), 8,17-8,19 (1H, m).

Ejemplo 1.010

15 (a)

A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 12 mg, 0,303 mmoles) en 1,4-dioxano (3,0 ml) se añadió 4-hidroxitetrahidropirano (31 mg, 0,303 mmoles) a 0 °C. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió 5-cloro-2-(3-metilquinoxalin-2-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (Ejemplo 1.001 (g)) (100 mg, 0,303 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante la noche, y luego se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 a 1:1) dando 2-[5-cloro-7-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]-3-metilquinoxalina. EM (APCI): m/z 396/398 (M+H).

25 (b)

30 Una mezcla de 2-[5-cloro-7-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]-3-metilquinoxalina (90 mg, 0,227 mmoles), pirrolidina (49 mg, 0,682 mmoles), *terc*-butóxido de sodio (33 mg, 0,341 mmoles), acetato de paladio (II) (52 mg, 0,227 mmoles) y 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (179 mg, 0,454 mmoles) en 1,4-dioxano (4,0 ml) se calentó a 100 °C durante 40 min. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 a 1:9) dando 2-metil-3-[5-pirrolidin-1-il-7-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]quinoxalina. EM (APCI): m/z 431 (M+H).

35 (c)

40 La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (i) dando clorhidrato de 2-metil-3-[5-pirrolidin-1-il-7-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]quinoxalina (el compuesto del Ejemplo 1.010 enumerado en la tabla de los ejemplos como se describe en el presente documento más adelante). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,82-1,90 (2H, m), 2,04-2,07 (4H, m), 2,14-2,18 (2H, m), 3,09 (3H, s), 3,62-3,68 (6H, m), 3,90-3,95 (2H, m), 5,35-5,41 (1H, m), 6,12 (1H, s), 6,99 (1H, s), 7,82-7,89 (2H, m), 8,03-8,08 (1H, m), 8,13-8,15 (1H, m).

45 La preparación de la sal de diclorhidrato también se realizó de manera similar usando cantidad en exceso de disolución acuosa de ácido clorhídrico.

Ejemplo 1.011

50 Una suspensión de 5-cloro-2-(3-metilquinoxalin-2-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (Ejemplo 1.001 (g)) (97 mg, 0,246 mmoles), ácido ciclopenten-1-ilborónico (55 mg, 0,491 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (57 mg, 0,0493 mmoles) y fluoruro de cesio (112 mg, 0,737 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (2,0 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 a 2:3) dando 5-ciclopent-1-en-1-il-2-(3-metilquinoxalin-2-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (el compuesto del Ejemplo 1.011 enumerado en la tabla de los ejemplos como se describe en el presente documento más adelante). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,73-1,86 (2H, m), 2,03-2,21 (4H, m), 2,60-2,66 (2H, m), 2,86-2,93 (2H, m), 3,05 (3H, s), 3,61 (2H, ddd, J = 11,8, 11,8, 2,4 Hz), 3,77-3,87 (1H, m), 4,10 (2H, ddd, J = 11,8, 3,3, 3,3 Hz), 6,19 (1H, s), 6,33 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,68 (1H, s), 7,08 (1H, s), 7,72-7,79 (2H, m), 8,04-8,08 (1H, m), 8,17-8,21 (1H, m).

Ejemplo 1.012

65 Una suspensión de 5-ciclopent-1-en-1-il-2-(3-metilquinoxalin-2-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (30 mg, 0,0703 mmoles) y paladio sobre carbono (5 %, 30 mg) en diclorometano (2,0 ml) y metanol (2,0 ml)

se agitó durante 3 h bajo atmósfera de hidrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se filtró con cloroformo, y el filtrado se concentró a vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1 a 1:1) dando 5-ciclopentil-2-(3-metilquinoxalin-2-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (el compuesto del Ejemplo 1.012 enumerado en la tabla de los ejemplos como se describe en el presente documento más adelante). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,67-1,95 (8H, m), 2,08-2,20 (4H, m), 3,05 (3H, s), 3,11-3,23 (1H, m), 3,60 (2H, ddd, *J* = 11,8, 11,8, 2,4 Hz), 3,74-3,85 (1H, m), 4,10 (2H, ddd, *J* = 11,5, 3,3, 3,3 Hz), 5,94 (1H, s), 6,32 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,02 (1H, s), 7,71-7,79 (2H, m), 8,04-8,08 (1H, m), 8,16-8,20 (1H, m).

Ejemplo 1.013

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.006 (f) a partir de 3-(5,7-dicloropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-6-fluoro-2-metilquinoxalina (1,90 g, 5,46 mmoles) y *trans*-4-amino-1-metilciclohexanol (846 mg, 6,55 mmoles) dando *trans*-4-{{5-cloro-2-(7-fluoro-3-metilquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}amino}-1-metilciclohexanol. EM (APCI): *m/z* 441/443 (M+H).

(b)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.006 (g) a partir de *trans*-4-{{5-cloro-2-(7-fluoro-3-metilquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}amino}-1-metilciclohexanol (1,32 g, 3,00 mmoles) dando *trans*-4-{{2-(7-fluoro-3-metilquinoxalin-2-il)-5-[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}amino}-1-metilciclohexanol. EM (APCI): *m/z* 494 (M+H).

(c)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.006 (h) a partir de *trans*-4-{{2-(7-fluoro-3-metilquinoxalin-2-il)-5-[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}amino}-1-metilciclohexanol (1,18 g, 2,39 mmoles) dando clorhidrato de *trans*-4-{{2-(7-Fluoro-3-metilquinoxalin-2-il)-5-[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il}amino}-1-metilciclohexanol (el compuesto del Ejemplo 1.013 enumerado en la tabla de los ejemplos como se describe en el presente documento más adelante). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,22 (3H, s), 1,55-1,65 (4H, m), 1,70-1,81 (2H, m), 1,83-1,92 (2H, m), 2,19-2,44 (2H, m), 3,06 (3H, s), 3,63-4,01 (5H, m), 5,55 (1H, m), 5,61 (1H, s), 6,82 (1H, s), 7,79-7,83 (1H, m), 7,91-7,94 (2H, m), 8,14-8,17 (1H, m).

Ejemplos 1.014 a 1.171

Los compuestos de los Ejemplos 1.014 a 1.171 enumerados en la tabla de los ejemplos como se describe en el presente documento más adelante se obtuvieron de manera similar a como se describe en el Ejemplo 1.001 anterior.

Ejemplo 1.172

(a)

Se purificó sal de diciclohexilamina del ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino-5-benciloxipentanoico (10,0 g, 19,8 mmoles) por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo a acetato de etilo:metanol = 19:1) con el fin de eliminar la diciclohexilamina. El aceite resultante, 2-amino-3-oxobutanoato de etilo (3,60 g, 19,8 mmoles), clorhidrato de etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (5,69 g, 29,7 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (4,01 g, 29,7 mmoles), trietilamina (6,87 ml, 49,5 mmoles) en cloroformo (40 ml) se agitó durante 6 h a temperatura ambiente, y a continuación se vertió la mezcla de reacción en agua. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 a 3:2) dando 2-{{5-(benciloxi)-N-(terc-butoxicarbonil)-L-norvalil}amino}-3-oxobutanoato de etilo. EM (APCI): *m/z* 468 (M+NH₄).

(b)

A una disolución de 2-{{5-(benciloxi)-N-(terc-butoxicarbonil)-L-norvalil}amino}-3-oxobutanoato de etilo (5,31 g, 11,8 mmoles) en etanol (20 ml) se añadió ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (20 ml) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 16 h a la misma temperatura, la mezcla de reacción se concentró a vacío. Se calentó una disolución del residuo en piridina (40 ml) a 60 °C durante 23 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. A una disolución del residuo en diclorometano (20 ml) se añadió dióxido de manganeso (1,03 g) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 1,5 h a la misma temperatura, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite con cloroformo. El filtrado se combinó y se concentró a vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo a cloroformo:metanol = 19:1) dando 5-[3-(benciloxi)propil]-6-hidroxi-3-metilpirazin-2-carboxilato de etilo. EM (APCI): *m/z* 331 (M+H).

(c)

Una suspensión de 5-[3-(benciloxi)propil]-6-hidroxi-3-metilpirazin-2-carboxilato de etilo (2,91 g, 8,80 mmoles) e hidróxido de paladio (1,06 g) en etanol (60 ml) se sometió a reflujo durante 7 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite con etanol. El filtrado se combinó y se concentró a vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo a cloroformo:metanol = 19:1) dando 6-hidroxi-5-(3-hidroxipropil)-3-metilpirazin-2-carboxilato de etilo. EM (APCI): *m/z* 241 (M+H).

(d)

A una disolución de 6-hidroxi-5-(3-hidroxipropil)-3-metilpirazin-2-carboxilato de etilo (1,03 g, 4,29 mmoles) y trifenilfosfina (1,69 g, 6,43 mmoles) en tetrahidrofurano (86 ml) se añadió disolución de azodicarboxilato de dietilo (40 % en peso en tolueno, 2,92 ml, 6,43 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 50 min, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 a 7:3), se trituró con éter diisopropílico y cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo a cloroformo:metanol = 19:1) dando 2-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-3-carboxilato de etilo. EM (APCI): *m/z* 223 (M+H).

(e)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.006 (a) Método B a partir de 2-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-3-carboxilato de etilo (725 mg, 3,26 mmoles) dando 3-(2-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-3-il)-3-oxopropanonitrilo. EM (APCI): *m/z* 218 (M+H).

(f)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001(c) a partir de 3-(2-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-3-il)-3-oxopropanonitrilo (505 mg, 2,32 mmoles) dando 3-(2-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-3-il)-1H-pirazol-5-amino. EM (APCI): *m/z* 232 (M+H).

(g)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.006 (c) Método B a partir de 3-(2-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-3-il)-1H-pirazol-5-amino (550 mg, 2,38 mmoles) dando 3-[[3-(2-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-3-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-3-oxopropanoato de etilo. EM (APCI): *m/z* 346 (M+H).

(h)

Una suspensión de 3-[[3-(2-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-3-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-3-oxopropanoato de etilo (535 mg, 1,55 mmoles) y N,N-dimetilaminopiridina (946 mg, 7,75 mmoles) en metanol (15 ml), tetrahidrofurano (15 ml) y agua (15 ml) se sometió a reflujo durante 25 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico acuoso 6 N a 0 °C, y luego se concentró a vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo.

El bruto y el oxicloruro de fósforo (11,9 g, 77,5 mmoles) se trataron de manera similar al Ejemplo 1.001(f) dando 3-(5,7-dicloropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazina. EM (APCI): *m/z* 336/338 (M+H).

(i)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001(g) a partir de 3-(5,7-dicloropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazina (150 mg, 0,466 mmoles) dando trans-4-[[5-cloro-2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]-1-metilciclohexanol. EM (APCI): *m/z* 429/431 (M+H).

(j)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (f) a partir de trans-4-[[5-cloro-2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]-1-metilciclohexanol (183 mg, 0,427 mmoles) dando trans-1-metil-4-[[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-3-il)-5-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]ciclohexanol. EM (APCI): *m/z* 464 (M+H).

(k)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.004 (i) a partir de trans-1-metil-4-[[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-3-il)-5-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]ciclohexanol (140 mg, 0,302 mmoles) dando clorhidrato de trans-1-metil-4-[[2-(2-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-3-il)-5-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]ciclohexanol (el compuesto del Ejemplo 1.172 enumerado en la tabla de los

ejemplos como se describe en el presente documento más adelante). EM (APCI): *m/z* 464 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,75 (1H, a), 7,92 (1H, d-a), 6,67 (1H, s), 5,55 (1H, s), 4,36 (2H, t, *J* = 4,8 Hz), 3,88 (1H, a), 3,62 (4H, a), 2,96 (2H, t, *J* = 6,4 Hz), 2,80 (3H, s), 2,04 - 2,11 (6H, m), 1,82 - 1,86 (2H, m), 1,72 - 1,80 (2H, m), 1,58 - 1,60 (4H, m), 1,22 (3H, s).

5

Ejemplo 1.173

(a)

- 10 A una disolución de 2-metoxi-6,7-dihidro-8H-pirano[2,3-b]pirazina (J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1988, 2585-2593; 3,16 g, 19,0 mmoles) en N,N-dimetilformamida (95 ml) se añadió N-bromosuccinimida (5,08 g, 28,5 mmoles) a temperatura ambiente, y luego se calentó a 60 °C durante 5 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con 2 % de sulfito de sodio acuoso, agua, y salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El bruto se purificó por 15 cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 a 7:3) dando 3-bromo-2-metoxi-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazina. EM (APCI): *m/z* 247 (M+H).

(b)

- 20 La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (a) Método B a partir de 3-bromo-2-metoxi-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazina (2,50 mg, 10,2 mmoles) dando 2-metoxi-3-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazina. EM (APCI): *m/z* 181 (M+H).

(c)

- 25 A una suspensión de 2-metoxi-3-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazina (1,95 g, 10,8 mmoles) en sulfolano (25 ml) se añadió yodotrimetilsilano (15,0 g, 75,0 mmoles) a 30 °C. La mezcla de reacción se calentó a 40-45 °C durante 8 h, y luego se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. Y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con 2 % de sulfito de sodio acuoso. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y 30 cloroformo. La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo a acetato de etilo:metanol = 93:7) dando 3-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-2-ol y se recuperó material de partida. EM (APCI): *m/z* 177 (M+H).

(d)

- 35 A una suspensión de 3-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-2-ol (735 mg, 6,33 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (2,45 g, 19,0 mmoles) en diclorometano (37 ml) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (2,14 g, 7,59 mmoles) gota a gota durante 5 min a 0 °C. Después de agitarse durante 30 min a la misma temperatura, la mezcla de reacción se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se extrajo con 40 cloroformo, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 a 7:3) dando trifluorometanosulfonato de 3-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-2-ilo. EM (APCI): *m/z* 299 (M+H).

(e)

- 45 Una disolución de trifluorometanosulfonato de 3-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-2-ilo (298 mg, 1,00 mmol), acetato de paladio (II) (11 mg, 0,0490 mmoles), bis(difenilfosfino)ferroceno (55 mg, 0,0992 mmoles) y trietilamina (202 mg, 2,00 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (3,0 ml) se calentó a 80 °C durante 24 h bajo monóxido de carbono. Despues de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó acetato de etilo. La fase orgánica se 50 lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1 a acetato de etilo) dando 3-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de etilo. EM (APCI): *m/z* 223 (M+H).

(f)

- 55 La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.006 (a) Método B a partir de 3-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de etilo (337 mg, 1,52 mmoles) dando 3-(3-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-2-ilo)-3-oxopropanonitrilo. EM (APCI): *m/z* 218 (M+H).

60 (g)

- La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (c) a partir de 3-(3-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-2-ilo)-3-oxopropanonitrilo (236 mg, 1,09 mmoles) dando 3-(3-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-2-ilo)-1H-pirazol-5-amina. EM (APCI): *m/z* 232 (M+H).

65

(h)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.006 (c) Método A a partir de 3-(3-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-2-il)-1H-pirazol-5-amina (253 mg, 1,09 mmoles) dando 3-[(3-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino-3-oxopropanoato de etilo. EM (APCI): *m/z* 346 (M+H).

(i)

Una suspensión de 3-[(3-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino-3-oxopropanoato de etilo (293 mg, 0,848 mmoles) y N,N-dimetilaminopiridina (518 mg, 4,24 mmoles) en metanol (3 ml), tetrahidrofurano (3 ml) y agua (3 ml) se calentó durante 8 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo dando 2-(3-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol. EM (APCI): *m/z* 300 (M+H).

(j)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (f) a partir de 2-(3-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol (376 mg, 0,843 mmoles) dando 2-(5,7-dicloropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazina. EM (APCI): *m/z* 336/338 (M+H).

20 (k)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (g) a partir de 2-(5,7-dicloropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazina (98 mg, 0,241 mmoles) dando trans-4-[(5-cloro-2-(3-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino]-1-metilciclohexanol. EM (APCI): *m/z* 429/431 (M+H).

(l)

30 La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (f) a partir de trans-4-[(5-cloro-2-(3-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino]-1-metilciclohexanol (46 mg, 0,107 mmoles) dando trans-1-metil-4-[(2-(3-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-2-il)-5-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino]ciclohexanol. EM (APCI): *m/z* 464 (M+H).

35 (m)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.004 (i) a partir de trans-1-metil-4-[(2-(3-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-2-il)-5-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino]ciclohexanol (44 mg, 0,0949 mmoles) dando clorhidrato de trans-1-metil-4-[(2-(3-metil-7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-2-il)-5-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino]ciclohexanol (el compuesto del Ejemplo 1.173 enumerado en la tabla de los ejemplos como se describe en el presente documento más adelante). EM (APCI): *m/z* 464 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,95 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 6,65 (1H, s), 5,52 (1H, s), 4,39 (2H, t, *J* = 5,1 Hz), 3,80-3,94 (1H, m), 3,57-3,67 (4H, m), 2,96 (2H, dd, *J* = 6,4, 6,1 Hz), 2,74 (3H, s), 2,09 (2H, ddt, *J* = 6,4, 6,1, 5,1 Hz), 2,00-2,07 (4H, m), 1,70 - 1,87 (4H, m), 1,55 - 1,63 (4H, m), 1,21 (3H, s).

45 Ejemplos 1.174 a 1.200

Los compuestos de los Ejemplos 1.174 a 1.200 enumerados en la tabla de los ejemplos como se describe en el presente documento más adelante se obtuvieron de manera similar a como se describe en el Ejemplo 1.001 anterior.

50 Ejemplo 2.001

(a)

55 La preparación se realizó de una manera similar a como se describe en Chem. Pharm. Bull. 1980, 28, 2494, a partir de hidrogenomalonato de etilo (2,65 g, 19,3 mmoles) y cloruro de (tetrahidro-2H-piran-4-il)acetilo (1,50 g, 8,76 mmoles) dando el 3-oxo-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)butanoato de etilo. EM (APCI): *m/z* 215 (M+H).

(b)

60 Una suspensión de 3-oxo-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)butanoato de etilo (960 mg, 4,48 mmoles) e hidróxido sódico acuoso 1 N (9,00 ml, 9,00 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se lavó con éter dietílico y a continuación se acidificó a pH 3 con ácido sulfúrico 0,5 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío dando ácido 3-oxo-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)butanoico. EM (ESI): *m/z* 185 (M-H).

5 (c)

A una disolución de ácido 3-oxo-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)butanoico (186 mg, 1,00 mmoles) en tolueno (2,5 ml) y tetrahidrofurano (2,5 ml) se añadió cloruro de oxalilo (190 mg, 1,50 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró a vacío dando el cloruro de ácido en bruto del mismo (cloruro de 3-oxo-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)butanoilo).

5 A una disolución de 3-(3-metilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina (Ejemplo 1.001 (c)) (68 mg, 0,300 mmoles) y diisopropiletilamina (194 mg, 1,50 mmoles) en diclorometano (2,0 ml) se añadió una disolución del cloruro de ácido en bruto en diclorometano (1,0 ml) a 0 °C. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se diluyó con etanol (6,0 ml) y se calentó a 60 °C durante 3 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo a cloroformo:metanol = 9:1) dando *N*-[3-(3-metilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]-3-oxo-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)butanamida. EM (APCI): *m/z* 394 (M+H).

10 (d)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (e) Método A a partir de *N*-[3-(3-metilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]-3-oxo-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)butanamida (41 mg, 0,104 mmoles) dando 2-(3-metilquinoxalin-2-il)-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-ol. EM (ESI): *m/z* 374 (M-H).

15 (e)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (f) a partir de 2-(3-metilquinoxalin-2-il)-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-ol (18 mg, 0,047 mmoles) dando 2-[5-cloro-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il]-3-metilquinoxalina. EM (APCI): *m/z* 394/396 (M+H).

20 (f)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (h) a partir de 2-[5-cloro-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il]-3-metilquinoxalina (16 mg, 0,041 mmoles) dando 2-metil-3-[5-pirrolidin-1-il]-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il]quinoxalina (el compuesto del Ejemplo 2.001 enumerado en la tabla de los ejemplos como se describe en el presente documento más adelante). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,43-1,53 (2H, m), 1,67-1,71 (2H, m), 2,01-2,08 (5H, m), 2,36-2,41 (1H, m), 3,03 (2H, d, *J* = 7,0 Hz), 3,12 (3H, s), 3,28-3,40 (3H, m), 3,97 (2H, dd, *J* = 11,3, 3,2 Hz), 6,00 (1H, s), 6,86 (1H, s), 7,68-7,75 (2H, m), 8,01-8,06 (1H, m), 8,12-8,16 (1H, m).

35 Ejemplo 3.001

40 (a)

Una mezcla de 3-(3-metilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina (Ejemplo 1.001 (c)) (200 mg, 0,888 mmoles), 3-ciclopropil-3-oxopropanato de etilo (416 mg, 2,66 mmoles) y metóxido de sodio (28 % en metanol, 1,03 g, 5,34 mmoles) en 2-metoxietanol (2,0 ml) se sometió a refluo durante 10 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó a pH 3-4 con ácido acético. La mezcla se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió y se lavó con éter diisopropílico dando 5-ciclopropil-2-(3-metilquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol. EM (APCI): *m/z* 318 (M+H).

45 (b)

50 La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (f) a partir de 5-ciclopropil-2-(3-metilquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol (153 mg, 0,481 mmoles) dando 2-(7-cloro-5-ciclopropilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)-3-metilquinoxalina. EM (APCI): *m/z* 336/338 (M+H).

55 (c)

55 La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (g) a partir de 2-(7-cloro-5-ciclopropilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)-3-metilquinoxalina (140 mg, 0,418 mmoles) dando 5-ciclopropil-2-(3-metilquinoxalin-2-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (el compuesto del Ejemplo 3.001 enumerado en la tabla de los ejemplos como se describe en el presente documento más adelante). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,31-1,42 (4H, m), 1,80-2,02 (4H, m), 2,26-2,37 (1H, m), 3,08 (3H, s), 3,49 (2H, ddd, *J* = 11,8, 11,8, 1,8 Hz), 3,96 (2H, dd, *J* = 10,6, 3,3 Hz), 4,18-4,37 (1H, m), 6,50 (1H, s), 7,09 (1H, s), 7,83-7,94 (2H, m), 8,09 (1H, dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz), 8,17 (1H, dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz), 9,18-9,36 (1H, m).

Ejemplo 4.001

Se neutralizó 5-pirrolidin-1-il-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-[3-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (50 mg, 0,0962 mmoles) por bicarbonato sódico saturado, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se agitaron el material en bruto y *N*-bromosuccinimida (17 mg, 0,0962 mmoles) en cloroformo (1,0 ml) a 0 °C durante 50 min. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en bicarbonato sódico saturado, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1 a 1:1) dando 3-bromo-5-pirrolidin-1-il-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-[3-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (el compuesto del Ejemplo 4.001 enumerado en la tabla de los ejemplos como se describe en el presente documento más adelante). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,67-1,75 (2H, m), 1,86-1,89 (2H, m), 1,97 (4H, a), 3,44-3,48 (2H, m), 3,53 (4H, a), 3,87-3,89 (3H, m), 5,56 (1H, s), 7,13 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,14-8,20 (2H, m), 8,33-8,35 (1H, m), 8,39-8,41 (1H, m).

15 Ejemplo 4.002

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (a) Método A a partir de 3-bromo-5-pirrolidin-1-il-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-[3-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (30 mg, 0,0533 mmoles) dando 3-metil-5-pirrolidin-1-il-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-[3-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (el compuesto del Ejemplo 4.002 enumerado en la tabla de los ejemplos como se describe en el presente documento más adelante). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,62-1,72 (2H, m), 1,89-1,93 (2H, m), 1,94-1,97 (4H, m), 2,05 (3H, s), 3,45-3,53 (6H, m), 3,86-3,89 (3H, m), 5,49 (1H, s), 6,70 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,07-8,15 (2H, m), 8,28-8,30 (1H, m), 8,34-8,36 (1H, m).

25 Ejemplos 4.003 a 4.005

Los compuestos de los Ejemplos 4.003 a 4.005 enumerados en la tabla de los ejemplos como se describe en el presente documento más adelante se obtuvieron de manera similar a como se describe en el Ejemplo 4.001 anterior.

30 Ejemplo 5.001 y 5.002

(a)

35 A una disolución de 5-aminopirazol-3-carboxilato de etilo (5,00 g, 26,1 mmoles) e hidrogenomalonato de etilo (3,62 g, 27,4 mmoles) en piridina (130 ml) se añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (4,28 g, 33,9 mmoles) a 0 °C. Después de agitarse a la misma temperatura, la mezcla de reacción se vertió en agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo a cloroformo:metanol = 19:1) y se trituró con éter diisopropílico dando 5-[(3-etoxi-3-oxopropanoilo)amino]-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo. EM (APCI): *m/z* 270 (M+H).

(b)

45 A una suspensión de 5-[(3-etoxi-3-oxopropanoilo)amino]-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (2,60 g, 9,66 mmoles) en etanol (50 ml) y agua (50 ml) se añadió N,N-dimetilaminopiridina (3,54 g, 29,0 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 22 h, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo/etanol dando 5,7-dihidroxipirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carboxilato de etilo. EM (APCI): *m/z* 224 (M+H), 123 (M+H, DMAP).

50 (c)

55 Una suspensión de 5,7-dihidroxipirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carboxilato de etilo (9,59 g, 43,0 mmoles) y oxicloruro de fósforo (20,0 ml, 215 mmoles) se sometió a refluo durante 1 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en bicarbonato sódico saturado y cloroformo. La fase orgánica se separó y fase acuosa se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se combinó y se concentró a vacío dando 5,7-dicloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carboxilato de etilo. EM (APCI): *m/z* 260/262 (M+H).

(d)

60 A una disolución de 5,7-dicloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carboxilato de etilo (7,82 g, 30,1 mmoles) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se añadió 4-amino-tetrahidropirano (3,65 g, 36,1 mmoles) y trietilamina (9,12 g, 90,2 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 70 min a temperatura ambiente, y a continuación se vertió en agua. El precipitado resultante se recogió dando 5-cloro-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carboxilato de etilo. EM (APCI): *m/z* 325 (M+H).

65

(e)

5 A una disolución de 5-cloro-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo (5,88 g, 18,1 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (50 ml) se añadió trietilamina (5,50 g, 54,3 mmoles) y pirrolidina (1,59 ml, 19,0 mmoles) a 0 °C. La mezcla se calentó a 60 °C durante 20 h. Y entonces se añadió pirrolidina (1,59 ml, 19,0 mmoles) y se calentó a 60 °C durante 24 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua. El precipitado resultante se recogió dando 5-pirrolidin-1-il-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo. EM (APCI): *m/z* 360 (M+H).

10 (f)

10 A una disolución de 5-pirrolidin-1-il-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo (1,89 g, 5,26 mmoles) en etanol (25 ml) y tetrahidrofurano (25 ml) se añadió hidróxido sódico acuoso 1 N (10,5 ml, 10,5 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 23 h a la misma temperatura, ácido clorhídrico acuoso 6 N (1,75 ml, 3,50 mmoles), y a continuación la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se trituró con éter diisopropílico dando ácido 5-pirrolidin-1-il-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico. EM (APCI): *m/z* 330 (M-H).

20 (g)

20 A una suspensión de ácido 5-pirrolidin-1-il-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico (2,15 g, 5,26 mmoles) en diclorometano (60 ml) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,27 g, 13,0 mmoles), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2,49 g, 13,0 mmoles) y trietilamina (2,30 g, 22,7 mmoles) a 0 °C. Después de agitarse durante 17 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en bicarbonato sódico saturado. La mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo a cloroformo:metanol = 19:1) dando N-metoxi-N-metil-5-pirrolidin-1-il-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxamida. EM (APCI): *m/z* 375 (M+H).

30 (h)

30 A una suspensión de N-metoxi-N-metil-5-pirrolidin-1-il-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxamida (4,34 g, 11,6 mmoles), dicarbonato de di-*terc*-butilo (15,2 g, 69,6 mmoles) y N,N-dimetilaminopiridina (1,49 g, 12,1 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, y luego se calentó a 50 °C durante 10 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua. La mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:acetato de etilo = 13:7 a acetato de etilo a acetato de etilo:metanol 4:1) dando (2-[[metoxi(metil)amino]carbonil]-5-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de *terc*-butilo. EM (APCI): *m/z* 475 (M+H).

40 (i)

40 A una disolución de (2-[[metoxi(metil)amino]carbonil]-5-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (2,22 g, 4,68 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió disolución de bromuro de etilmagnesio (1 M en tetrahidrofurano, 14,0 ml, 14,0 mmoles) a 0 °C. Después de agitarse durante 20 min a la misma temperatura, la mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo a cloroformo:acetato de etilo = 3:2) dando (2-propionil-5-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de *terc*-butilo. EM (APCI): *m/z* 444 (M+H).

50 (j)

50 A una suspensión de (2-propionil-5-pirrolidin-1-ilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (500 mg, 1,13 mmoles) y nitrito de sodio (233 mg, 3,38 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió disolución conc. de ácido clorhídrico (36 %, 5,0 ml) a 0 °C. Después de agitarse durante 20 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en bicarbonato sódico saturado. La mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:acetato de etilo = 1:1 a 1:9) dando 1-[5-pirrolidin-1-il-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]propano-1,2-diona. EM (APCI): *m/z* 358 (M+H).

60 (k)

60 A una disolución de 1-[5-pirrolidin-1-il-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]propano-1,2-diona (87 mg, 0,243 mmoles) en metanol (3 ml) y agua (0,3 ml) se añadió 3,4-diaminopiridina (29 mg, 0,268 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 24 h a la misma temperatura, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 99:1 a

19:1) y HPLC (CHIRALPAK IC, 20 ϕ x 250 mm, hexano:etanol:dietilamina = 30:70:0,1, velocidad de flujo 5,0 ml/min) dando 2-(3-metilpirido[3,4-b]pirazin-3-il)-5-pirrolidin-1-il-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (el compuesto del Ejemplo 5.001 enumerado en la tabla de los ejemplos como se describe en el presente documento más adelante) como un compuesto más polar y 2-(2-metilpirido[3,4-b]pirazin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (el compuesto del Ejemplo 5.002 enumerado en la tabla de los ejemplos como se describe en el presente documento más adelante) como un compuesto menos polar. La configuración absoluta se determinó por análisis de rayos X de 2-(2-metilpirido[3,4-b]pirazin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

5 Compuesto más polar, EM (APCI): m/z 358 (M+H), RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ : 9,58 (1H, s), 8,79 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,87 (1H, d, J = 5,7 Hz), 6,70 (1H, s), 6,07 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,21 (1H, s), 4,08 (2H, dt, J = 11,9, 3,4 Hz), 3,68-3,75 (1H, m), 3,57-3,62 (6H, m), 3,10 (3H, s), 2,13-2,16 (2H, m), 2,03-2,07 (4H, m), 1,72-1,82 (2H, m). Compuesto menos polar, EM (APCI): m/z 358 (M+H), RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ : 9,48 (1H, s), 8,78 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,99 (1H, d, J = 5,7 Hz), 6,73 (1H, s), 6,07 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,21 (1H, s), 4,08 (2H, dt, J = 11,9, 3,6 Hz), 3,68-3,75 (1H, m), 3,57-3,62 (6H, m), 3,11 (3H, s), 2,13-2,16 (2H, m), 2,03-2,07 (4H, m), 1,72-1,82 (2H, m).

10 Ejemplo de referencia 1.01

15 (a)

20 La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (b) a partir de 3,5-dimetilquinoxalina 2-carboxilato de etilo (1,03 g, 4,47 mmoles) dando 3-(3,5-dimetilquinoxalin-2-il)-3-oxopropanonitrilo. EM (APCI): m/z 226 (M+H).

25 (b)

25 La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (c) a partir de 3-(3,5-dimetilquinoxalin-2-il)-3-oxopropanonitrilo (797 mg, 3,54 mmoles) dando 3-(3,5-dimetilquinoxalin-2-il)-1H-pirazol-5-amina. EM (APCI): m/z 240 (M+H).

30 (c)

30 La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (d) Método A a partir de 3-(3,5-dimetilquinoxalin-2-il)-1H-pirazol-5-amina (783 mg, 3,27 mmoles) dando 3-{[3-(3,5-dimetilquinoxalin-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino}-3-oxopropanoato de etilo. EM (APCI): m/z 354 (M+H).

35 (d)

35 La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (e) Método A a partir de 3-{[3-(3,5-dimetilquinoxalin-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino}-3-oxopropanoato de etilo (1,17 g, 3,31 mmoles) dando 2-(3,5-dimetilquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol. EM (ESI): m/z 306 (M-H).

40 (e)

40 La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (f) a partir de 2-(3,5-dimetilquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol (997 mg, 3,24 mmoles) dando 2-(5,7-dicloropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3,5-dimetilquinoxalina (el compuesto del Ejemplo de referencia 1.01 enumerado en la tabla de ejemplos de referencia como se describe en el presente documento más adelante).

Ejemplo de referencia 1.02

50 (a)

50 La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (b) a partir de 3,6-dimetilquinoxalin-2-carboxilato de etilo (555 mg, 2,41 mmoles) dando 3-(3,6-dimetilquinoxalin-2-il)-3-oxopropanonitrilo. EM (APCI): m/z 226 (M+H).

55 (b)

55 La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (c) a partir de 3-(3,6-dimetilquinoxalin-2-il)-3-oxopropanonitrilo (385 mg, 1,71 mmoles) dando 3-(3,6-dimetilquinoxalin-2-il)-1H-pirazol-5-amina. EM (APCI): m/z 240 (M+H).

60 (c)

60 La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (d) Método A a partir de 3-(3,6-dimetilquinoxalin-2-il)-1H-pirazol-5-amina (347 mg, 1,45 mmoles) dando 3-{[3-(3,6-dimetilquinoxalin-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino}-3-oxopropanoato de etilo. EM (APCI): m/z 354 (M+H).

(d)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (e) Método A a partir de 3-[[3-(3,6-dimetilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]amino]-3-oxopropanoato de etilo (452 mg, 1,28 mmoles) dando 2-(3,6-dimetilquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5,7-diol. EM (ESI): *m/z* 306 (M-H).

(e)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (f) a partir de 2-(3,6-dimetilquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5,7-diol (383 mg, 1,25 mmoles) dando 2-(5,7-dicloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)-3,6-dimetilquinoxalina (el compuesto del Ejemplo de referencia 1.02 enumerado en la tabla de ejemplos de referencia como se describe en el presente documento más adelante). EM (APCI): *m/z* 344/346 (M+H).

Ejemplo de referencia 1.03

15

(a)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (b) a partir de 3,7-dimetilquinoxalin-2-carboxilato de etilo (10,0 g, 43,4 mmoles) dando 3-(3,7-dimetilquinoxalin-2-il)-3-oxopropanonitrilo. EM (APCI): *m/z* 226 (M+H).

20

(b)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (c) a partir de 3-(3,7-dimetilquinoxalin-2-il)-3-oxopropanonitrilo (8,11 g, 36,0 mmoles) dando 3-(3,7-dimetilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amino. EM (APCI): *m/z* 240 (M+H).

(c)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (d) Método A a partir de 3-(3,7-dimetilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amino (300 mg, 1,25 mmoles) dando 3-[[3-(3,7-dimetilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]amino]-3-oxopropanoato de etilo. EM (APCI): *m/z* 354 (M+H).

(d)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (e) Método A a partir de 3-[[3-(3,7-dimetilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]amino]-3-oxopropanoato de etilo (700 mg, 1,98 mmoles) dando 2-(3,7-dimetilquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5,7-diol. EM (ESI): *m/z* 306 (M-H).

(e)

40

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (f) a partir de 2-(3,7-dimetilquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5,7-diol (1,39 g, 4,52 mmoles) dando 3-(5,7-dicloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)-2,6-dimetilquinoxalina (el compuesto del Ejemplo de referencia 1.03 enumerado en la tabla de ejemplos de referencia como se describe en el presente documento más adelante).

45

Ejemplo de referencia 1.04

(a)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (b) a partir de 3,8-dimetilquinoxalin-2-carboxilato de etilo (1,50 g, 6,51 mmoles) dando 3-(3,8-dimetilquinoxalin-2-il)-3-oxopropanonitrilo. EM (APCI): *m/z* 226 (M+H).

(b)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (c) a partir de 3-(3,8-dimetilquinoxalin-2-il)-3-oxopropanonitrilo (400 mg, 1,78 mmoles) dando 3-(3,8-dimetilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amino. EM (APCI): *m/z* 240 (M+H).

(c)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (d) Método A a partir de 3-(3,8-dimetilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amino (250 mg, 1,04 mmoles) dando 3-[[3-(3,8-dimetilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]amino]-3-oxopropanoato de etilo. EM (APCI): *m/z* 354 (M+H).

60

(d)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (e) Método A a partir de 3-{{3-(3,8-dimetilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il}amino}-3-oxopropanoato de etilo (158 mg, 0,447 mmoles) dando 2-(3,8-dimetilquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5,7-diol. EM (APCI): *m/z* 308 (M+H).

(e)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (f) a partir de 2-(3,8-dimetilquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5,7-diol (316 mg, 1,01 mmoles) dando 3-(5,7-dicloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)-2,5-dimetilquinoxalina (el compuesto del Ejemplo de referencia 1.04 enumerado en la tabla de ejemplos de referencia como se describe en el presente documento más adelante).

Ejemplo de referencia 1.05

15

(a)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (b) a partir de 3-metil-7-trifluorometilquinoxalin-2-carboxilato de etilo (15,0 g, 52,8 mmoles) dando 3-metil-7-(trifluorometil)quinoxalin-2-carboxilato de metilo. EM (APCI): *m/z* 280 (M+H).

(b)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (c) a partir de 3-metil-7-(trifluorometil)quinoxalin-2-carboxilato de metilo (2,11 g, 7,56 mmoles) dando 3-[3-metil-7-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]-1*H*-pirazol-5-amina. EM (APCI): *m/z* 294 (M+H).

(c)

30 La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (d) Método A a partir de 3-[3-metil-7-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]-1*H*-pirazol-5-amina (2,13 g, 7,25 mmoles) dando 3-{{3-[3-metil-7-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]-1*H*-pirazol-5-il}amino}-3-oxopropanoato de etilo. EM (APCI): *m/z* 408 (M+H).

(d)

35

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (e) Método A a partir de 3-{{3-[3-metil-7-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]-1*H*-pirazol-5-il}amino}-3-oxopropanoato de etilo (2,29 g, 5,63 mmoles) dando 2-[3-metil-7-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5,7-diol. EM (ESI): *m/z* 360 (M-H).

40 (e)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (f) a partir de 2-[3-metil-7-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5,7-diol (2,00 g, 5,54 mmoles) dando 3-(5,7-dicloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)-2-metil-6-(trifluorometil)quinoxalina (el compuesto del Ejemplo de referencia 1.05 enumerado en la tabla de ejemplos de referencia como se describe en el presente documento más adelante).

Ejemplo de referencia 1.06

50 (a)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (b) a partir de 5-fluoro-3,7-dimetilquinoxalin-2-carboxilato etilo (970 mg, 3,91 mmoles) dando 3-(5-fluoro-3,7-dimetilquinoxalin-2-il)-3-oxopropanonitrilo. EM (APCI): *m/z* 244 (M+H).

55 (b)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (c) a partir de 3-(5-fluoro-3,7-dimetilquinoxalin-2-il)-3-oxopropanonitrilo (250 mg, 1,03 mmoles) dando 3-(5-fluoro-3,7-dimetilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina. EM (APCI): *m/z* 258 (M+H).

60 (c)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (d) Método A a partir de 3-(5-fluoro-3,7-dimetilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina (262 mg, 1,02 mmoles) dando 3-{{3-(5-fluoro-3,7-dimetilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il}amino}-3-oxopropanoato de etilo. EM (APCI): *m/z* 372 (M+H).

(d)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (e) Método A a partir de 3-[3-(5-fluoro-3,7-dimetilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]amino}-3-oxopropanoato de etilo (224 mg, 0,605 mmoles) dando 2-(5-fluoro-3,7-dimetilquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5,7-diol. EM (ESI): *m/z* 324 (M-H).

(e)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (f) a partir de 2-(5-fluoro-3,7-dimetilquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5,7-diol (198 mg, 0,605 mmoles) dando 2-(5,7-dicloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)-5-fluoro-3,7-dimetilquinoxalina (el compuesto del Ejemplo de referencia 1.06 enumerado en la tabla de ejemplos de referencia como se describe en el presente documento más adelante).

Ejemplo de referencia 1.07

15

(a)

A una disolución de clorhidrato de D-alanamida (18,5 g, 149 mmoles) en metanol (230 ml) y agua (23 ml) se añadió 50 % de hidróxido sódico acuoso (13,5 g, 338 mmoles) a -10 °C, y a continuación se añadió 1,2-ciclohexanodiona (15,1 g, 135 mmoles) posteriormente a la misma temperatura. Después de agitarse durante la noche, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 2 N y bicarbonato sódico acuoso saturado. El precipitado resultante se recogió y se lavó con agua y éter diisopropílico dando 2-hidroxi-3-metil-4,5,6,7-tetrahidroquinoxalina. EM (APCI): *m/z* 165 (M+H).

25 (b)

Una mezcla de 2-hidroxi-3-metil-4,5,6,7-tetrahidroquinoxalina (1,61 g, 9,78 mmoles) y oxicloruro de fósforo (V) (7,50 g, 48,9 mmoles) se sometió a reflujo durante 6 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se vertió en bicarbonato sódico saturado a 0 °C, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano a hexano: acetato de etilo = 17:3) dando 2-cloro-3-metil-4,5,6,7-tetrahidroquinoxalina. EM (APCI): *m/z* 183/185 (M+H).

35 (c)

Una mezcla de 2-cloro-3-metil-4,5,6,7-tetrahidroquinoxalina (1,16 g, 6,36 mmoles), molibdeno hexacarbonilo (2,35 g, 9,35 mmoles), acetato de paladio (II) (142 mg, 0,636 mmoles), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (396 mg, 0,636 mmoles), carbonato de cesio (2,07 g, 6,36 mmoles) y etanol (0,482 ml, 8,26 mmoles) en tolueno (19 ml) y acetonitrilo (12 ml) se calentó a 80 °C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró con cloroformo. El filtrado se combinó y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 97:3 a 3:2) dando 3-metil-4,5,6,7-tetrahidroquinoxalina de etilo. EM (APCI): *m/z* 221 (M+H).

45 (d)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (b) a partir de 3-metil-4,5,6,7-tetrahidroquinoxalina de etilo (2,39 g, 10,9 mmoles) dando 3-(3-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2-il)-3-oxopropanonitrilo. EM (APCI): *m/z* 216 (M+H).

50 (e)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (c) a partir de 3-(3-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2-il)-3-oxopropanonitrilo (1,82 g, 8,46 mmoles) dando 3-(3-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina. EM (APCI): *m/z* 230 (M+H).

55 (f)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (d) Método A a partir de 3-(3-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina (2,08 g, 8,46 mmoles) y Ejemplo 1.001 (e) dando 2-(3-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5,7-diol. EM (ESI): *m/z* 296 (M-H).

(g)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (f) a partir de 2-(3-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5,7-diol (2,16 g, 6,93 mmoles) dando 2-(5,7-dicloropirazolo[1,5-

a]-pirimidin-2-il)-3-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalina (el compuesto del Ejemplo de referencia 1.07 enumerado en la tabla de ejemplos de referencia como se describe en el presente documento más adelante).

Ejemplo de referencia 1.08

- 5 (a)
- Una suspensión de 3,5,6-trimetilpirazin-2-il)metanol (véase Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 3315; 14,8 g, 97,2 mmoles) y óxido de manganeso (IV) (30,0 g) en diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite con diclorometano. El filtrado se combinó y se concentró a vacío dando 3,5,6-trimetilpirazin-2-carbaldehído. EM (APCI): *m/z* 151 (M+H).
- 10 (b)
- 15 A una disolución de 3,5,6-trimetilpirazin-2-carbaldehído (4,51 g, 30,0 mmoles), 2-metil-2-buteno (12,8 ml, 120 mmoles) y dihidrogenofosfato de sodio dihidratado (4,68 g, 30,0 mmoles) en *terc*-butanol (90 ml) y agua (30 ml) se añadió 80 % de clorito de sodio (10,2 g, 90,0 mmoles) en porciones a 0 °C. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 50 min, la mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico acuoso 2 N. La mezcla se extrajo con cloruro de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío dando 3,5,6-trimetilpirazin-2-carboxilato. EM (ESI): *m/z* 165 (M-H).
- 20 (c)
- 25 A una disolución de 3,5,6-trimetilpirazin-2-carboxilato (5,38 g, 30,0 mmoles) en metanol (90 ml) se añadió cloruro de tionilo (3,70 ml, 51,0 mmoles) se añadió a 0 °C. Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío dando 3,5,6-trimetilpirazin-2-carboxilato de metilo. EM (APCI): *m/z* 181 (M+H).
- 30 (d)
- La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (b) a partir de 3,5,6-trimetilpirazin-2-carboxilato de metilo (2,91 g, 16,1 mmoles) dando 3-oxo-3-(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)propanonitrilo. EM (APCI): *m/z* 190 (M+H).
- 35 (e)
- 40 La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (c) a partir de 3-oxo-3-(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)propanonitrilo (2,58 g, 13,6 mmoles) dando 3-(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina. EM (APCI): *m/z* 204 (M+H).
- 45 (f)
- 46 La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (d) Método B a partir de 3-(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina (1,00 g, 4,92 mmoles) dando 3-oxo-3-[3-(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]amino}propanoato de etilo. EM (APCI): *m/z* 318 (M+H).
- (g)
- 50 La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (e) Método A a partir de 3-oxo-3-[3-(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]amino}propanoato de etilo (1,25 g, 3,94 mmoles) dando 2-(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5,7-diol. EM (APCI): *m/z* 272 (M+H).
- (h)
- 55 La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (f) a partir de 2-(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5,7-diol (1,16 g, 4,28 mmoles) dando 2-(5,7-dicloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)-3-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalina (el compuesto del Ejemplo de referencia 1.08 enumerado en la tabla de ejemplos de referencia como se describe en el presente documento más adelante).
- 60 Ejemplo de referencia 1.09
- (a)
- 65 Una mezcla de 2-nitrobenzaldehído (10,0 g, 66,2 mmoles) y sulfato de hierro (II) heptahidratado (129 g, 464 mmoles) en etanol (150 ml) y agua (150 ml) se calentó a 100 °C durante 5 min, y a continuación se añadió gota a gota cuidadosamente 28 % de amoniaco acuoso (173 ml) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se filtró a

través de Celite con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío dando 2-aminobenzaldehído en bruto.

Una disolución de 2-aminobenzaldehído, ácido 2-oxobutírico (13,5 g, 132 mmoles) y etóxido de sodio (13,5 g, 198 mmoles) en etanol (331 ml) se sometió a reflujo durante 20 h. Después de enfriarse a 0 °C, se añadió 96 % de ácido sulfúrico (10,6 ml, 97,9 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 20 h. Después de enfriarse a 0 °C, la mezcla de reacción se basificó a pH 8-9 con bicarbonato sódico saturado, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1 a2:1) dando 3-metilquinolin-2-carboxilato de etilo. EM (APCI): *m/z* 218 (M+H).

10

(b)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (b) a partir de 3-metilquinolin-2-carboxilato de etilo (500 mg, 2,32 mmoles) dando 3-(3-metilquinolin-2-il)-3-oxopropanonitrilo. EM (APCI): *m/z* 211 (M+H).

15

(c)

20

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (c) a partir de 3-(3-metilquinolin-2-il)-3-oxopropanonitrilo (243 mg, 1,16 mmoles) dando 3-(3-metilquinolin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina. EM (APCI): *m/z* 225 (M+H).

(d)

25

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (d) Método A a partir de 3-(3-metilquinolin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina (250 mg, 1,11 mmoles) dando 3-{[3-(3-metilquinolin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]amino}-3-oxopropanoato de etilo. EM (APCI): *m/z* 339 (M+H).

(e)

30

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (e) Método A a partir de 3-{[3-(3-metilquinolin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]amino}-3-oxopropanoato de etilo (369 mg, 1,09 mmoles) dando 2-(3-metilquinolin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5,7-diol. EM (ESI): *m/z* 293 (M-H).

(f)

35

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (f) a partir de 2-(3-metilquinolin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5,7-diol (295 mg, 1,01 mmoles) dando 2-(5,7-dicloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)-3-metilquinolina (el compuesto del Ejemplo de referencia 1.09 enumerado en la tabla de ejemplos de referencia como se describe en el presente documento más adelante).

40

Ejemplo de referencia 1.10

(a)

45

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (b) a partir de 4-metilquinolin-2-carboxilato de metilo (véase Chem. Pharm. Bull. 1981, 29, 2485; 1,00 g, 4,97 mmoles) dando 3-(4-metilquinolin-2-il)-3-oxopropanonitrilo. EM (APCI): *m/z* 211 (M+H).

(b)

50

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (c) a partir de 3-(4-metilquinolin-2-il)-3-oxopropanonitrilo (674 mg, 3,35 mmoles) dando 3-(4-metilquinolin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina. EM (APCI): *m/z* 225 (M+H).

55

(c)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (d) Método A a partir de 3-(4-metilquinolin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina (985 mg, 3,35 mmoles) dando 3-{[3-(4-metilquinolin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]amino}-3-oxopropanoato de etilo. EM (APCI): *m/z* 339 (M+H).

60

(d)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (e) Método A a partir de 3-{[3-(4-metilquinolin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]amino}-3-oxopropanoato de etilo (1,32 g, 3,35 mmoles) dando 2-(4-metilquinolin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5,7-diol. EM (ESI): *m/z* 291 (M-H).

(e)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (f) a partir de 2-(4-metilquinolin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol (1,08 g, 3,32 mmoles) dando 2-(5,7-dicloropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-metilquinolina (el compuesto del Ejemplo de referencia 1.10 enumerado en la tabla de ejemplos de referencia como se describe en el presente documento más adelante).

Ejemplo de referencia 1.11

10 (a)

A una disolución de 3,6-dimetil-2-yodopirazina (véase J. Org. Chem. 1961, 26, 1907; 1,00 g, 4,27 mmoles), en éter dietílico (13 ml) se añadió *n*-butil-litio (2,6 M en hexano, 1,64 ml, 4,27 mmoles) gota a gota a -35 °C. Despues de agitarse a la misma temperatura durante 10 min, la mezcla de reacción se vertió en nieve carbónica. La mezcla se extrajo con hidróxido sódico acuoso 4 N, y a continuación se acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico conc. La mezcla se extrajo con cloroformo, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El bruto se trituró con éter dietílico dando 3,6-dimetilpirazin-2-carboxilato. EM (ESI): *m/z* 151 (M-H).

20 (b)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo de referencia 1.08 (c) a partir de 3,6-dimetilpirazin-2-carboxilato (161 mg, 1,06 mmoles) dando 3,5,6-trimetilpirazin-2-carboxilato de metilo. EM (APCI): *m/z* 181 (M+H).

25 (c)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (b) a partir de 3,6-dimetilpirazin-2-carboxilato de metilo (2,38 g, 14,3 mmoles) dando 3-(3,6-dimetilpirazin-2-il)-3-oxopropanonitrilo. EM (APCI): *m/z* 176 (M+H).

30 (d)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (c) a partir de 3-(3,6-dimetilpirazin-2-il)-3-oxopropanonitrilo (2,47 g, 14,1 mmoles) dando 3-(3,6-dimetilpirazin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina. EM (APCI): *m/z* 190 (M+H).

35 (e)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (d) Método A a partir de 3-(3,6-dimetilpirazin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina (1,81 g, 9,56 mmoles) dando 3-[(3-(3,6-dimetilpirazin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)amino]-3-oxopropanoato de etilo. EM (APCI): *m/z* 304 (M+H).

40 (f)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (e) Método A a partir de 3-[(3-(3,6-dimetilpirazin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)amino]-3-oxopropanoato de etilo (1,78 g, 5,87 mmoles) dando 2-(3,6-dimetilpirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol. EM (APCI): *m/z* 258 (M+H).

(g)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (f) a partir de 2-(3,6-dimetilpirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol (750 mg, 2,92 mmoles) dando 5,7-dicloro-2-(3,6-dimetilpirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (el compuesto del Ejemplo de referencia 1.11 enumerado en la tabla de ejemplos de referencia como se describe en el presente documento más adelante).

Ejemplo de referencia 1.12

55 (a)

La preparación se realizó de una manera similar a como se describe en Helv. Chim. Acta. 2001, 84, 2379, a partir de 3,4-dimetil-1,2-fenildiamina (12,0 g, 52,6 mmoles) dando 3,6,7-trimetilquinoxalin-2-carboxilato de etilo. EM (APCI): *m/z* 231 (M+H).

(b)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (b) a partir de 3,6,7-trimetilquinoxalin-2-carboxilato de etilo (7,90 g, 34,3 mmoles) dando 3-oxo-3-(3,6,7-trimetilquinoxalin-2-il)propanonitrilo. EM (APCI): *m/z* 240 (M+H).

(c)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (c) a partir de 3-oxo-3-(3,6,7-trimetilquinoxalin-2-il)propanonitrilo (5,18 g, 21,6 mmoles) dando 3-(3,6,7-trimetilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina. EM (APCI): *m/z* 254 (M+H).

5

(d)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (d) Método A a partir de 3-(3,6,7-trimetilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina (3,90 g, 15,4 mmoles) dando 3-oxo-3-[(3-(3,6,7-trimetilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)amino]propanoato de etilo. EM (APCI): *m/z* 368 (M+H).

10

(e)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (e) Método A a partir de 3-oxo-3-[(3-(3,6,7-trimetilquinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)amino]propanoato de etilo (1,06 g, 2,89 mmoles) dando 2-(3,6,7-trimetilquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5,7-diol. EM (ESI): *m/z* 320 (M-H).

15

(f)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (f) a partir de 2-(3,6,7-trimetilquinoxalin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5,7-diol (1,44 g, 2,89 mmoles) dando 2-(5,7-dicloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)-3,6,7-trimetilquinoxalina (el compuesto del Ejemplo de referencia 1.12 enumerado en la tabla de ejemplos de referencia como se describe en el presente documento más adelante).

20

Ejemplo de referencia 1.13

(a)

Se agitó N-(terc-butoxicarbonil)glicina (22,4 g, 128 mmoles), 2-amino-3-oxobutanoato de etilo (21,1 g, 116 mmoles), clorhidrato de etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (28,9 g, 151 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (23,1 g, 151 mmoles), trietilamina (16,2 ml, 116 mmoles) en cloroformo (350 ml) durante 13 h a temperatura ambiente, y a continuación se añadió trietilamina (20,0 ml, 143 mmoles). Después de agitarse durante 4 h a la misma temperatura, la mezcla de reacción se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1 a 1:1) dando 2-[(N-(terc-butoxicarbonil)glicil)amino]-3-oxobutanoato de etilo. EM (APCI): *m/z* 320 (M+NH₄), 303 (M+H).

30

(b)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.172 (b) a partir de 2-[(N-(terc-butoxicarbonil)glicil)amino]-3-oxobutanoato de etilo (22,1 g, 73,1 mmoles) dando 6-hidroxi-3-metilpirazin-2-carboxilato de etilo. EM (APCI): *m/z* 183 (M+H).

40

(c)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo de referencia 1.07 (b) a partir de 6-hidroxi-3-metilpirazin-2-carboxilato de etilo (6,73 g, 36,9 mmoles) dando 6-cloro-3-metilpirazin-2-carboxilato de etilo. EM (APCI): *m/z* 201/203 (M+H).

45

(d)

Una suspensión de 6-cloro-3-metilpirazin-2-carboxilato de etilo (1,94 g, 9,67 mmoles), ácido isobutilborónico (1,97 g, 19,3 mmoles), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (212 mg, 0,290 mmoles) y carbonato de potasio (2,67 g, 19,3 mmoles) en 1,4-dioxano (30 ml) se calentó a 100 °C durante 4,5 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite con acetato de etilo. El filtrado se combinó y se concentró a vacío. El residuo se diluyó acetato de etilo, y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre bicarbonato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano, y los materiales insolubles se separaron por filtración. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 a 3:1) dando 6-isobutil-3-metilpirazin-2-carboxilato de etilo. EM (APCI): *m/z* 223 (M+H).

(e)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.006 (a) Método A a partir de 6-isobutil-3-metilpirazin-2-carboxilato de etilo (1,76 g, 7,92 mmoles) dando 3-(6-isobutil-3-metilpirazin-2-il)-3-oxopropanonitrilo. EM (APCI): m/z 218 (M+H).

(f)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (c) a partir de 3-(6-isobutil-3-metilpirazin-2-il)-3-oxopropanonitrilo (1,61 g, 7,41 mmoles) dando 3-(6-isobutil-3-metilpirazin-2-il)-1H-pirazol-5-amina. EM (APCI): m/z 232 (M+H).

(g)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.006 (c) Método A a partir de 3-(6-isobutil-3-metilpirazin-2-il)-1H-pirazol-5-amina (1,25 g, 5,40 mmoles) dando 3-{[3-(6-isobutil-3-metilpirazin-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino}-3-oxopropanoato de etilo. EM (APCI): m/z 346 (M+H).

(h)

Una suspensión de 3-{[3-(6-isobutil-3-metilpirazin-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino}-3-oxopropanoato de etilo (1,13 g, 3,29 mmoles) y trietilamina (1,38 ml, 9,88 mmoles) en metanol (9 ml), tetrahidrofurano (9 ml) y agua (9 ml) se sometió a reflujo durante 2 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico acuoso 2 N y se concentró a vacío. El residuo se trituró con agua dando 2-(6-isobutil-3-metilpirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol. EM (APCI): m/z 300 (M+H).

(i)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (f) a partir de 2-(6-isobutil-3-metilpirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol (663 mg, 2,22 mmoles) dando 5,7-dicloro-2-(6-isobutil-3-metilpirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (el compuesto del Ejemplo de referencia 1.13 enumerado en la tabla de ejemplos de referencia como se describe en el presente documento más adelante).

Ejemplo de referencia 1.14

(a)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (d) Método B a partir de N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanina (5,62 g, 29,7 mmoles) y clorhidrato de éster etílico de L-treonina (4,58 g, 27,0 mmoles) dando N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanil-L-treoninato de metilo. EM (APCI): m/z 305 (M+H).

(b)

A una disolución de N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanil-L-treoninato de metilo (9,00 g, 29,6 mmoles) en diclorometano (90 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (15,1 g, 35,5 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 70 min, se añadió disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, entonces la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. La mezcla se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1 a 1:1) dando (2S)-2-{[N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanil]amino}-3-oxobutanoato de metilo. EM (APCI): m/z 303 (M+H).

(c)

Una disolución de (2S)-2-{[N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanil]amino}-3-oxobutanoato de metilo (3,05 g, 10,1 mmoles) y ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 1 h a la misma temperatura, la mezcla de reacción se concentró a vacío. Se calentó una disolución del residuo en piridina (50 ml) a 60 °C durante 4 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se trituró con hexano-acetato de etilo (1:1) dando 6-hidroxi-3,5-dimetilpirazin-2-carboxilato de metilo. EM (APCI): m/z 183 (M+H).

(d)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo de referencia 1.07 (b) a partir de 6-hidroxi-3,5-dimetilpirazin-2-carboxilato de metilo (4,55 g, 25,0 mmoles) dando 6-cloro-3,5-dimetilpirazin-2-carboxilato de metilo. EM (APCI): m/z 201/203 (M+H).

(e)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo de referencia 1.13 (d) a partir de 6-cloro-3,5-dimetilpirazin-2-carboxilato de metilo (960 mg, 4,78 mmoles) dando 6-isobutil-3,5-dimetilpirazin-2-carboxilato de metilo. EM (APCI): m/z 223 (M+H).

(f)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.006 (a) Método A a partir de 6-isobutil-3,5-dimetilpirazin-2-carboxilato de metilo (945 mg, 4,25 mmoles) dando 3-(6-isobutil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-3-oxopropanonitrilo. EM (APCI): m/z 232 (M+H).

(g)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (c) a partir de 3-(6-isobutil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-3-oxopropanonitrilo (972 mg, 4,20 mmoles) dando 3-(6-isobutil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-1H-pirazol-5-amina. EM (APCI): m/z 246 (M+H).

(h)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.006 (c) Método A a partir de 3-(6-isobutil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-1H-pirazol-5-amina (950 mg, 3,87 mmoles) dando 3-[3-(6-isobutil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino-3-oxopropanoato de etilo. EM (APCI): m/z 360 (M+H).

(i)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.006 (d) a partir de 3-[3-(6-isobutil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino-3-oxopropanoato de etilo (1,12 g, 3,12 mmoles) dando 2-(6-isobutil-3,5-dimetilpirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol. EM (APCI): m/z 314 (M+H).

(j)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (f) a partir de 2-(6-isobutil-3,5-dimetilpirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol (845 mg, 2,70 mmoles) dando 5,7-dicloro-2-(6-isobutil-3,5-dimetilpirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (el compuesto del Ejemplo de referencia 1.14 enumerado en la tabla de ejemplos de referencia como se describe en el presente documento más adelante).

Ejemplo de referencia 1.15

(a)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo de referencia 1.13 (d) a partir de 6-cloro-3-metilpirazin-2-carboxilato de etilo (Ejemplo de referencia 1.13 (c)) (1,50 g, 7,48 mmoles) y ácido n-propilborónico (1,32 g, 15,0 mmoles) dando 3-metil-6-propilpirazin-2-carboxilato de etilo. EM (APCI): m/z 209 (M+H).

(b)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.006 (a) Método A a partir de 3-metil-6-propilpirazin-2-carboxilato de etilo (1,09 g, 5,23 mmoles) dando 3-(3-metil-6-propilpirazin-2-il)-3-oxopropanonitrilo. EM (APCI): m/z 204 (M+H).

(c)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (c) a partir de 3-(3-metil-6-propilpirazin-2-il)-3-oxopropanonitrilo (1,07 g, 5,23 mmoles) dando 3-(3-metil-6-propilpirazin-2-il)-1H-pirazol-5-amina. EM (APCI): m/z 218 (M+H).

(d)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.006 (c) Método A a partir de 3-(3-metil-6-propilpirazin-2-il)-1H-pirazol-5-amina (1,15 g, 5,29 mmoles) dando 3-[3-(3-metil-6-propilpirazin-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino-3-oxopropanoato de etilo. EM (APCI): m/z 332 (M+H).

(e)

- 5 La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo de referencia 1.13 (h) a partir de 3-[(3-metil-6-propilpirazin-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino}-3-oxopropanoato de etilo (1,07 g, 3,23 mmoles) dando 2-(3-metil-6-propilpirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol. EM (APCI): m/z 286 (M+H).

(f)

- 10 La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (f) a partir de 2-(3-metil-6-propilpirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol (803 mg, 2,81 mmoles) dando 5,7-dicloro-2-(3-metil-6-propilpirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (el compuesto del Ejemplo de referencia 1.15 enumerado en la tabla de ejemplos de referencia como se describe en el presente documento más adelante).

Ejemplo de referencia 1.16

- 15 (a) La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo de referencia 1.13 (d) a partir de 6-cloro-3,5-dimetilpirazin-2-carboxilato de metilo (que se describe en el Ejemplo de referencia 1.14 (d)) (2,30 g, 10,7 mmoles) y 20 ácido ciclopripilborónico (1,84 g, 21,4 mmoles) dando 6-ciclopripil-3,5-dimetilpirazin-2-carboxilato de etilo. EM (APCI): m/z 221 (M+H).

(b)

- 25 La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.006 (a) Método A a partir de 6-ciclopripil-3,5-dimetilpirazin-2-carboxilato de etilo (2,30 g, 10,4 mmoles) dando 3-(6-ciclopripil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-3-oxopropanonitrilo. EM (APCI): m/z 216 (M+H).

(c)

- 30 30 Primero, la preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (c) a partir de 3-(6-ciclopripil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-3-oxopropanonitrilo (872 mg, 4,05 mmoles) dando compuesto en bruto (839 mg, 90 %). A continuación, la preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.006 (c) Método A a partir del compuesto en bruto (839 mg) dando 3-[(3-(6-ciclopripil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-1H-pirazol-5-il)amino}-3-oxopropanoato de etilo. 35 EM (APCI): m/z 344 (M+H).

(d)

- 40 La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo de referencia 1.13 (h) a partir de 3-[(3-(6-ciclopripil-3,5-dimetilpirazin-2-il)-1H-pirazol-5-il)amino}-3-oxopropanoato de etilo (990 mg, 2,88 mmoles) dando 2-(6-ciclopripil-3,5-dimetilpirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol. EM (APCI): m/z 298 (M+H).

(e)

- 45 La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (f) a partir de 2-(6-ciclopripil-3,5-dimetilpirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol (772 mg, 2,60 mmoles) dando 5,7-dicloro-2-(6-ciclopripil-3,5-dimetilpirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (el compuesto del Ejemplo de referencia 1.16 enumerado en la tabla de ejemplos de referencia como se describe en el presente documento más adelante).

50 Ejemplo de referencia 1.17

(a)

- 55 La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (d) Método B a partir de N-(terc-butoxicarbonil)-L-norvalina (13,0 g, 59,8 mmoles) y clorhidrato de éster etílico de L-treonina (9,23 g, 54,4 mmoles) dando N-(terc-butoxicarbonil)-L-norvalil-L-treoninato de metilo. EM (APCI): m/z 333 (M+H).

(b)

- 60 La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo de referencia 1.14 (b) a partir de N-(terc-butoxicarbonil)-L-norvalil-L-treoninato de metilo (15,8 g, 47,5 mmoles) dando (2S)-2- {[N-(terc-butoxicarbonil)-L-norvalil]amino}-3-oxobutanoato de metilo. EM (APCI): m/z 348 (M+H).

(c)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.172 (b) a partir de (2S)-2-[[N-(terc-butoxicarbonil)-L-norvalil]amino]-3-oxobutanoato de metilo (10,3 g, 31,2 mmoles) dando 6-hidroxi-3-metil-5-propilpirazin-2-carboxilato de metilo. EM (APCI): m/z 211 (M+H).

(d)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo de referencia 1.07 (b) a partir de 6-hidroxi-3-metil-5-propilpirazin-2-carboxilato de metilo (3,49 g, 16,6 mmoles) dando 6-cloro-3-metil-5-propilpirazin-2-carboxilato de metilo. EM (APCI): m/z 229/231 (M+H).

(e)

A una disolución de 6-cloro-3-metil-5-propilpirazin-2-carboxilato de metilo (3,00 g, 13,1 mmoles) y trietilamina (1,83 ml, 13,1 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió paladio sobre carbono (5 %, M, húmedo, 300 mg) a 0 °C bajo argón. La mezcla de reacción se agitó durante 8 h bajo atmósfera de hidrógeno, y a continuación se filtró a través de Celite con tetrahidrofurano. Al filtrado se añadió dióxido de manganeso (1,0 g) a temperatura ambiente. Despues de agitarse durante la noche, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite con tetrahidrofurano. El filtrado se concentró a vacío, y el residuo se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1 a 13:7) dando 3-metil-5-propilpirazin-2-carboxilato de metilo. EM (APCI): m/z 195 (M+H).

(f)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.006 (a) Método A a partir de 3-metil-5-propilpirazin-2-carboxilato de metilo (1,77 g, 9,11 mmoles) dando 3-(3-metil-5-propilpirazin-2-il)-3-oxopropanonitrilo. EM (APCI): m/z 204 (M+H).

30

(g)

Primero, la preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (c) a partir de 3-(3-metil-5-propilpirazin-2-il)-3-oxopropanonitrilo (2,00 mg, 9,84 mmoles) dando 3-(3-metil-5-propilpirazin-2-il)-1H-pirazol-5-amina. EM (APCI): m/z 218 (M+H).

(h)

Primero, la preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.006 (c) Método A a partir de 3-(3-metil-5-propilpirazin-2-il)-1H-pirazol-5-amina (1,37 g, 6,31 mmoles) dando compuesto en bruto (2,19 g). EM (APCI): m/z 344 (M+H). Segundo, la preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo de referencia 1.13 (h) a partir de 3-[[3-(3-metil-5-propilpirazin-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-3-oxopropanoato de etilo (2,19 g) dando el compuesto en bruto (1,04 g). EM (APCI): m/z 286 (M+H). Tercero, la preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (f) a partir de compuesto en bruto (1,04 g) dando 5,7-dicloro-2-(3-metil-5-propilpirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (el compuesto del Ejemplo de referencia 1.17 enumerado en la tabla de ejemplos de referencia como se describe en el presente documento más adelante).

Ejemplo de referencia 1.18

50 (a)

Una disolución de 3-aminopirazol (5,00 g, 60,2 mmoles) y oxalpropionato de etilo (24,3 g, 120 mmoles) en etanol (602 ml) se sometió a refluo durante 24 h. Despues de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se trituró con cloroformo y éter diisopropílico dando el compuesto en bruto (10,4 g, 78 %).

Una disolución del compuesto en bruto (7,38 g, 33,4 mmoles) y oxicloruro de fósforo (62,3 g, 668 mmoles) en tolueno (67 ml) se sometió a refluo durante 3 h. Despues de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en cloroformo y se vertió en 10 % de carbonato de potasio acuoso. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 a 7:3) dando compuesto en bruto (7,07 g, 88 %).

Una suspensión del compuesto en bruto (4,49 g, 18,7 mmoles), paladio sobre carbono (5 %, M, húmedo, 2,25 g) y trietilamina (2,61 ml, 18,7 mmoles) en tetrahidrofurano (190 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 40 min bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1 a 2:3) dando 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo. EM (APCI): m/z 206 (M+H).

(b)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.006 (a) Método A a partir de 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo (3,42 g, 16,7 mmoles) dando 3-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-3-oxopropionitrilo. EM (APCI): m/z 201 (M+H).

10 (c)

Primero, la preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (c) a partir de 3-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-3-oxopropionitrilo (2,45 g, 12,2 mmoles) dando 3-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-1H-pirazol-5-amina. EM (APCI): m/z 215 (M+H).

15 (d)

La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.006 (c) Método A a partir de 3-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-1H-pirazol-5-amina (2,30 g, 10,7 mmoles) dando 3-[[3-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-3-oxopropanoato de etilo. EM (APCI): m/z 329 (M+H).

(e)

25 La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.006 (d) a partir de 3-[[3-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-3-oxopropanoato de etilo (3,20 g, 9,75 mmoles) dando 6'-metil-2,5'-bipirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol. EM (APCI): m/z 283 (M+H).

(f)

30 La preparación se realizó de una manera similar al Ejemplo 1.001 (f) a partir de 6'-metil-2,5'-bipirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol (2,86 g, 9,75 mmoles) dando 5,7-dicloro-6'-metil-2,5'-bipirazolo[1,5-a]pirimidina (el compuesto del Ejemplo de referencia 1.18 enumerado en la tabla de ejemplos de referencia como se describe en el presente documento más adelante).

35 Las siguientes abreviaturas se utilizan en la memoria descriptiva:

"EM (APCI)" significa espectrometría de masas (espectrometría de masas de ionización química por presión atmosférica),

"EM (ESI)" significa espectrometría de masas (espectrometría de masas de ionización por electropulverización), "Me"

40 significa grupo metilo;

"Et" significa grupo etilo;

"Pr" significa grupo propilo;

"Bu" significa grupo butilo; y

"Boc" significa grupo *terc*-butoxicarbonilo.

45 La fórmula estructural y propiedades físicas, etc., de los compuestos de los ejemplos y los ejemplos de referencia se muestran en las siguientes tablas de los ejemplos y tablas de ejemplos de referencia.

Tabla de los ejemplos

50

Ejemplo	Estructura	Sal	EM (APCI)
1.001		HCl 2 HCl	430 (M+H)
1.002		HCl 3/2 HCl	444 (M+H)

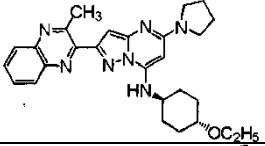
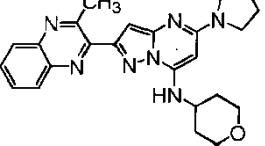
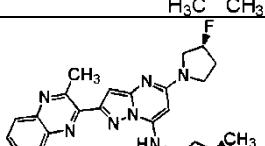
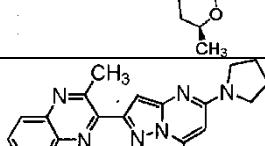
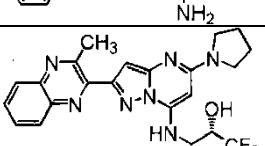
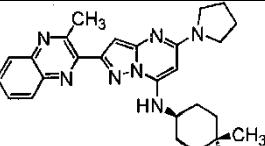
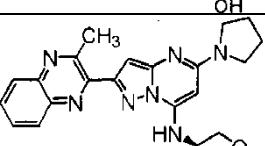
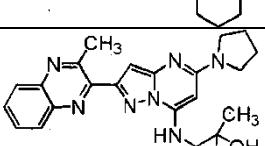
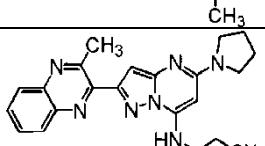
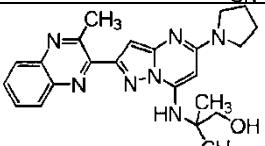
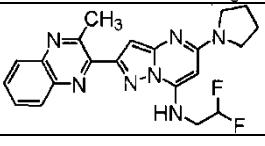
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Sal	EM (APCI)
1.003		HCl 2HCl	448 (M+H)
1.004		2 HCl	444 (M+H)
1.005		HCl	484 (M+H)
1.006		HCl	454 (M+H)
1.007		Forma libre	446 (M+H)
1.008		Forma libre	524 (M+H)
1.009		Forma libre	428 (M+H)
1.010		HCl 2 HCl	431 (M+H)
1.011		Forma libre	427 (M+H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Sal	EM (APCI)
1.012		Forma libre	429 (M+H)
1.013		HCl	494 (M+H)
1.014		Forma libre	402 (M+H)
1.015		HCl	416 (M+H)
1.016		HCl	386 (M+H)
1.017		HCl 3/2 HCl	458 (M+H)
1.018		HCl	404 (M+H)
1.019		2 HCl	400 (M+H)
1.020		2 HCl	404 (M+H)
1.021		HCl 2 HCl	444 (M+H)
1.022		HCl 3/2 HCl	458 (M+H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Sal	EM (APCI)
1.023		HCl 3/2 HCl	472 (M+H)
1.024		3/2 HCl	458 (M+H)
1.025		3/2 HCl	476 (M+H)
1.026		Forma libre	346 (M+H)
1.027		HCl	458 (M+H)
1.028		HCl 2HCl	458 (M+H)
1.029		3/2 HCl	430 (M+H)
1.030		HCl	418 (M+H)
1.031		HCl	399 (M+H)
1.032		HCl	418 (M+H)
1.033		HCl	410 (M+H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Sal	EM (APCI)
1.034		HCl	416 (M+H)
1.035		HCl	458 (M+H)
1.036		HCl	416 (M+H)
1.037		2 HCl	458 (M+H)
1.038		HCl 2 HCl	444 (M+H)
1.039		2 HCl	430 (M+H)
1.040		3/2 HCl	430 (M+H)
1.041		HCl	458 (M+H)
1.042		HCl	416 (M+H)
1.043		5/2 HCl	443 (M+H)
1.044		Forma libre	487 (M+H)

(continuación)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Sal	EM (APCI)
1.055		HCl	436 (M+H)
1.056		Forma libre	427 (M+H)
1.057		HCl	434 (M+H)
1.058		Forma libre	420 (M+H)
1.059		HCl	436 (M+H)
1.060		3/2 HCl	476 (M+H)
1.061		3/2 HCl	476 (M+H)
1.062		HCl	404 (M+H)
1.063		HCl	428 (M+H)
1.064		HCl	476 (M+H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Sal	EM (APCI)
1.065		HCl	476 (M+H)
1.066		2 HCl	476 (M+H)
1.067		HCl	448 (M+H)
1.068		HCl	422 (M+H)
1.069		HCl	462 (M+H)
1.070		HCl	434 (M+H)
1.071		3/2 HCl	476 (M+H)
1.072		HCl	436 (M+H)
1.073		HCl	476 (M+H)
1.074		HCl	434 (M+H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Sal	EM (APCI)
1.075		HCl 3/2 HCl	476 (M+H)
1.076		Forma libre	434 (M+H)
1.077		HCl 3/2 HCl	462 (M+H)
1.078		3/2 HCl	516 (M+H)
1.079		HCl	544 (M+H)
1.080		2 HCl	462 (M+H)
1.081		2 HCl	490 (M+H)
1.082		3/2 HCl	462 (M+H)
1.083		HCl	530 (M+H)
1.084		HCl	502 (M+H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Sal	EM (APCI)
1.085		HCl	530 (M+H)
1.086		HCl	468 (M+H)
1.087		HCl	494 (M+H)
1.088		9/10 HCl	440 (M+H)
1.089		HCl	494 (M+H)
1.090		HCl	466 (M+H)
1.091		HCl	490 (M+H)
1.092		HCl 4/5 HCl	490 (M+H)
1.093		2 HCl	472 (M+H)
1.094		3/2 HCl	444 (M+H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Sal	EM (APCI)
1.095		3/4 HCl	512 (M+H)
1.096		HCl	512 (M+H)
1.097		HCl	462 (M+H)
1.098		HCl	462 (M+H)
1.099		HCl	476 (M+H)
1.100		HCl	448 (M+H)
1.101		HCl	454 (M+H)
1.102		HCl	476 (M+H)
1.103		HCl	462 (M+H)
1.104		HCl	436 (M+H)
1.105		HCl	422 (M+H)

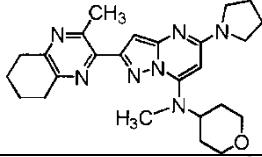
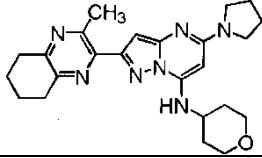
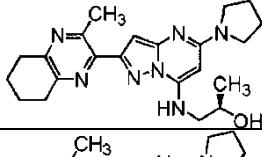
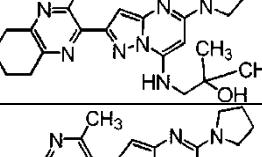
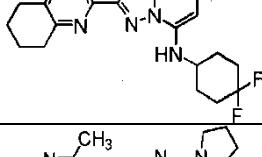
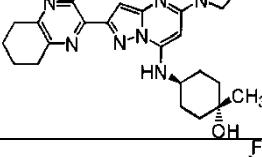
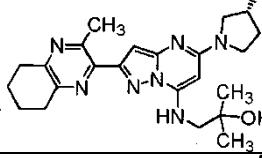
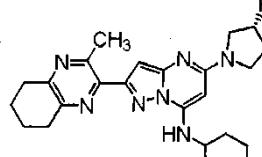
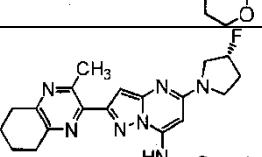
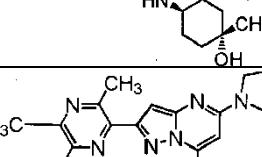
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Sal	EM (APCI)
1.106		HCl	450 (M+H)
1.107		HCl	450 (M+H)
1.108		HCl	476 (M+H)
1.109		2 HCl	444 (M+H)
1.110		Forma libre	462 (M+H)
1.111		2 HCl	444 (M+H)
1.112		2 HCl	478 (M+H)
1.113		HCl	458 (M+H)
1.114		5/2 HCl	485 (M+H)
1.115		HCl 2 HCl	472 (M+H)
1.116		3/2 HCl	444 (M+H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Sal	EM (APCI)
1.117		2 HCl	430 (M+H)
1.118		HCl	458 (M+H)
1.119		HCl	472 (M+H)
1.120		HCl 2 HCl	472 (M+H)
1.121		2 HCl	418 (M+H)
1.122		HCl	472 (M+H)
1.123		3 HCl	485 (M+H)
1.124		3 HCl	471 (M+H)
1.125		2 HCl	472 (M+H)
1.126		3 HCl	431 (M+H)
1.127		HCl 2HCl	444 (M+H)
1.128		HCl	462 (M+H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Sal	EM (APCI)
1.129		HCl	448 (M+H)
1.130		Forma libre	434 (M+H)
1.131		3/5 HCl	408 (M+H)
1.132		HCl	422 (M+H)
1.133		Forma libre	468 (M+H)
1.134		HCl	462 (M+H)
1.135		HCl	440 (M+H)
1.136		3/4 HCl	452 (M+H)
1.137		HCl	480 (M+H)
1.138		Forma libre	408 (M+H)

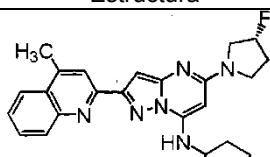
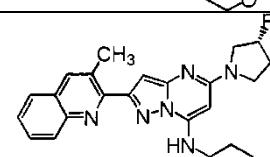
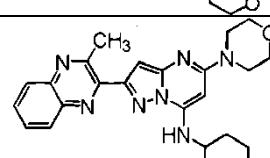
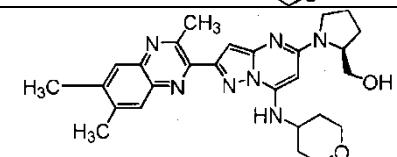
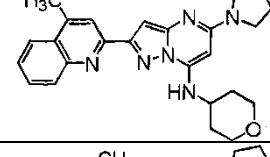
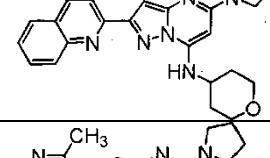
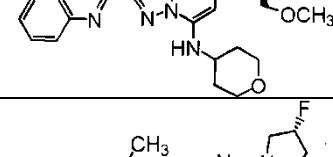
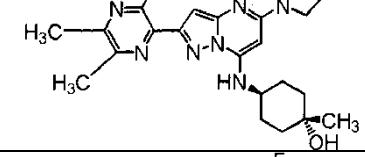
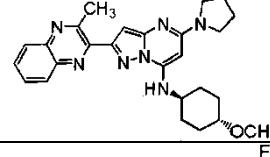
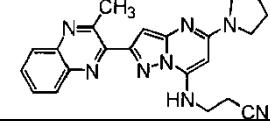
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Sal	EM (APCI)
1.139		Forma libre	436 (M+H)
1.140		6/5 HCl	410 (M+H)
1.141		HCl	436 (M+H)
1.142		Forma libre	396 (M+H)
1.143		HCl	422 (M+H)
1.144		Forma libre de HCl	422 (M+H)
1.145		HCl	460 (M+H)
1.146		3/2 HCl	446 (M+H)
1.147		3/2 HCl	460 (M+H)
1.148		HCl	446 (M+H)
1.149		3/2 HCl	460 (M+H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Sal	EM (APCI)
1.150		3/2 HCl	502 (M+H)
1.151		HCl	474 (M+H)
1.152		3/2 HCl	514 (M+H)
1.153		HCl	449 (M+H)
1.154		2 HCl	446 (M+H)
1.155		2 HCl	458 (M+H)
1.156		Forma libre	523 (M+H)
1.157		Forma libre	419 (M+H)
1.158		Forma libre	408 (M+H)
1.159		Forma libre	394 (M+H)
1.160		Forma libre	414 (M+H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Sal	EM (APCI)
1.161		2 HCl	447 (M+H)
1.162		2 HCl	447 (M+H)
1.163		2 HCl	446 (M+H)
1.164		2 HCl	488 (M+H)
1.165		2 HCl	429 (M+H)
1.166		2 HCl	429 (M+H)
1.167		2 HCl	474 (M+H)
1.168		Forma libre	454 (M+H)
1.169		3/2 HCl	476 (M+H)
1.170		HCl	417 (M+H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Sal	EM (APCI)
1.171		HCl	448 (M+H)
1.172		3/2 HCl	464 (M+H)
1.173		3/2 HCl	464 (M+H)
1.174		HCl	494 (M+H)
1.175		HCl	494 (M+H)
1.176		Forma libre	436 (M+H)
1.177		Forma libre	450 (M+H)
1.178		Forma libre	450 (M+H)
1.179		Forma libre	424 (M+H)
1.180		Forma libre	464 (M+H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Sal	EM (APCI)
1.181		HCl	436 (M+H)
1.182		HCl	410 (M+H)
1.183		HCl	450 (M+H)
1.184		HCl	407 (M+H)
1.185		Forma libre	450 (M+H)
1.186		Forma libre	436 (M+H)
1.187		Forma libre	438 (M+H)
1.188		Forma libre	456 (M+H)
1.189		HCl	422 (M+H)
1.190		HCl	434 (M+H)
1.191		HCl	452 (M+H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Sal	EM (APCI)
1.192		2 HCl	440 (M+H)
1.193		3/2 HCl	436 (M+H)
1.194		Forma libre	470 (M+H)
1.195		Forma libre	470 (M+H)
1.196		3/2 HCl	424 (M+H)
1.197		5/2 HCl	436 (M+H)
1.198		3/2 HCl	424 (M+H)
1.199		3/2*HCl	464 (M+H)
1.200		3/2*HCl	482 (M+H)
2.001		Forma libre	429 (M+H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Sal	EM (APCI)
3.001		Forma libre	401 (M+H)
4.001		Forma libre	562/564 (M+H)
4.002		Forma libre	498 (M+H)
4.003		Forma libre	532/534 (M+H)
4.004		Forma libre	526/528 (M+H)
4.005		Forma libre	522/524 (M+H)
5.001		Forma libre	431 (M+H)
5.002		Forma libre	431 (M+H)

Tabla de Ejemplos de referencia

Ejemplo de referencia	Estructura	Sal	EM (APCI)
1.01		Forma libre	344/346 (M+H)
1.02		Forma libre	344/346 (M+H)

(continuación)

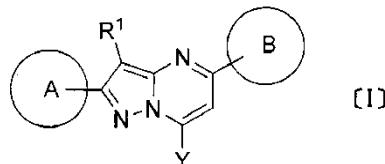
Ejemplo de referencia	Estructura	Sal	EM (APCI)
1.03		Forma libre	344/346 (M+H)
1.04		Forma libre	344/346 (M+H)
1.05		Forma libre	398/400 (M+H)
1.06		Forma libre	362/364 (M+H)
1.07		Forma libre	334/336 (M+H)
1.08		Forma libre	308/310 (M+H)
1.09		Forma libre	329/331 (M+H)
1.10		Forma libre	329/331 (M+H)
1.11		Forma libre	294/296 (M+H)
1.12		Forma libre	358/360 (M+H)
1.13		Forma libre	336/338 (M+H)

(continuación)

Ejemplo de referencia	Estructura	Sal	EM (APCI)
1.14		Forma libre	350/352 (M+H)
1.15		Forma libre	322/324 (M+H)
1.16		Forma libre	334/336 (M+H)
1.17		Forma libre	322/324 (M+H)
1.18		Forma libre	319/321 (M+H)

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto representado por la fórmula [I]:



5

en la que:

- R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-6 o ciano;
- 10 el anillo A es un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,
en la que
el resto heterocíclico en el “grupo heterocíclico opcionalmente sustituido” representado por el anillo A es heteroarilo
monocíclico o bicíclico que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno como heteroátomo o un grupo que tiene un anillo de
15 5 a 6 miembros alifático condensado con él,
y en la que
el “grupo heterocíclico opcionalmente sustituido” representado por el anillo A es un grupo heterocíclico
opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados del grupo que
consiste en alquilo C1-6; cicloalquilo C3-8; halógeno; halo-alquilo C1-5; hidroxi; alcoxi C1-6; halo-alcoxi C1-5; amino
20 opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de alquilo C1-6 y
halógeno; y amino cíclico opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y
seleccionados de alquilo C1-6 y halógeno;
el anillo B es un grupo monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido,
en la que
el resto de monociclo en el “grupo monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido” representado por el
25 anillo B es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico de 4 a 6 miembros o grupo de hidrocarburo
monocíclico de 3 a 6 miembros,
y en la que
el “grupo monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido” representado por el anillo B es un grupo
monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y
30 seleccionados del grupo que consiste en halógeno; oxo; hidroxi; alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con 1 a 2
sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de hidroxi y alcoxi C1-6; alcoxi C1-6; alquil C1-6-
sulfoniloxy; y amino opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados
de alquilo C1-6; e

Y se representa por la fórmula [III]:

- 35 $-Z-R^2$ [III]
- en la que
- Z es $-N(R^3)$, $-O-$ o alquieno C₁₋₂;
- 40 R³ es hidrógeno; alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y
seleccionados de hidroxi y alcoxi C1-6; o cicloalquilo C3-8; y
R² es
- 45 (1) alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados
del grupo que consiste en hidroxi, halógeno, ciano, alcoxi C1-6, cicloalquilo C3-8, cicloalquilo C3-8 sustituido
con hidroxi, halo-alquilo C1-5 y mono- o di-alquil C1-6 amino; o
(2) un grupo monocíclico de 3 a 6 miembros alifático opcionalmente sustituido;

- 50 en la que
- el resto de monociclo en el “grupo monocíclico de 3 a 6 miembros alifático opcionalmente sustituido” representado
por R² está seleccionado del grupo que consiste en grupo heterocíclico monocíclico alifático de 4 a 6 miembros que
contiene 1 a 2 heteroátomo(s) seleccionados de átomo de oxígeno, átomo de nitrógeno y átomo de azufre; y
cicloalquilo C₃₋₆,
- 55 y en la que
- el “grupo monocíclico de 3 a 6 miembros alifático opcionalmente sustituido” representado por R² es un grupo
monocíclico de 3 a 6 miembros alifático opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o
diferentes y seleccionados del grupo que consiste en halógeno; oxo; hidroxi; alcanoílo C2-7; alcoxi C1-6; y alquilo
C1-6 opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de hidroxi y
alcoxi C1-6;
- 60 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 2.- El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el resto heterocílico en el “grupo heterocílico opcionalmente sustituido” representado por el anillo A está seleccionado del grupo que consiste en piridilo, pirazinilo, quinolilo, quinoxalinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalinilo, 7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazinilo, pirido[3,4-b]pirazinilo y pirazolo[1,5-a]pirimidinilo;
- 5 el resto de monociclo en el “grupo monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido” representado por el anillo B está seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, azetidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y cicloalquilo C₃₋₆, o grupo monocíclico insaturado de los mismos; y, el resto de monociclo en el “grupo monocíclico de 3 a 6 miembros alifático opcionalmente sustituido” representado por R² está seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrotienilo, tietanilo, piperidilo y cicloalquilo C₃₋₆.
- 10
- 3.- El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el resto heterocílico en el “grupo heterocílico opcionalmente sustituido” representado por el anillo A está seleccionado del grupo que consiste en piridin-2-ilo, pirazin-2-ilo, quinolin-2-ilo, quinoxalin-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2-ilo, 7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-2-ilo, 7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazin-3-ilo, pirido[3,4-b]pirazin-2-ilo y pirido[3,4-b]pirazin-3-ilo;
- 15 el resto de monociclo en el “grupo monocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido” representado por el anillo B está seleccionado del grupo que consiste en 1-pirrolidinilo, 1-azetidinilo, 1-pirazolidinilo, ciclopentilo y ciclopentenilo; y,
- 20 el resto de monociclo en el “grupo monocíclico de 3 a 6 miembros alifático opcionalmente sustituido” representado por R² está seleccionado del grupo que consiste en 3- o 4-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 3-oxetanilo, 3- o 4-tetrahidrotiopiranilo, 3-tetrahidrotienilo, 3-tietanilo, 4-piperidilo y cicloalquilo C₃₋₆.
- 25
- 4.- El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo A es pirazinilo, quinolilo, quinoxalinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalinilo, 7,8-dihidro-6H-pirano[2,3-b]pirazinilo, pirido[3,4-b]pirazinilo y pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈; halógeno; halo-alquilo C₁₋₅; y amino cíclico opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de alquilo C₁₋₆ y halógeno;
- 30 el anillo B es 1-pirrolidinilo, 1-azetidinilo, 1-pirazolilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclopenten-1-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados del grupo que consiste en halógeno; hidroxi; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de hidroxi y alcoxi C₁₋₆;
- 35 R² es
- (1) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, halógeno, ciano, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con hidroxi, halo-alquilo C₁₋₅ y mono- o di-alquil C₁₋₆ amino; o
- 40 (2) 3- o 4-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 3-oxetanilo, 3-tetrahidrotienilo, 4-piperidilo o cicloalquilo C₃₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados del grupo que consiste en halógeno; oxo; hidroxi; alcanoilo C₂₋₇; alcoxi C₁₋₆; y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados de hidroxi y alcoxi C₁₋₆; y,
- 45 R³ es hidrógeno.
- 50
- 5.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo A es pirazin-2-ilo o quinoxalin-2-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y halógeno; y el anillo B es 1-pirrolidinilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados del grupo que consiste en halógeno; hidroxi; y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) que son iguales o diferentes y seleccionados del grupo que consiste en hidroxi y alcoxi C₁₋₆.
- 55
- 6.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es hidrógeno.
- 60
- 7.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es hidrógeno y Z es -N(R³)-.
- 8.- El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en
- 65 2-(3-metilquinoxalin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;
N-metil-2-(3-metilquinoxalin-2-il)-5-pirrolidin-1-il-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina;

- 5-[*(3R*)-3-fluoropirrolidin-1-*il*]-2-(3-metilquinoxalin-2-*il*)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-*il*)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina;
 1-*{*[2-(7-fluoro-3-metilquinoxalin-2-*il*)]-5-[*(3R*)-3-fluoropirrolidin-1-*il*]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-*il*]*amino*)-2-metilpropan-2-*ol*;
- 5 5-(2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-*il*)-2-(3-metilquinoxalin-2-*il*)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-*il*)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina;
 2-metil-3-[5-pirrolidin-1-*il*]-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-*il*oxi)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-*il*]quinoxalina;
- 10 5-ciclopent-1-en-1-*il*-2-(3-metilquinoxalin-2-*il*)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-*il*)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina;
trans-4-*{*2-(7-fluoro-3-metilquinoxalin-2-*il*)]-5-[*(3R*)-3-fluoropirrolidin-1-*il*]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-*il*]*amino*)-1-metilciclohexanol;
- 15 2-(5,7-dipirrolidin-1-*il*)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-*il*]-3-metilquinoxalina;
 (2*S*)-1,1,1-trifluoro-3-*{*[2-(3-metilquinoxalin-2-*il*)]-5-pirrolidin-1-*il*pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-*il*]*amino*}-propan-2-*ol*;
 3-*{*[2-(3-metilquinoxalin-2-*il*)]-5-pirrolidin-1-*il*pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-*il*]*amino*}-propanonitrilo;
N-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-2-[3-metil-7-(trifluorometil)quinoxalin-2-*il*]-5-pirrolidin-1-*il*pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina;
- 20 2-(3,7-dimetilquinoxalin-2-*il*)-*N,N*-bis(2-metoxietil)-5-pirrolidin-1-*il*pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina;
 5-[*(3R*)-3-fluoropirrolidin-1-*il*]-2-(3-metilquinoxalin-2-*il*)-*N*-oxetan-3-*il*pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina;
 1-*{*[5-*{*(*3R*)-3-fluoropirrolidin-1-*il*]*-*2-(3-metilquinoxalin-2-*il*)]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-*il*]*amino*}-2-metilpropan-2-*ol*;
N-ciclopropil-5-[*(3R*)-3-fluoropirrolidin-1-*il*]-2-(3-metilquinoxalin-2-*il*)]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina;
 2-(3-*etil*quinoxalin-2-*il*)-5-[*(3R*)-3-fluoropirrolidin-1-*il*]-*N*-(*trans*-4-metoxiciclohexil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina;
trans-4-*{*5-[*(3R*)-3-fluoropirrolidin-1-*il*]*-*2-[3-(trifluorometil)quinoxalin-2-*il*]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-*il*]*amino*)-1-metilciclohexanol;
 (1*S,2S*)-2-*{*[2-(7-fluoro-3-metilquinoxalin-2-*il*)]-5-pirrolidin-1-*il*pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-*il*]*amino*}-ciclohexanol;
 2-(3,5-dimetilquinoxalin-2-*il*)-5-pirrolidin-1-*il*-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-*il*)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina;
- 25 2-(3,6-dimetilquinoxalin-2-*il*)-5-pirrolidin-1-*il*-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-*il*)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina;
 2-(3,7-dimetilquinoxalin-2-*il*)-*N*-[*(3R*)-1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil]-5-pirrolidin-1-*il*pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina;
N-(1-acetilpiperidin-4-*il*)-2-(3,7-dimetilquinoxalin-2-*il*)-5-pirrolidin-1-*il*pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina;
 2-(3,7-dimetilquinoxalin-2-*il*)-*N*-(1-propilpiperidin-4-*il*)-5-pirrolidin-1-*il*pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina;
- 30 30 *N*'-[2-(3,7-dimetilquinoxalin-2-*il*)]-5-pirrolidin-1-*il*pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-*il*]-*N,N*-dimetiletan-1,2-diamina;
N-(4,4-difluorociclohexil)-2-(3-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2-*il*)-5-pirrolidin-1-*il*pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina;
N-metil-5-pirrolidin-1-*il*-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-*il*)-2-(3,5,6-trimetilpirazin-2-*il*)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina;
 ((2*S*)-1-*{*2-(3-metilquinoxalin-2-*il*)]-7-[*(3R*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-*il*amino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-*il*]*pirrolidin-2-*il**)-metanol;
- 35 35 {*(2S*)-1-*{*7-[ciclopropil(tetrahidro-2*H*-piran-4-*il*)amino]2-(3,7-dimetilquinoxalin-2-*il*)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-*il*]*pirrolidin-2-*il**}-metanol;
 1-[2-(3,7-dimetilquinoxalin-2-*il*)]-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-*il*amino)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-*il*]azetidin-3-*ol*;
 2-metil-3-[5-pirrolidin-1-*il*]-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-*il*metil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-*il*]quinoxalina;
- 40 40 trans-1-metil-4-*{*2-(3-metil-7,8-dihidro-6*H*-pirano[2,3-*b*]pirazin-2-*il*)]-5-pirrolidin-1-*il*pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-*il*]*amino*-ciclohexanol;
 cis-4-*{*2-(7-fluoro-3-metilquinoxalin-2-*il*)]-5-[*(3R*)-3-fluoropirrolidin-1-*il*]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-*il*]*amino*)-1-metilciclohexanol;
- 45 45 *N*-metil-2-(3-metil-6-propilpirazin-2-*il*)-5-pirrolidin-1-*il*-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-*il*)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina;
 2-metil-1-*{*[6'-metil-5-pirrolidin-1-*il*-2,5'-bipirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-*il*]*amino*}-propan-2-*ol*;
- 50 50 1-*{*[2-(6-isobutil-3,5-dimetilpirazin-2-*il*)]-5-pirrolidin-1-*il*pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-*il*]*amino*}-2-metilpropan-2-*ol*;
 1-*{*[2-(6-ciclopropil-3,5-dimetilpirazin-2-*il*)]-5-pirrolidin-1-*il*pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-*il*]*amino*}-2-metilpropan-2-*ol*;
 2-(6-ciclopropil-3,5-dimetilpirazin-2-*il*)-5-pirrolidin-1-*il*-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-*il*)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina;
 2-(3-metil-7,8-dihidro-6*H*-pirano[2,3-*b*]pirazin-2-*il*)-5-pirrolidin-1-*il*-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-*il*)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina;
- 55 55 2-metil-1-*{*2-(3-metil-7,8-dihidro-6*H*-pirano[2,3-*b*]pirazin-2-*il*)]-5-pirrolidin-1-*il*pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-*il*]*amino*-propan-2-*ol*;
 N-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-2-(3-metil-7,8-dihidro-6*H*-pirano[2,3-*b*]pirazin-2-*il*)-5-pirrolidin-1-*il*pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina;
 2-(2-metilpirido[3,4-*b*]pirazin-3-*il*)-5-pirrolidin-1-*il*-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-*il*)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina; y
 2-(3-metilpirido[3,4-*b*]pirazin-2-*il*)-5-pirrolidin-1-*il*-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-*il*)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina.

9.- Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en inhibir una actividad de fosfodiesterasa 10.

60 10.- El compuesto de la reivindicación 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección que se espera que mejore por la inhibición de la actividad de fosfodiesterasa 10, inhibiendo la actividad de fosfodiesterasa 10 en el paciente.

65 11.- El compuesto de la reivindicación 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de esquizofrenia, trastorno de ansiedad, toxicomanía, una enfermedad que comprende como síntoma una deficiencia en la cognición, trastorno del estado de ánimo o episodio del estado de ánimo.

12.- Una composición farmacéutica para su uso en inhibir la actividad de fosfodiesterasa 10, que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

5 13.- Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección que se espera que mejore por la inhibición de la actividad de fosfodiesterasa 10, inhibiendo la actividad de fosfodiesterasa 10 en el paciente, que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

10 14.- Una composición farmacéutica para tratar o prevenir esquizofrenia, trastorno de ansiedad, toxicomanía, una enfermedad que comprende como síntoma una deficiencia en la cognición, trastorno del estado de ánimo o episodio del estado de ánimo, que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.