(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 559 221**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2011** **E 11757271 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2015** **EP 2755972**

(54) Título: **4,5,6,7-Tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridinas sustituidas con indanilo, su uso como medicamento, y preparaciones farmacéuticas que las comprenden**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.02.2016

(73) Titular/es:

SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR

(72) Inventor/es:

BIALY, LAURENT;
PERNERSTORFER, JOSEF;
WIRTH, KLAUS;
STEINMEYER, KLAUS y
HESSLER, GERHARD

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

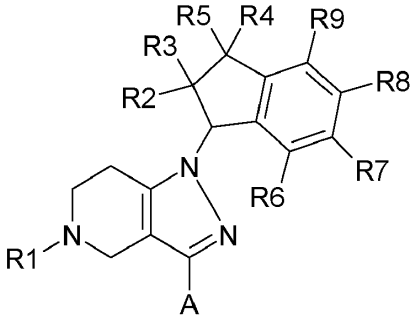
ES 2 559 221 T3

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

4,5,6,7-Tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridinas sustituidas con indanilo, su uso como medicamento, y preparaciones farmacéuticas que las comprenden

La invención se refiere a compuestos de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina de la fórmula I,



I

a su preparación y a su uso, en particular en fármacos.

Los compuestos de fórmula I actúan sobre el canal de potasio TASK-1 (KCNK3). Los compuestos son adecuados para uso en el tratamiento de varias patologías, y particularmente adecuados como ingredientes activos antiarrítmicos, en particular para el tratamiento y profilaxis de arritmias auriculares, por ejemplo fibrilación auricular (AF) o aleteo auricular. Los canales de potasio son proteínas de membrana generalizadas que, debido a sus influencias sobre los potenciales de la membrana celular, desempeñan un papel importante en muchos procesos fisiológicos. Dentro de las diversas clases de los canales de potasio, se realiza una distinción en base a su estructura molecular entre tres grandes grupos que se caracterizan por el número de los dominios transmembránicos (2, 4 o 6). El grupo de los canales de potasio con cuatro segmentos transmembránicos está delimitado de los otros dos por que sus representantes tienen cada uno dos dominios de poro, que es por lo que estos canales también se denominan como canales K_{2P} (Coetzee W.J. et al; Molecular diversity of K+ channels; Ann. New York Acad. Sci. 1999 (868), 233-285). En términos funcionales, los canales K_{2P} se caracterizan por que las corrientes de “fuga” o “de fondo” fluyen a su través, lo que desempeña un papel importante para el potencial de membrana en reposo y por tanto la excitabilidad de las células nerviosas o musculares.

Una familia que es de particular interés entre los canales K_{2P} es aquella de los canales TASK (tándem de dominios P en un canal de K^+ rectificador entrante débil, canales de K^+ sensibles a ácido relacionados con [TWIK]), que incluyen el subtipo TASK-1, TASK-3, y TASK-5 (D.A. Bayliss, P. Barrett, Trends in Pharmacological Sciences, 2008, 29(11), 566-575). Otros términos usados en la bibliografía para los genes subyacentes son KCNK3 o K2P3.1 (TASK-1), KCNK9 o K2P9.1 (TASK-3) y KCNK15 o K2P15.1 (TASK-5). La homología más grande dentro de esta familia la poseen los canales TASK-1 y TASK-3, con una identidad de aminoácidos de más de 50%. La dimerización de los canales K_{2P} forma canales de potasio funcionales con un total de cuatro unidades de poro. Las corrientes que fluyen a través de estos canales se denominan en la bibliografía como corriente IKso. Además de una homodimerización de, por ejemplo, dos proteínas TASK-1 o dos proteínas TASK-3, también es posible en este contexto la heterodimerización de TASK-1 y TASK-3 (Berg A.P., Talley E.M., Manger J.P., Bayliss D.A.; Motoneurons express Heteromeric TWIK-related acid-sensitive K+ (TASK) Channels containing TASK-1 (KCNK3) and TASK-3 (KCNK9) subunits; J. Neuroscience 2004 (24), 6693 - 6702).

Los canales TASK son importantes en particular por su dependencia muy fuerte del pH extracelular en el intervalo fisiológico (pK aprox. 6,5-7,5). Los canales son inhibidos a pH ácido, y son activados a pH alcalino. Dada esta dependencia del pH, la función fisiológica de un sensor que traduce pequeñas cargas en el pH extracelular a señales celulares correspondientes se adscribe a los canales TASK (Duprat F., Lesage F., Fink M., Reyes R., Heurteaux C., Lazdunski M.; TASK, a human background K+ channel to sense external pH variations near physiological pH; EMBO J. 1997 (16), 5464 - 5471; Patel A.J., Honore E.; Properties and modulation of mammalian 2P domain K+ channels; Trends Neurosci. 2001 (24), 339 - 346).

Los ratones genosuprimidos para TASK-1 muestran un fenotipo leve, y se han descrito y parecen tener generalmente buena salud y muestran un comportamiento de reproducción normal (Journal of Neuroscience (2005), 25(49), 11455-11467).

TASK-1 es expresada en el cerebro y también en los ganglios de la raíz posterior y en algunos tejidos periféricos, por ejemplo páncreas, placenta, útero, pulmón, corazón, riñón, intestino delgado y estómago. Además, TASK-1 se ha detectado en las células quimiosensibles del tronco encefálico y de los cuerpos carotídeos, y también en las neuronas motoras del nervio hipogloso (Medhurst A.D., Rennie G., Chapman C.G., Meadows H., Duckworth M.D., Kelsell R.E., Glober I.I., Pangalos M.N.; Distribution analysis of human two pore domain potassium channels in tissues of the central nervous system and periphery; Mol. Brain Res. 2001 (86), 101 - 114).

Las corrientes eléctricas que son causadas por canales de potasio TASK-1 se han detectado en neuronas motoras del nervio hipogloso, un nervio craneal motor que posee la función más importante para el mantenimiento y permeabilidad de las vías respiratorias superiores, y locus cerúleo. Se ha encontrado que los canales TASK-1 están implicados en la regulación respiratoria en neuronas respiratorias del tronco encefálico, en cuerpos carotídeos y en neuronas motoras del nervio hipogloso, y también en células neuroepiteliales del pulmón. En el caso de respiración inadecuada (hipoxia, respiración impedida) y en el caso de estrés físico, ya sea mediante una elevación en la concentración de CO_2 y la acidosis resultante o mediante metabolitos ácidos, se produce una reducción del pH y por tanto un bloqueo de los canales TASK-1 dependientes del pH. Esto despolariza las células, lo que conduce a la activación de las neuronas implicadas en la regulación respiratoria (Buckler K.J., Williams B.A., Honore E.; An oxygen-, acid- and anaesthetic-sensitive TASK-like background potassium channel in rat arterial chemoreceptor cells; J. Physiol. 2000 (525), 135 - 142; Bayliss D.A., Talley E.M., Sirois J.E., Lei Q.; TASK-1 is a highly modulated pH-sensitive “leak” K+ channel expressed in brainstem respiratory neurons; Respiration Physiology 2001 (129), 159 - 174).

Un incremento en la actividad de neuronas quimiosensibles junto con una activación de las neuronas motoras del nervio hipogloso a través del bloqueo del canal TASK-1 puede estimular la respiración y estabilizar simultáneamente las vías respiratorias superiores para protegerlas del colapso y la oclusión. Además, el ronquido se puede inhibir estabilizando las vías respiratorias superiores mediante un incremento en la actividad del músculo faríngeo. Por lo tanto, el bloqueo de los canales iónicos TASK-1 es útil en el tratamiento de trastornos respiratorios, por ejemplo de apnea del sueño (Brendel, J.; Goegelein, H.; Wirth, K.; Kamm, W., documento WO2007124849).

En células granulosas cultivadas del cerebelo, se ha mostrado que la inactivación genética de canales TASK ocasiona acción neuroprotectora (Lauritzen I., Zanzouri M., Honoré E., Duprat F., Ehrengruber M.U., Lazdunski M., Patel A.J.; K^+-dependent cerebellar granule neuron apoptosis - Role of Task leak K^+ channels; J. Biol. Chem. 2003 (278), 32068-32076). También se ha mostrado que los canales TASK-1 son responsables de la muerte celular programada (apoptosis) en células granulosas, y que la muerte celular se puede evitar bloqueando el TASK-3. De este modo, el desarrollo de inhibidores específicos de los canales TASK-1/3 puede ser útil para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos (Patel A.J., Lazdunski M., The 2P-domain K^+ channels: role in apoptosis and tumorigenesis, Pflugers Arch. 2004 (448), 261-273).

Se ha señalado que TASK-1 es relevante para establecer el potencial de membrana en reposo y compensar la excitabilidad neuronal que es expresada en células T y neuronas, y es un modulador clave de la inmunidad de células T y neurodegeneración en inflamación del sistema nervioso central autoinmune. Tras inducir encefalomielitis autoinmune experimental, un modelo experimental que imita la esclerosis múltiple, los ratones TASK1(-/-) mostraron una gravedad clínica significativamente reducida y una degeneración axonal marcadamente reducida en comparación con los controles de tipo salvaje. Las células T de ratones TASK1 (-/-) presentaron proliferación de células T y producción de citocinas alteradas, mientras que el repertorio inmune es de otro modo normal. Además de estos efectos sobre las respuestas de células T sistémicas, TASK1 muestra un efecto neuroprotector independiente que se demostró usando tanto un modelo de rebanadas de cerebro preparadas intensamente cocultivadas con células T activadas, así como experimentos de cultivo in vitro con nervios ópticos aislados. El bloqueo preventivo de TASK1 mejoró significativamente la encefalomielitis autoinmune experimental tras la inmunización y redujo significativamente la gravedad de la enfermedad, y fue capaz de reducir la pérdida progresiva de volumen parenquimatoso del cerebro según se evaluó mediante formación de imágenes por resonancia magnética. De este modo, los bloqueadores de TASK-1 son compuestos potentes útiles para la terapia de trastornos inflamatorios y degenerativos del sistema nervioso central (Bittner Stefan; Meuth Sven G; Gobel Kerstin; Melzer Nico; Herrmann Alexander M; Simon Ole J; Weishaupt Andreas; Budde Thomas; Bayliss Douglas A; Bendszus Martin; Wiendl Heinz, Brain: a journal of neurology (2009), 132(Pt 9), 2501-16).

TASK-1, un miembro de la familia de canales de potasio de dominio de dos poros (K2P), ha surgido recientemente como una diana para el tratamiento farmacológico de fibrilación auricular. Los canales de potasio del dominio de dos poros (K2P) median corrientes de potasio de fondo, estabilizando el potencial de membrana en reposo y acelerando la repolarización del potencial de acción. En el corazón, se ha mostrado que los canales TASK-1 desempeñan un papel en la repolarización cardíaca (Basic Res Cardiol. 2011 Jan;106(1):75-87, Putzke C, Wemhöner K, Sachse FB, Rinné S, Schlichthörl G, Li XT, Jaé L, Eckhardt I, Wischmeyer E, Wulf H, Preisig-Müller R, Daut J, Decher N (2007), Cardiovascular Research, 75: 59-68).

La fibrilación auricular (AF) y el aleteo auricular son un trastorno del ritmo cardíaco extremadamente común que provoca morbidez sustancial y contribuye a la mortalidad (Journal of Clinical Invest. 2011;121 (8):2955-2968). Los enfoques terapéuticos actualmente disponibles tienen limitaciones importantes, incluyendo eficacia limitada y efectos secundarios potencialmente serios tales como inducción de arritmia ventricular maligna o efectos inotrópicos negativos. La aparición de AF aumenta con la edad, y frecuentemente conduce a secuelas fatídicas tales como apoplejía. Los antiarrítmicos de clase I y III en uso actualmente reducen la tasa de recidiva de AF, pero se usan solamente hasta un grado limitado debido a sus efectos secundarios proarrítmicos potenciales y a su eficacia limitada. La incidencia cada vez mayor de AF acentúa la importancia de identificar tratamientos apropiados, particularmente fármacos, que sean seguros, eficaces, y estén asociados con resultados clínicos mejorados.

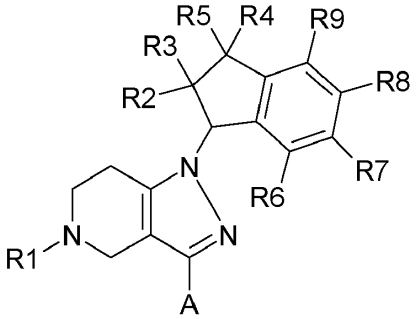
Se ha mostrado que en la fibrilación y aleteo auriculares, el mecanismo de reentrada desempeña un papel importante en la inducción y mantenimiento de la arritmia. Tales reentradas u ondas reentrantes aparecen cuando el tejido cardíaco tiene una baja velocidad de conducción y, al mismo tiempo, períodos refractarios cortos. El incremento del período refractario miocárdico prolongando el potencial de acción es un mecanismo conocido para terminar arritmias o para prevenir que se desarrollen (T. J. Colatsky et al., Drug Dev. Res. 19, 1990, 129 - 140; "Potassium channels as targets for antiarrhythmic drug action"). La duración del potencial de acción está determinada esencialmente por el grado de corrientes de K^+ repolarizantes que salen de las células a través de los diversos canales de K^+. TASK-1 constituye una de esas corrientes de potasio repolarizantes. Su inhibición prolonga el potencial de acción, y de ese modo la refractividad.

La mayoría de los antiarrítmicos de clase III conocidos (por ejemplo, dofetilida, E4031 y d-sotalol) bloquean predominante o exclusivamente el canal de potasio que se activa rápidamente IK_r, que se puede detectar tanto en células del ventrículo humano como en la aurícula. Se ha encontrado que estos compuestos tienen un mayor riesgo proarrítmico a frecuencias cardíacas que son bajas o normales, y en particular se han observado arritmias denominadas taquicardia ventricular en entorchado (D. M. Roden, Am. J. Cardiol. 72, 1993, 44B - 49B; "Current status of class III antiarrhythmic drug therapy"). Aparte de este riesgo proarrítmico, se ha encontrado que la eficacia terapéutica de los bloqueadores de I_{Kr} disminuye en las condiciones de taquicardia (remodelación auricular taquicárdica eléctrica).

Se ha demostrado que la expresión de TASK-1 en el corazón humano está restringida a las aurículas, con ninguna o muy poca expresión en los ventrículos. Una ventaja adicional es que la expresión de TASK-1 no está reducida sino que incluso ligeramente incrementada en pacientes con fibrilación auricular en comparación con pacientes con ritmo sinusal; por el contrario, se ha dado a conocer una expresión reducida de otros canales de K^+ auriculares en pacientes con fibrilación auricular en comparación con pacientes con ritmo sinusal: véase, por ejemplo, Basic. Res. Cardiol. 2003, 98, 137-148, JACC Vol. 37, No. 3, 2001). De este modo, TASK-1 todavía se expresa en la población de pacientes diana (Journal of Molecular Medicine 2004, 308-316; European Journal of Physiology 2005, 450, 201-208, documento WO 2005/016965; Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2005).

A pesar de la gran importancia fisiológica de los canales TASK, solamente se conocen hasta la fecha en la bibliografía muy pocos moduladores farmacológicos de estos canales. Se ha señalado que se puede lograr una activación del canal TASK-1 mediante concentraciones terapéuticas del anestésico inhalable halotano e isoflurano (Patel A.J., Honoré E., Lesage F., Fink M., Romey G., Lazdunski M.; Inhalational anesthetics activate two-pore-domain background K+ channels; Nature Neurosci. 1999 (2), 422-426). Además, en el estado de la técnica se describen algunos bloqueadores de Kv1.5 que también inhiben el canal TASK-1 (Brendel, J.; Goegelein, H.; Wirth, K.; Kamm, W., documento WO2007124849, Brendel, J.; Englert, H. C.; Wirth, K.; Wagner, M.; Ruxer, J.-M.; Pilorge, F., documento WO2006136304). Se ha señalado que A1899, un bloqueador de Kv1.5 previamente descrito (Peukert, S., Brendel, J., Pirard, B., Brueggemann, A., Below, P., Kleemann, H.-W., Hemmerle, H., Schmidt, W.; Identification, Synthesis, and Activity of Novel Blockers of the Voltage-Gated Potassium Channel Kv1.5.; Journal of Medicinal Chemistry (2003), 46(4), 486-498) es un bloqueador de TASK-1 (Streit, A. K.; Netter, M. F., Kempf, F., Walecki, M., Rinne, S., Bollepalli, M. K.; Preisig-Mueller, R.; Renigunta, V.; Daut, J.; Baukrowitz, T.; Sansom, M. S. P.; Stansfeld, P. J.; Decher, N.. A Specific Two-pore Domain Potassium Channel Blocker Defines the Structure of the TASK-1 Open Pore; Journal of Biological Chemistry (2011), 286(16), 13977-13984). También la araquidonamida anandamida (un ligando endógeno del receptor de cannabinoides) y su homólogo metanandamida se han descrito como bloqueadores de TASK-1 (Maingret F., Patel A.J., Lazdunski M., Honoré E.; The endocannabinoid anandamide is a direct and selective blocker of the background K+ channel TASK-1; EMBO J. 2001 (20), 47-54). Se ha afirmado que doxapram, que se usa para el tratamiento de trastornos respiratorios, es un bloqueador de TASK-1 (Cotten J.F., Keshavaprasad B., Laster M.J., Eger E.I., Yost C.S.; The Ventilatory Stimulant Doxapram Inhibits TASK Tandem Pore (K_{2P}) Potassium Channel Function but Does Not Affect Minimum Alveolar Anesthetic Concentration; Anesth. Analg. 2006 (102) 779-785).

De este modo, una meta de la presente invención es proporcionar inhibidores de TASK-1 eficientes adecuados para el tratamiento y prevención de afecciones relacionadas con TASK-1. La presente invención se refiere a bloqueadores de TASK-1 de la fórmula I



I

en la que

A = arilo (C_6-C_{10}) o un heteroarilo de cinco miembros o de seis miembros, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S,

en el que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-oxi-, alquil (C_1-C_6)-S-, NC-, alquil (C_1-C_6)-OC(O)-, alquil (C_1-C_6)-SO_2-, alquil (C_1-C_6)-oxi-alquilo (C_1-C_6)- o $R^{12}R^{13}$N-C(O)-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R1 = R^{10}-C(O)-, R^{11}-alquilo (C_1-C_6)-, cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_6)-SO_2- o $R^{12}R^{13}$N-C(O)-alquilo (C_1-C_6)-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R2 = H, OH, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-oxi-, alquil (C_1-C_6)-C(O)O-;

R3 = H, alquilo (C_1-C_6)-;

R4 = H, F, alquilo (C_1-C_6), en el que uno o más átomos de hidrógeno del resto de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R5 = H, F, alquilo (C_1-C_6), en el que uno o más átomos de hidrógeno del resto de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R6 a R9 se seleccionan cada uno independientemente de H, F, Cl, Br, NC-, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_6)-SO_2-, alquil (C_1-C_6)-OC(O)-, alquil (C_1-C_6)-oxi-, alquil (C_1-C_6)-S-, en el que uno o más hidrógenos de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R10 = H, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_6)-oxi-, alquil (C_1-C_6)-S-, HO-alquilo (C_1-C_6)-, alquil (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6)-, cicloalquil (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_6)- o $R^{12}R^{13}$N-, en el que uno o más hidrógenos de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor, y

R11 = H, cicloalquilo (C_3-C_6), OH, alquil (C_1-C_6)-oxi- o alquil (C_1-C_6)-S-, en el que uno o más hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R12 y R13 son cada uno independientemente H o alquilo (C_1-C_6); y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas, y/o una sal fisiológicamente tolerada de los compuestos de fórmula I.

Compuestos particularmente adecuados son compuestos de fórmula I, en la que

A= radicales fenilo, furanilo, furazanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2.5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2.5-triazolilo, o 1,3,4-triazolilo,

opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, alquil (C_1-C_4)-oxi-, alquil (C_1-C_4)-S-, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-OC(O)-, alquil (C_1-C_4)-SO_2-, NC-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R1 = R^{10}-C(O)-, R^{11}-alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), o alquil (C_1-C_2)-SO_2-;

R2 = H, OH, alquil (C_1-C_4)-oxi- o alquil (C_1-C_4)-C(O)O-;

R3 = H, alquilo (C_1-C_6)-,

R4 = H, F, alquilo (C_1-C_6), en el que uno o más átomos de hidrógeno del resto de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R5 = H, F, alquilo (C_1-C_6), en el que uno o más átomos de hidrógeno del resto de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R6 a R9 se seleccionan cada uno independientemente de H, F, Cl, Br, NC-, alquilo (C_1-C_4), ciclopropilo, alquil (C_1-C_2)-SO_2-, alquil (C_1-C_4)-OC(O)-, alquil (C_1-C_4)oxi-, alquil (C_1-C_4)-S-;

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R10 = alquilo (C_1-C_4), ciclopropilo, alquil (C_1-C_4)oxi-, alquil (C_1-C_4)-S-, HO-alquilo (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4)-, ciclopropil-alquilo (C_1-C_4)-, $R^{12}R^{13}$N-;

R11 = H, ciclopropilo, OH, alquil (C_1-C_4)oxi-, alquil (C_1-C_4)-S-,

en el que uno o más hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R12 y R13 son cada uno independientemente H o alquilo (C_1-C_4);

y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas, y/o una sal fisiológicamente tolerada de los compuestos de fórmula I.

Los compuestos preferidos son compuestos de fórmula I, en la que

A = radicales fenilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, o tiofenilo,

opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, metoxi, etoxi, metilo, etilo, NC-, CF_3O-, CF_3;

R1 = R^{10}-C(O)-, R^{11}-alquilo (C_1-C_4)- o CH_3-SO_2-;

R2 = OH, metoxi, etoxi, metil-C(O)O-, etil-C(O)O-;

R3 = H, metilo

R4, R5 = H

R6 a R9 se seleccionan cada uno independientemente de H, F, Cl, Br, NC-, metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, metil-S-, etil-S-, CF_3;

R10 = metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, alquil (C_1-C_2)-O-alquilo (C_1-C_2), ciclopropil-alquilo (C_1-C_2)-, $R^{12}R^{13}N$-;

R11 = H, ciclopropilo, metoxi, etoxi, CF_3; y

R12 y R13 son cada uno independientemente H, metilo o etilo;

y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas, y/o una sal fisiológicamente tolerada de los compuestos de fórmula I.

Se prefieren particularmente compuestos según la fórmula I, en la que

A = radicales fenilo, piridilo, isotiazolilo, tiazolilo, o tiofenilo, opcionalmente sustituidos con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, metoxi, metilo, NC-, CF_3O-, CF_3;

R1 = R^{10}-C(O)-, R^{11}-(C_nH_{2n})-, isopropilo, terc-butilo o CH_3-SO_2-, en el que n = 1, 2 o 3;

R2 = OH, metoxi;

R3 = H, metilo;

R4, R5, R6 = H;

R7, R8 se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br;

R9 = H, F, Cl, Br, NC-, metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, metil-S-, etil-S- o CF_3;

R10 = metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, metoxi, metoximetilo-; y

R11 = H, ciclopropilo, metoxi, CF_3;

y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas, y/o una sal fisiológicamente tolerada de los compuestos de fórmula I.

Otra realización describe compuestos de fórmula I en la que A es fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, en el que cada uno de los radicales arilo, por ejemplo fenilo, está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, alquil (C_1-C_4)oxi-, alquil (C_1-C_4)-S-, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-OC(O)-, alquil (C_1-C_4)-SO_2-, NC-, en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor. Los sustituyentes preferidos del grupo A son F, Cl, metoxi, etoxi, metilo, etilo, NC-, CF_3O-, CF_3.

Los radicales alquilo tienen entre 1 y 6, preferiblemente entre 1 y 4 átomos de carbono, y pueden ser de cadena lineal o ramificados. Los radicales alquilo también pueden ser de cadena lineal o ramificados si están sustituidos o están presentes en otros radicales, por ejemplo en un radical alquiloxi (radical alcoxi) o en un radical alquilo fluorado.

Los ejemplos de radicales alquilo son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. Uno o más, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9 átomos de hidrógeno en los radicales alquilo pueden ser sustituidos por átomos de flúor. Los radicales alquilo fluorados preferidos son CF_3, CF_2H y CFH_2. Los radicales alquilo sustituidos pueden estar sustituidos en cualesquiera posiciones. Los radicales alquiloxi preferidos son metoxi y etoxi. Estas explicaciones con respecto a radicales alquilo se aplican de forma correspondiente a radicales alquilo que en la definición de un grupo en los compuestos de la fórmula I están enlazados a dos grupos adyacentes, o ligados a dos grupos, y pueden ser considerados como radicales alquilo divalentes (radicales alcanodiílo, radicales alquileno), como en el caso de la parte alquílica de un grupo alquilo sustituido, por ejemplo el grupo alquil (C_1-C_6)-oxi-alquilo (C_1-C_6)- o el grupo R^{11}-alquilo -(C_1-C_6)-, en cuyos grupos e igualmente en otros grupos el guión terminal representa el enlace libre a través del cual está enlazado al grupo, y de este modo indica a través de qué subgrupo está enlazado a un grupo compuesto de subgrupos. De este modo, tales radicales pueden ser también de cadena lineal o ramificados; los enlaces a los grupos adyacentes pueden estar situados en cualesquiera posiciones, y pueden partir del mismo átomo de carbono o de átomos de carbono diferentes; y pueden estar no sustituido o sustituidos con sustituyentes flúor, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes. Ejemplos de tales radicales alquilo divalentes son metileno, 1,1-etileno, 1,2-etileno, 1,1-propileno, 1,2-propileno, 2,2-propileno, 1,3-propileno, 1,1-butileno, 1,4-butileno, etc.

Ejemplos de radicales cicloalquilo que tienen 3 a 6 átomos de C son ciclopropilo, ciclobutilo, 1-metilciclopropilo-, 2-metilciclopropilo-, ciclobutilo, 2-metilciclobutilo-, 3-metilciclobutilo-, ciclopentilo, 2-metilciclopentilo-, 3-metilciclopentilo-, ciclohexilo, etc.

Restos de heteroarilo preferidos son anillos de cinco o seis miembros, que comprenden 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S, en los que un anillo de heteroarilo comprende preferiblemente solamente un átomo de O o de S. Grupos heteroarilo preferidos son 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, en los que se prefieren particularmente 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo. El resto de heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes. Sustituyentes preferidos para los restos de heteroarilo son F, Cl, metoxi, etoxi, metilo, etilo, NC-, CF_3O-, CF_3.

Un resto de arilo preferido es fenilo, en el que uno o dos hidrógenos pueden estar reemplazados por sustituyentes, preferiblemente seleccionados del grupo F, Cl, metoxi, etoxi, metilo, etilo, NC-, CF_3O-, CF_3.

Si un radical está disustituido o trisustituido, los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes.

Si los compuestos de la fórmula I comprenden uno o más grupos básicos o uno o más heterociclos básicos, la invención también incluye las sales fisiológicamente aceptables correspondientes, incluyendo trifluoroacetatos, en particular las sales farmacéuticamente aceptables. De este modo, los compuestos de la fórmula I que tienen uno o más grupos básicos, es decir, protonales, o comprenden uno o más anillos heterocíclicos básicos, también se pueden usar en forma de sus sales de adición de ácidos fisiológicamente toleradas con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo como hidrocloruros, fosfatos, sulfatos, metanosulfonatos, acetatos, lactatos, maleatos, fumaratos, malatos, gluconatos, etc. Las sales se pueden obtener a partir de compuestos de la fórmula I mediante procedimientos convencionales, por ejemplo mediante combinación con un ácido en un disolvente o dispersante, o también mediante intercambio aniónico de otras sales. Los compuestos de la fórmula I también pueden estar desprotonados en un grupo ácido, y se pueden usar, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, preferiblemente sales de sodio o de potasio, o como sales de amonio, por ejemplo como sales con amoníaco o aminas orgánicas o aminoácidos.

En otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula general I como se describen antes están cubiertos por la presente solicitud, con la condición de que no estén englobados 1-[1-((1R,2R)-4,6-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-((1S,2S)-4,6-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 3-[5-acetil-1-((1R,2R)-4,6-difluoro-2-metoxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo y 1-[1-((1R,2R)-4,6-difluoro-2-metoxi-indan-1-il)-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona.

Se prefieren particularmente compuestos de fórmula I, en la que

A = fenilo sustituido con un resto seleccionado de Cl, NC-, o CF_3, preferiblemente en la posición meta-;

R1 = R10-C(O)-;

R2 = OH;

R3, R4, R5, R6 y R8 = H;

R7, R9 se seleccionan independientemente de F y Cl; y

R10 = metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo;

y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas, y/o una sal fisiológicamente tolerada de los compuestos de fórmula I.

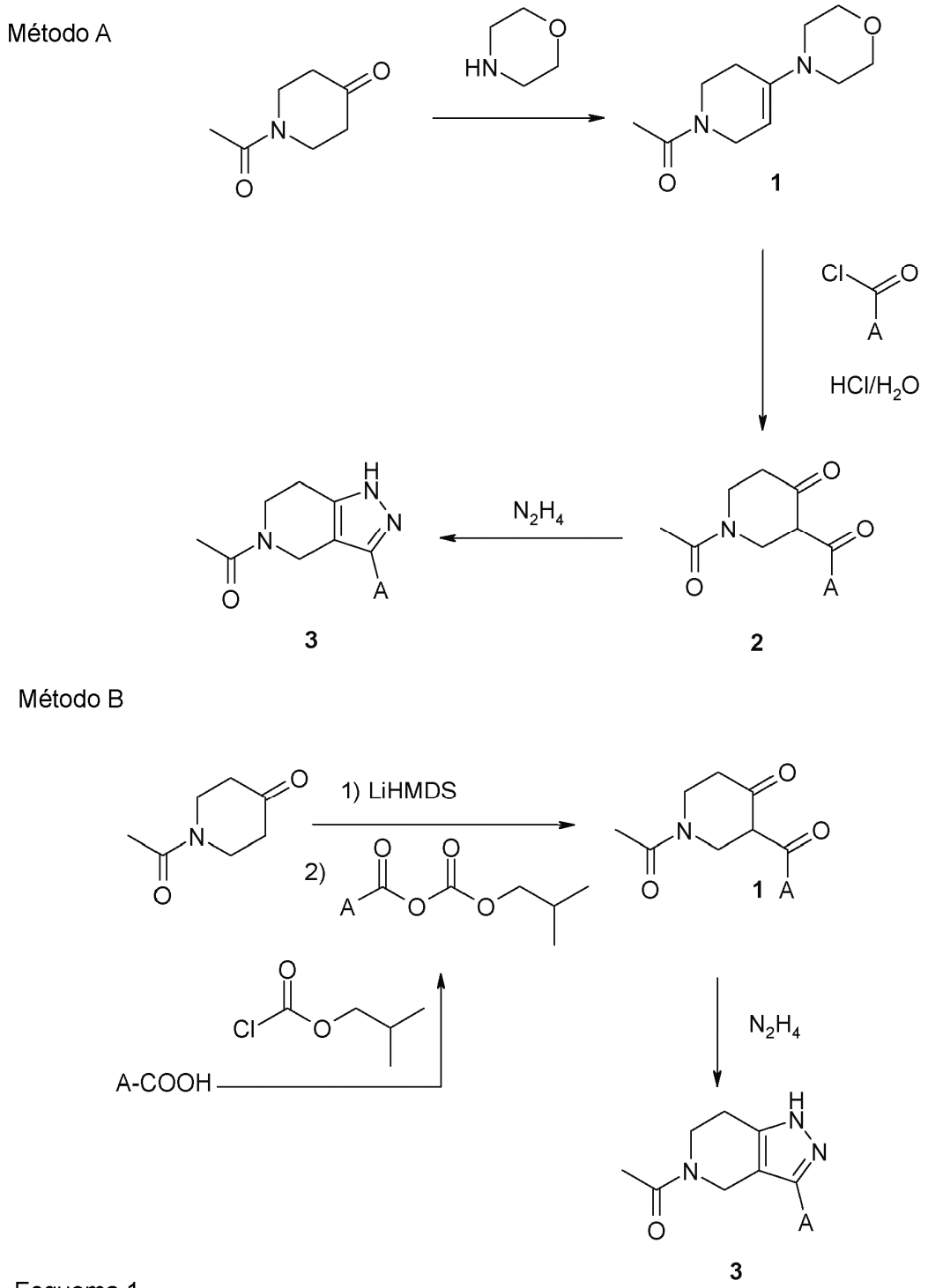
Los compuestos de la fórmula I pueden existir en formas estereoisoméricas. Los centros de asimetría que están presentes pueden tener, independientemente entre sí, la configuración S o la configuración R. La invención incluye todos los estereoisómeros posibles, por ejemplo enantiómeros o diastereómeros, y mezclas de dos o más formas estereoisoméricas, por ejemplo enantiómeros y/o diastereómeros, en cualesquiera relaciones. La invención incluye así, por ejemplo, enantiómeros en forma enantiopura, tanto antípodas levorrotatorias como dextrorrotatorias, y en la forma de mezclas de los dos enantiómeros en diversas relaciones, o en forma de racematos. Los estereoisómeros individuales se pueden preparar según se desee fraccionando una mezcla por métodos convencionales o, por ejemplo, mediante síntesis estereoselectiva.

En una realización preferida, el resto de 1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridina, en compuestos de fórmula I y en el resto R2, tienen preferiblemente la configuración trans en compuestos de fórmula I.

Para la preparación de los compuestos de fórmula I, se pueden usar los siguientes métodos.

En los diversos procedimientos químicos descritos, los restos R1, R2, R3, R6, R7, R8, R9 y A tienen los mismos significados como en los compuestos de la fórmula I, con la condición de que no se mencione ninguna definición específica del resto respectivo. En los siguientes esquemas de reacción, los restos R4 y R5 son átomos de hidrógeno. Sin embargo, estas reacciones se pueden llevar a cabo de forma análoga con compuestos, en los que R4 y R5 tienen el significado mencionado anteriormente distinto de hidrógeno.

La preparación de diversos intermedios de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina se puede realizar según el Esquema 1 (Método A) siguiendo una síntesis descrita previamente (documento EP 0086422 A2). La síntesis es aplicable a una gran variedad de diferentes grupos A. De este modo, partiendo de 1-acetil-4-piperidona comercialmente disponible se obtiene 1-(4-morfolin-4-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-etanona (enamina 1). Por lo tanto, se añade morfolina a una disolución de 1-acetil-4-piperidona en presencia de ácido p-toluenosulfónico monohidratado (PTSA catalítico). Tras la acilación con cloruros de acilo comercialmente disponibles, seguido de la hidrólisis acuosa ácida, se obtienen las dicetonas 2, y se pueden someter a un cierre de anillo con hidrato de hidrazina para dar los diversos intermedios de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 3 correspondientes.

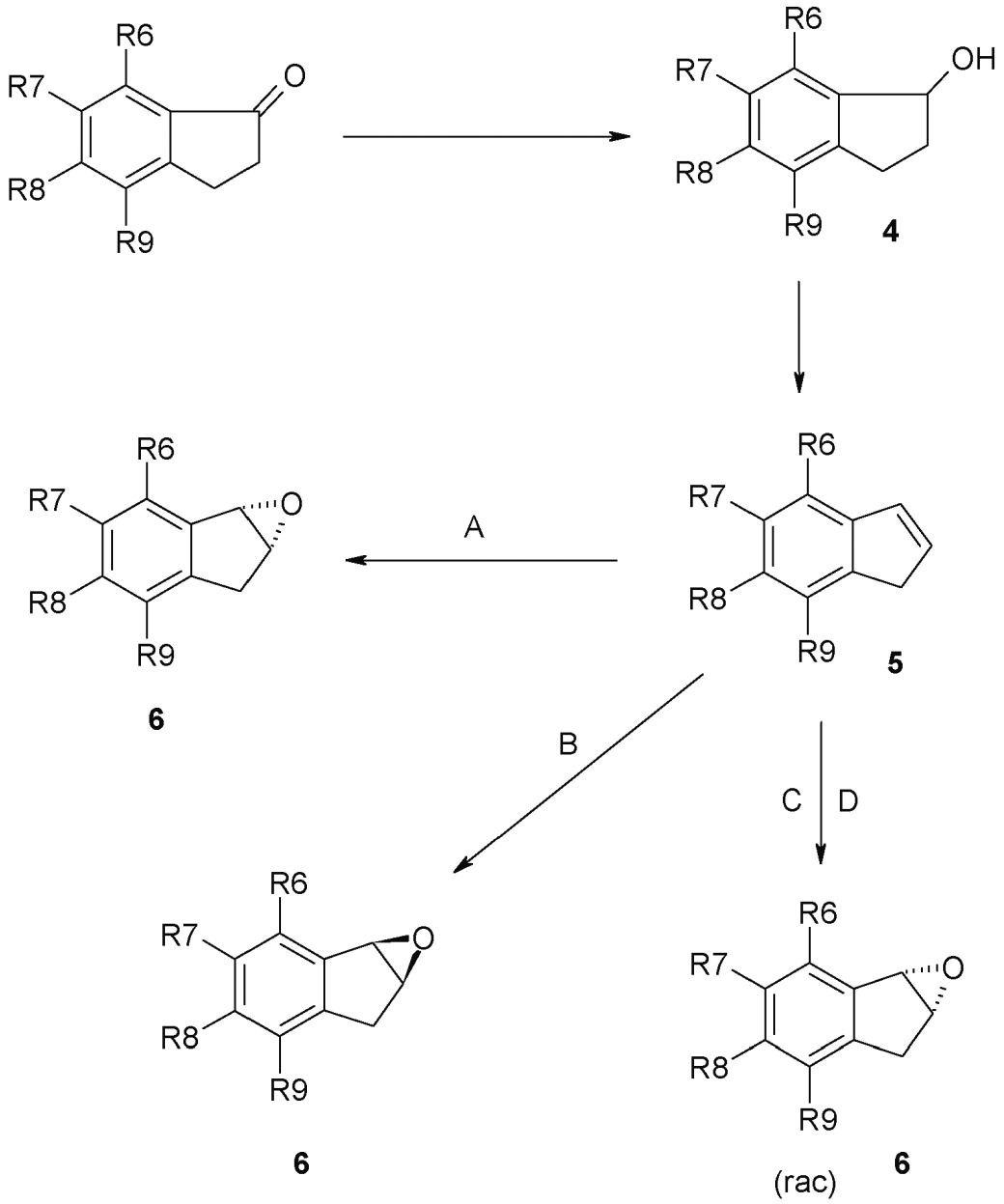


Esquema 1

Los cloruros de acilo se pueden preparar, como alternativa, mediante procedimientos estándar a partir de los ácidos correspondientes, por ejemplo mediante reacción con cloruro de tionilo en presencia de cantidades catalíticas de DMF (véase, por ejemplo, Dalisay, D. S.; Quach, T.; Nicholas, G. N.; Molinski, T. F., Angewandte Chemie, Edición Internacional, 2009, vol. 48, 4367-4371). Si A es un heteroarilo, entonces algunas veces es preferible una síntesis alternativa, y se puede usar como se muestra en el Esquema 1 (método B). De este modo, partiendo de ácidos comercialmente disponibles, los anhídridos mixtos se forman mediante reacción con cloroformiato de isobutilo. 1-Acetil-4-piperidona 1-(4-morfolin-4-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-etanona se puede desprotonar con bases fuertes como hexametildisilazida de litio y se puede hacer reaccionar con el anhídrido mixto descrito anteriormente. Se obtienen las dicetonas 2, y se pueden someter a cierre de anillo con hidrato de hidrazina para dar los diversos intermedios de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 3 correspondientes.

Los segundos intermedios necesarios en la síntesis de los bloqueadores de TASK-1 descritos se pueden obtener mediante epoxidación de diversos indenos 5 sustituidos, como se muestra en el Esquema 2, siguiendo una secuencia de reacción como se publica anteriormente (documento WO 2010/025856, particularmente en la página 114-117). Los indenos se pueden adquirir comercialmente o se pueden sintetizar en una secuencia corta partiendo de indan-1-onas. De este modo, la reducción con borohidruro de sodio produce los indan-1-oles correspondientes 4. Tras eliminar agua, por ejemplo calentando en tolueno en presencia de una cantidad catalítica de ácido para-toluenosulfónico monohidratado, se obtienen los indenos correspondientes 5. La epoxidación se puede realizar de una manera enantioselectiva según las etapas de reacción A o B en el Esquema 2 usando el catalizador de Jacobsen que está comercialmente disponible (Larrow, Jay F.; Roberts, Ed; Verhoeven, Thomas R.; Ryan, Ken M.; Senanayake, Chris H.; Reider, Paul J.; Jacobsen, Eric N., Organic Syntheses (1999), 76). Para la etapa A de reacción, se usa un catalizador de Jacobsen (S,S), para la reacción B un catalizador de Jacobsen (R,R), junto con N-óxido de 4-(3-fenilpropil)piridina. Como alternativa, los epóxidos racémicos se pueden obtener usando como reactivo ácido meta-cloroperbenzoico (etapa C de reacción).

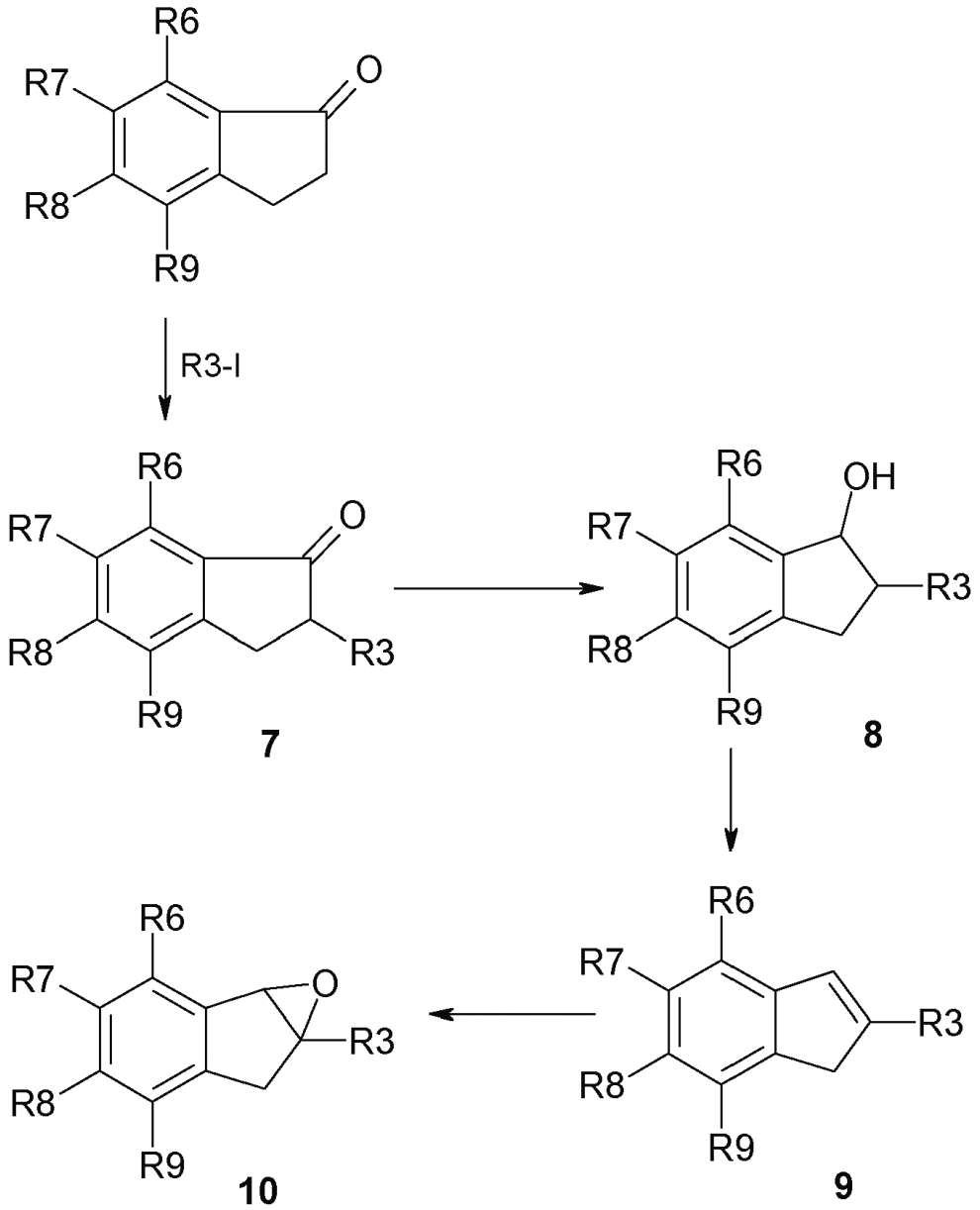
Otro enfoque es la oxidación en 2 etapas con N-bromosuccinimida, seguido de la eliminación de HBr con NaOH (etapa D de reacción).



Esquema 2

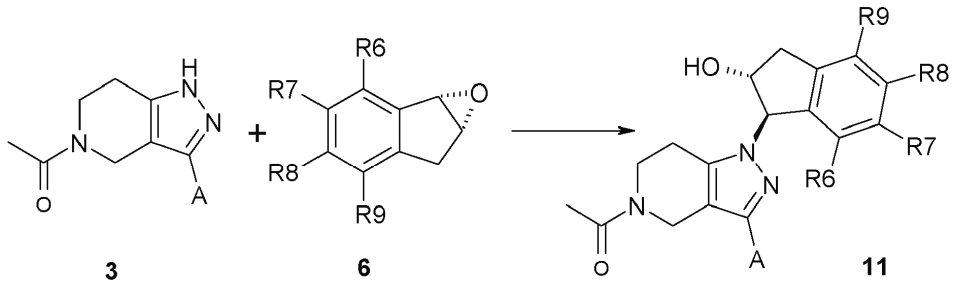
Otro conjunto de intermedios se puede obtener mediante alquilación de indan-1-onas como se muestra en el

Esquema 3 (según Mahapatra, Tridib; Jana, Nandan; Nanda, S, Tetrahedron: Asymmetry (2008), 19(10), 1224-1232). Por ejemplo, tras la desprotonación con una base fuerte como diisopropilamiduro de litio y la reacción con electrófilos como halogenuros de alquilo, por ejemplo de la fórmula R3I, están disponibles los derivados sustituidos 7. Tras la reducción hasta 2-alquil-indan-1-oles sustituidos 8 con borohidruro de sodio y la eliminación mediante calentamiento en tolueno, se obtienen 2-alquil-1H-indenos 9 en presencia de una cantidad catalítica de para-toluenosulfónico monohidratado, que se pueden someter a diversos procedimientos de epoxidación como se describe anteriormente, para dar epóxidos 10. Para la preparación de epóxidos racémicos, es adecuada particularmente la adición de ácido meta-cloroperbenzoico como reactivo.

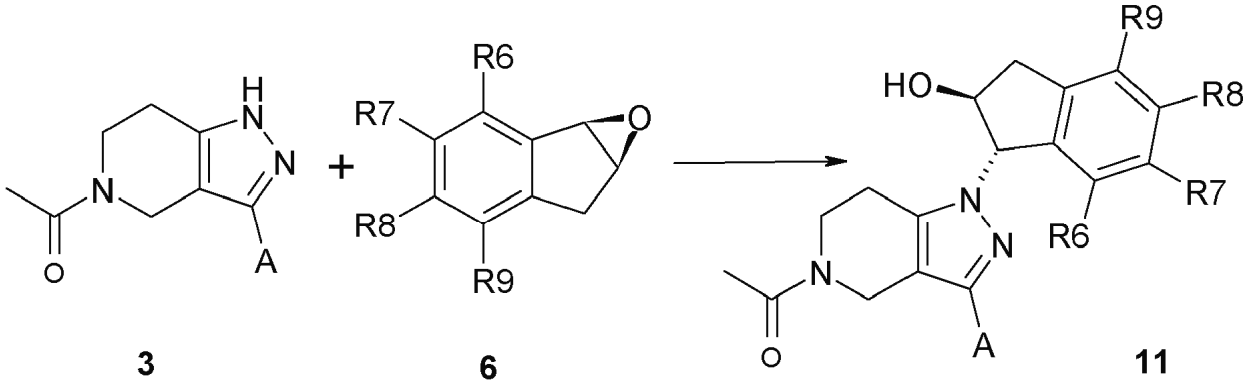


Esquema 3

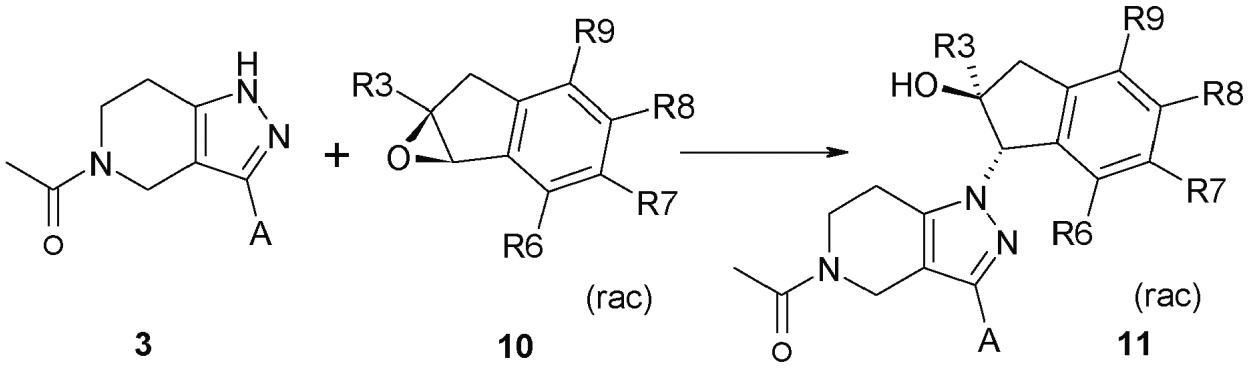
Se ha encontrado que los intermedios de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 3 se pueden hacer reaccionar con éxito con epóxidos descritos anteriormente, para dar 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridinas 2-hidroxi-indan-1-il-sustituidas 11, como se muestra en los Esquemas 4-6. De este modo, calentando una mezcla de los intermedios de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 3 y los epóxidos 6 en presencia de un exceso de una base, por ejemplo K_2CO_3 en un disolvente inerte como CH_3CN, se pueden obtener los compuestos 11. Como alternativa, es posible desprotonar compuestos 3 con bases fuertes como NaH y alquilarlas con los epóxidos 6.



Esquema 4

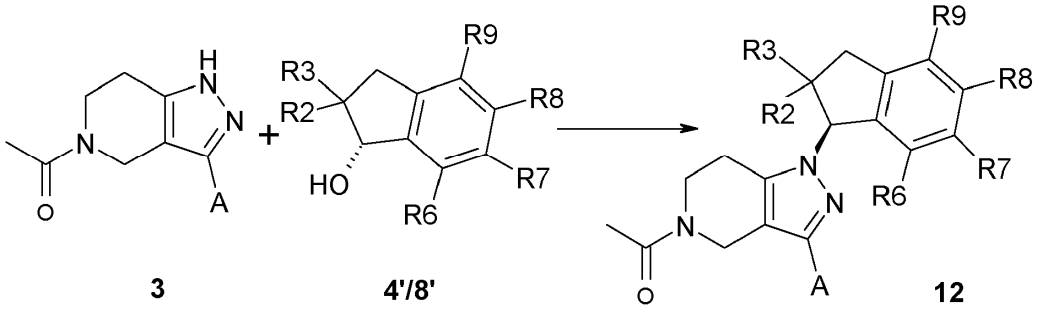


Esquema 5



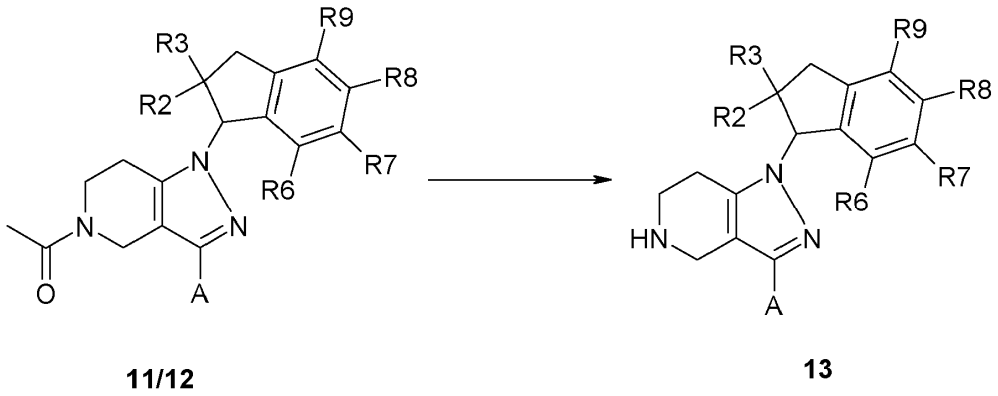
Esquema 6

Se ha encontrado además que los intermedios de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 3 se pueden hacer reaccionar con éxito en una reacción de “tipo Mitsunobu” (Bull. Chem. Soc. Japan 1967, 40, 2380-2382) con aminoindan-1-oles 4’/8’, como se muestra en el Esquema 7. De este modo, calentando una mezcla de los intermedios de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 3 y los aminoindan-1-oles 4’/8’ en presencia de una fosfina como tributilfosfina y compuestos 1,1’-(azodicarbonílicos) como 1,1’-(azodicarbonil)dipiperidina, se obtuvieron los potentes bloqueadores de TASK-1 correspondientes 12. La definición del resto R2 en los compuestos 4’ y 8’ utilizados en la reacción no comprende preferiblemente ningún grupo hidroxilo. Preferiblemente, R2 es H o un grupo alquilo (C_1-C_6), alquiloxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-C(O)O-. Los compuestos 4’ y 8’, en los que R2 es un grupo alquilo (C_1-C_6), alquiloxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-C(O)O-, se pueden preparar de forma análoga al Esquema 2 y 3.

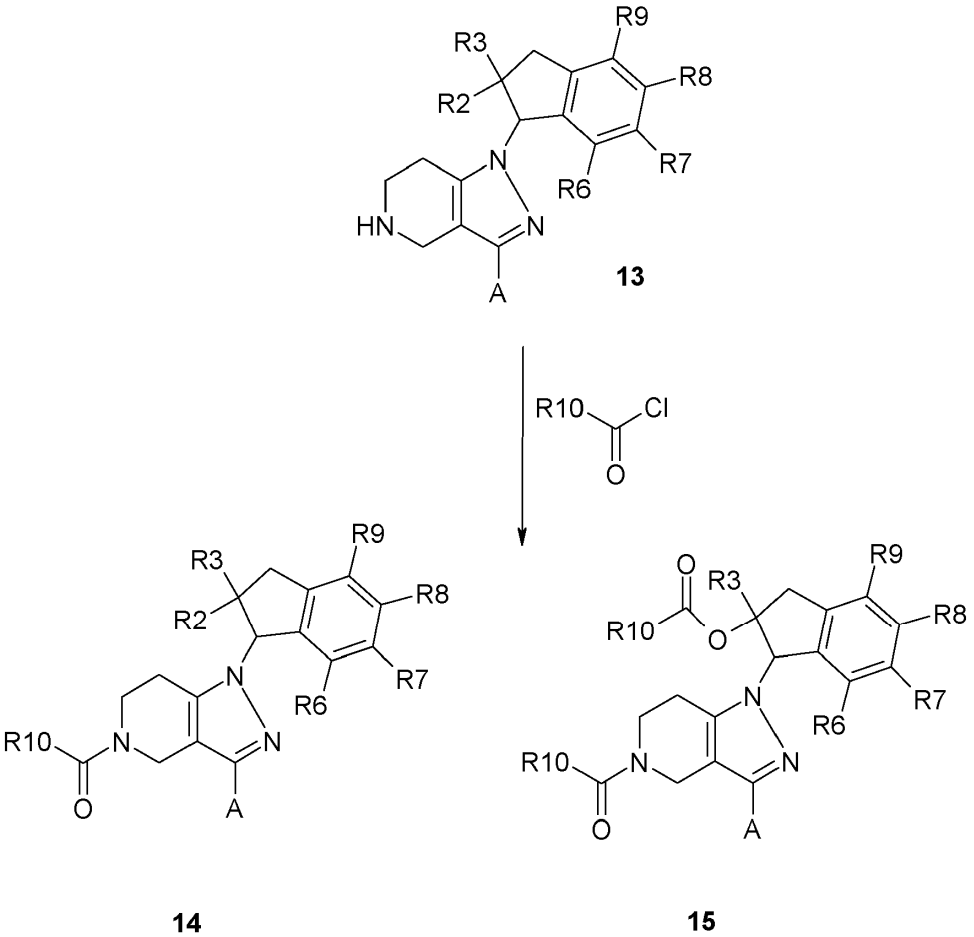


Esquema 7

El grupo R1 se puede variar sintéticamente como se muestra en el Esquema 8. El grupo N-acetilo se puede escindir calentando una disolución acuosa ácida de compuestos 11/12, por ejemplo en una mezcla de etanol y HCl acuoso 2N. Las aminas correspondientes 13 se pueden modificar de diversas maneras, por ejemplo mediante acilación como se muestra en el Esquema 9, en un disolvente inerte como CH_2Cl_2, y en presencia de una base como trietilamina. Se ha encontrado que los compuestos N-acilados 14 son bloqueadores de TASK-1 potentes. Cuando R2 = OH, algunas veces también se pueden aislar compuestos diacilados 15 como subproducto, que también se ha encontrado que son bloqueadores de TASK-1. En los casos en los que A contiene un grupo CN (grupo ciano, NC-), este grupo se puede convertir parcialmente en un grupo carboxamida. Estos subproductos se pueden separar fácilmente.

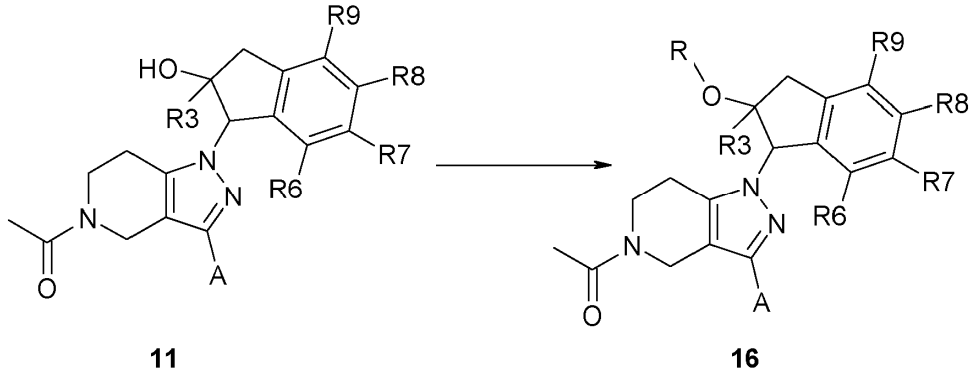


Esquema 8



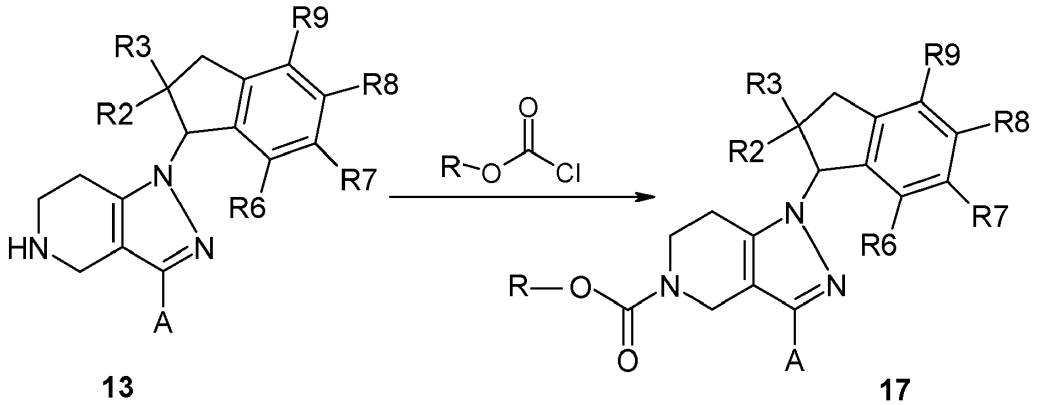
Esquema 9

El grupo hidroxilo en compuestos 11, en los que R3 es preferiblemente un hidrógeno, se pueden alquilar según el Esquema 10. Por ejemplo, tras la desprotonación con una base fuerte como hexametildisilazida sódica o NaH y la alquilación subsiguiente con halogenuros de alquilo (R-Hal, en el que R es alquilo (C_1-C_6)). Se obtienen los alcoxicompuestos 16, y se ha encontrado que son bloqueadores de TASK-1 activos.



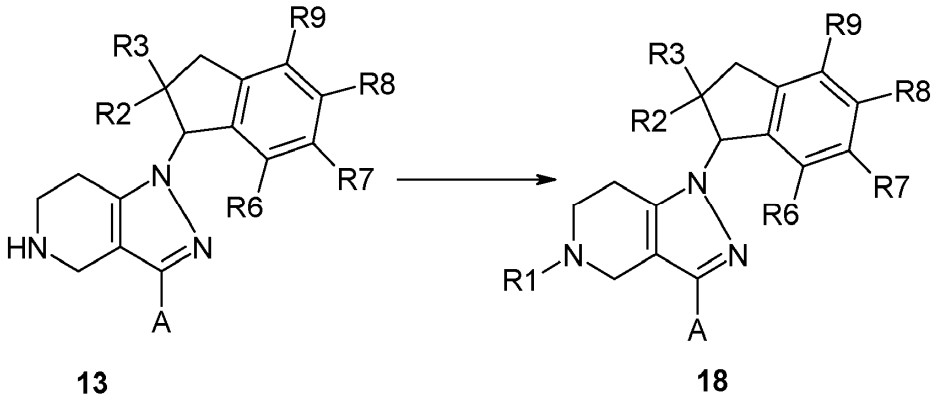
Esquema 10

El grupo R1 se puede variar adicionalmente y se puede convertir en nuevos compuestos uretánicos 17, como se muestra en el Esquema 11, por ejemplo mediante reacción de compuestos 13 con cloroformiatos de alquilo en un disolvente inerte como CH_2Cl_2 en presencia de una base como trietilamina, en los que el resto R es un grupo alquilo (C_1-C_6).



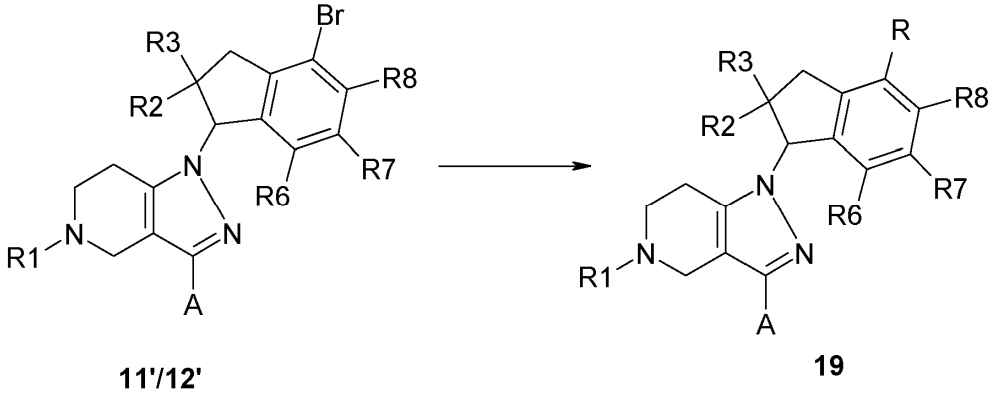
Esquema 11

El grupo R1 también se puede variar a nuevas aminas 18 como se muestra en el Esquema 12, por ejemplo mediante reacción de compuestos 13 con halogenuros de alquilo sin sustituir o sustituido, en un disolvente inerte como CH_3CN o DMF, en presencia de una base como trietilamina. Los halogenuros de alquilo adecuados tienen la fórmula R1-Hal, en la que R1 se selecciona de los restos R^{11}-alquilo (C_1-C_6)-. Se pueden usar otros métodos como aminación reductora con aldehídos (para un repaso, véase E. W. Baxter y A. B. Reitz, Organic Reactions, 1, 59, 2002).



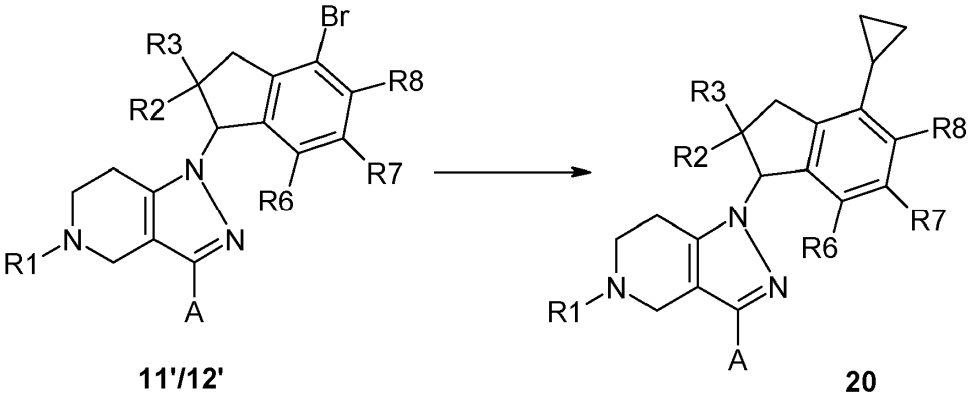
Esquema 12

Los grupos alquilo R se pueden introducir en los compuestos partiendo de compuestos 11'/12' en los que los grupos R5, R6, R7, R8 son un halógeno, por ejemplo bromo, según el Esquema 13. El resto R1 de compuestos 11' y 12' es preferiblemente R10-C(O)-, particularmente preferible CH_3-C(O)-. Por ejemplo, después del tratamiento con tetraalquilestaño (SnR_4, en el que R es igual a un grupo alquilo (C_1-C_6)) en disolventes inertes a temperatura elevada en presencia de un catalizador, por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (Macdonald, Simon J. F.; McKenzie, Thomas C.; Hassen, Wesley D., Journal of the Chemical Society, Chemical Communications (1987), (20), 1528-30), se pueden obtener nuevos compuestos alquilsustituidos 19, que son bloqueadores de TASK-1 activos.



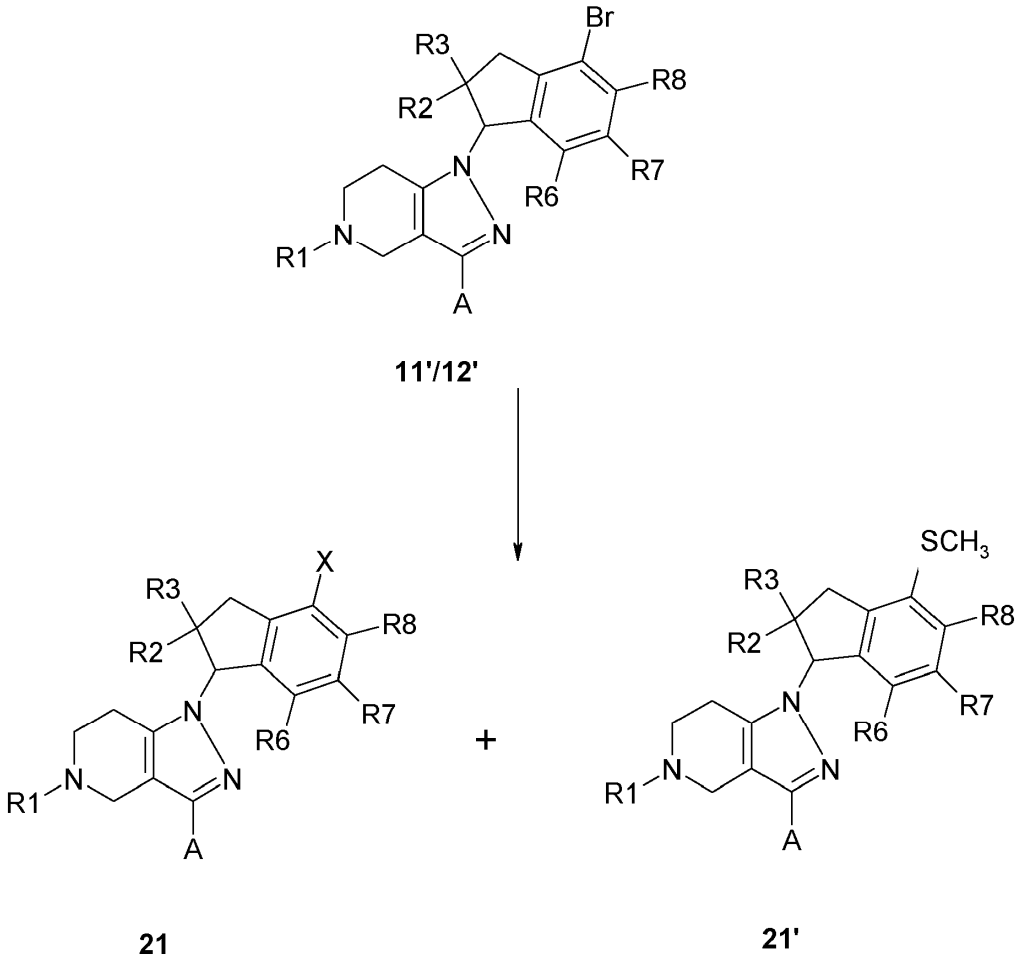
Esquema 13

Los grupos ciclopropilo o arilo se pueden introducir con la reacción de Suzuki (N. Miyaura, A. Suzuki: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1979, S. 866-867) en los compuestos partiendo de los compuestos 11'/12', en los que uno de los grupos R5, R6, R7, R8 es una halógeno, por ejemplo bromo, según el Esquema 14. El resto R1 de los compuestos 11' y 12' es preferiblemente R10-C(O)-, particularmente preferible CH_3-C(O)-. Por ejemplo, tras el tratamiento con ácido ciclopropilborónico en disolventes inertes a temperatura elevada en presencia de un catalizador, por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) en CH_3CN/agua, con una base como K_2CO_3, se pueden obtener nuevos compuestos ciclopropil sustituidos 20, que son bloqueadores de TASK-1 activos.



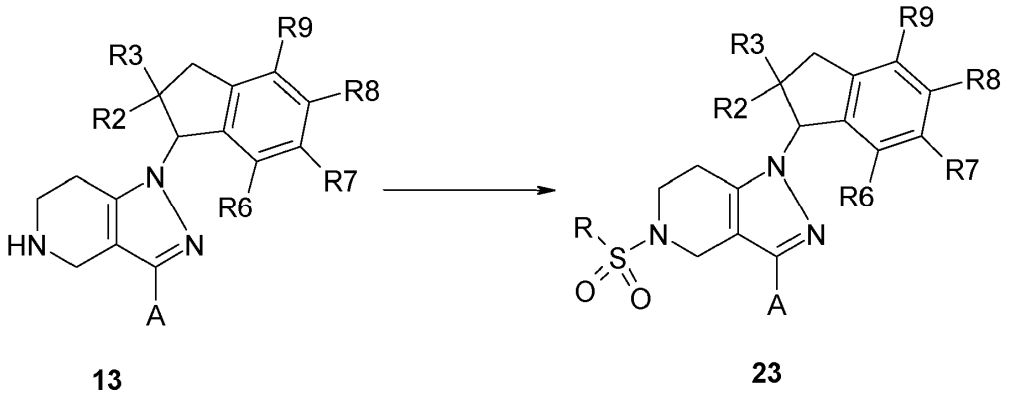
Esquema 14

Los halógenos o grupos nitrilo X se pueden introducir en los compuestos partiendo de compuestos 11'/12' en los que uno de los grupos R5, R6, R7, R8 es un halógeno, por ejemplo bromo o yodo, según el Esquema 15. El resto R1 de compuestos 11' y 12' es preferiblemente R10-C(O)-, particularmente preferible CH_3-C(O)-. Por ejemplo, tras calentar con CuX en un disolvente inerte, por ejemplo dimetilsulfóxido a temperatura elevada en el microondas, se pueden obtener nuevos compuestos sustituidos con X 21, que son bloqueadores de TASK-1 activos. Los éteres de tiol 21' se pueden aislar algunas veces adicionalmente como subproductos, que proceden de la descomposición parcial del disolvente dimetilsulfóxido. Estos compuestos pueden ser bloqueadores de TASK-1.



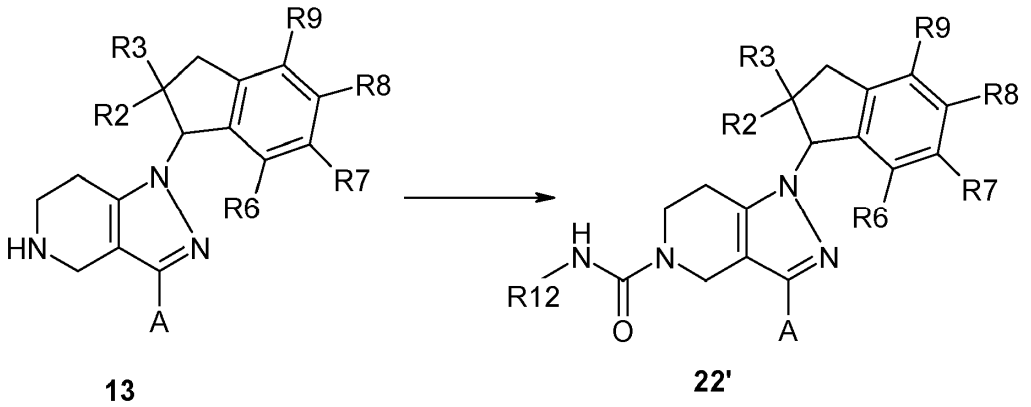
Esquema 15

El grupo R1 también puede variar a nuevas sulfonamidas 23 como se muestra en el Esquema 16, por ejemplo mediante reacción de compuestos 13 con cloruro de alquilsulfonilo (R-SO_2Cl, en el que R es igual a un grupo alquilo (C_1-C_6)) en un disolvente inerte como CH_2Cl_2 en presencia de una base, por ejemplo trietilamina.

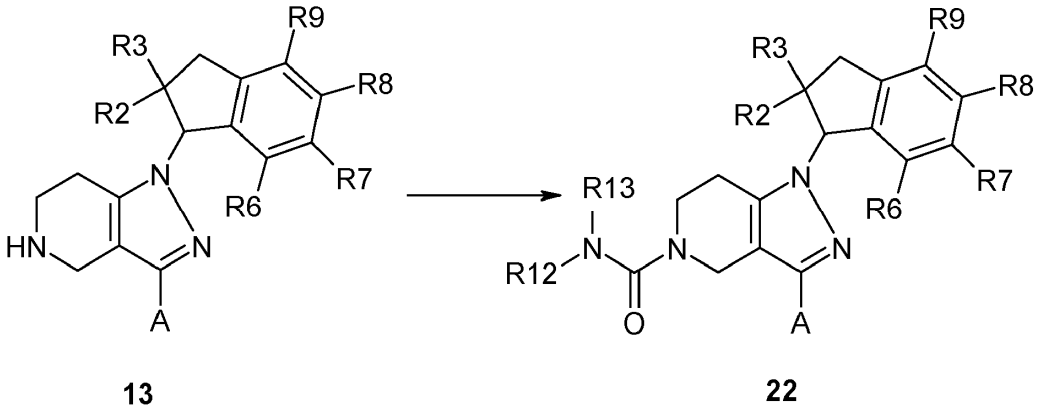


Esquema 16

El grupo R1 también se puede variar a nuevas ureas 22/22', en las que R12 en 22' es igual a un grupo alquilo (C_1-C_6), como se muestra en el Esquema 17-18, por ejemplo mediante reacción de compuestos 13 con isocianatos, o mediante reacción por etapas con fosgeno seguido de una amina (véase, por ejemplo, Journal of Medicinal Chemistry (2010), 53(24), 8468-8484 para una reacción similar).



Esquema 17



Esquema 18

El tratamiento y, si se desea, la purificación de los productos y/o intermedios tiene lugar por métodos convencionales tales como extracción, cromatografía o cristalización, y secados convencionales.

Para la preparación de compuestos de fórmula I, las reacciones mostradas en el Esquema 8 a 18 se pueden llevar a cabo en diferentes órdenes. Preferiblemente, los compuestos 11/12 se preparan mediante un método según el Esquema 4, 5, 6 o 7. Subsiguientemente, en los compuestos 11/12, se puede introducir un resto específico R6 a R9 según el Esquema 13, 14 o 15; si se desea, se puede llevar a cabo una modificación del resto R2 según el Esquema 10, y opcionalmente se puede introducir un resto R1 según el Esquema 8 y 9, 11, 12, 16, 17 o 18. En el que, en un orden preferido, se lleva a cabo una introducción de un resto R6 a R9 antes de la modificación del resto R2. El resto R1 se introduce preferiblemente al final. Debido a las propiedades inhibidoras de TASK-1, los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente compatibles son adecuados para uso para la prevención y tratamiento de trastornos que están causados por la activación de o por un TASK-1 activado, y también de trastornos en los que daños relacionados con TASK-1 aparecen como consecuencia de otra causa primaria.

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente compatibles también se pueden usar para el tratamiento y prevención de trastornos en los que TASK-1 requiere solamente una inhibición parcial, por ejemplo usando una menor dosis.

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden emplear para producir medicamentos con un efecto bloqueante del canal TASK-1 para la terapia y profilaxis de enfermedades mediadas por el canal TASK-1. Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar adicionalmente para la terapia o profilaxis de arritmias cardíacas, por ejemplo de arritmias que responden a los cambios en la forma del potencial de acción, principalmente una prolongación del potencial de acción, que se induce por el bloqueo de TASK-1.

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden emplear para terminar la fibrilación o aleteo auricular existente para restaurar el ritmo sinusal (cardioversión). Además, los compuestos reducen la susceptibilidad a un nuevo desarrollo de sucesos de fibrilación auricular; de este modo, los compuestos son adecuados para el tratamiento profiláctico mediante el mantenimiento del ritmo sinusal (control del ritmo). Las sustancias están desprovistas de un riesgo proarrítmico ventricular (prolongación del intervalo QT y arritmias por taquicardia ventricular en entorchado).

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden emplear para producir un medicamento para el tratamiento y/o prevención de arritmias, particularmente taquiarritmias auriculares, fibrilación auricular y aleteo auricular.

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son adecuados además para producir un medicamento para la terapia o profilaxis de trastornos respiratorios relacionados con el sueño, apneas del sueño centrales y obstructivas, síndrome de resistencia de las vías respiratorias superiores, respiración de Cheyne-Stokes, ronquido, control respiratorio central interrumpido, muerte súbita del infante, hipoxia postoperatoria y apnea, trastornos respiratorios relacionados con los músculos, trastornos respiratorios tras ventilación mecánica a largo plazo (discontinuación), trastornos respiratorios durante la adaptación en montañas elevadas, trastornos respiratorios agudos, trastornos pulmonares crónicos con hipoxia e hipercapnia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y síndrome de obesidad-hipoventilación.

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son adecuados además para uso como un estimulante respiratorio para la prevención y tratamiento de depresión respiratoria asociada con anestesia o sedaciones para procedimientos para pequeñas intervenciones o con fines de diagnóstico, para el tratamiento y prevención de depresión respiratoria por opioides en tratamiento de dolor crónico, por ejemplo en cáncer o cuidado paliativo o sedaciones para procedimientos y/o para discontinuación de la ventilación mecánica a largo plazo.

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son adecuados además para uso para el tratamiento y/o prevención de esclerosis múltiple y trastornos inflamatorios y degenerativos del sistema nervioso central.

Los compuestos de la invención de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar así en animales, preferiblemente en mamíferos, y en particular en seres humanos, como fármacos por sí mismos, en mezclas con cualquier otro, o en forma de preparaciones farmacéuticas.

De este modo, una realización adicional de la presente invención es una preparación farmacéutica, o una composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con vehículos y aditivos farmacéuticamente aceptables, solo o en combinación con otros ingredientes activos farmacológicos o con otros fármacos. Las preparaciones farmacéuticas comprenden habitualmente de 0,1 a 90 por ciento en peso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. Las preparaciones farmacéuticas se pueden producir de manera conocida per se. Para este fin, los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se convierten junto con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticos sólidos o líquidos, y, si se desea, en combinación con otros ingredientes activos farmacéuticos, en una forma de dosificación adecuada, que entonces se puede usar como fármaco en medicina humana o medicina veterinaria.

Los fármacos que comprenden un compuesto de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar además, por ejemplo, oralmente, intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente, nasalmente, tópicamente, por vía faríngea o mediante inhalación, y la administración preferida depende del caso individual, por ejemplo de la manifestación particular del trastorno. Los compuestos de la fórmula I se pueden usar además solos o junto con excipientes farmacéuticos, en particular tanto en medicina veterinaria como humana. Los fármacos comprenden ingredientes activos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables generalmente en una cantidad de 0,01 mg a 1 g por unidad de dosis.

El experto está familiarizado, en base a su conocimiento experto, con qué excipientes son adecuados para la formulación farmacéutica deseada. Además de los disolventes, es posible usar formadores de gel, bases para supositorios, excipientes para comprimidos, y otros portadores de sustancias activas, por ejemplo antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, antiespumantes, sabores enmascarantes, conservantes, solubilizantes, agentes para lograr un efecto de depósito, sustancias amortiguadoras, o colorantes.

Para una forma para uso oral, los compuestos activos se mezclan con los aditivos adecuados para este fin, tales como portadores, estabilizantes o diluyentes inertes, y se convierten mediante métodos convencionales en presentaciones adecuadas tales como comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas de dos piezas, disoluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Los ejemplos de portadores inertes que se pueden usar son goma arábiga, magnesia, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, lactosa, glucosa o almidón, especialmente almidón de maíz. La preparación puede tener lugar tanto como gránulos secos como gránulos húmedos. Adecuados como portadores oleosos o como disolventes son, por ejemplo, aceites vegetales o de animales tales como aceite de girasol o aceite de hígado de pescado. Los disolventes adecuados para disoluciones acuosas o alcohólicas son, por ejemplo, agua, etanol o disoluciones de azúcar, o sus mezclas. Los ejemplos de excipientes adicionales, también para otras formas de administración, son polietilenglicoles y polipropilenglicoles.

Para administración subcutánea, intramuscular o intravenosa, los compuestos activos se convierten, si se desea, con las sustancias habituales para este fin, tales como solubilizantes, emulsionantes u otros excipientes, en una disolución, suspensión o emulsión. Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables también se pueden liofilizar, y los liofilizados resultantes se pueden usar, por ejemplo, para producir productos para

inyección o infusión. Los ejemplos de disolventes adecuados son: agua, disolución salina fisiológica o alcoholes, por ejemplo etanol, propanol, glicerol, así como disoluciones de azúcar tales como disoluciones de glucosa o de manitol, o también mezclas de los diversos disolventes mencionados.

Adecuadas como formulación farmacéutica para administración en forma de aerosoles o de pulverizaciones son, por ejemplo, las disoluciones, suspensiones o emulsiones del ingrediente activo de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables en un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como en particular etanol o agua, o una mezcla de tales disolventes. Si se requiere, la formulación también puede comprender otros excipientes farmacéuticos tales como tensioactivos, emulsionantes y estabilizantes, y un gas propelente. Tal preparación comprende el ingrediente activo normalmente en una concentración de alrededor de 0,1 a 10, en particular de alrededor de 0,3 a 3 por ciento en peso.

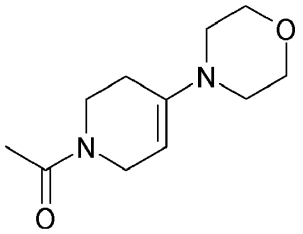
La dosis del ingrediente activo a administrar o de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo depende del caso individual, y se debería de adaptar a las circunstancias del caso individual como es habitual para un efecto óptimo. De este modo, depende naturalmente de la frecuencia de la administración y de la potencia y duración de acción de los compuestos particulares empleados para la terapia o profilaxis, pero también del tipo y gravedad de la enfermedad a tratar, y del género, edad, peso y respuesta individual del ser humano o animal a tratar, y de si la terapia es aguda o profiláctica.

La dosis diaria de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables para un paciente que pesa 75 kg es normalmente al menos 0,001 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente 0,01 mg/kg a 20 mg/kg. Incluso también pueden ser necesarias mayores dosis para episodios agudos de la enfermedad, por ejemplo en una unidad de cuidado intensivo. Pueden ser necesarios hasta 800 mg por día. La dosis puede estar en forma de una única dosis, o se puede dividir en una pluralidad, por ejemplo dos, tres o cuatro, dosis individuales. También puede ser ventajosa la administración parenteral mediante inyección o infusión, por ejemplo una infusión intravenosa continua, especialmente en el tratamiento de casos agudos de arritmias cardíacas, por ejemplo en una unidad de cuidado intensivo.

Ejemplos

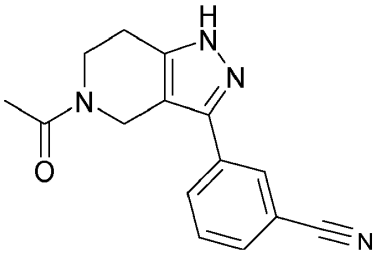
Los siguientes ejemplos ilustran diversas realizaciones de la presente invención.

Ejemplo 1 de Referencia: 1-(4-Morfolin-4-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-etanona (1)



Según el Esquema 1, etapa 1: Una mezcla de morfolina (67,85 g, 0,779 moles), 1-acetil-4-piperidona (99,95 g, 0,708 moles) y ácido para-toluenosulfónico monohidratado (0,366 g, 2,1 mmoles) en tolueno (300 ml) se calentó en un aparato trampa de Dean-Stark durante 16 h a reflujo. Los disolventes se evaporaron a vacío para dar 149 g de 1-(4-morfolin-4-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-etanona (1), que se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional.

Ejemplos 2 y 3 de Referencia: 3-(5-Acetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-benzonitrilo (3a)



Según el Esquema 1, etapas 2-3: A una disolución de 1-(4-morfolin-4-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-etanona (1) (6,35 g, 30,2 mmoles) en diclorometano seco (30 ml) a 0ºC se añadió trietilamina (3,056 g, 30,2 mmoles) y, tras agitar la disolución a 0ºC durante 10 min., se añadió 3-cianobenzocloruro (5 g, 30,2 mmoles). La mezcla se agitó durante 45 min. a 0ºC, después la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó toda la noche. Se añadió HCl acuoso al 5%, y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con agua, se filtró sobre una almohadilla corta de gel de sílice, y se evaporó hasta sequedad dando como

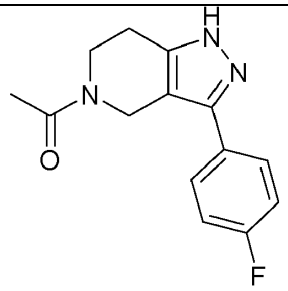
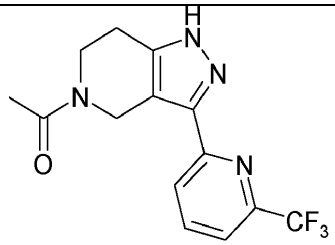
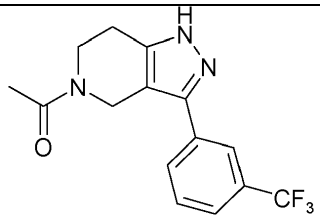
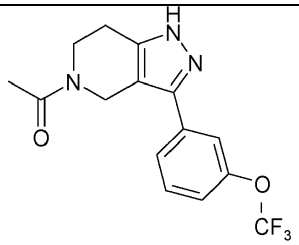
resultado 8 g de 3-(1-acetil-4-oxo-piperidin-3-carbonil)-benzonitrilo (2a), que se usó inmediatamente en la etapa siguiente sin purificación.

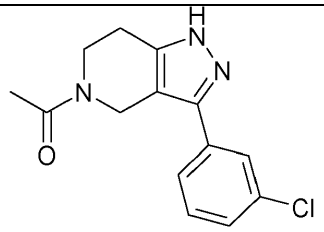
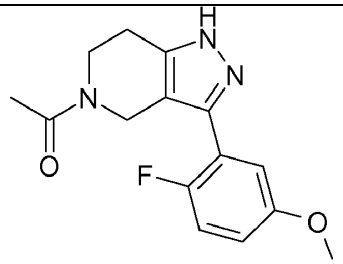
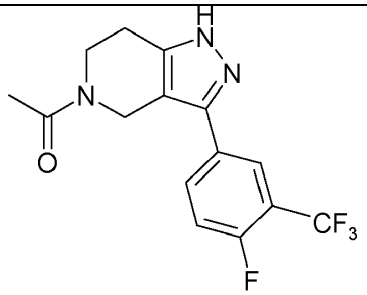
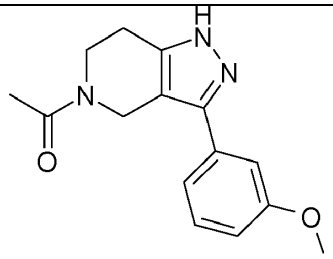
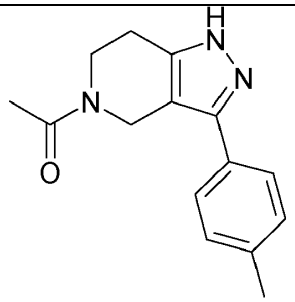
A una mezcla de 3-(1-acetil-4-oxo-piperidin-3-carbonil)-benzonitrilo (2a) (8 g, 29,6 mmoles) en etanol (26 ml) a 10ºC se añadió lentamente hidrato de hidrazina (4,44 g, 88,8 mmoles) durante 5 min. La mezcla se agitó 3 h y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se concentró hasta ¼ de su volumen, hasta que se formó un precipitado. La suspensión se agitó durante 2 h, se enfrió y se filtró. El sólido se lavó con una pequeña cantidad de etanol. Una segunda porción de producto precipitó durante la noche a partir del filtrado y se reunió con la primera porción de sólido para dar 4,02 g de 3-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-benzonitrilo (3a) como un sólido.

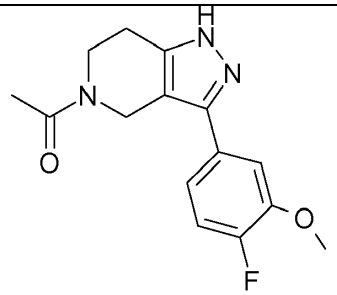
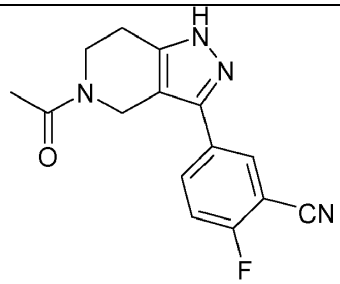
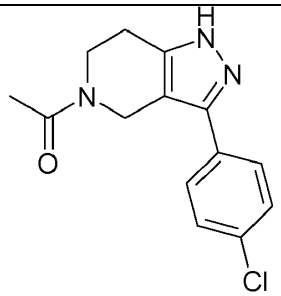
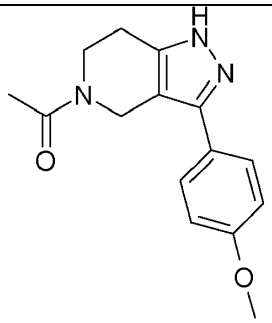
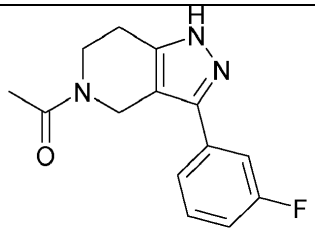
R_t= 1,20 min. (método 7 de LC). Masa detectada: 267,15 [$M+H^+$]

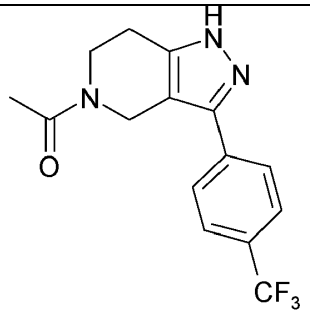
Los intermedios en la tabla 1 siguiente se obtuvieron según el Esquema 1 siguiendo una secuencia de reacción según la síntesis de (3a).

Tabla 1:

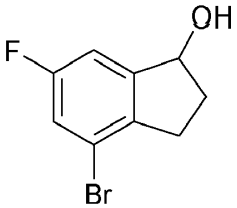
Nº	Compuesto de partida	Producto	Nombre químico	[$M+H^+$]	R_t/ [min] (Met. de LC)
3b	4-fluoro-benzo-cloruro		1-[3-(4-Fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	260,12	2,32 (8)
3c	Cloruro de 6-(trifluoro-metil)-piridin-2-carbonilo		1-[3-(6-Trifluorometil-piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	311,2	1,10 (4)
3d	Cloruro de 3-trifluorometil-benzoílo		1-[3-(3-Trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	310,11	1,12 (4)
3e	Cloruro de 3-trifluorometoxi-benzoílo		1-[3-(3-Trifluorometoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	326,16	3,60 (2)

Nº	Compuesto de partida	Producto	Nombre químico	$[M+H^+]$	R_t/ [min] (Met. de LC)
3f	Cloruro de 3-clorobenzoílo		1-[3-(3-Clorofenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	275,08	0,94 (4)
3g	Cloruro de 2-fluoro-5-metoxi-benzoílo		1-[3-(2-Fluoro-5-metoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	290,15	2,97 (2)
3h	Cloruro de 4-fluoro-3-tri-fluorometil-benzoílo		1-[3-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	328,16	3,63 (2)
3i	Cloruro de 3-metoxi-benzoílo		1-[3-(3-Metoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	272,5	0,99 (4)
3j	Cloruro de 4-metil-benzoílo		1-(3-p-Tolil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona	256,20	1,53 (9)

Nº	Compuesto de partida	Producto	Nombre químico	[M+H$^+$]	R_t/ [min] (Met. de LC)
3k	Cloruro de 4-fluoro-3-metoxi-benzoílo		1-[3-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	290,2	1,02 (4)
3l	Cloruro de 4-fluoro-3-ciano-benzoílo		5-(5-Acetil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-2-fluoro-benzo-nitrilo	285,1	1,01 (4)
3m	Cloruro de 4-cloro-benzoílo		1-[3-(4-Cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	276,17	1,59 (9)
3n	Cloruro de 4-metoxi-benzoílo		1-[3-(4-Metoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	272,21	1,43 (9)
3o	Cloruro de 3-fluoro-benzoílo		1-[3-(3-Fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	260,16	1,47 (9)

Nº	Compuesto de partida	Producto	Nombre químico	$[M+H^+]$	R_t/ [min] (Met. de LC)
3p	Cloruro de 4-trifluorometil-benzoílo		1-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	309,9	1,00 (4)

Ejemplo 4 de Referencia: 4-Bromo-6-fluoro-indan-1-ol (4a):

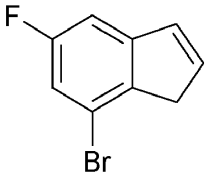


Según el Esquema 2, etapa 1: A una disolución de 4-bromo-6-fluoro-indan-1-ona (10,0 g, 43,7 mmoles) en etanol (183 ml) a 0ºC se añadió $NaBH_4$ (3,67 g, 97,0 mmoles) en porciones, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Tras evaporar los disolventes a vacío, se añadió agua al residuo, la disolución se extrajo 3 veces con acetato de etilo, después se añadió HCl acuoso 2N, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ ac. saturado y con agua. Tras secar sobre Na_2SO_4 y filtrar, los disolventes se evaporaron a vacío para dar 10,0 g de 4-bromo-6-fluoro-indan-1-ol (4a), que se usó inmediatamente en la etapa siguiente sin purificación.

R_t= 1,19 min. (método de LC 4).

RMN ^{1}H (d^6-DMSO): δ (ppm) = 1,7-1,9 (m, 1 H); 2,38-2,45 (m,1 H); 2,66-2,70 (m,1 H); 2,8-2,9 (m,1H); 5,1 (d,1H); 5,5 (d,1H); 7,15 (dd, 1H); 7,4 (dd,1H).

Ejemplo 5 de Referencia: 7-Bromo-5-fluoro-1H-indeno (5a)



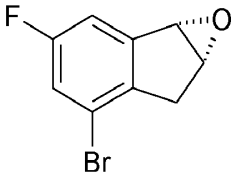
Según el Esquema 2, etapa 2: Una mezcla de 4-bromo-6-fluoro-indan-1-ol (4a) (10,0 g, 43,3 mmoles) y ácido para-toluenosulfónico monohidratado (372 mg, 2,16 mmoles) en tolueno se calentó a reflujo durante 2,5 h. La disolución se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y los disolventes se evaporaron para dar 9,0 g de 7-bromo-5-fluoro-1H-indeno (5a), que se usó inmediatamente en la etapa siguiente sin purificación.

R_t = 1,38 min. (método 4 de LC).

RMN ^{1}H (d^6-DMSO): δ (ppm) = 2,5 (m, 2H); 3,4 (m, 2H); 6,8 (m, 1 H); 7(dt, 1 H); 7,3 (m, 2H).

Ejemplo 6 de Referencia:

(1aS,6aR)-5-Bromo-3-fluoro-6,6a-dihidro-1aH-1-oxa-ciclopropa[a]indeno (6a)



Según el Esquema 2, etapa I/II:

Preparación de disolución tamponada de hipoclorito de sodio: A 383 ml de agua se añadieron 67,5 ml de disolución de NaOCl comercial (10-13% libre de cloro), y el pH se ajustó a 11,3 mediante adición de pequeñas cantidades de NaH_2PO_4. La disolución se almacenó a 4ºC durante un máximo de 24 h.

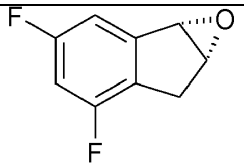
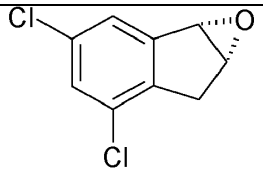
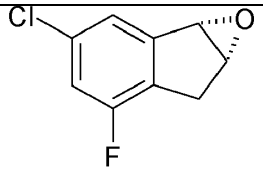
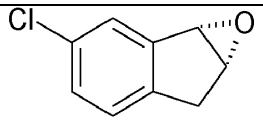
A una disolución de 9 g (42,3 mmoles) de 7-bromo-5-fluoro-1H-indeno (5a) en CH_2Cl_2 a 0ºC se añadió cloruro de (S,S)-(+)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso(III) (catalizador de Jacobsen; 1,2 g, 1,7 mmoles) y N-óxido de 4-(3-fenilpropil)piridina (1,8 g, 8,5 mmoles). Tras agitar durante 15 min. a 0ºC, se añadió la disolución tamponada de hipoclorito de sodio enfriada a 0ºC, y la mezcla se agitó a 0ºC durante 3 h. Las capas líquidas resultantes se separaron, y la capa acuosa se extrajo 3 veces con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$. Los disolventes se evaporaron, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 5 hasta 50% de acetato de etilo en heptano). El producto se recristalizó en heptano para dar 3,2 g de (1aS,6aR)-5-Bromo-3-fluoro-6,6a-dihidro-1aH-1-oxa-ciclopropa[a]indeno (6a) como agujas blancas.

R_t = 1,25 min. (método 4 de LC).

RMN ^{1}H (d^6-DMSO): δ (ppm) = 2,9 (m, 1 H); 3,0 (m, 1 H); 4,26 (t, 1 H); 4,47 (dd, 1 H); 7,4 (dd 1H); 7,5 (dd, 1 H).

Los intermedios en la tabla 2 siguiente se obtuvieron según el Esquema 2 siguiendo la secuencia de reacción como se usó para la síntesis de (6a).

Tabla 2:

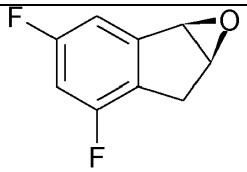
Nº	Compuesto de partida	Producto	Nombre químico	R_t/ [min] (Met. de LC)
6b	4,6-di-fluoro-indan-1-ona		(1aS,6aR)-3,5-Difluoro-6,6a-dihidro-1aH-1-oxa-ciclopropa[a]indeno	3,91 (2)
6c	4,6-dicloro-indan-1-ona		(1aS,6aR)-3,5-Dicloro-6,6a-dihidro-1aH-1-oxa-ciclopropa[a]indeno	1,96 (9)
6d	6-cloro-4-fluoro-indan-1-ol		(1aS,6aR)-3-Cloro-5-fluoro-6,6a-dihidro-1aH-1-oxa-ciclo-propa[a]indeno	1,84 (9)
6e	6-cloro-indan-1-ol		(1aS,6aR)-3-Cloro-6,6a-dihidro-1aH-1-oxa-ciclopropa[a]-indeno	1,76 (9)

Los compuestos se caracterizaron mediante espectroscopía de RMN ^{1}H como sigue:

Nº	RMN ^{1}H (d^6-DMSO)
6b	δ (ppm) = 2,9 (d, 1H); 3,1 (d, 1H); 4,26 (t, 1H); 4,44 (m 1H); 7,33-7,35 (1H, dt); 7,11-7,16 (1H, dd)
6c	δ (ppm) = 2,93-2,98 (d, 1H); 3,06-3,10 (d, 1H); 4,25 (t, 1H); 4,46 (m, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,69 (d, 1H)
6d	δ (ppm) = 2,95-2,99 (d, 1H); 3,11-3,15 (d, 1H); 4,24 (t, 1H); 4,40 (m, 1H); 7,34 (dd, 1H); 7,50 (d, 1H)
6e	δ (ppm) = 2,92-2,97(dd, 1H); 3,05-3,09 (d, 1H); 4,18 (t, 1H); 4,36 (d, 1H); 7,26-7,32 (m 2H); 7,62 (d, 1H)

El intermedio en la tabla 3 siguiente se obtuvo según el Esquema 2 siguiendo una secuencia de reacción según la síntesis de (6a), pero usando cloruro de (R,R-(+)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminomanganeso(III) (catalizador de Jacobsen) en la última etapa.

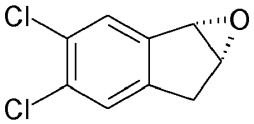
Tabla 3:

Nº	Compuesto de partida	Producto	Nombre químico	R_t/ [min] (Met. de LC)
6f	5,7-difluoro-1H-indeno		(1aR,6aS)-3,5-Difluoro-6,6a-dihidro-1aH-1-oxa-ciclopropa[a]indeno	1,04 (4)

El compuesto se caracterizó mediante espectroscopía de RMN ^{1}H como sigue:

No.	RMN ^{1}H (d^6-DMSO)
6f	δ (ppm) = 2,93-2,97 (d, 1H); 3,09-3,13 (d, 1H); 4,24 (t, 1H); 4,42 (m, 1H); 7,12-7,15 (dt 1H); 7,34 (dd, 1H)

(1aS,6aR)-3,4-Dicloro-6,6a-dihidro-1aH-1-oxa-ciclopropa[a]indeno racémico (6 g)



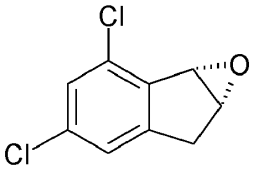
(rac)

Según el Esquema 2, etapa IV: A una disolución de 5,6-dicloro-1H-indeno (5f) (1,28 g, 6,92 mmoles), que se obtuvo según el Esquema 2 siguiendo una secuencia de reacción según la síntesis de (5a), en dimetilsulfóxido (6,5 ml) y agua (0,16 ml), se añadió N-bromosuccinimida (2,44 g, 13,7 mmoles) a 10ºC, y la mezcla se agitó a 25ºC durante 1 h. La mezcla se vertió en agua, se agitó durante 30 min., y el material sólido se separó por filtración. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0 hasta 50% de acetato de etilo en heptano) para dar 1,46 g de 2-bromo-5,6-dicloro-indan-1-ol, que se disolvió inmediatamente en tetrahidrofurano (35 ml). Se añadió NaOH finamente en polvo (1,37 g, 34,2 mmoles), y la mezcla se agitó a 25ºC durante 2 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de celita y se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo. El filtrado se evaporó hasta sequedad para dar 1 g de (1aS,6aR)-3,4-dicloro-6,6a-dihidro-1aH-1-oxa-ciclopropa[a]indeno racémico (6f), que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

R_t= 1,90 min. (método 9 de LC).

RMN ^{1}H (d^6-DMSO): δ (ppm) = 2,96-2,99 (dd, 1 H); 3,07-3,11 (d, 1 H); 4,20 (t, 1 H); 4,38 (d, 1 H); 7,54 (s, 1 H); 7,83 (s, 1 H).

(1aS,6aR)-2,4-Dicloro-6,6a-dihidro-1aH-1-oxa-ciclopropa[a]indeno racémico (6h)



(rac)

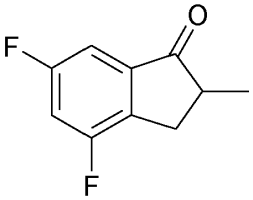
Según el Esquema 2, etapa III: A una disolución de 5,6-dicloro-1H-indeno (5 g) (4,35 g, 23,5 mmoles), que se obtuvo según el Esquema 2 siguiendo una secuencia de reacción según la síntesis de (5a), en CH_2Cl_2 (80 ml), se añadió ácido meta-cloroperbenzoico (6,28 g, 25,5 mmoles), y la mezcla se agitó a 25ºC durante 16 h. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2, y el sólido se separó por filtración. La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$, con $NaHCO_3$ acuoso saturado y con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y la disolución se evaporó hasta

sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 15 hasta 100% de acetato de etilo en heptano para dar 2,84 g de (1aS,6aR)-2,4-dicloro-6,6a-dihidro-1aH-1-oxa-ciclopropa[a]indeno racémico (6 g).

R_t = 2,22 min. (método 9 de LC).

RMN ^{1}H (d^6-DMSO): δ (ppm) = 3,06-3,1 (dd, 1 H); 3,17-3,20 (d, 1H); 4,21 (t, 1H); 4,47 (d, 1 H); 7,35 (s, 1 H); 7,43 (s, 1 H).

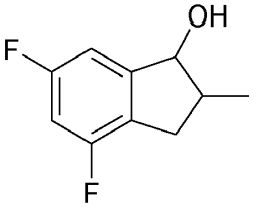
Ejemplo 7 de Referencia: 4,6-Difluoro-2-metil-indan-1-ona (7a)



Según el Esquema 3, etapa 1: A una disolución de 4,6-difluoro-indan-1-ona (5,0 g, 29,8 mmoles) en tetrahidrofurano seco (100 ml) a -78ºC se añadió gota a gota una disolución 2M de diisopropilamiduro de litio (16,4 ml, 32,7 mmoles) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó durante 1 h a -78ºC. Después, se añadió yodometano (4,64 g, 32,7 mmoles), y la mezcla se calentó lentamente hasta 25ºC. Tras añadir $NaHCO_3$ acuoso saturado, la mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron, y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0% hasta 100% de acetato de etilo en heptano para dar 1,15 g de 4,6-difluoro-2-metil-indan-1-ona (7a).

R_t = 4,28 min. (método 2 de LC). Masa detectada: 183,25 [$M+H^+$]

Ejemplo 8 de Referencia: 4,6-Difluoro-2-metil-indan-1-ol (8a)

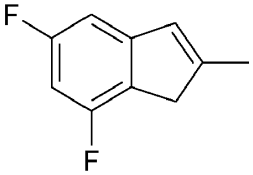


Según el Esquema 3, etapa 2: A una disolución de 4,6-difluoro-2-metil-indan-1-ona (7a) (1,27 g, 6,97 mmoles) en etanol (30 ml) se añadió $NaBH_4$ (0,26 g, 6,97 mmoles) en porciones a 0ºC, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Tras evaporar los disolventes a vacío, se añadió agua al residuo, la disolución se extrajo 3 veces con acetato de etilo, después se añadió HCl acuoso 2N, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ ac. saturado y con agua. Tras secar sobre Na_2SO_4 y filtrar, los disolventes se evaporaron a vacío para dar 650 mg de 4,6-difluoro-2-metil-indan-1-ol (8a), que se usó inmediatamente en la etapa siguiente sin purificación.

R_t= 3,97 min. (método 2 de LC).

RMN ^{1}H (d^6-DMSO): δ (ppm) = 0,96 (d, 3H); 1,2 (3H, d); 2,1-2,6 (m, 2H), 2,84-2,89 (m, 0,4H); 2,98-3,03 (m, 0,6H); 4,5 (m, 0,6H); 4,85 (m, 0,4H); 5,24 (d; 0,4H); 5,59 (d, 0,6H); 6,93-7,02 (m, 2H).

Ejemplo 9 de Referencia: 5,7-Difluoro-2-metil-1H-indeno (9a)

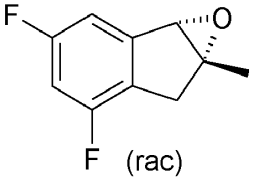


Según el Esquema 3, etapa 3: Una mezcla de 4,6-difluoro-2-metil-indan-1-ol (8a) (0,65 g, 3,53 mmoles) y ácido para-toluenosulfónico monohidratado (30 mg, 0,18 mmoles) en tolueno se calentó a reflujo durante 1 h. La disolución se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y los disolventes se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0% hasta 100% de acetato de etilo en heptano para dar 0,50 g de 5,7-Difluoro-2-metil-1H-indeno (9a), que se usó inmediatamente en la etapa siguiente.

R_t = 4,90 min. (método 2 de LC).

RMN ^{1}H (d^6-DMSO): δ (ppm) 2,15, (s, 3H); 2,50 (m, 2H); 6,54 (m, 1 H); 6,83-6,88 (dt, 1 H); 6,98-7,00 (dd, 1 H).

Ejemplo 10 de Referencia: (1aS,6aR)-3,5-Difluoro-6a-metil-6,6a-dihidro-1aH-1-oxa-ciclopropa[a]indeno racémico (10a)



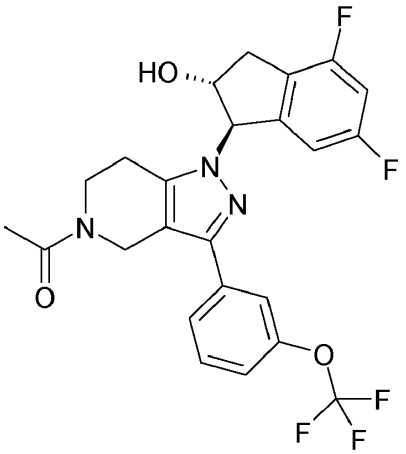
Según el Esquema 2, etapa 4: A una disolución de 5,7-difluoro-2-metil-1H-indeno (9a) (0,44 g, 2,65 mmoles) en CH_2Cl_2 (3 ml) se añadió ácido meta-cloroperbenzoico (707 mg, 2,87 mmoles), y la mezcla se agitó a 25ºC durante 16 h. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2, y el sólido se separó por filtración. La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$, con $NaHCO_3$ acuoso saturado y con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y la disolución se evaporó hasta sequedad para dar 242 mg de (1aS,6aR)-3,5-difluoro-6a-metil-6,6a-dihidro-1aH-1-oxa-ciclopropa[a]indeno racémico (10a).

R_t = 1,81 min. (método 9 de LC).

RMN ^{1}H (d^6-DMSO): δ (ppm) = 1,62 (s, 3H); 2,89-2,93 (d, 1 H); 3,05-3,08 (d, 1 H); 4,22 (s, 1 H); 7,09-7,13 (dt, 1 H); 7,28-7,30 (dd, 1 H).

Ejemplo 11:

1-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona (11a)



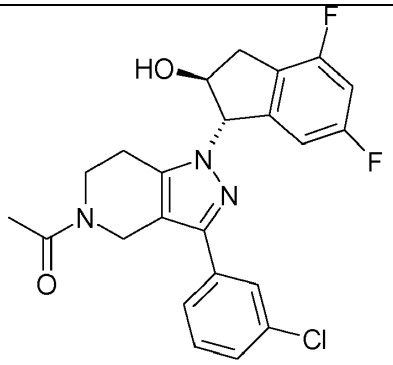
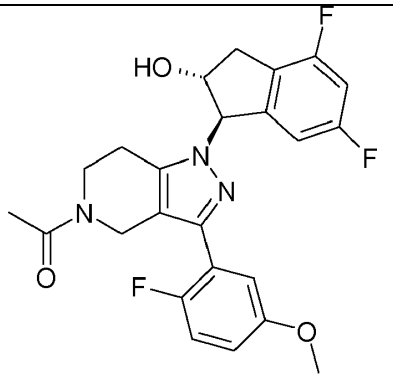
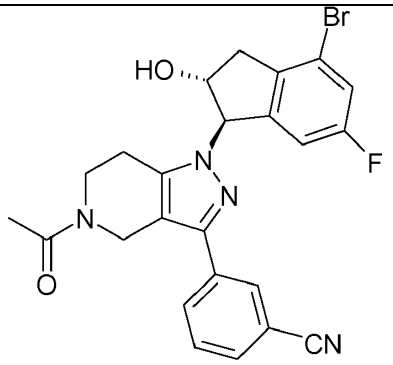
Según el Esquema 4:

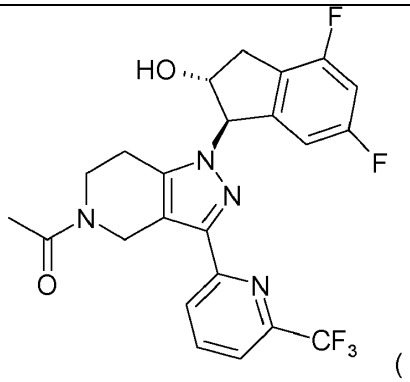
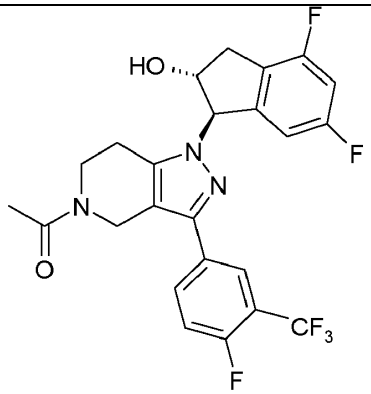
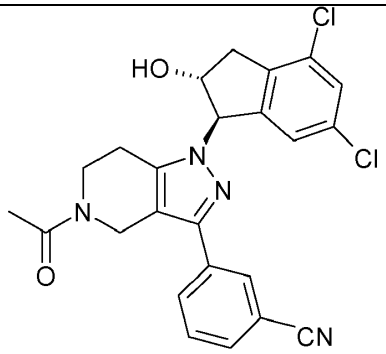
Una mezcla de 1-[3-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona (3e) (0,461 mmoles), 0,44 g, 2,65 mmoles), (1aS,6aR)-3,5-difluoro-6,6a-dihidro-1aH-1-oxa-ciclopropa[a]indeno (6b) (0,077 g, 0,461 mmoles) y K_2CO_3 (127 mg, 0,922 mmoles) en 5 ml de CH_3CN se agitó a 50ºC durante 24 h. Se añadió agua, la mezcla se extrajo 3 veces con CH_2Cl_2, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y la disolución se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente de CH_3CN/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 53 mg de 1-[1-((1R,2R)-4,6-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona (11 a).

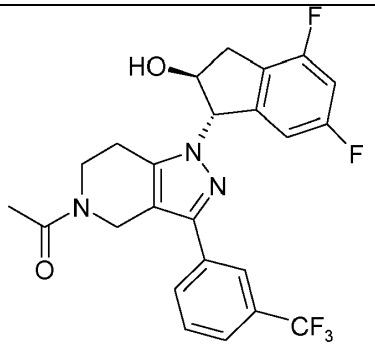
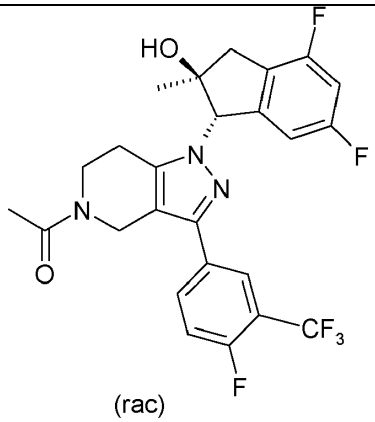
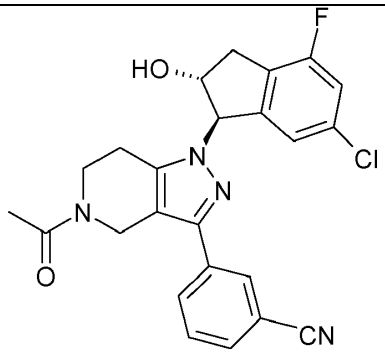
R_t = 1,2 min. (método 4 de LC). Masa detectada: 494,14 [$M+H^+$]

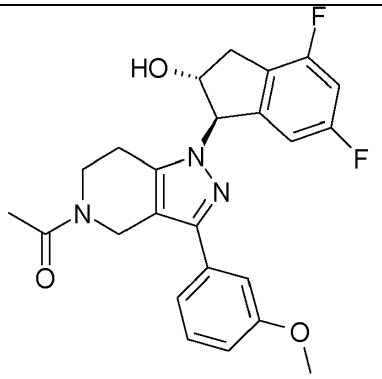
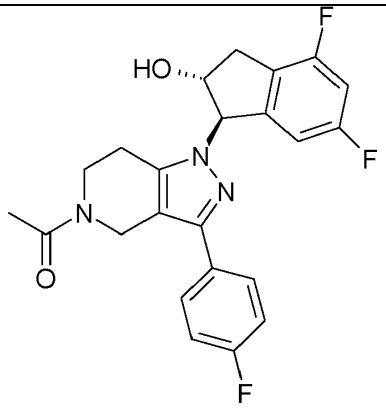
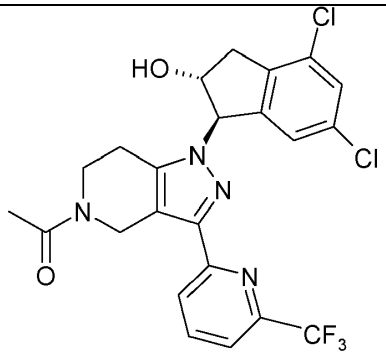
Los compuestos ejemplares en la tabla 4 siguiente se obtuvieron según los Esquemas 4-6 siguiendo una reacción según la síntesis de (11a). Las condiciones de reacción variaron ligeramente por tiempo de reacción (1-3 días), temperatura (50-80ºC) y 1-3 equivalentes del epóxido.

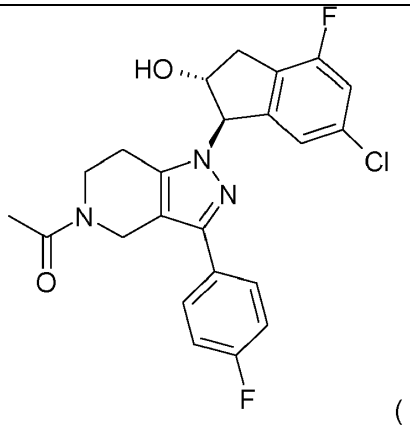
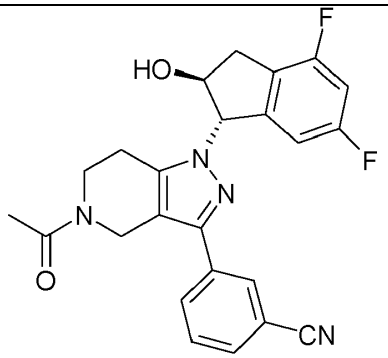
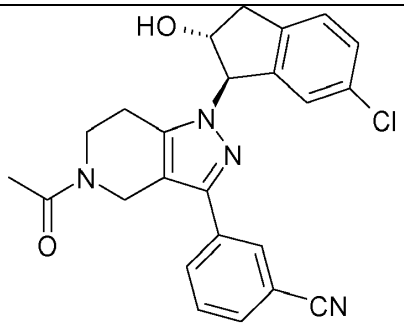
Tabla 4:

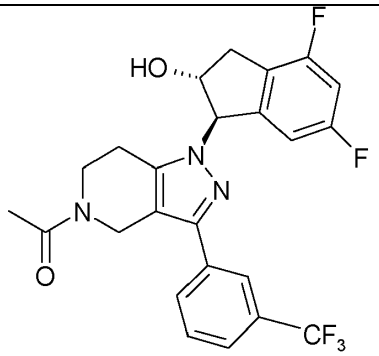
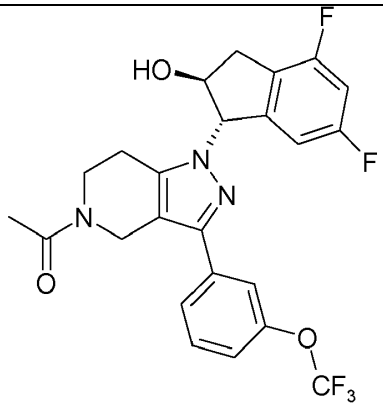
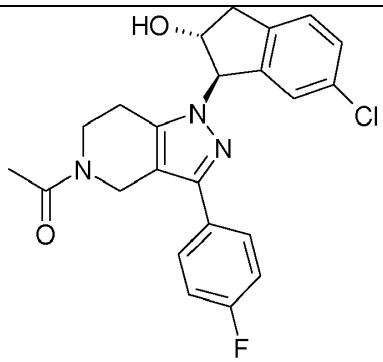
Comp. nº	Producto (compuestos de partida)	Nombre químico	[M+H$^+$]	R_t/ [min] (Met. de LC)
11b	 (3f + 6f)	1-[3-(3-Cloro-fenil)-1-((1S,2S)-4,6-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	444,21	1,15 (1)
11c	 (3g + 6b)	1-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	458,16	1,1 (4)
11d	 (3a + 6a)	3-[5-Acetil-1-((1R,2R)-4-bromo-6-fluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo	495,06	1,24 (4)

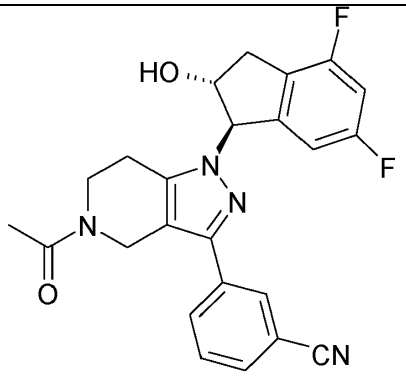
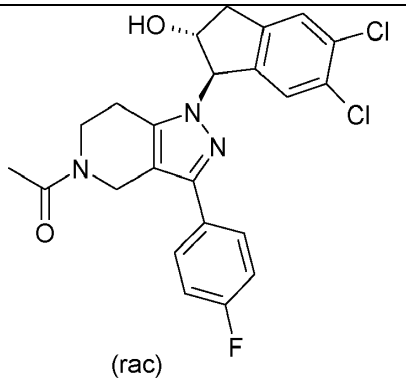
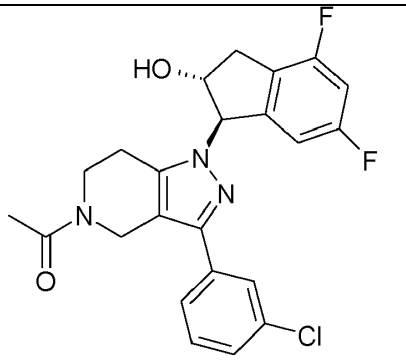
Comp. nº	Producto (compuestos de partida)	Nombre químico	[M+H$^+$]	R_t/ [min] (Met. de LC)
11e	 3c + 6b)	1-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	479,18	1,27 (4)
11f	 (3c + 6b)	1-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	496,18	1,18 (1)
11g	 (3a + 6c)	3-[5-Acetil-1-((1R,2R)-4,6-dicloro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo	467,02	1,28 (4)

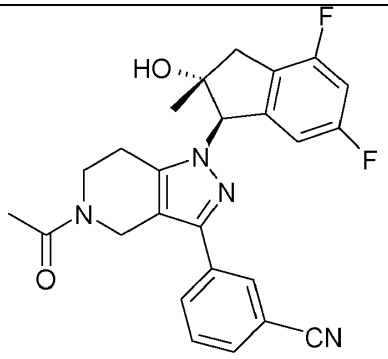
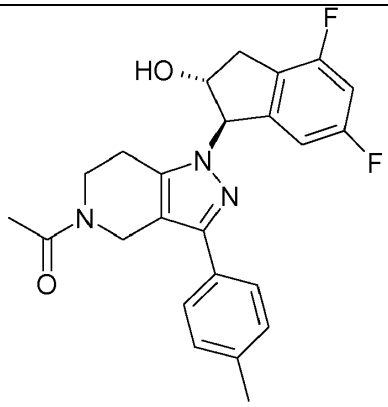
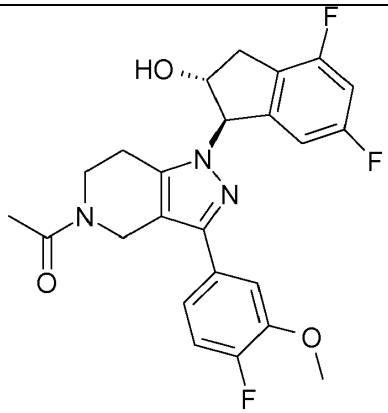
Comp. nº	Producto (compuestos de partida)	Nombre químico	[M+H$^+$]	R_t/ [min] (Met. de LC)
11h	 (3d + 6f)	1-[1-((1S,2S)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(3-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	478,22	1,17 (1)
11i	 (rac) (3h + 10a)	1-[1-((1S,2S)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il)-3-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona racémica	510,21	1,32 (4)
11j	 (3a + 6d)	3-[5-Acetil-1-((1R,2R)-6-cloro-4-fluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo	451,17	1,12 (1)

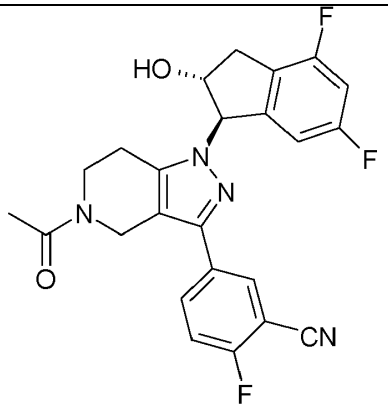
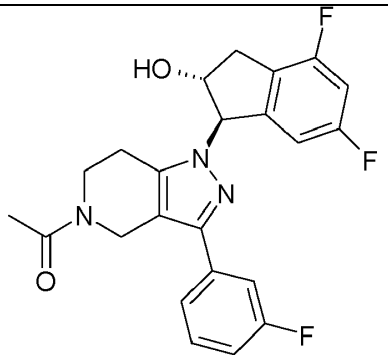
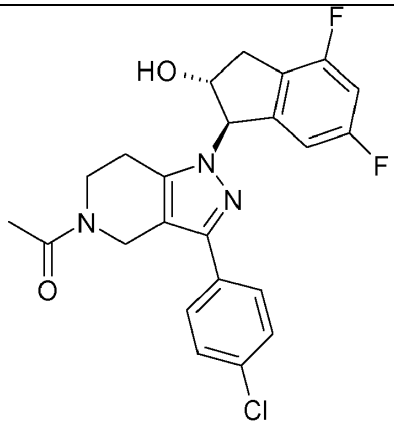
Comp. nº	Producto (compuestos de partida)	Nombre químico	[M+H$^+$]	R_t/ [min] (Met. de LC)
11k	 (3i + 6a)	1-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(3-metoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	440,23	1,23 (4)
11l	 (3b + 6b)	1-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	428,18	1,1 (1)
11m	 (3c + 6c)	1-[1-((1R,2R)-4,6-Dicloro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	511,17	1,35 (4)

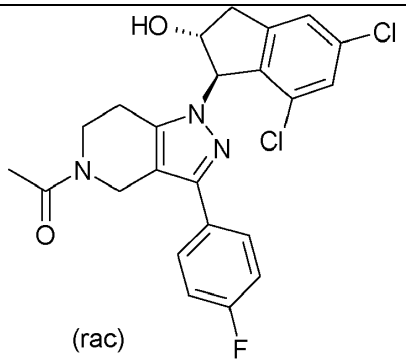
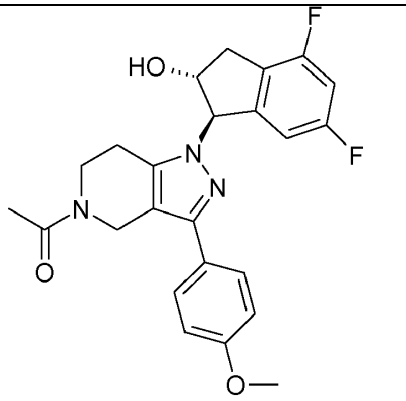
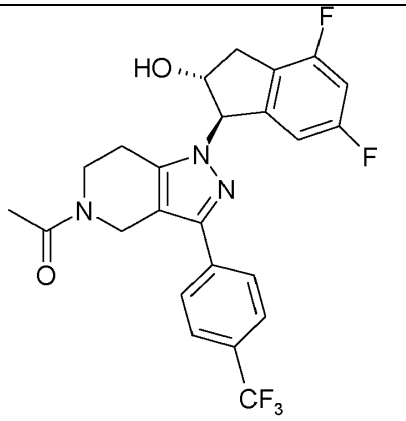
Comp. nº	Producto (compuestos de partida)	Nombre químico	[M+H$^+$]	R_t/ [min] (Met. de LC)
11n	 3b + 6d)	1-[1-((1R,2R)-6-Cloro-4-fluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	444,17	2,35 (5)
11o	 (3a + 6f)	3-[5-Acetil-1-((1S,2S)-4,6-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo	435,18	1,21 (4)
11p	 (3a + 6e)	3-[5-Acetil-1-((1R,2R)-6-cloro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo	433,19	1,22 (4)

Comp. nº	Producto (compuestos de partida)	Nombre químico	[M+H$^+$]	R_t/ [min] (Met. de LC)
11q	 (3d + 6b)	1-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(3-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	478,19	1,3 (4)
11r	 (3e + 6f)	1-[1-((1S,2S)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	494,19	1,32 (4)
11s	 (3b + 6e)	1-[1-((1R,2R)-6-Cloro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	426,11	2,27 (3)

Comp. nº	Producto (compuestos de partida)	Nombre químico	[M+H$^+$]	R_t/ [min] (Met. de LC)
11t	 (3a + 6b)	3-[5-Acetil-1-((1R,2R)-4,6-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo	435,26	4,08 (2)
11u	 (rac) (3b + 6g)	1-[1-((1R,2R)-5,6-Dicloro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona racémica	460,18	2,4 (5)
11v	 (3f + 6b)	1-[3-(3-Cloro-fenil)-1-((1R,2R)-4,6-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	444,23	1,28 (4)

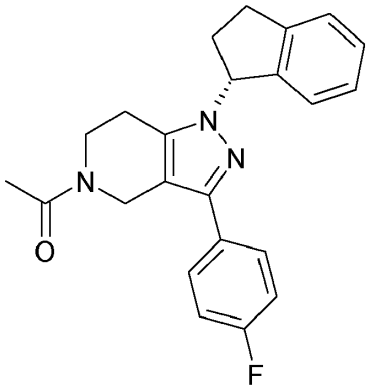
Comp. nº	Producto (compuestos de partida)	Nombre químico	[M+H$^+$]	R_t/ [min] (Met. de LC)
11w	 (rac) (3a + 10a)	3-[5-Acetil-1-((1R,2R)-4,6-difluoro-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo racémico	449,16	1,21 (4)
11x	 (3j + 6b)	1-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-p-tolil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	424,28	1,26 (4)
11y	 (3k + 6b)	1-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	458,33	1,1 (1)

Comp. nº	Producto (compuestos de partida)	Nombre químico	[M+H$^+$]	R_t/ [min] (Met. de LC)
11z	 (3l + 6b)	5-[5-Acetil-1-((1R,2R)-4,6-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-2-fluoro-benzonitrilo	453,28	1,1 (1)
11aa	 (3o + 6b)	1-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(3-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	428,21	1,25 (4)
11ab	 (3m + 6b)	1-[3-(4-Cloro-fenil)-1-((1R,2R)-4,6-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	444,23	1,29 (4)

Comp. nº	Producto (compuestos de partida)	Nombre químico	[M+H$^+$]	R_t/ [min] (Met. de LC)
11ac	 (rac) (3b + 6i)	1-[1-((1R,2R)-5,7-Dicloro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona racémica	460,17	2,37 (5)
11ad	 (3n + 6b)	1-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(4-metoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	440,25	1,22 (4)
11ae	 (3p + 6b)	1-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona	478,26	1,17 (1)

Ejemplo 12:

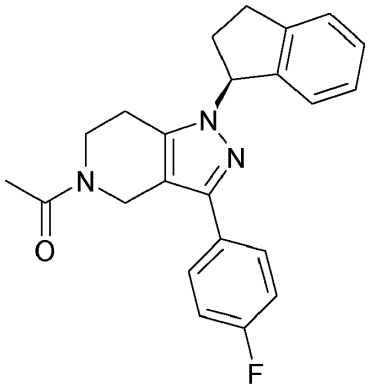
1-[(R)-3-(4-Fluoro-fenil)-1-indan-1-il-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona (12a)



Según el Esquema 7: Una mezcla de 1-[3-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona (3b) (0,2 g, 0,771 mmoles), tri-n-butilfosfina (0,312 g, 1,54 mmoles), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,389 g, 1,54 mmoles) y (S)-1-indanol en tolueno seco (2,5 ml) se agitó a 80ºC durante 2 h. Los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente de CH_3CN/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 81 mg de 1-[(R)-3-(4-fluoro-fenil)-1-indan-1-il-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona (12a)

R_t = 2,46 min. (método 6 de LC). Masa detectada: 376,17 [$M+H^+$].

1-[(S)-3-(4-Fluoro-fenil)-1-indan-1-il-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona (12b)

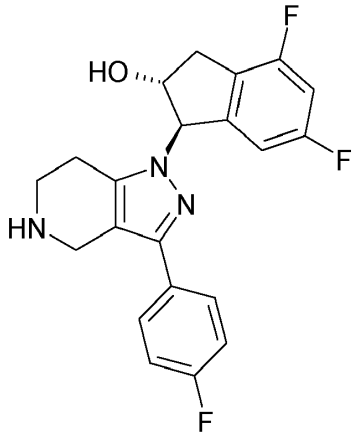


Según el Esquema 7: De forma análoga a la síntesis de (12a), pero usando (R)-1-indanol en su lugar, se obtuvo 1-[(S)-3-(4-fluoro-fenil)-1-indan-1-il-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona (12b).

R_t= 2,46 min. (método 6 de LC). Masa detectada: 376,17 [$M+H^+$].

Ejemplo 13:

(1R,2R)-4,6-Difluoro-1-[3-(4-fluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-indan-2-ol (13a)

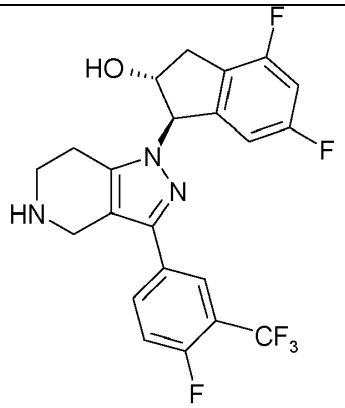
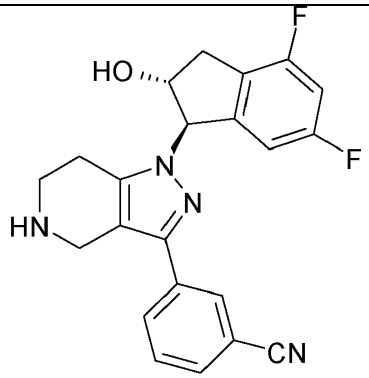


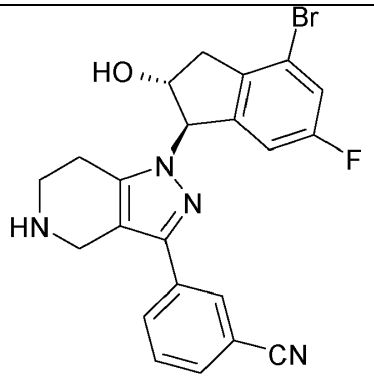
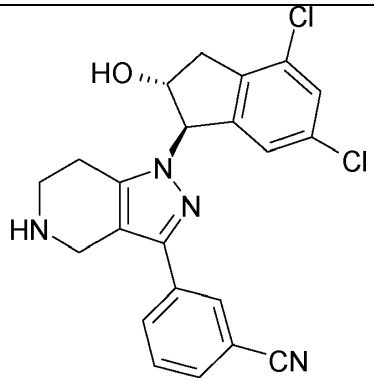
Según el Esquema 8: Una mezcla de (1R,2R)-4,6-difluoro-1-[3-(4-fluoro-fenil)-5-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-indan-2-ol (11ae) (0,2 g, 0,468 mmoles), etanol (14 ml) y HCl 2N acuoso (14 ml) se agitó a 80ºC durante 6 h. La mezcla se concentró a vacío. Tras añadir $NaHCO_3$ acuoso saturado, la mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo, los disolventes se evaporaron a vacío, y el residuo se liofilizó en CH_3CN-agua para dar 0,170 g de (1R,2R)-4,6-difluoro-1-[3-(4-fluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-indan-2-ol (13a).

R_t= 1,04 min. (método 4 de LC). Masa detectada: 386,3 $[M+H^+]$

Los compuestos en la tabla 5 siguiente se obtuvieron según el Esquema 8 siguiendo una reacción similar a la usada para la síntesis de (13a). Las condiciones de reacción variaron ligeramente para el tiempo de reacción (6 h - 3 días), y en algunos casos el producto se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente de CH_3CN/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético):

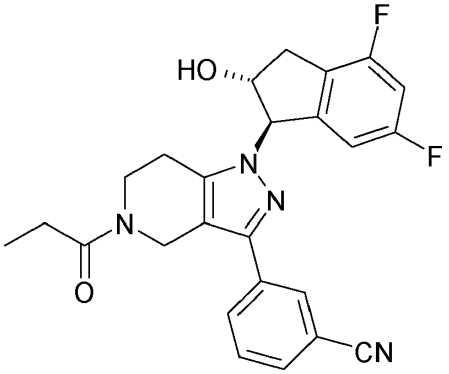
Tabla 5:

Comp. nº	Producto (Compuesto de partida)	Nombre químico	$[M+H^+]$	R_t/ [min] (Met. de LC)
13b	 (11f)	(1R,2R)-4,6-Difluoro-1-[3-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-indan-2-ol	454,2	0,99 (4)
13c	 (11t)	3-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo	393,2	0,90 (4)

Comp. nº	Producto (Compuesto de partida)	Nombre químico	[M+H$^+$]	R_t/ [min] (Met. de LC)
13d	 (11d)	3-[1-((1R,2R)-4-Bromo-6-fluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo	453,10	0,88 (10)
13e	 (11g)	3-[1-((1R,2R)-4,6-Dicloro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo	425,22	1,62 (9)

Ejemplo 14:

3-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-5-propionil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (14a)

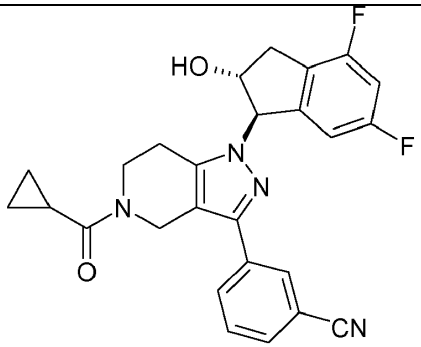
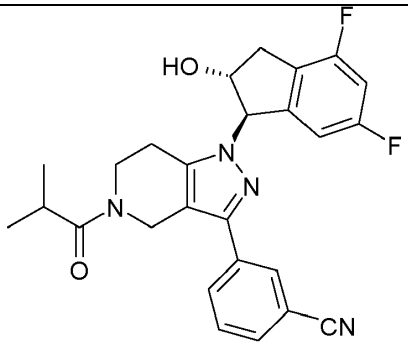
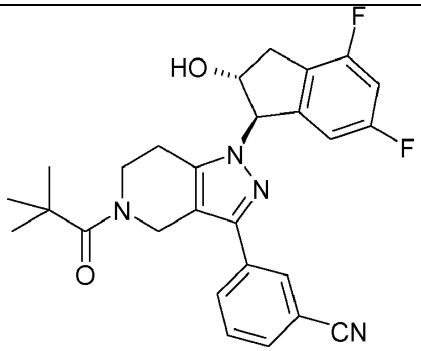


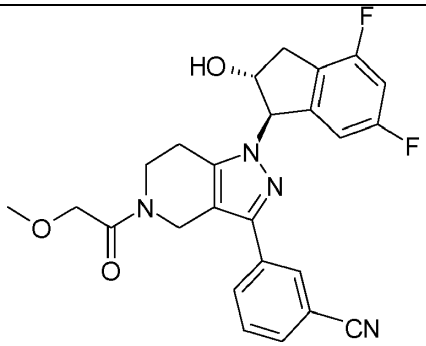
Según el Esquema 9: A una disolución de 3-[1-((1 R,2R)-4,6-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (13c) (0,05 g, 0,127 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 ml) a 0ºC se añadieron trietilamina (19 mg, 0,191 mmoles) y cloruro de propionilo (13 mg, 0,140 mmoles), y la mezcla se agitó durante 30 min. a 0-5ºC. Tras añadir $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 ml), la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (10 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, los disolventes se evaporaron a vacío, y el producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente de CH_3CN/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 15 mg de 3-[1-((1R,2R)-4,6-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-5-propionil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (14a).

R_t= 1,24 min. (método 4 de LC). Masa detectada: 449,18 [M+H$^+$].

Los ejemplos en la tabla 6 siguiente se obtuvieron según el Esquema 9 siguiendo una reacción similar según la síntesis de (14a). Las condiciones de reacción variaron ligeramente por tiempo de reacción (1h - 18h) y temperatura de reacción (0ºC-25ºC).

Tabla 6:

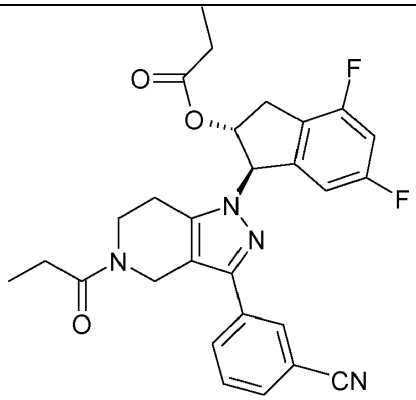
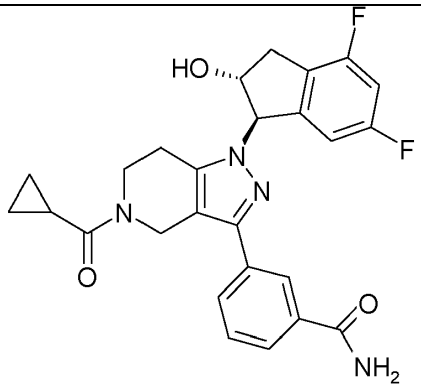
Comp. nº	Producto (Compuestos de partida)	Nombre químico	$[M+H^+]$	R_t/ [min] (Met. de LC)
14b	 (13c + cloruro de ciclopropanocarbonilo)	3-[5-Ciclopropanocarbonil-1-((1R,2R)-4,6-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo	461,26	1,13 (1)
14c	 (13c + cloruro de isobutirilo)	3-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-5-isobutiril-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo	463,2	1,26 (4)
14d	 (13C + cloruro de pivaloílo)	3-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-5-(2,2-dimetil-propionil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo	477,22	1,3 (4)

Comp. nº	Producto (Compuestos de partida)	Nombre químico	[M+H$^+$]	R_t/ [min] (Met. de LC)
14e	 (13c + cloruro de metoxiacetilo)	3-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-5-(2-metoxi-acetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo	465,17	1,2 (4)

Ejemplo 15:

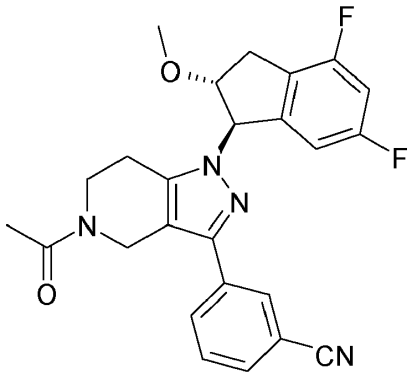
Los compuestos ejemplares en la tabla 7 siguiente se obtuvieron como subproducto durante la síntesis del compuesto 14a y 14b respectivamente.

Tabla 7:

Comp. nº	Producto (subproducto de)	Nombre químico	[M+H$^+$]	R_t/ [min] (Met. de LC)
15a		Éster (1R,2R)-1-[3-(3-ciano-fenil)-5-propionil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-4,6-difluoro-indan-2-ílico del ácido propiónico	505,23	1,34 (4)
15b		3-[5-Ciclopropanocarbonil-1-((1R,2R)-4,6-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzamida	479,21	1,12 (4)

Ejemplo 16:

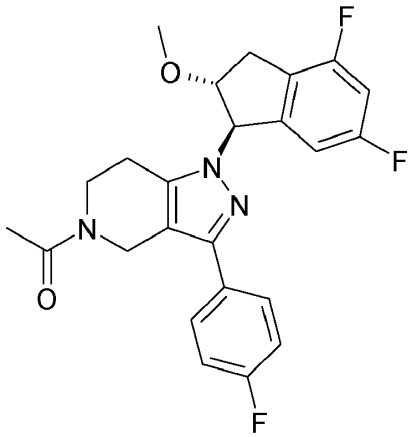
3-[5-Acetil-1-((1R,2R)-4,6-difluoro-2-metoxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (16a)



Según el Esquema 10: A una disolución de 3-[5-acetil-1-((1R,2R)-4,6-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (11t) (0,10 g, 0,276 mmoles) en DMF seca (1 ml) a -10ºC se añadió NaHMDS (50 mg). Después de 5 min. se añadió yodometano (39 mg, 0,276 mmoles), y la mezcla se dejó calentar hasta 25ºC. Después de 90 min., la mezcla se enfrió hasta -10ºC, y se añadió nuevamente la misma cantidad tanto de NaHMDS como de yodometano. Tras agitar toda la noche, la mezcla se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente de CH_3CN/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 27 mg de 3-[5-acetil-1-((1R,2R)-4,6-difluoro-2-metoxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (16a).

R_t= 1,29 min. (método 4 de LC). Masa detectada: 449,32 [M+H^+]

1-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-metoxi-indan-1-il)-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona (16b)

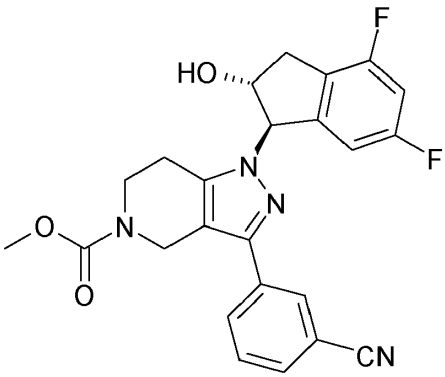


Según el Esquema 10: La 1-[1-((1R,2R)-4,6-difluoro-2-metoxi-indan-1-il)-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona (16b) se obtuvo siguiendo una reacción según la síntesis de (16a).

R_t= 1,32 min. (método 4 de LC). Masa detectada: 442,28 [M+H^+].

Ejemplo 17:

Éster metílico del ácido 3-(3-ciano-fenil)-1-((1R,2R)-4,6-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico (17a)

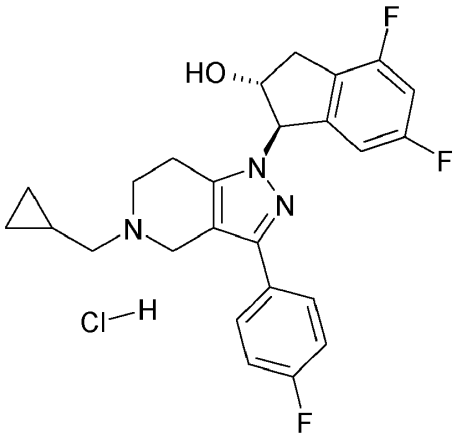


Según el Esquema 11: A una disolución de 3-[1-((1R,2R)-4,6-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (11t) (0,05 g, 0,123 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (2 ml) a 0ºC se añadieron cloroformiato de metilo (12 mg, 0,13 mmoles) y NEt_3 (19 mg, 0,191 mmoles), la mezcla se agitó a 0-5ºC durante 60 min., y después a 25ºC durante 18 h. Tras añadir $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 ml), la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (10 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, los disolventes se evaporaron a vacío, y el producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente de CH_3CN/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 31 mg de éster metílico del ácido 3-(3-ciano-fenil)-1-((1R,2R)-4,6-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico (17a).

R_t= 1,27 min. (método 4 de LC). Masa detectada: 451,17 [$M+H^+$].

Ejemplo 18:

Sal de hidrocloruro de (1R,2R)-1-[5-ciclopropilmetil-3-(4-fluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-4,6-difluoro-indan-2-ol, (18a)

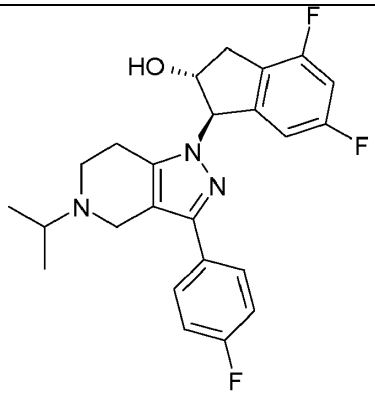


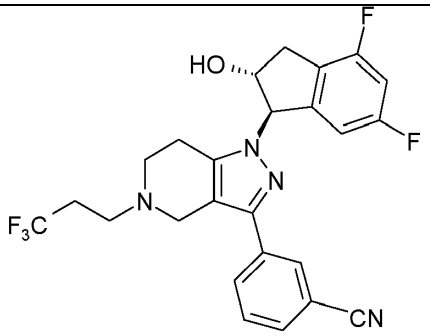
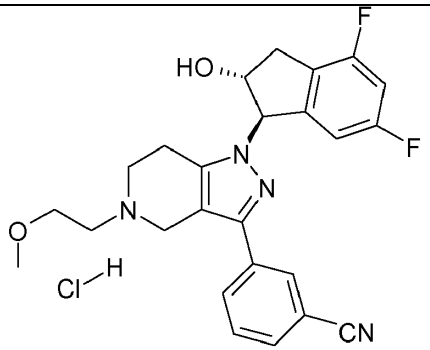
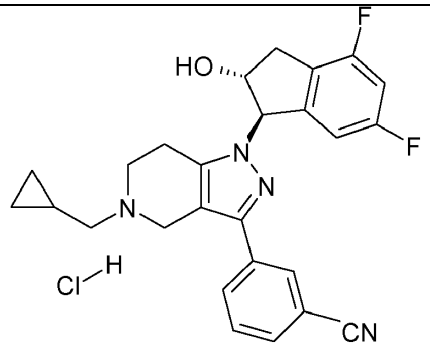
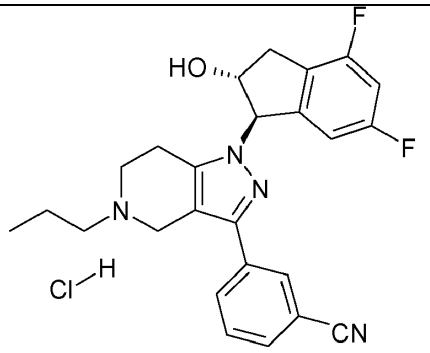
Según el Esquema 12: Una mezcla de (1R,2R)-4,6-difluoro-1-[3-(4-fluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-indan-2-ol (13a) (0,05 g, 0,13 mmoles), NEt3 (39 mg, 0,389 mmoles) y bromuro de ciclopropilmetilo (21 mg, 0,155 mmoles) en N,N-dimetilformamida se agitó a 90ºC durante 18 h. La mezcla se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente de CH_3CN/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético). Tras añadir $NaHCO_3$ acuoso, la disolución se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se evaporó hasta sequedad, se redisolvió en CH_3CN y HCl 2 M acuoso, y se liofilizó para dar 31 mg de sal de hidrocloruro de (1R,2R)-1-[5-ciclopropilmetil-3-(4-fluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-4,6-difluoro-indan-2-ol, (18a).

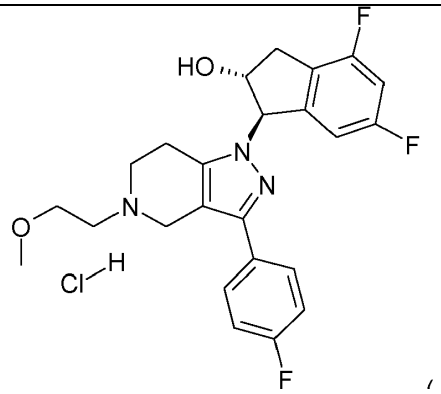
R_t= 1,09 min. (método 4 de LC). Masa detectada: 440,34 [$M+H^+$].

Los ejemplos en la tabla 8 siguiente se obtuvieron según el Esquema 12 siguiendo una reacción según la síntesis de (18a). Algunas veces, se usó CH_3CN en vez de DMF, y la temperatura se disminuyó hasta 50ºC.

Tabla 8:

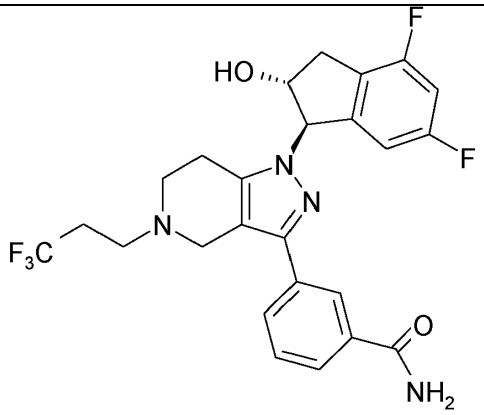
Comp. nº	Producto (Compuestos de partida)	Nombre químico	[$M+H^+$]	R_t/ [min] (LC-Met,)
18b	 (13a + bromuro de isopropilo)	(1R,2R)-4,6-Difluoro-1-[3-(4-fluoro-fenil)-5-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-indan-2-ol	428,33	3,33 (2)

Comp. nº	Producto (Compuestos de partida)	Nombre químico	[M+H$^+$]	R_t/ [min] (LC-Met,)
18c	 (13c + 1-yodo-3,3,3-trifluoro-propano (CH_3CN/50ºC))	3-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-5-(3,3,3-trifluoro-propil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo	489,15	1,14 (4)
18d	 13c + 2-bromoetilmetil éter	3-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-5-(2-metoxi-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; sal HCl	451,23	1,05 (4)
18e	 (13c + bromuro de ciclopropilmetilo)	3-[5-Ciclopropilmetil-1-((1R,2R)-4,6-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; sal HCl	447,23	1,07 (4)
18f	 (13C + 1-bromopropano)	(1R,2R)-4,6-Difluoro-1-[3-(4-fluoro-fenil)-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-indan-2-ol; sal HCl	428,36	1,08 (4)

Comp. nº	Producto (Compuestos de partida)	Nombre químico	[M+H$^+$]	R_t/ [min] (LC-Met,)
18g	 (13a + 2-bromoetilmetil éter)	(1R,2R)-4,6-Difluoro-1-[3-(4-fluoro-fenil)-5-(2-metoxi-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-indan-2-ol; sal HCl	444,35	1,07 (4)

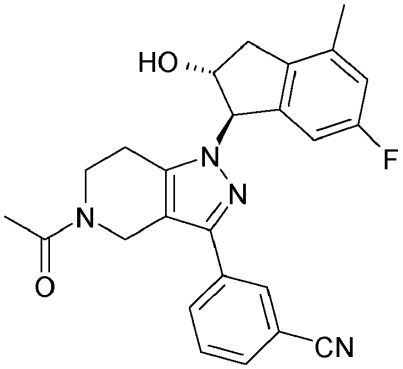
El ejemplo en la tabla 9 siguiente se obtiene como subproductos durante la síntesis de compuestos 18c.

Tabla 9:

Comp. nº	Producto	Nombre químico	[M+H$^+$]	R_t/ [min] (Met. de LC)
18h		3-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-5-(3,3,3-trifluoro-propil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzamida; compuesto con ácido trifluoroacético	507,15	1,01 (4)

Ejemplo 19:

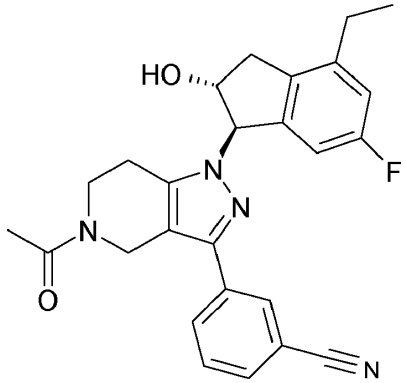
3-[5-Acetil-1-((1R,2R)-6-fluoro-2-hidroxi-4-metil-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (19a)



Según el Esquema 13: Una mezcla de 3-[5-acetil-1-((1R,2R)-4-bromo-6-fluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (11d) (0,05 g, 0,10 mmoles), tetrametilestaño (101 mg, 0,566 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (6 mg, 0,005 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó a 110ºC durante 18 h. La mezcla se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente de CH_3CN/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 23 mg de 3-[5-acetil-1-((1R,2R)-6-fluoro-2-hidroxi-4-metil-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (19a).

R_t= 1,21 min. (LC método 1). Masa detectada: 431,17 [$M+H^+$].

3-[5-Acetil-1-((1R,2R)-4-etil-6-fluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (19b)

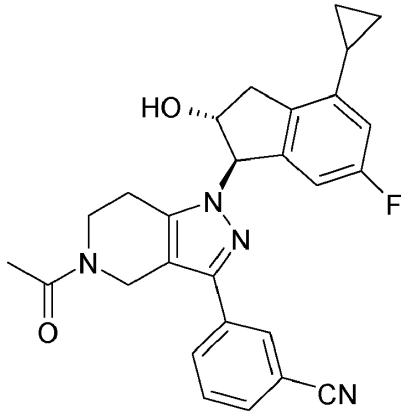


Según el Esquema 13: El 3-[5-acetil-1-((1 R,2R)-4-etil-6-fluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (19b) se obtuvo siguiendo una reacción según la síntesis de (19a), pero usando tetraetilestaño en vez de tetrametilestaño.

R_t= 1,25 min. (método 1 de LC). Masa detectada: 445,18 [$M+H^+$].

Ejemplo 20:

3-[5-Acetil-1-((1R,2R)-4-ciclopropil-6-fluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (20a)

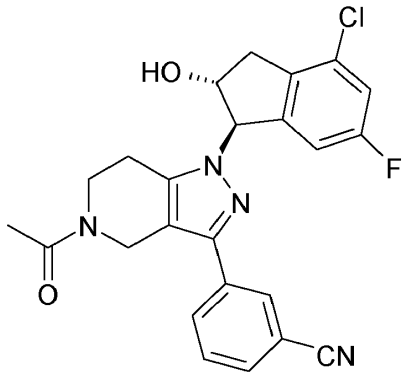


Según el Esquema 14: Una mezcla de ácido ciclopropilborónico (28 mg, 0,33 mmoles), 3-[5-acetil-1-((1R,2R)-4-bromo-6-fluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (11d) (0,05 g, 0,10 mmoles), K_2CO_3 (83 mg, 0,606 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (17 mg, 0,005, 0,015 mmoles) en CH_3CN (2 ml) y agua (0,75 ml) se agitó a 110ºC durante 2 h bajo irradiación de microondas. La mezcla se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente de CH_3CN/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 9 mg de 3-[5-acetil-1-((1R,2R)-4-ciclopropil-6-fluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (20a).

R_t= 1,25 min. (método 4 de LC). Masa detectada: 457,15 [$M+H^+$].

Ejemplo 21:

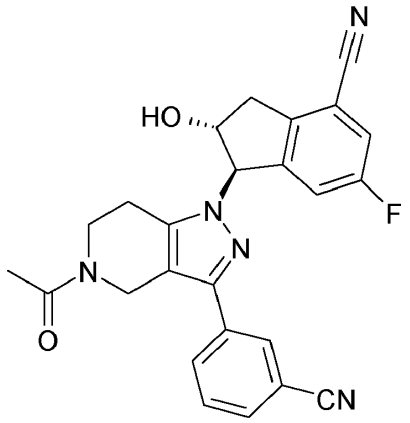
3-[5-Acetil-1-((1R,2R)-4-cloro-6-fluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (21 a)



Según el Esquema 15: Una mezcla de 3-[5-acetil-1-((1R,2R)-4-bromo-6-fluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (11d) (0,15 g, 0,303 mmoles) y CuCl (60 mg, 0,606 mmoles) en dimetilsulfóxido (2 ml) se agitó a 180ºC durante 90 min. bajo irradiación de microondas. La mezcla se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente de CH_3CN/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 15 mg de 3-[5-acetil-1-((1R,2R)-4-cloro-6-fluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (21 a).

R_t= 1,23 min. (método 4 de LC). Masa detectada: 451,09 [$M+H^+$].

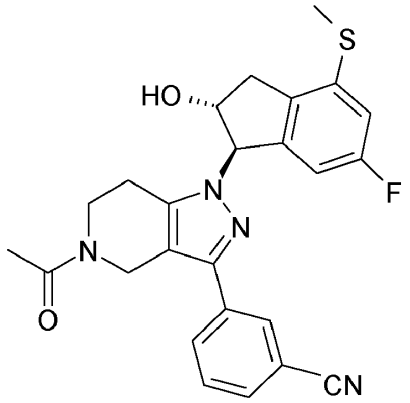
(1R,2R)-1-[5-Acetil-3-(3-ciano-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-6-fluoro-2-hidroxi-indan-4-carbonitrilo (21 b)



Según el Esquema 15: Una mezcla de 3-[5-acetil-1-((1R,2R)-4-bromo-6-fluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (11d) (0,15 g, 0,303 mmoles) y CuCN (54 mg, 0,606 mmoles) en dimetilsulfóxido (2 ml) se agitó a 180ºC durante 90 min. bajo irradiación de microondas. La mezcla se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente de CH_3CN/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 27 mg de (1R,2R)-1-[5-acetil-3-(3-ciano-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-6-fluoro-2-hidroxi-indan-4-carbonitrilo (21b).

R_t= 1,16 min. (método 4 de LC). Masa detectada: 442,12 [$M+H^+$].

3-[5-Acetil-1-((1R,2R)-6-fluoro-2-hidroxi-4-metilsulfanil-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (21 c)

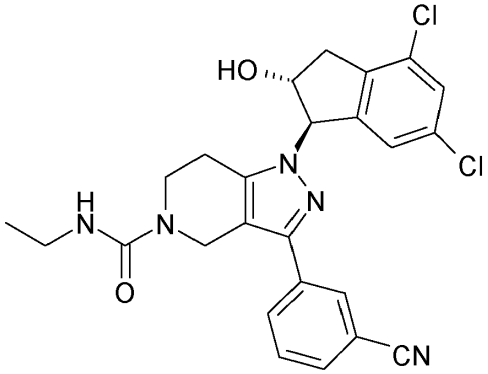


Según el Esquema 15: Se obtuvieron 10 mg de 3-[5-acetil-1-((1 R,2R)-6-fluoro-2-hidroxi-4-metilsulfanil-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (21 c) como subproducto durante la síntesis de (21 b).

R_t= 1,22 min. (método 4 de LC). Masa detectada: 463,12 [M+H$^+$].

Ejemplo 22:

Etilamida del ácido 3-(3-ciano-fenil)-1-((1R,2R)-4,6-dicloro-2-hidroxi-indan-1-il)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico (22a)

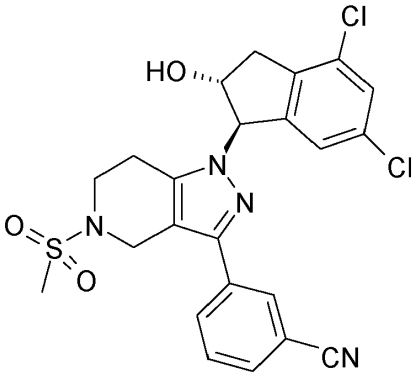


Según el Esquema 17: A una disolución de 3-[1-((1 R,2R)-4,6-dicloro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (13e) (0,03 g, 0,071 mmoles) en CH_2Cl_2 seco a 0ºC se añadieron trietilamina (57 mg, 0,564 mmoles) e isocianato de etilo (5,5 mg, 0,077 mmoles). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente de CH_3CN/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 31 mg de etilamida del ácido 3-(3-ciano-fenil)-1-((1R,2R)-4,6-dicloro-2-hidroxi-indan-1-il)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico (22a).

R_t= 1,99 min. (método 9 de LC). Masa detectada: 496,31 [M+H$^+$].

Ejemplo 23:

3-[1-((1R,2R)-4,6-Dicloro-2-hidroxi-indan-1-il)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (23a)



A una disolución de 3-[1-((1R,2R)-4,6-dicloro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (13e) (0,02 g, 0,047 mmoles) en tetrahidrofurano seco a -70ºC se añadieron lentamente y en porciones 100 μl de una disolución de cloruro de metanosulfonilo (100 μl en 10 ml de tetrahidrofurano seco) y, después de 5 min., trietilamina (21 mg, 0,208 mmoles). La mezcla se agitó a -70ºC durante 15 min., y después se añadió una segunda porción de la disolución de metanosulfonilo/tetrahidrofurano anterior (100 μl). La mezcla se agitó a -70ºC durante 15 min., y después se añadió una tercera porción de la disolución de metanosulfonilo/tetrahidrofurano anterior (50 μl). La mezcla se agitó a -70ºC durante 3 min., se paralizó con $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo 3 veces con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron hasta sequedad, y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente de CH_3CN/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 15 mg de 3-[1-((1R,2R)-4,6-dicloro-2-hidroxi-indan-1-il)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (23a).

R_t= 2,00 min. (método 9 de LC). Masa detectada: 503,12 [$M+H^+$].

Los siguientes métodos de LC se usaron para analizar las realizaciones ejemplares:

Se usaron las siguientes abreviaturas para ácido fórmico FA, para ácido trifluoroacético TFA y para acetonitrilo ACN.

Método 1 de LC:

Fase estacionaria:	Waters UPLC BEH C18 2,1*50 mm; 1,7μ
Gradiente:	H_2O + 0,05% de FA:ACN + 0,035% de FA 95:5 (0 min.) hasta 5:95 (1,1 min.) hasta 5:95 (1,7 min.) hasta 95:5 (1,9 min.) hasta 95:5 (2 min.)
Caudal:	0,9 ml/min., 55ºC

Método 2 de LC:

Fase estacionaria:	Waters XBridge C18 4,6*50 mm; 2,5μ
Gradiente:	H_2O + 0,1% de FA:ACN + 0,1% de FA 97:3 (0 min.) hasta 40:60 (3,5 min.) hasta 2:98 (4 min.) hasta 2:98 (5 min.) hasta 97:3 (5,2 min.) hasta 97:3 (6,5 min.);
Caudal:	1,3 ml/min.

Método 3 de LC:

Fase estacionaria:	WatersXBridge C18, 4,6*50; 2,5 μ
Gradiente:	H_2O + 0,05% de TFA:ACN + 0,05% de TFA 95:5 (0 min.) hasta 95:5 (0,2 min.) hasta 5:95 (2,4 min.) hasta 5:95 (3,2 min.) hasta 95:5 (3,3 min.) hasta 95:5 (4,0 min.)
Caudal:	1,7 ml/min., 40ºC

Método 4 de LC:

Fase estacionaria:	Waters UPLC BEH C18 2,1*50 mm; 1,7μ
Gradiente:	H_2O + 0,1% de FA:ACN + 0,08% de FA 95:5 (0 min.) hasta 5:95 (1,1 min.) hasta 5:95 (1,7 min.) hasta 95:5 (1,8 min.) hasta 95:5 (2 min.)
Caudal:	0,9 ml/min. 55ºC

Método 5 de LC:

Fase	WatersXBridge C18, 4,6*50, 2,5μ

estacionaria:	
Gradiente:	H_2O + 0,05% de TFA:ACN + 0,05% de TFA 95:5 (0 min.) hasta 95:5 (0,2 min.) hasta 5:95 (2,4 min.) hasta 5:95 (3,5 min.) hasta 95:5 (3,6 min.) hasta 95:5 (4,5 min.)
Caudal:	1,7 ml/min., 50ºC

Método 6 de LC:

Fase estacionaria:	WatersXBridge C18, 4,6*50, 2,5µ
Gradiente:	H_2O + 0,05% de TFA:ACN + 0,05% de TFA 95:5 (0 min.) hasta 5:95 (2,6 min.) hasta 5:95 (3,0 min.) hasta 95:5 (3,1 min.) hasta 95:5 (4,0 min.)
Caudal:	1,7 ml/min., 40ºC

Método 7 de LC:

Fase estacionaria:	Merck Chromolit fast Grad RP/18e, 50x2 mm
Gradiente:	H_2O + 0,05% de TFA:ACN + 0,05% de TFA 98:2 (0 min.) hasta 98:2 (0,2 min.) hasta 2:98 (2,4 min.) hasta 2:98 (3,2 min.) hasta 98:2 (3,3 min.) hasta 98:2 (4 min.)
Caudal:	2 ml/min., 50ºC

Método 8 de LC:

Fase estacionaria:	WatersXBridge C18, 4,6*50, 2,5µ,
Gradiente:	H_2O + 0,05% de TFA:ACN + 0,05% de TFA 95:5 (0 min.) hasta 95:5 (0,3 min.) hasta 5:95 (3,5 min.) hasta 5:95 (4 min.)
Caudal:	1,3 ml/min., 40ºC

Método 9 de LC:

Fase estacionaria:	Waters UPLC BEH C18 2,1*50 mm; 1,7µ,
Gradiente:	H_2O + 0,05% de FA:ACN + 0,035% de FA 98:2 (0 min.) hasta 5:95 (2 min.) hasta 5:95 (2,6 min.) hasta 95:5 (2,7 min.) hasta 95:5 (3 min.)
Caudal:	0,9 ml/min. 55º

Método 10 de LC:

Fase estacionaria:	0,2 µl 10 X20 Luna C18, 3µ,
Gradiente:	0 min. 93% de H_2O (0,05% de TFA) - 1,0 min.-95% de ACN; 95% de ACN hasta 1,45 min.; 7% de ACN 1,50 min.
Caudal:	1 ml/min. 55º

Determinación de la actividad sobre el canal TASK-1 en oocitos de Xenopus:

Canales TASK-1 humanos se expresaron en oocitos de Xenopus. Para este fin, se aislaron oocitos de Xenopus laevis y se desfolicularon. Subsiguientemente, ARN sintetizado in vitro que codifica TASK-1 se inyectó en los oocitos. Después de dos días de expresión de la proteína TASK-1, se midieron las corrientes de TASK-1 mediante fijación de voltaje con dos microelectrodos. Los datos se adquirieron y analizaron usando un amplificador TEC-10cx (NPI Electronic, Tamm, Alemania) conectado a una interfaz ITC-16 (Instrutech Corp., Long Island, USA) y software Pulse (HEKA Elektronik, Lambrecht, Alemania). Los oocitos se fijaron a -90 mV, y las corrientes mediadas por TASK-1 se midieron durante pulsos de voltaje de 500 ms a 40 mV. Los oocitos se superfundieron continuamente con tampón ND 96 que contiene NaCl 96 mM, KCl 2 mM, $CaCl_2$ 1,8 mM, $MgCl_2$ 1 mM, HEPES 5 mM (pH ajustado a 7,4 con NaOH). Todos los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente.

Se añadieron consecutivamente sustancias de ensayo a la disolución del baño, a concentraciones crecientes. Los efectos de los compuestos se calcularon como el porcentaje de inhibición de la corriente de control de TASK-1 antes de la aplicación del compuesto. Los valores de IC_{50} se obtuvieron ajustando los datos a la ecuación general de respuesta frente a la dosis.

Los siguientes productos/compuestos se ensayaron en dicho ensayo usando la forma respectiva (sal o base libre) obtenida como en los ejemplos descritos anteriormente, y se midieron las siguientes actividades (IC_{50} (tabla 10) o % de inhibición a 5 μM (tabla 11)):

Tabla 10:

Ejemplo nº	IC_{50} (μM)	Ejemplo nº	IC_{50} (μM)	Ejemplo nº	IC_{50} (μM)
11a	0,171	11p	0,685	12a	0,712
11b	0,19	11q	0,773	12b	0,479
11c	0,204	11r	0,789	14a	0,07
11d	0,226	11s	0,804	14b	0,0831
11e	0,239	11t	0,881	14c	0,25
11f	0,27	11u	1,01	16a	0,446
11g	0,35	11v	1,185	16b	1,164
11h	0,37	11w	1,26	17a	0,26
11i	0,375	11x	1,517	18a	0,5
11j	0,439	11y	1,915	18b	8,192
11k	0,442	11z	2,132	19a	0,231
11l	0,495	11aa	2,219	20a	0,5
11m	0,518	11ab	2,974	21a	0,393
11n	0,568	11ac	3,879	22a	0,18
11o	0,675	11ad	6,886		

Tabla 11:

Ejemplo nº	% de inhibición (5μM)	Ejemplo nº	% de inhibición (5μM)
11ae	61%	18e	81%
14d	94%	18f	67%
14e	72%	18g	56%
15a	51%	18h	39%
15b	24%	19b	82%

Ejemplo nº	% de inhibición (5μM)	Ejemplo nº	% de inhibición (5μM)
18c	91%	21c	87%
18d	83%	23a	80%

Investigación del período refractario y de la vulnerabilidad auricular izquierda en el cerdo:

Los compuestos se ensayaron para determinar la prolongación del período refractario y la actividad antiarrítmica en la aurícula del cerdo anestesiado, como se describe en la bibliografía (Knobloch et al. 2002. Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol. 366; 482-487). Aquí, la acción antiarrítmica está relacionada con la inhibición de la aparición de episodios de arritmias que son inducidas por un estímulo extra colocado prematuramente (S2) en la aurícula izquierda (= vulnerabilidad auricular izquierda). Los valores del período refractario se señalan en porcentaje de los valores basales 15 minutos después de la inyección. Los valores medios para los períodos refractarios se muestran a partir de tres frecuencias (150, 200 y 250/min.). Los valores inhibidores para la inhibición de episodios de arritmias se refieren a 3 medidas (3 puntos de tiempo) antes de la administración frente a 3 medidas durante la primera hora tras la administración de los compuestos.

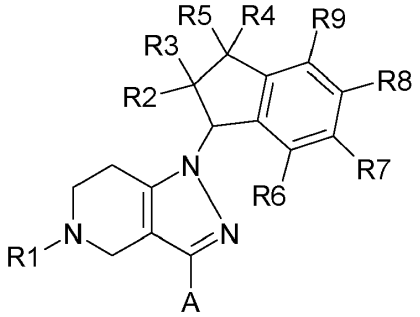
En la tabla 12 se muestra la acción de 3-[5-acetil-1-((1R,2R)-6-cloro-4-fluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo (11j) sobre el período refractario de la aurícula izquierda y la actividad antiarrítmica en el cerdo anestesiado tras la administración de bolo de 1 mg/kg. A partir de los resultados mostrados en la tabla 12, se observa que fue posible prevenir el 82% de las arritmias inducidas.

Tabla 12:

	Valor medio
% de incremento en el periodo refractario	20%
% de inhibición de las arritmias	82%
Números de animales	n = 2

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



I

en la que

A = arilo (C_6-C_{10}) o un heteroarilo de cinco miembros o de seis miembros, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo N, O y S,

en el que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-oxi-, alquil (C_1-C_6)-S-, NC-, alquil (C_1-C_6)-OC(O)-, alquil (C_1-C_6)-SO_2-, alquil (C_1-C_6)-oxi-alquilo (C_1-C_6)- o $R^{12}R^{13}$N-C(O)-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R1 = R^{10}-C(O)-, R^{11}-alquilo (C_1-C_6)-, cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_6)-SO_2- o $R^{12}R^{13}$N-C(O)-alquilo (C_1-C_6)-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R2 = H, OH, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-oxi-, alquil (C_1-C_6)-C(O)O-;

R3 = H, alquilo (C_1-C_6)-;

R4 = H, F, alquilo (C_1-C_6), en el que uno o más átomos de hidrógeno del resto de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R5 = H, F, alquilo (C_1-C_6), en el que uno o más átomos de hidrógeno del resto de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R6 a R9 se seleccionan cada uno independientemente de H, F, Cl, Br, NC-, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_6)-SO_2-, alquil (C_1-C_6)-OC(O)-, alquil (C_1-C_6)-oxi-, alquil (C_1-C_6)-S-,

en el que uno o más hidrógenos de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R10 = H, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_6)-oxi-, alquil (C_1-C_6)-S-, HO-alquilo (C_1-C_6)-, alquil (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6)-, cicloalquil (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_6)- o $R^{12}R^{13}$N-,

en el que uno o más hidrógenos de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor, y

R11 = H, cicloalquilo (C_3-C_6), OH, alquil (C_1-C_6)-oxi- o alquil (C_1-C_6)-S-, en el que uno o más hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R12 y R13 son cada uno independientemente H o alquilo (C_1-C_6);

y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas, y/o una sal fisiológicamente tolerada de los compuestos de fórmula I.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

A= radicales fenilo, furanilo, furazanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2.5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2.5-triazolilo, o 1,3,4-triazolilo,

opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, alquil (C_1-C_4)-oxi-, alquil (C_1-C_4)-S-, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-OC(O)-, alquil (C_1-C_4)-SO_2-, NC-,

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R1 = R^{10}-C(O)-, R^{11}-alquilo (C_1-C_4), o alquil (C_1-C_2)-SO_2-;

R2 = H, OH, alquil (C_1-C_4)-oxi- o alquil (C_1-C_4)-C(O)O-;

R3 = H, alquilo (C_1-C_6)-,

R4 = H, F, alquilo (C_1-C_6), en el que uno o más átomos de hidrógeno del resto de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R5 = H, F, alquilo (C_1-C_6), en el que uno o más átomos de hidrógeno del resto de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R6 a R9 se seleccionan cada uno independientemente de H, F, Cl, Br, NC-, alquilo (C_1-C_4), ciclopropilo, alquil (C_1-C_2)-SO_2-, alquil (C_1-C_4)-OC(O)-, alquil (C_1-C_4)oxi-, alquil (C_1-C_4)-S-;

en el que uno o más átomos de hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R10 = alquilo (C_1-C_4), ciclopropilo, alquil (C_1-C_4)oxi-, alquil (C_1-C_4)-S-, HO-alquilo (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4)-, ciclopropil-alquilo (C_1-C_4)-, $R^{12}R^{13}N$-;

R11 = H, ciclopropilo, OH, alquil (C_1-C_4)oxi-, alquil (C_1-C_4)-S-,

en el que uno o más hidrógeno de los restos de alquilo pueden estar reemplazados por flúor;

R12 y R13 son cada uno independientemente H o alquilo (C_1-C_4);

y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas, y/o una sal fisiológicamente tolerada de los compuestos de fórmula I.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que

A = radicales fenilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, o tiofenilo,

opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 restos seleccionados independientemente de F, Cl, metoxi, etoxi, metilo, etilo, NC-, CF_3O-, CF_3;

R1 = R^{10}-C(O)-, R^{11}-alquilo (C_1-C_4)- o CH_3-SO_2-;

R2 = OH, metoxi, etoxi, metil-C(O)O-, etil-C(O)O-;

R3 = H, metilo

R4, R5 = H

R6 a R9 se seleccionan cada uno independientemente de H, F, Cl, Br, NC-, metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, metil-S-, etil-S-, CF_3;

R10 = metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, alquil (C_1-C_2)-O-alquilo (C_1-C_2), ciclopropil-alquilo (C_1-C_2)-, $R^{12}R^{13}N$-;

R11 = H, ciclopropilo, metoxi, etoxi, CF_3;

R12 y R13 son cada uno independientemente H, metilo o etilo;

y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas, y/o una sal fisiológicamente tolerada de los compuestos de fórmula I.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

A = radicales fenilo, piridilo, isotiazolilo, tiazolilo, o tiofenilo, opcionalmente sustituidos con 1 o 2 restos seleccionados independientemente de F, Cl, metoxi, metilo, NC-, CF_3O-, CF_3;

R1 = R^{10}-C(O)-, R^{11}-(C_nH_{2n})-, isopropilo, terc-butilo o CH_3-SO_2-, en el que n = 1, 2 o 3;

R2 = OH, metoxi;

R3 = H, metilo;

R4, R5 = H;

R6 = H;

R7, R8 se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br;

R9 = H, F, Cl, Br, NC-, metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, metil-S-, etil-S- o CF_3;

R10 = metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, metoxi, metoximetilo-;

R11 = H, ciclopropilo, metoxi, CF_3;

y/o de una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas, y/o una sal fisiológicamente tolerada de los compuestos de fórmula I.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicacioness 1 a 4 seleccionado del grupo que consiste en 3-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-5-propionil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 3-[5-Ciclopropanocarbonil-1-((1R,2R)-4,6-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 1-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[3-(3-Cloro-fenil)-1-((1S,2S)-4,6-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 3-[5-Acetil-1-((1R,2R)-4-bromo-6-fluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 3-[5-Acetil-1-((1R,2R)-6-fluoro-2-hidroxi-4-metil-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 1-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 3-[5-Ciclopropanocarbonil-1-((1R,2R)-4,6-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzamida; 3-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-5-isobutiril-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; éster metílico del ácido 3-(3-ciano-fenil)-1-((1R,2R)-4,6-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico; 1-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 3-[5-Acetil-1-((1R,2R)-4,6-dicloro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 1-[1-((1S,2S)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(3-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-((1S,2S)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il)-3-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona racémica; 3-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-5-(3,3,3-trifluoro-propil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzamida; 3-[5-Acetil-1-((1R,2R)-4-cloro-6-fluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 3-[5-Acetil-1-((1R,2R)-6-cloro-4-fluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 1-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(3-metoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 3-[5-Acetil-1-((1R,2R)-4,6-difluoro-2-metoxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 1-[(S)-3-(4-Fluoro-fenil)-1-indan-1-il-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 3-[5-Acetil-1-((1R,2R)-4-ciclopropil-6-fluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; (1R,2R)-1-[5-Ciclopropilmetil-3-(4-fluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-4,6-difluoro-indan-2-ol; éster (1R,2R)-1-[3-(3-ciano-fenil)-5-propionil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-4,6-difluoro-indan-2-ílico del ácido propiónico; 1-[1-((1R,2R)-4,6-Dicloro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; (1R,2R)-4,6-Difluoro-1-[3-(4-fluoro-fenil)-5-(2-metoxi-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-indan-2-ol-, 1-[1-((1R,2R)-6-Cloro-4-fluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; (1R,2R)-4,6-Difluoro-1-[3-(4-fluoro-fenil)-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-indan-2-ol; 3-[5-Acetil-1-((1S,2S)-4,6-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 3-[5-Acetil-1-((1R,2R)-6-cloro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 1-[(R)-3-(4-Fluoro-fenil)-1-indan-1-il-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 3-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-5-(2-metoxi-acetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 1-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(3-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-((1S,2S)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-((1R,2R)-6-Cloro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 3-[5-Ciclopropilmetil-1-((1R,2R)-4,6-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 3-[5-Acetil-1-((1R,2R)-4-etil-6-fluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 3-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-5-(2-metoxi-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 3-[5-Acetil-1-((1R,2R)-6-fluoro-2-hidroxi-4-metilsulfanil-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 3-[5-Acetil-1-((1R,2R)-4,6-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 3-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-5-(3,3,3-trifluoro-propil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzamida; 3-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-5-(2,2-dimetil-propionil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo; 1-[1-((1R,2R)-5,6-Dicloro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(4-fluorofenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona racémica; 1-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-metoxi-indan-1-il)-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[3-(3-Cloro-fenil)-1-((1R,2R)-4,6-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 3-[5-Acetil-1-((1R,2R)-4,6-difluoro-2-hidroxi-2-metil-indan-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo racémico; 1-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-p-tolil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 5-[5-Acetil-1-((1R,2R)-4,6-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-

4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-2-fluoro-benzonitrilo; 1-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(3-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[3-(4-Cloro-fenil)-1-((1R,2R)-4,6-difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; 1-[1-((1R,2R)-5,7-Dicloro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona racémica; 1-[1-((1R,2R)-4,6-Difluoro-2-hidroxi-indan-1-il)-3-(4-metoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona; (1R,2R)-4,6-Difluoro-1-[3-(4-fluoro-fenil)-5-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-indan-2-ol; (1R,2R)-1-[5-Acetil-3-(3-cianofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-6-fluoro-2-hidroxi-indan-4-carbonitrilo; 3-[1-((1R,2R)-4,6-Dicloro-2-hidroxi-indan-1-il)-5-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-benzonitrilo, sus formas estereoisoméricas, y/o las sales fisiológicamente toleradas del mismo.

6. Un medicamento que comprende un compuesto de fórmula I y/o su sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

7. Un compuesto de fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso en el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por el canal TASK-1.

8. Un compuesto de fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso en el tratamiento o prevención de arritmias, particularmente taquiarritmias auriculares, fibrilación auricular y aleteo auricular.

9. Un compuesto de fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso en el tratamiento o prevención de trastornos respiratorios relacionados con el sueño, apneas del sueño centrales y obstructivas, síndrome de resistencia de las vías respiratorias superiores, respiración de Cheyne-Stokes, ronquido, control respiratorio central interrumpido, muerte súbita del infante, hipoxia postoperatoria y apnea, trastornos respiratorios relacionados con los músculos, trastornos respiratorios tras ventilación mecánica a largo plazo (discontinuación), trastornos respiratorios durante la adaptación en montañas elevadas, trastornos respiratorios agudos, trastornos pulmonares crónicos con hipoxia e hipercapnia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y síndrome de obesidad-hipoventilación.

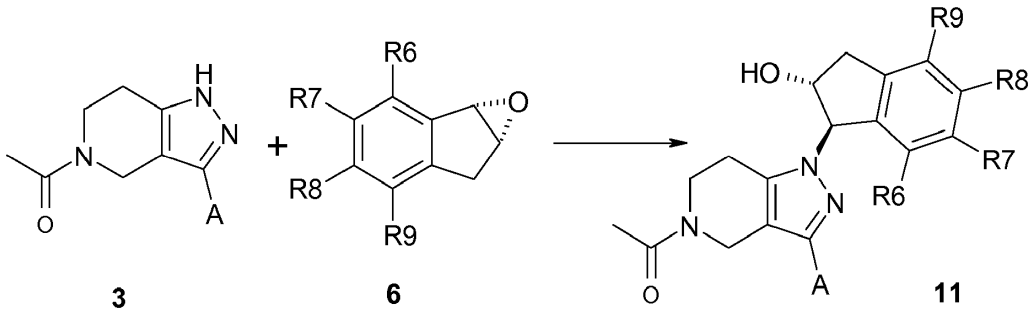
10. Un compuesto de fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso como un estimulante respiratorio para el tratamiento o prevención de depresión respiratoria asociada con anestesia o sedaciones de procedimientos para pequeñas intervenciones o con fines de diagnóstico.

11. Un compuesto de fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso como un estimulante respiratorio para el tratamiento o prevención de depresión respiratoria por opioides en tratamiento de dolor crónico, particularmente en cáncer o cuidado paliativo o sedaciones de procedimientos y/o para discontinuación de ventilación mecánica a largo plazo.

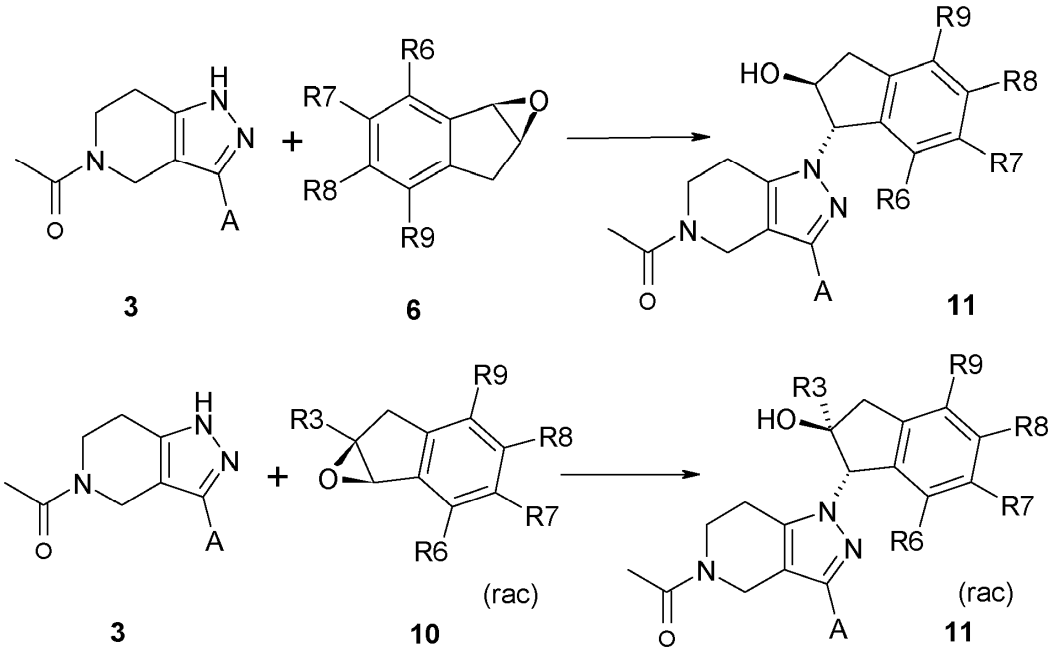
12. Un compuesto de fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso en el tratamiento o prevención de esclerosis múltiple y trastornos inflamatorios o degenerativos del sistema nervioso central.

13. Un compuesto de fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso mediante administración intravenosa, administración oral, administración nasal, administración intramuscular, administración subcutánea, administración por inhalación, administración tópica o administración faríngea.

14. Un método para la preparación de un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende hacer reaccionar 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridinas 3 con epóxidos 6 o 10 para la preparación de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridinas 2-hidroxi-indan-1-il-sustituidas 11, calentando una mezcla de un compuesto 3 y un epóxido 6 en presencia de un exceso de una base en un disolvente inerte, o mediante desprotonación de un compuesto 3 con una base y su alquilación con un epóxido 6,

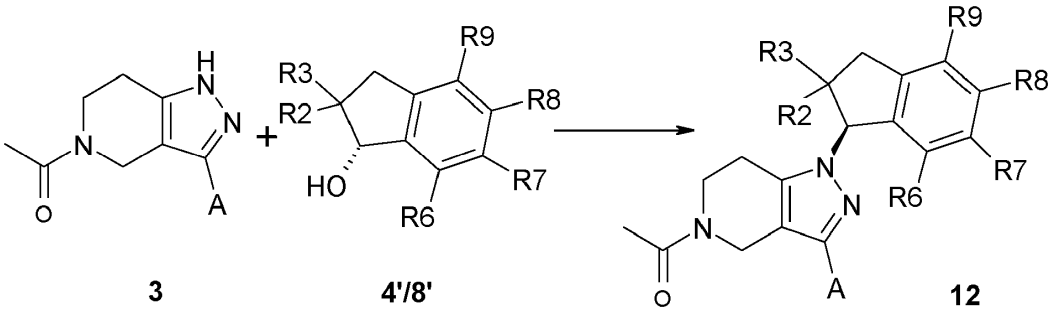


3 **6** **11**



en el que los restos A, R3, R6, R7, R8, R9 tienen el mismo significado como se menciona en las reivindicaciones 1 a 5.

15. Un método para la preparación de un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende hacer reaccionar 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridinas 3 con aminoindan-1-oles 4' u 8', calentando una mezcla de un compuesto 3 y un aminoindan-1-ol 4' u 8' en presencia de una fosfina y un compuesto 1,1'-(azodicarbonílico) para obtener un compuesto 12,



en el que los restos A, R3, R6, R7, R8, R9 tienen el mismo significado como se menciona en las reivindicaciones 1 a 5, y en el que R2 es H o un grupo alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-oxi-, alquil (C_1-C_6)-C(O)O-.