

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 167**

51 Int. Cl.:

C07D 513/14 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2011 E 11807175 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.01.2016 EP 2592932**

54 Título: **Nuevos derivados de tetrahidropirazolo[3,4-b]azepinas y su uso como moduladores alostéricos de receptores metabotrópicos de glutamato**

30 Prioridad:

20.06.2011 US 201161571071 P
14.07.2010 GB 201011831

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.04.2016

73 Titular/es:

ADDEX PHARMA SA (50.0%)
Campus Biotech, Chemin des Mines 9
1202 Genève, CH y
MERCK SHARP & DOHME CORP. (50.0%)

72 Inventor/es:

JONES, PHILIP;
TANG, LAM;
BOLEA, CHRISTELLE;
CELANIRE, SYLVAIN y
LIVERTON, NIGEL J.

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 566 167 T3

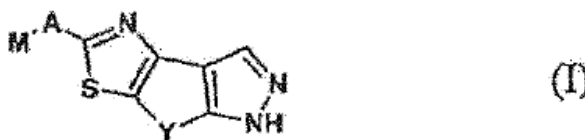
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Nuevos derivados de tetrahidropirazolo[3,4-b]azepinas y su uso como moduladores alostéricos de receptores metabotrópicos de glutamato

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

[0001]



[0002] La presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), en la que M, A e Y se definen como en la Fórmula (I); los compuestos de la invención son moduladores de receptores metabotrópicos de glutamato – subtipo 4 (“mGluR₄”) que son útiles para el tratamiento o prevención de trastornos del sistema nervioso central, así como otros trastornos modulados por receptores mGluRx. La invención también se dirige a composiciones farmacéuticas, así como a dichos compuestos para su uso en la prevención y tratamiento de dichas enfermedades en las que mGluR₄ está involucrado. También se describe el uso de dichos compuestos en la fabricación de medicamentos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] El glutamato es el transmisor de aminoácido principal en el sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos. El glutamato juega un papel principal en numerosas funciones fisiológicas, tales como el aprendizaje y la memoria, pero también la percepción sensorial, el desarrollo de la plasticidad sináptica, el control motor, la respiración y la regulación de la función cardiovascular. Además, el glutamato está en el centro de varias enfermedades neurológicas y psiquiátricas diferentes, donde existe un desequilibrio en la neurotransmisión glutamatérgica.

[0004] El glutamato media en la neurotransmisión sináptica a través de la activación de los canales de los receptores ionotrópicos de glutamato (iGluR), a saber los receptores de NMDA, AMPA y kainato que son responsables de la rápida transmisión excitatoria (Nakanishi et al, (1998) Brain Res. Rev., 26:230-235).

[0005] Además, el glutamato activa los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) que tienen un papel más modulador que contribuye al ajuste de la eficacia sináptica.

[0006] Los mGluRs son receptores acoplados a proteína G (GPCR) con siete dominios transmembrana y pertenecen a la familia 3 de GPCR junto con los receptores de feromonas y GABAB sensibles a calcio.

[0007] La familia de mGluR se compone de ocho miembros. Se clasifican en tres grupos (el grupo I que comprende mGluR₁ y mGluR₅, el grupo II que comprende mGluR₂ y mGluR₃; el grupo III que comprende el mGluR₄, mGluR₆, mGluR₇ y mGluR₈) de acuerdo con la homología de secuencia, perfil farmacológico y la naturaleza de las cascadas de señalización intracelulares activadas (Schoepp et al., (1999) Neuropharmacology, 38:1431-1476).

[0008] El glutamato activa los mGluR a través de la unión al dominio extracelular grande amino terminal del receptor, en este documento denominado como el sitio de unión ortostérico. Esta activación induce un cambio conformacional del receptor que da lugar a la activación de los mecanismos de señalización de la proteína G e intracelulares.

[0009] En el sistema nervioso central, los receptores mGluR₄ se expresan más intensamente en la corteza cerebelosa, ganglios basales, los núcleos de transmisión sensoriales del tálamo y el hipocampo (Bradley et al, (1999) Journal of Comparative Neurology, 407:33-46; Corti et al., (2002) Neuroscience, 110:403-420). El subtipo mGluR₄ se acopla negativamente a la adenilato ciclasa mediante la activación de la proteína Gai/o, se expresa principalmente en los terminales presinápticos, funcionando como un autorreceptor o heteroreceptor y la activación de mGluR₄ conduce a la disminución de la liberación del transmisor desde los terminales presinápticos (Corti et al., (2002) Neuroscience, 110:403-420; Millan et al., (2002) Journal of Biological Chemistry, 277:47796-47803; Valenti et al., (2003) Journal of Neuroscience, 23:7218-7226).

[0010] Los agonistas ortostéricos de mGluR₄ no son selectivos y activan el otro grupo III de mGluR (Schoepp et al., (1999) Neuropharmacology, 38:1431-1476). El agonista ortostérico del grupo III L-AP4 (L-2-amino-4-fosfonobutirato) fue capaz de reducir los déficits motores en modelos animales de la enfermedad de Parkinson (Valenti et al., (2003) J. Neurosci., 23:7218-7226) y disminuir la excitotoxicidad (Bruno et al., (2000) J. Neurosci, 20; 6.413-6.420) y estos efectos parecen estar mediados a través de mGluR₄ (Marino et al, (2005) Curr. Topics Med. Chem., 5:885-895). Además de LAP-4, el ACPT-I, se ha demostrado que otro agonista selectivo del grupo III de mGluR causa una

disminución dependiente de la dosis y la estructura en la catalepsia inducida por haloperidol y atenúa la expresión de ARNm de proencefalina incrementada por haloperidol en el estriado (Konieczny et al., (2007) Neuroscience, 145:611 – 620). Además, López et al. (2007, J. Neuroscience, 27:6701-6711) han demostrado que las infusiones bilaterales de ACPT-I o LAP-4 en el globo pálido invertían completamente los graves déficits acinéticos producidos por lesiones por 6-hidroxidopamina de las neuronas de dopamina nigrostriatal en una tarea de tiempo de reacción sin afectar el rendimiento de los controles. Además, la inversión de la catalepsia inducida por haloperidol mediante ACPT-I intrapalidal se evitaba mediante la administración concomitante de un antagonista selectivo de los receptores del grupo III (RS)-alfa-ciclopropil-4-fosfonofenilglicina. Los efectos opuestos producidos por la activación de mGluR del grupo III en la SNr sugieren fuertemente un papel de mGluR4 más que otros de los subtipos de receptores mGluR en la normalización de la actividad de los ganglios basales (López et al. 2007).

[0011] Estos resultados sugieren que, entre los subtipos de mGluR, se cree que el mGluR4 es la nueva diana más interesante de fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (para una revisión, véase Conn et al., (2005) Nature Review Neuroscience, 6:787-798).

[0012] Los síntomas de la enfermedad de Parkinson parecen ser debidos a un desequilibrio en los mecanismos de salida directos e indirectos de los ganglios basales y la reducción de la transmisión en la sinapsis estriato-palidal GABAérgica inhibitoria en el mecanismo indirecto puede dar lugar a un alivio de estos síntomas (Marino et al, (2002) Amino acids, 23:185-191).

[0013] mGluR4 es más abundante en las sinapsis estriato palidal que en las sinapsis estriato nigral, y su localización sugiere función como un heterorreceptor presináptico en neuronas GABAérgicas (Bradley et al., (1999) Journal of Comparative Neurology, 407:33-46) lo que sugiere que la activación selectiva o modulación positiva de mGluR4 disminuirían la liberación de GABA en esta sinapsis disminuyendo de ese modo la salida de la vía indirecta y reducir o eliminar síntomas de la enfermedad de Parkinson. El tratamiento clásico del parkinsonismo implica habitualmente el uso de levodopa combinada con carbidopa (SINEMET™) o benserazida (MADOPAR™). Los agonistas de dopamina, tales como bromocriptina (PARLODEL™), lisurida y pergolida (CELANCE™) actúan directamente sobre los receptores de dopamina y también se utilizan para el tratamiento del parkinsonismo. Estas moléculas tienen el mismo perfil de efectos secundarios como la levodopa.

[0014] Una nueva vía para el desarrollo de compuestos selectivos que actúan en los mGluR es identificar moléculas que actúan a través de mecanismos alostéricos, modulando el receptor mediante la unión a un sitio diferente del sitio de unión ortostérico altamente conservado.

[0015] Recientemente, han surgido moduladores alostéricos positivos de mGluR como nuevas entidades farmacológicas que ofrecen esta alternativa atractiva. Este tipo de molécula se ha descubierto para mGluR₁, mGluR₂, mGluR₄, mGluR₅, mGluR₇ y mGluR₈ (Knoflach F. et al. (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 98:13402-13407; Johnson M.P. et al., (2002) Neuropharmacology, 43:799-808; O'Brien J.A. et al., (2003) Mol. Pharmacol., 64:731-740; Johnson M.P. et al., (2003) J. Med. Chem., 46:3189-3192; Marino M.J. et al., (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100:13668-13673; Mitsukawa K. et al., (2005) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 102(51):18712-18717; Wilson J. et al., (2005) Neuropharmacology, 49:278; para una revisión, véase Mutel V., (2002) Expert Opin. Ther. Patents, 12:1-8; Kew J.N., (2004) Pharmacol. Ther. 104(3):233-244; Johnson M.P. et al., (2004) Biochem. Soc. Trans., 32:881-887; recently Ritzen A., Mathiesen, J.M. y Thomsen C., (2005) Basic Clin. Pharmacol. Toxicol., 97:202-213).

[0016] En particular, las moléculas se han descrito como moduladores positivos alostéricos de mGluR₄ (Maj et al, (2003) Neuropharmacology, 45:895-906; Mathiesen et al, (2003) British Journal of Pharmacology, 138:1026-1030). Se ha demostrado que dichas moléculas se han caracterizado en sistemas in vitro, así como en rodajas de cerebro de rata donde se potenció el efecto de LAP-4 en la inhibición de la transmisión en la sinapsis estriatopalidal. Estos compuestos no activan el receptor por sí mismos (Marino et al., (2003) Proc. Nat. Acad. Sci USA, 100:13668-13673). Por el contrario, permiten que el receptor produzca una respuesta máxima a una concentración de glutamato o el agonista ortostérico del Grupo III L-AP4 que por sí mismo induce una respuesta mínima.

[0017] El PHCCC (*N*-fenil-7-(hidroxiimino)ciclopropa[*b*]cromen-1^a-carboxamida), un modulador alostérico positivo de mGluR₄ no activo en otros mGluR (Maj et al., (2003) Neuropharmacology, 45:895-906), ha demostrado ser eficaz en modelos animales de la enfermedad de Parkinson, representando así una nueva potencial estrategia terapéutica para la enfermedad de Parkinson, así como para otros trastornos motores y perturbaciones (Marino et al., (2003) Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 100:13668-13673), neurodegeneración en la enfermedad de Parkinson (Marino et al., (2005) Curr. Topics Med. Chem., 5:885-895; Valenti et al., (2005) J. Pharmacol. Exp. Ther., 313:1296-1304; Vernon et al., (2005) Eur. J. Neurosci., 22:1799-1806, Battaglia et al., (2006) J. Neurosci., 26:7222-7229), y neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer o debido a una lesión isquémica o traumática (Maj et al., (2003) Neuropharmacology, 45: 895-906).

[0018] Se ha observado que la PHCCC es activa en un modelo animal de ansiedad (Stachowicz et al., (2004) Eur. J. Pharmacol., 498:153-156). Previamente, se ha observado que ACPT-1 produce un efecto anticonflicto dependiente de la dosis después de la administración en el hipocampo y efectos de tipo antidepresivo en ratas después de la administración intracerebroventricular (Tatarczynska et al., (2002) Pol. J. Pharmacol., 54(6):707-710). Más

recientemente, se ha observado que ACPT-1 también tiene efectos de tipo ansiolítico en la hipertermia inducida por el estrés, en el laberinto plus elevado en ratones y en el ensayo de conflicto de Vogel en ratas cuando se inyectan por vía intraperitoneal (Stachowicz et al., (2009) *Neuropharmacology*, 57 (3): 227-234).

5 **[0019]** La activación de receptores mGluR4 que se expresan en células α y células F en los islotes de Langerhans inhibe la secreción de glucagón. Las moléculas que activan o potencian la actividad agonista de estos receptores pueden ser un tratamiento eficaz para la hiperglicemia, uno de los síntomas de la diabetes tipo 2 (Uehara et al., (2004) *Diabetes*, 53:998-1006).

10 **[0020]** La β -quimioquina RANTES está implicada de manera importante en la inflamación neuronal y se ha implicado en la patofisiología de la esclerosis múltiple. La activación de mGluR del grupo III con L-AP4 reducía la síntesis y la liberación de RANTES en astrocitos en cultivo natural, mientras que la capacidad de L-AP4 de inhibir RANTES disminuyó ampliamente en cultivos de astrocitos de ratones knockout de mGluR4 (Besong et al., (2002) *Journal of Neuroscience*, 22:5403-5411). Estos datos sugieren que los moduladores alostéricos positivos de mGluR4 pueden ser un tratamiento eficaz para trastornos neuroinflamatorios del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple y trastornos relacionados.

15 **[0021]** Se expresan dos variantes diferentes del receptor mGluR4 en tejidos del gusto y pueden funcionar como receptores para la sensación umami del gusto (Monastyrskaia et al., (1999) *Br. J Pharmacol.*, 128:1027-1034; Toyono et al., (2002) *Arch. Histol. Cytol.*, 65:91-96). De este modo, los moduladores alostéricos positivos de mGluR4 pueden ser útiles como agentes del gusto, agentes saborizantes, agentes potenciadores del sabor o aditivos alimenticios.

20 **[0022]** Existen evidencias anatómicas de que la mayoría de aferentes vagales que inervan el músculo gástrico expresan mGluR del grupo III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8) y transportan de forma activa receptores a sus extremos periféricos (Page et al., (2005) *Gastroenterology*, 128:402-10). Recientemente, se observó que la activación de mGluR del grupo III periféricos inhibía la mecanosensibilidad de aferentes vagales in vitro que se traduce en el menor desencadenamiento de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior y del reflujo gastroesofágico in vivo (Young et al., (2008) *Neuropharmacol.*, 54:965-975). El marcaje para mGluR4 y mGluR8 fue abundante en aferentes vagales gástricos en los ganglios nodosos, en sus puntos de terminación en el núcleo del tracto solitario y en motoneuronas vagales gástricas. Estos datos sugieren que los moduladores alostéricos positivos de mGluR4 pueden ser un tratamiento eficaz para la enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD) y trastornos del esófago inferior y trastornos gastrointestinales.

25 **[0023]** La publicación de patente internacional WO2005/007096 describe el modulador alostérico positivo del receptor mGluR4 útil, solo o en combinación con un agente neuroléptico, para tratar o prevenir trastornos del movimiento. Sin embargo, ninguno de los compuestos específicamente descritos está relacionado estructuralmente con los compuestos de la invención.

30 **[0024]** Recientemente, se han descritos nuevos moduladores alostéricos positivos del receptor mGluR4: derivados de pirazolo[3,4-d]pirimidina (Niswender et al., (2008) *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18(20):5626-5630), benciliden hidrazinil-3-metilquinazolina funcionalizada y bis-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona (Williams et al., (2009) *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19:962-966) y heterobiarilamidas (Engers et al., (2009) *Journal of Medicinal Chemistry*, 52 (14), 4115-4118). Niswender et al., describió el ácido (\pm)-*cis*-2-(3,5-diclorofenilcarbamoil)ciclohexano carboxílico ((2008) *Molecular Pharmacology*, 74(5):1345-1358), como modulador alostérico positivo de mGluR4 que también tiene actividad agonista. Esta molécula moderadamente activa ha mostrado evidencias de la eficacia después de la inyección icv en modelos de ratas de la enfermedad de Parkinson. Las publicaciones de patente internacionales WO2009/070871 y WO2009/010455 han mencionado derivados amido y nuevos derivados heteroaromáticos, respectivamente, como moduladores alostéricos positivos de receptores metabotrópicos de glutamato. La materia de este último caso ha sido examinado en el artículo siguiente del East Stephen P. et al., (2010) *Expert Opin. Ther. Patents*, 20 (3) 441-445. Por último, Williams R. et al., describió en (2010) *ACS Chemical Neuroscience*, 1 (6): 411-419, la "Re-exploration of the PHCCC scaffold".

35 **[0025]** La publicación de patente internacional WO2010/079238 ha descrito nuevos derivados heteroaromáticos tricíclicos y su uso como moduladores alostéricos positivos de mGluRs. Más recientemente, una revisión sobre los recientes avances en la identificación de los ligandos de receptores metabotrópicos de glutamato y su utilidad potencial como agentes terapéuticos del sistema nervioso central (Robichaud A. et al, (14^a junio de 2011) *ACS Chemical Neuroscience*, DOI: 10.1021/cn200043e, <http://pubs.acs.org>) ha citado algunos de los ejemplos descritos en la solicitud de patente WO2010/079238; Hong S.-P et al, (20 de junio de 2011) *J. Med. Chem.*, DOI: 10.1021/jm200290z, <http://pubs.acs.org>) han descrito derivados de tiazolopirazol tricíclicos como moduladores alostéricos positivos del receptor metabotrópico de glutamato 4.

40 **[0026]** US 2010/0144756 describe nuevos derivados heteroaromáticos y su uso como moduladores alostéricos positivos de receptores metabotrópicos de glutamato.

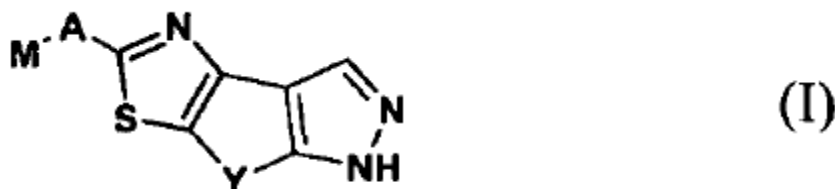
45 **[0027]** Los presentes inventores han descubierto nuevos compuestos de tiazol de fórmula general (I) que

sorprendentemente muestran una actividad y selectividad potentes en el receptor mGluR4. Los compuestos de la presente invención muestran propiedades ventajosas sobre los compuestos de la técnica anterior. Se han observado mejoras en una o más de las siguientes características de los compuestos de la invención: la potencia en la diana, la selectividad para la diana, la biodisponibilidad, la penetración en el cerebro, y la actividad en los modelos de comportamiento.

[0028] Dichos derivados de aminotiazol son útiles para tratar o prevenir una patología en un mamífero, incluyendo un humano, el tratamiento o prevención de la cual está afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores de mGluR4. En el caso del tratamiento de trastornos de movimiento, tales como la enfermedad de Parkinson, los compuestos de la invención se pueden utilizar solos o en combinación con un agente seleccionado del grupo que consiste en: levodopa, levodopa con un inhibidor de descarboxilasa extracerebral selectiva, carbidopa, entacapona, un inhibidor COMT, un agonista de dopamina, un anticolinérgico, un agonista colinérgico, un agente neuroléptico de butirofenona, un agente neuroléptico de difenilbutilpiperidina, un agente neuroléptico de dibenzazepina heterocíclico, un agente neuroléptico de indolona, un agente neuroléptico de fenotiazina, un agente neuroléptico de tioxanteno, un antagonista del receptor de NMDA, un inhibidor de MAO-B, un antagonista de mGluR₅ o un antagonista de A_{2A}.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

[0029] La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad moduladora del receptor 4 metabotrópico de glutamato. En el aspecto de compuesto más general, la presente invención proporciona un compuesto según la fórmula (I),



una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo y una forma N-óxido del mismo, en la que:

M es un heteroarilo opcionalmente sustituido;

A es NH u o;

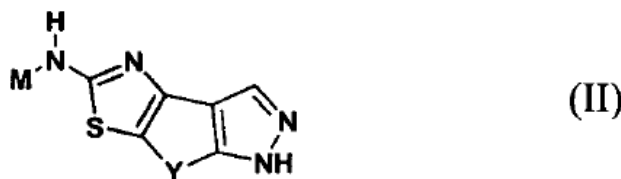
Y se selecciona del grupo de $-\text{CO}-\text{CR}^1\text{R}^2\text{NR}^5$ y $-\text{CR}^1\text{R}^2-\text{CR}^3\text{R}^4-\text{NR}^5$;

R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, halógeno, -CN, -CF₃ o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ haloalquilo, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilen-arilo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilen-heteroarilo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilen-heterociclo, $-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilo, $-\text{N}-((\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilo)₂, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquil-O-(C₀-C₆) alquilo, y $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquil-N-((C₀-C₆) alquilo)₂;

Cualquiera de dos radicales de R (R¹, R², R³ y R⁴) pueden tomarse juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido; y

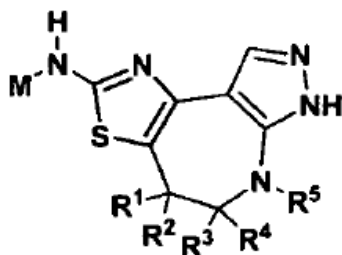
R⁵ se selecciona del grupo de hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ haloalquilo, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ cicloalquilo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilen-(C₁-C₆) haloalquilo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilen-(C₃-C₇) halocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilen-arilo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilen-heteroarilo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilen-heterociclo, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquil-O-(C₀-C₆) alquilo, y $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquil-N-((C₀-C₆) alquilo)₂.

[0030] En un aspecto más preferido de Fórmula (I), la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (II):



una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo y una forma N-óxido del mismo

[0031] En un aspecto más preferido de Fórmula (II), la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (III):



(III)

- 5
- 10
- 15 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, halógeno, -CN, -CF₃ o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -(C₁-C₆) alquilo, -(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, -(C₁-C₆) alquilen-arilo, -(C₁-C₆) alquilen-heteroarilo, -(C₁-C₆) alquilen-heterociclo, -O-(C₀-C₆) alquilo, -N-((C₀-C₆) alquilo)₂, -(C₁-C₆) alquil-O-(C₀-C₆) alquilo, y -(C₁-C₆) alquil-N-((C₀-C₆) alquilo)₂;
- 20 Cualquiera de dos radicales de R (R^1 , R^2 , R^3 y R^4) pueden tomarse juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido; y
- 25 R^5 se selecciona del grupo de hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -(C₁-C₆) alquilo, -(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₃-C₇) cicloalquilo, -(C₁-C₆) alquilen-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₁-C₆) alquilen-(C₃-C₇) halocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, -(C₁-C₆) alquilen-arilo, -(C₁-C₆) alquilen-heteroarilo, -(C₁-C₆) alquilen-heterociclo, -(C₁-C₆) alquilen-(C₃-C₇) cicloalquilo, -(C₂-C₆) alquil-O-(C₀-C₆) alquilo, y -(C₂-C₆) alquil-N-((C₀-C₆) alquilo)₂.

- [0032] En un aspecto más preferido de Fórmula (III), la invención proporciona un compuesto en el que:
- 30 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, halógeno, -CN, -CF₃ o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -(C₁-C₆) alquilo, -(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, -(C₁-C₆) alquilen-arilo, -(C₁-C₆) alquilen-heteroarilo, -(C₁-C₆) alquilen-heterociclo, -O-(C₀-C₆) alquilo, -N-((C₀-C₆) alquilo)₂, -(C₁-C₆) alquil-O-(C₀-C₆) alquilo, y -(C₁-C₆) alquil-N-((C₀-C₆) alquilo)₂;
- 35 Cualquiera de dos radicales de R (R^1 , R^2 , R^3 y R^4) pueden tomarse juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido; y
- 40 R^5 se selecciona del grupo de hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -(C₁-C₆) alquilo, -(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₃-C₇) cicloalquilo, -(C₁-C₆) alquilen-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₁-C₆) alquilen-(C₃-C₇) halocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, -(C₁-C₆) alquilen-arilo, -(C₁-C₆) alquilen-heteroarilo, -(C₁-C₆) alquilen-heterociclo, -(C₂-C₆) alquil-O-(C₀-C₆) alquilo, y -(C₂-C₆) alquil-N-((C₀-C₆) alquilo)₂.

- [0033] En un aspecto más preferido de Fórmula (III), la invención proporciona un compuesto en el que:
- M es un piridinilo, pirimidinilo, tiadiazolilo, triazinilo, tiazolilo y oxadiazolilo opcionalmente sustituidos;
- 45 R^1 , R^2 , R^3 o R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno y un -(C₁-C₆) alquilo opcionalmente sustituido; y
- 50 R^5 se selecciona del grupo de hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de metilo, etilo, isopropilo, ciclobutilo, metil-etilen-O-metilo, tetrahidrofuranilo, metilen-amida, metilen-trifluorometilo, metilen-ciclopropilo, metilen-ciclobutilo, metilen-ciclopentilo, metilen-ciclohexilo, metilen-fenilo, metilen-tetrahidrofuranilo, metilen-pirazolilo, metilen-isoxazolilo, metilen-oxazolilo, metilen-triazolilo, metilen-tiazolilo, metilen-pirrolilo, metilen-imidazolilo, metilen-piridinilo, metilen-pirimidinilo, metilen-piperidinilo, etilen-OH, etilen-O-metilo, etilen-O-isopropilo, etilen-metilamina, etilen-sulfonil-metilo, etilen-trifluorometilo, etilen-fenilo, etilen-piridinilo, etilen-ciclopropilo y propilen-O-metilo.

- [0034] En un aspecto más preferido de Fórmula (III), la invención proporciona un compuesto en el que:
- 55 M se selecciona del grupo de piridinilo, pirimidinilo, tiadiazolilo y triazinilo que pueden cada uno estar sustituido por hidrógeno, metilo, fluoro, cloro, metoxi, amino, hidroxilo, metilenhidroxi o fluorometileno;
- R^1 , R^2 , R^3 o R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno y un -(C₁-C₆) alquilo opcionalmente sustituido; y
- 60 R^5 se selecciona del grupo de hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de metilo, etilo, isopropilo, ciclobutilo, metil-etilen-O-metilo, tetrahidrofuranilo, metilen-amida, metilen-trifluorometilo, metilen-ciclopropilo, metilen-ciclobutilo, metilen-ciclopentilo, metilen-ciclohexilo, metilen-fenilo, metilen-tetrahidrofuranilo, metilen-pirazolilo, metilen-isoxazolilo, metilen-oxazolilo, metilen-triazolilo, metilen-tiazolilo, metilen-pirrolilo, metilen-imidazolilo, metilen-piridinilo, metilen-pirimidinilo, metilen-piperidinilo, etilen-OH, etilen-O-metilo, etilen-O-isopropilo, etilen-metilamina, etilen-sulfonil-metilo, etilen-trifluorometilo, etilen-fenilo, etilen-piridinilo, etilen-ciclopropilo y propilen-O-metilo.

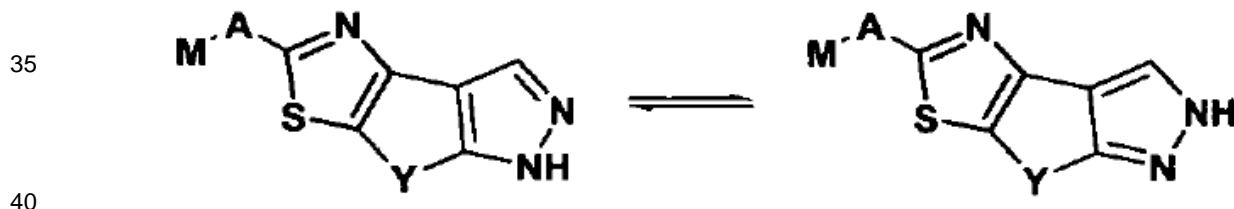
- [0035] Los compuestos particularmente preferidos de la invención son compuestos que se mencionan en la

siguiente lista (Lista de compuestos particulares preferidos), así como una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable o de adición de base de los mismos, una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos y una forma N-óxido de los mismos:

- 5 6-Metil-*N*-(4-metilpirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-metil-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-Etil-*N*-(4-metilpirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-(Ciclopropilmetil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-Isopropil-*N*-(4-metilpirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 10 *N*-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-isopropil-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-(2-Metoxietil)-*N*-(4-metilpirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-Metil-*N*-(5-metil-1,2,4-thiadiazol-3-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoro-4-metilpirimidin-2-il)-6-metil-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(4-Metilpirimidin-2-il)-6-((tetrahydrofuran-2-il)metil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 15 6-(1-Metoxipropan-2-il)-*N*-(4-metilpirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(2-metoxietil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-(2-Metoxietil)-*N*-(6-metilpiridin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(6-Fluoropiridin-2-il)-6-(2-metoxietil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropiridin-2-il)-6-(2-metoxietil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 20 6-((1-Metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-*N*-(4-metilpirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N,N-Dimetil-2-(2-(4-metilpirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-6(8*H*)-il)acetamida
 6-(2-Metoxietil)-*N*-(4-metoxipirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-(2-Metoxietil)-*N*-(5-metil-1,2,4-thiadiazol-3-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 2-(2-(5-Fluoropirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-6(8*H*)-il)etanol
 N^2 -(6-(2-Metoxietil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-il) piridine-2,6-diamina
 25 *N*-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-((3,5-Dimetilisoxazol-4-il)metil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-((2-isopropiloxazol-4-il)metil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 30 *N*-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(piridin-2-ilmetil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(piridin-4-ilmetil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(2-(metilsulfonyl)etil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 35 *N*-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(tetrahydrofuran-3-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(2-(metilamino)etil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(3-metoxipropil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-Etil-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 40 6-(Ciclopentilmetil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-(Ciclopropilmetil)-*N*-(4-metilpirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-(Ciclohexilmetil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-(Ciclopropilmetil)-*N*-(6-metilpiridin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-(Ciclopropilmetil)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 45 6-((5-Cloropiridin-2-il)metil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-((5-isopropilisoxazol-3-il)metil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(2-isopropoxyetil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-(Ciclobutilmetil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 50 6-Bencil-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-((3-Metilisoxazol-5-il)metil)-*N*-(4-metilpirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-((tetrahydrofuran-2-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(pirimidin-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 2-(6-(2-Metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-ilamino)pirimidin-5-ol
 55 *N*-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-((@-tetrahydrofuran-2-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-((2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-(6-(2-Metoxietil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-ilamino)piridin-2-il)metanol
 6-(2-Metoxietil)-*N*-(2-metilpirimidin-4-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 60 6-(2-Metoxietil)-*N*-(pirimidin-4-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-((1*H*-Pirazol-5-il)metil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-((4-Bromo-1*H*-pirazol-5-il)metil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-(4-Clorobencil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 65 *N*-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(3-metoxibencil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina

- 6-((5-Fluoropiridin-2-il)metil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
5 *N*-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-((4-metilpiridin-2-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
6-((3-Cloropiridin-2-il)metil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-fenetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(3-Fluoro-6-metilpiridin-2-il)-6-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
6-(3-Clorobencil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
10 4-((2-(5-Fluoropirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-6(7*H*)-il)metil)benzonnitrilo
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(4-(trifluorometil)bencil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(2-(piridin-2-il)etil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-((1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-
15 amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-((1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-
amina
6-(2-Clorobencil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
6-(4-Fluorobencil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
6-((2-(5-Fluoropirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-6(7*H*)-il)metil)nicotinonitrilo
20 *N*-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(piperidin-4-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
6-((5-Clorotiazol-2-il)metil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-
25 amina
6-(1-(5-Cloropiridin-2-il)etil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
6-Ciclobutil-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(6-(Fluorometil)piridin-2-il)-6-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina y
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(2-metoxietil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina.

30 **[0036]** Particularmente relevante para la presente invención es la pareja tautomérica que existe para el anillo de pirazol, ilustrada a continuación:



45 **[0037]** En esta memoria, la referencia a una fórmula genérica o un compuesto tal cual indicando un tautómero debe entenderse que se refiere a la pareja tautomérica y el otro tautómero del mismo.

50 **[0038]** Los compuestos descritos también incluyen todas las variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables, en las que al menos un átomo está reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente de la masa atómica que normalmente se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos descritos incluyen, sin limitación, isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H ; isótopos de carbono, tales como ^{13}C y ^{14}C ; isótopos de nitrógeno, tales como ^{15}N ; isótopos de oxígeno, tales como ^{17}O y ^{18}O ; isótopos de fósforo, tales como ^{32}P y ^{33}P ; isótopos de azufre, tales como ^{35}S ; isótopos de flúor, tales como ^{18}F ; e isótopos de cloro, tales como ^{36}Cl . El uso de variaciones isotópicas (por ejemplo, deuterio, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, el aumento en la semivida in vivo o menores requisitos de dosificación. Además, ciertas variaciones isotópicas de los compuestos descritos pueden incorporar un isótopo radiactivo (por ejemplo, tritio, ^3H , o ^{14}C), que puede ser útil en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustrato. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmula (I) a (III) se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos adjuntos usando reactivos apropiados marcados isotópicamente en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

65 **[0039]** A continuación, se indican las definiciones de varios términos utilizados en la memoria y las reivindicaciones para describir la presente invención.

- 5 **[0040]** Para evitar dudas, debe entenderse que en esta memoria "(C₁-C₆)" significa una radical de carbonos que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. "(C₀-C₆)" significa un radical de carbonos que tiene 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. En esta memoria, "C" significa un átomo de carbono, "N" significa un átomo de nitrógeno, "O" significa un átomo de oxígeno y "S" significa un átomo de azufre.
- 10 **[0041]** En el caso en que el subíndice es el número 0 (cero), el radical al que se refiere el subíndice indica que el radical está ausente, es decir, existe un enlace directo entre los radicales.
- 15 **[0042]** En el caso en que el subíndice es el número 0 (cero) y el radical al que se refiere el subíndice es alquilo, esto indica que el radical es un átomo de hidrógeno.
- 20 **[0043]** En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "enlace" se refiere a un enlace covalente saturado. Cuando dos o más enlaces están adyacentes entre sí, se asume que son iguales a un enlace. Por ejemplo, un radical -A-B-, en el que A y B pueden ser un enlace, el radical representa un enlace sencillo.
- 25 **[0044]** En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" incluye radicales alquilo de cadena lineal y ramificada y pueden ser metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo, t-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo, i-hexilo o t-hexilo. El término "(C₀-C₃)alquilo" se refiere a un radical alquilo que tiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de carbono y puede ser metilo, etilo, n-propilo e i-propilo.
- 30 **[0045]** En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "alquilen" incluye radicales de hidrocarburos saturados bifuncionales lineales y ramificados y pueden ser metileno, etileno, n-propileno, i-propileno, n-butileno, i-butileno, s-butileno, t-butileno, n-pentileno, i-pentileno, t-pentileno, neo-pentileno, n-hexileno, i-hexileno o t-hexileno.
- 35 **[0046]** En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo opcionalmente sustituido que no contiene heteroátomos, incluyendo carbociclos saturados monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, así como sistemas anulares fusionados. Dichos sistemas anulares fusionados pueden incluir un anillo que está parcial o totalmente insaturado, tal como un anillo de benceno para formar sistemas anulares fusionados, tales como carbociclos fusionados a benceno. Cicloalquilo incluye sistemas anulares fusionados, tales como sistemas anulares fusionados a espiro. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decahidronaftaleno, adamantano, indanilo, fluorenilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y similares. El término "(C₃-C₇)cicloalquilo" puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.
- 40 **[0047]** El término "arilo" se refiere a un sistema de anular de hidrocarburos, monocíclico o bicíclico, opcionalmente sustituido que contiene por lo menos un anillo aromático insaturado. Ejemplos y valores adecuados del término "arilo" son fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indilo, indenilo y similares.
- 45 **[0048]** En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema anular aromático insaturado, monocíclico o bicíclico, opcionalmente sustituido que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre N, O o S. Ejemplos de "heteroarilo" pueden ser, pero sin limitación tienilo, piridil, tiazolilo, isotiazolilo, furilo, pirrolilo, triazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolonoilo, oxazolonoilo, tiazolonoilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, benzoimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, tetrahidrotriazolopiridilo, tetrahidrotriazolopirimidinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, tionaftilo, indolilo, isoindolilo, piridonilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, imidazopiridilo, oxazolopiridilo, tiazolopiridilo, imidazopiridazinilo, oxazolopiridazinilo, tiazolopiridazinilo, cinnolilo, pteridinilo, furazanilo, benzotriazolilo, pirazolopiridinilo y purinilo.
- 50 **[0049]** En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "alquilen-arilo", "alquilen-heteroarilo" y "alquilencicloalquilo" se refieren respectivamente a un sustituyente que está unido a través del radical alquilo a un radical arilo, heteroarilo o cicloalquilo, respectivamente. El término "(C₁-C₆)alquilen-arilo" incluye radicales aril-C₁-C₆-alquilo, tales como bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 1-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, 3-fenilpropilo, 1-naftilmetilo y 2-naftilmetilo. El término "(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo" incluye radicales heteroaril-C₁-C₆-alquilo, en los que los ejemplos de heteroarilo son los mismos que los ilustrados en la definición anterior, tales como 2-furilmetilo, 3-furilmetilo, 2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, 1-imidazolilmetilo, 2-imidazolilmetilo, 3-imidazolilmetilo, 2-oxazolilmetilo, 3-oxazolilmetilo, 2-tiazolilmetilo, 3-tiazolilmetilo, 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 1-quinolilmetilo o similares.
- 55 **[0050]** En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "heterociclo" se refiere a un sistema anular, monocíclico o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre N, O y S.
- 60 **[0051]** En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados independientemente entre C, N, O y S, incluye anillos aromáticos y heteroaromáticos, así como anillos carbocíclicos y heterocíclicos que pueden ser saturados o insaturados. Ejemplos de dichos anillos pueden ser, pero sin limitación, furilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo,
- 65

pirimidilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo, imidazolilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, triazolilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, oxazolidinonilo, tiomorfolinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclohexenilo y ciclopentenilo.

5 **[0052]** En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, un anillo de 3 a 10 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados independientemente entre C, N, O y S, incluye anillos aromáticos y heteroaromáticos, así como anillos carbocíclicos y heterocíclicos que pueden ser saturados o insaturados. Ejemplos de dichos anillos pueden ser, pero sin limitación, imidazolidinilo, imidazolinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, piperidonilo, 10 pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tetrahidrotiopirano, furilo, pirrolilo, dihidropirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, isoindolinonilo, dihidropirrol[1,2-b]pirazolilo, oxazolilo, oxazolidinonilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, tetrahidropiridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo, imidazolilo, triazolilo, fenilo, ciclopropilo, aziridinilo, ciclobutilo, azetidino, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, ciclopentilo, 15 ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo y ciclooctenilo.

[0053] En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "halo" o "halógeno" puede ser fluoro, cloro, bromo o yodo.

20 **[0054]** En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "haloalquilo" significa un radical alquilo tal como se define anteriormente, sustituido con uno o más radicales halo. El término "halo (C₁-C₆)alquilo" puede incluir, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo y difluoroetilo. El término "O-halo C₁-C₆alquilo" puede incluir, pero sin limitación, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y fluoroetoxi.

25 **[0055]** En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "haloalquilenilo" significa un radical alquilenilo tal como se define anteriormente, sustituido con uno o más radicales halo. El término "halo (C₁-C₆)alquilenilo" puede incluir, pero sin limitación, fluorometileno, difluorometileno, fluoroetileno y difluoroetileno. El término "O-halo C₁-C₆alquilenilo" puede incluir, pero sin limitación, fluorometilenoxi, difluorometilenoxi y fluoroetileno.

30 **[0056]** En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "cianoalquilo" significa un radical alquilo tal como se define anteriormente, sustituido con uno o más grupos ciano.

35 **[0057]** En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "opcionalmente sustituido" se refiere a radicales que además llevan uno o más sustituyentes que pueden ser, (C₁-C₆) alquilo, hidroxilo, (C₁-C₆) alquilen-oxi, mercapto, arilo, heterociclo, heteroarilo, (C₁-C₆) alquilenilo-arilo, (C₁-C₆) alquilenilo-heterociclo, (C₁-C₆) alquilenilo-heteroarilo, halógeno, trifluorometilo, pentafluoroetilo, ciano, cianometilo, nitro, amino, amido, amidinilo, carboxilo, carboxamida, (C₁-C₆) alquilen-oxicarbonilo, carbamato, sulfonamida, éster y sulfonilo.

40 **[0058]** En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I)) y un disolvente. El disolvente es un disolvente farmacéuticamente aceptable como preferiblemente agua; dicho disolvente puede no interferir con la actividad biológica del soluto.

45 **[0059]** En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "modulador alostérico positivo de mGluR₄" o "modulador alostérico de mGluR₄" se refiere también a una sal de adición de base o ácido del mismo farmacéuticamente aceptable, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo y una forma N-óxido del mismo.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

50 **[0060]** Los moduladores alostéricos de mGluR₄ descritos aquí, y las sales, solvatos e hidratos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden usarse en preparaciones farmacéuticas en combinación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen cargas o diluyentes sólidos inertes y soluciones acuosas u orgánicas estériles. Los moduladores alostéricos de mGluR₄ estarán presentes en dichas composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la cantidad de dosificación deseada en el intervalo descrito en el presente documento. Las técnicas para la formulación y 55 administración de los compuestos de la presente invención se pueden encontrar en Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995).

60 **[0061]** La cantidad de moduladores alostéricos de mGluR₄ administra al sujeto dependerá del tipo y gravedad de la enfermedad o patología y de las características del sujeto, tales como salud general, edad, sexo, peso corporal y tolerancia a los fármacos. El experto en la materia será capaz de determinar las dosificaciones apropiadas dependiendo de éstos y otros factores. Las dosis eficaces para los medicamentos del SNC usados habitualmente son bien conocidas por el experto en la materia. La dosis diaria total generalmente varía de aproximadamente 0,05 a 2.000 mg.

65 **[0062]** La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que proporcionan desde aproximadamente 0,01 a 1000 mg del principio activo por dosis unitaria. Las composiciones se pueden administrar mediante cualquier

vía adecuada. Por ejemplo, por vía oral en forma de cápsulas y similares, parenteralmente en forma de soluciones para inyección, por vía tópica en la forma de pomadas o lociones, ocularmente en forma de gotas oculares, por vía rectal en forma de supositorios, por vía intranasal o por vía transcutánea en forma de sistema de liberación como parches.

5 **[0063]** Para la administración oral, los moduladores alostéricos de mGluR4 de los mismos se pueden combinar con un portador o diluyente sólido o líquido adecuado para formar cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, jarabes, soluciones, suspensiones y similares.

10 **[0064]** Los comprimidos, píldoras, cápsulas, y similares contienen de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 99 por ciento en peso del principio activo y un aglutinante, tal como goma de tragacanto, acacias, almidón de maíz o gelatina; excipientes, tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico, un lubricante, tal como estearato de magnesio, y un agente edulcorante, tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma de unidad de dosificación es una cápsula, puede contener, además de los
15 materiales del tipo anterior, un portador líquido, tal como un aceite graso.

[0065] Pueden estar presentes otros diversos materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden recubrirse con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del principio activo, sacarosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y un aromatizante, tal como aroma de cereza o de naranja.

[0066] Para la administración parenteral, los moduladores alostéricos descritos de mGluR4 se pueden combinar con medios acuosos u orgánicos estériles para formar soluciones o suspensiones inyectables. Por ejemplo, se pueden utilizar soluciones en aceite de sésamo o de cacahuete, propilenglicol acuoso y similares, así como soluciones acuosas de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos solubles en agua. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

[0067] Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos también pueden formularse como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante, por ejemplo, implantación por vía subcutánea o mediante inyección intramuscular. De este modo, por ejemplo, como emulsión en un aceite aceptable, o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, sales moderadamente solubles.

[0068] Los moduladores alostéricos preferiblemente descritos de mGluR₄ o formulaciones farmacéuticas que contienen estos compuestos están en forma de dosificación unitaria para la administración a un mamífero. La forma de dosificación unitaria puede ser cualquier forma de dosificación unitaria conocida en la técnica incluyendo, por ejemplo, una cápsula, una bolsa IV, un comprimido, o un vial. La cantidad de principio activo en una dosis unitaria de composición es una cantidad eficaz y puede variarse de acuerdo con el tratamiento particular implicado. Se puede entender que puede ser necesario hacer variaciones rutinarias de la dosificación dependiendo de la edad y condición del paciente. La dosificación también dependerá de la vía de administración que puede ser mediante una variedad de rutas incluyendo oral, en aerosol, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal e intranasal.

[0069] El tratamiento clásico de parkinsonismo habitualmente implica el uso de levodopa combinada con carbidopa (SINEMET™) o benserazida (MADOPAR™). Los agonistas de la dopamina, tales como la bromocriptina (PARLODEL™), la lisurida y pergolida (CELANCE™) actúan directamente sobre los receptores de dopamina y también se utilizan para el tratamiento del Parkinsonismo.

PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS

[0070] Los compuestos según la presente invención, en particular los compuestos según la fórmula (I) a (III), se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica como se representa en parte por medio de los esquemas de síntesis siguientes. En todos los esquemas descritos a continuación, se entiende que se emplean grupos protectores para los grupos sensibles o reactivos cuando sea necesario de acuerdo con los principios generales de química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con procedimientos de síntesis orgánica convencionales (Green T.W. y Wuts P.G.M. (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley et Sons). Estos grupos se eliminan en una fase conveniente de la síntesis del compuesto utilizando procedimientos que resultan fácilmente evidentes para los expertos en la materia. La selección del procedimiento así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución deberán concordar con la preparación de los compuestos de fórmula (I) a (III).

[0071] Los compuestos según la presente invención se puede representar como una mezcla de enantiómeros, que se puede separar en los enantiómeros R o S individuales puros. Si, por ejemplo, se requiere un enantiómero

particular, éste se puede preparar mediante síntesis asimétrica o mediante derivación con un agente auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros deseados puros. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, esta separación se puede realizar convenientemente mediante cristalización fraccionada a partir de diferentes disolventes como las sales de un ácido ópticamente activo o mediante otros procedimientos conocidos en la literatura (por ejemplo, cromatografía en columna quiral).

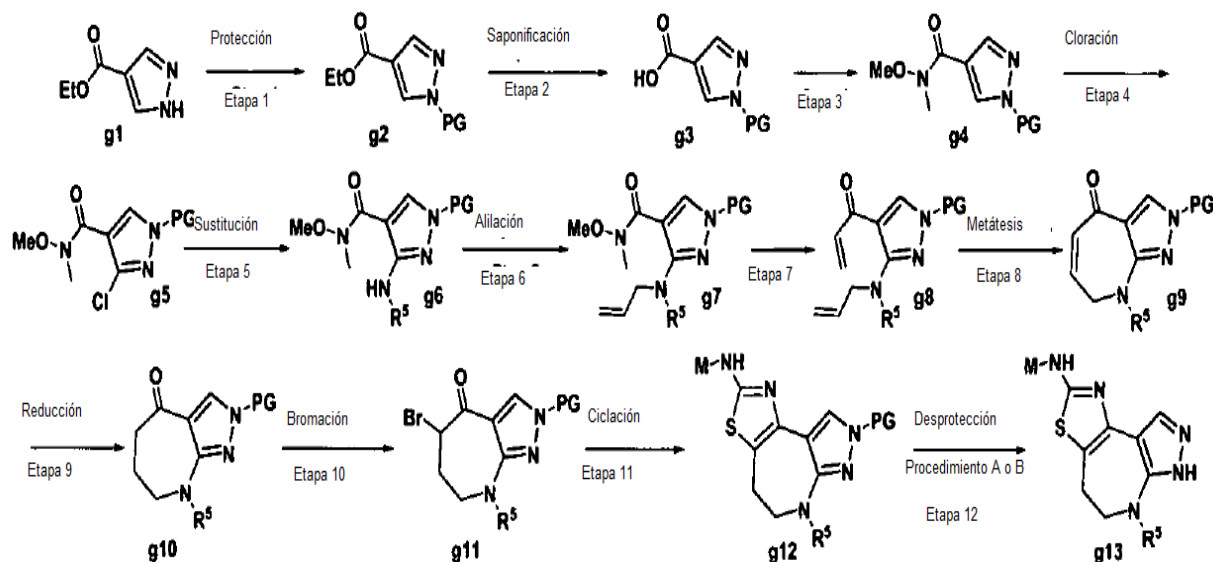
[0072] La separación del producto final, un intermedio o una sustancia de partida se puede realizar mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica (Eliel E.L., Wilen S.H. y Mander L.N. (1984) Stereochemistry of Organic Compounds, Wiley-Interscience).

[0073] Muchos de los compuestos heterocíclicos de la invención se pueden preparar utilizando rutas sintéticas bien conocidas en la técnica (Katrizky A.R. y Rees C.W. (1984) Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press).

[0074] El producto de la reacción se puede aislar y purificar empleando técnicas convencionales, tales como extracción, cromatografía, cristalización y destilación.

[0075] Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante la ruta general de síntesis descrita en los siguientes procedimientos.

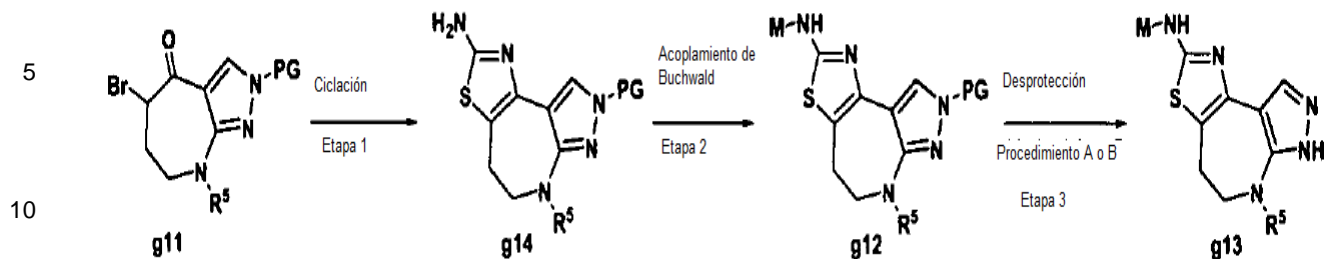
[0076] En una realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con las secuencias sintéticas ilustradas en el Esquema 1. El pirazol **g1** puede protegerse por *p*-metoxibencilo, por ejemplo, usando condiciones estándar. Entonces compuesto **g2** puede hidrolizarse y el ácido carboxílico resultante **g3** se puede transformar en la correspondiente amida de Weinreb **g4**. El pirazol funcionalizado **g5** puede obtenerse de la desprotonación del pirazol **g4** usando LDA como base en THF a -78°C , seguido de la adición de hexacloroetano. El cloropirazol posterior **g5** puede sustituirse por amina primaria para producir el aminopirazol **g6** que se puede hacer reaccionar con bromuro de alilo en presencia de NaH para dar la amina terciaria **g7**. Se puede añadir reactivo de Grignard de vinilo en la amida de Weinreb **g7** para generar el compuesto **g8** que puede sufrir metátesis utilizando catalizadores de Grubbs. La cetona α,β -insaturada resultante **g9** puede reducirse en presencia de formiato de amonio y $\text{Pd}(\text{OH})_2$. Posteriormente, la cetona **g10** se puede transformar en la bromocetona **g11**, que en presencia de tiourea sustituida se puede ciclar en un aminotiazol **g12**. Por último, el compuesto esperado **g13** se puede obtener a través de la desprotección en presencia de TFA o una mezcla de TFA/TfOH a temperatura ambiente.



Esquema 1

[0077] En una realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con las secuencias de síntesis que se ilustran en el Esquema 2. La bromocetona **g11**, descrita anteriormente, puede someterse a ciclización en presencia de tiourea para dar el aminotiazol **g14**. La amina primaria **g14** se puede acoplar a haluro de heteroarilo MX, usando condiciones de Buchwald con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y el ligando Josiphos, en condiciones de microondas, para producir el compuesto **g12** que puede finalmente desprotegerse en condiciones

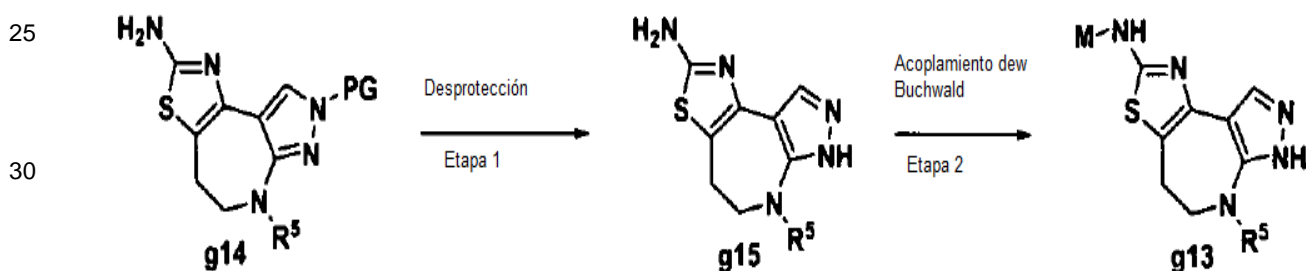
ácidas como se ha descrito anteriormente para dar el compuesto **g13**.



Esquema 2

20

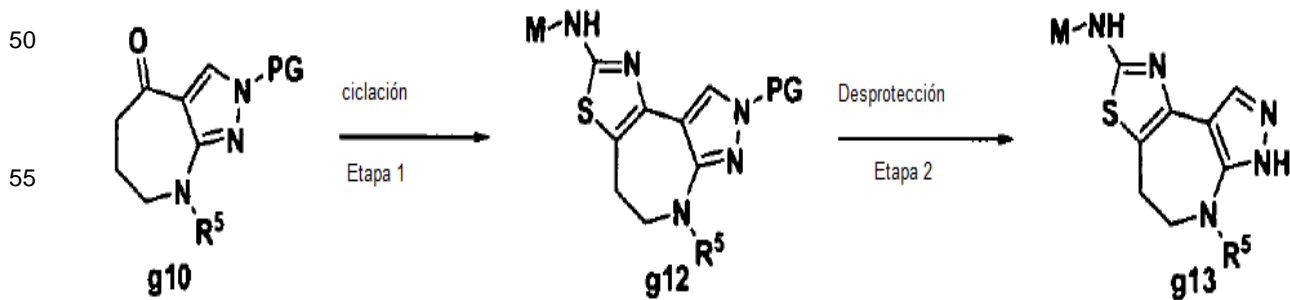
[0078] En una realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con las secuencias de síntesis que se ilustran en el Esquema 3. El pirazol **g14** descrito anteriormente se puede desproteger en condiciones ácidas y se puede someter a un acoplamiento de Buchwald en presencia de haluro de heteroarilo MX, Pd₂(dba)₃, Xantphos y en un disolvente, tal como tolueno, para dar el compuesto final **g13**.



Esquema 3

45

[0079] En una realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con las secuencias de síntesis que se ilustran en el Esquema 4. La cetona **g10** se puede convertir directamente al aminotiazol sustituido **g12** en presencia de una tiourea, diiodo y en un disolvente, tal como piridina. A continuación de la desprotección en condiciones ácidas, se puede obtener el compuesto **g13** deseado.

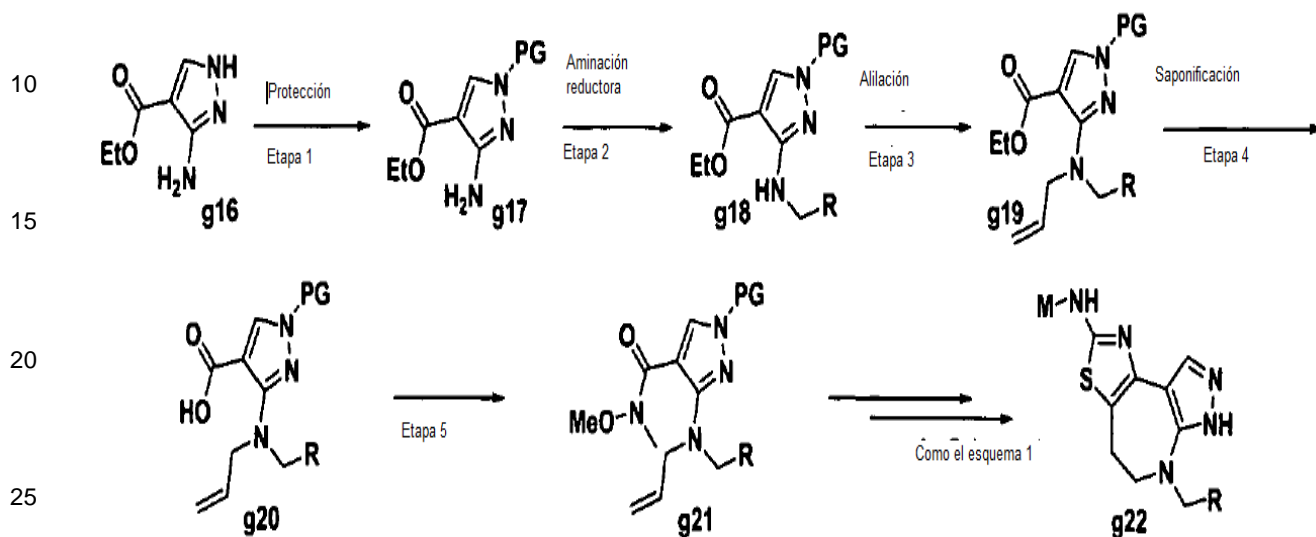


Esquema 4

65

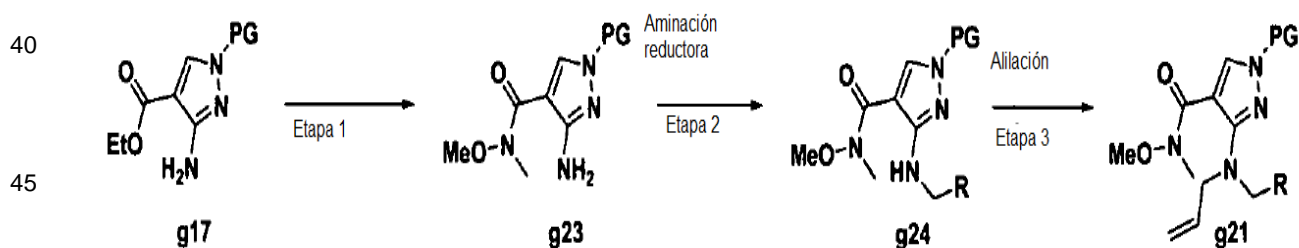
[0080] En una realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo

con las secuencias de síntesis que se ilustran en el Esquema 5. El pirazol **g16** puede protegerse por p-metoxibencilo, por ejemplo, usando condiciones estándar. Entonces la amina primaria **g17** se puede convertir en una amina terciaria al someterse primero a una aminación reductora, seguida de una alilación en condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica. A continuación de saponificación de **g19**, el ácido carboxílico se puede transformar en la amida de Weinreb **g21** que después de seis etapas produjo el compuesto deseado **g22** como se describe anteriormente en el Esquema 1.



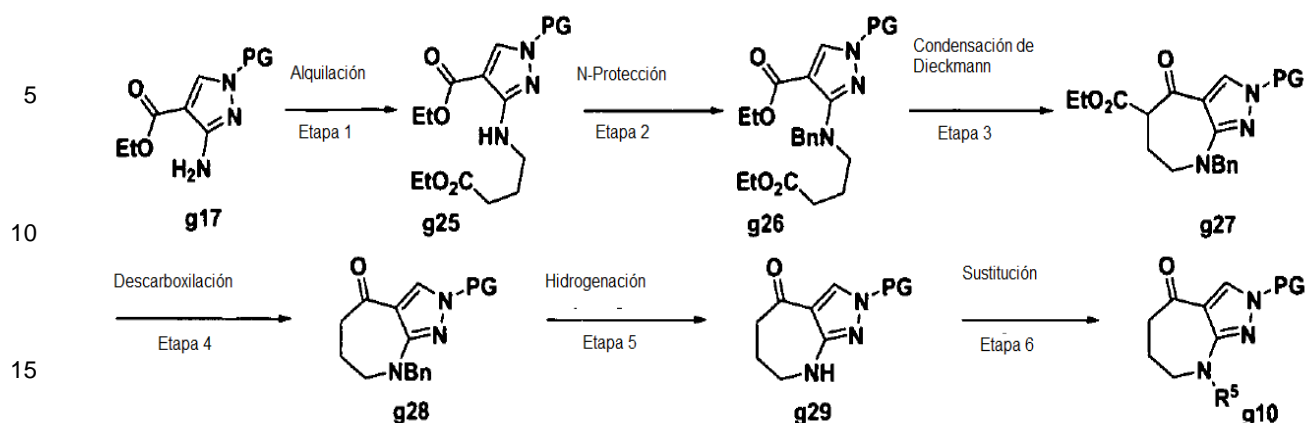
Esquema 5

[0081] En una realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con las secuencias de síntesis que se ilustran en el Esquema 6. El éster **g17** se puede transformar directamente en la amida de Weinreb **g23** en presencia de trimetilaluminio y N,O-dimetilhidroxilamina en un disolvente, tal como DCM. A continuación de aminación reductora, seguida de alilación, la amina terciaria **g21** se puede usar como en el Esquema 1 para dar el compuesto final **g13**.



Esquema 6

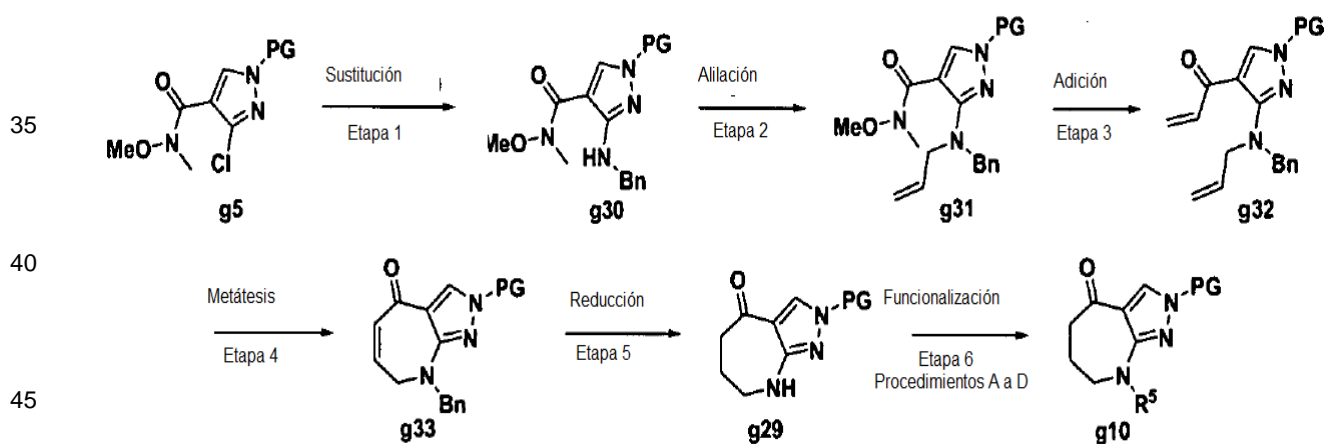
[0082] En otra realización de la invención, los compuestos de Fórmula (III) se pueden preparar tal que se describe en el Esquema 7. El 5-amino-1-(4-metoxibencilo)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo **g17** puede alquilarse con éster etílico del ácido 4-bromobutírico a 150°C en NMP en presencia de K_2CO_3 para dar **g25**. A su vez, se puede alquilar con bromuro de bencilo en condiciones similares para dar **g26**. La ciclación de Dieckmann usando LiHMDS, el calentamiento de la reacción entre 0°C a 70°C da lugar a la formación del anillo de azepano **g27**. El grupo de carboxilato de etilo colgante a continuación se puede hidrolizar y descarboxilar por tratamiento con KOH en etilenglicol, con calentamiento a 110°C durante 1 hora para proporcionar **g28**. El grupo protector de bencilo puede eliminarse a continuación por hidrogenación usando $Pd(OH)_2$ en EtOH y AcOH a 50°C. La alquilación del azepano libre resultante **g29** con un haluro de alquilo a una temperatura elevada en presencia de una base, tal como K_2CO_3 da lugar a la formación de **g10**. A su vez, **g10** puede proporcionar los compuestos de Fórmula (III), de acuerdo con la ruta sintética descrita en el Esquema 1.



Esquema 7

20

[0083] En una realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con las secuencias de síntesis que se ilustran en el Esquema 8. El cloropirazol **g5** puede sustituirse por fenilmetanamina para producir aminopirazol **g30** que a continuación se puede hacer reaccionar con bromuro de alilo en presencia de NaH para dar la amina terciaria **g31**. Se puede añadir reactivo de Grignard de vinilo en la amida de Weinreb **g31** para generar el compuesto **g32** que puede sufrir metátesis utilizando catalizadores de Grubbs. La cetona α,β -insaturada resultante **g33** puede reducirse y también desprotegerse en presencia de formiato de amonio y Pd(OH)₂. Posteriormente, la amina **g29** puede funcionalizarse por R⁵X en presencia de diferentes bases, tales como NaH, LiHMDS, KotBu, y en un disolvente, tal como THF, para producir el compuesto **g10**. El compuesto **g10** puede someterse a las etapas 10 a 12 en el Esquema 1 para dar el aminotiazol **g13** esperado.



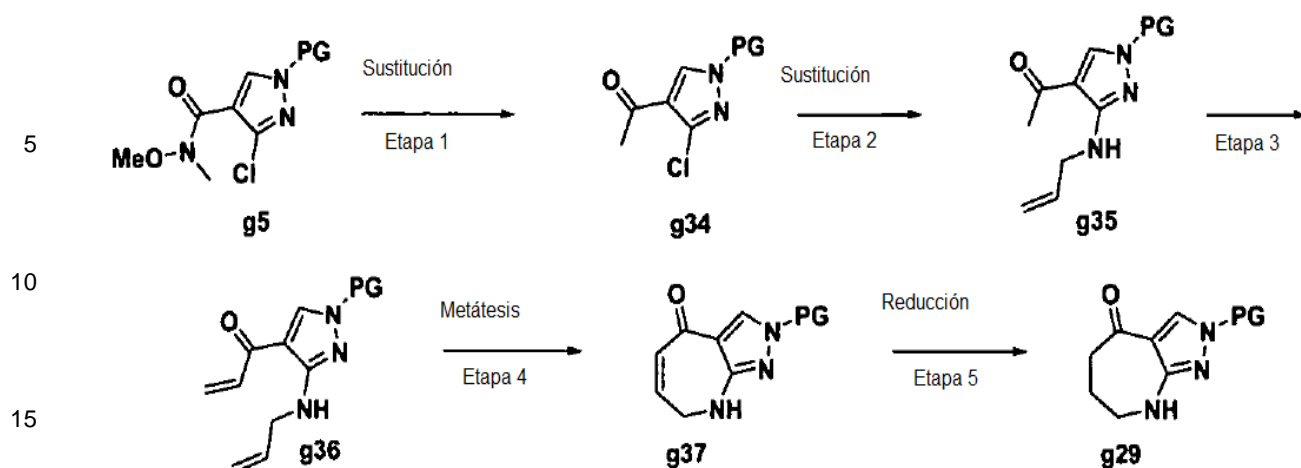
Esquema 8

50

[0084] En una realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con las secuencias de síntesis que se ilustran en el Esquema 9. La amida de Weinreb **g5** se puede convertir en la cetona **g34** en presencia de bromuro de metilmagnesio. A continuación, el cloropirazol **g34** puede sustituirse por alilamina en condiciones de microondas, seguido por α -metilación directa del resto cetona en presencia de formaldehído, diisopropilamonio-2,2,2-trifluoroacetato y una cantidad catalítica de ácido, tal como TFA, para dar la cetona α,β -insaturada **g36**. Como se describió anteriormente **g36** puede sufrir metátesis utilizando catalizadores de Grubbs, la cetona α,β -insaturada puede reducirse para dar el compuesto **g29** que puede conducir al aminotiazol **g13** como en el Esquema 1.

60

65

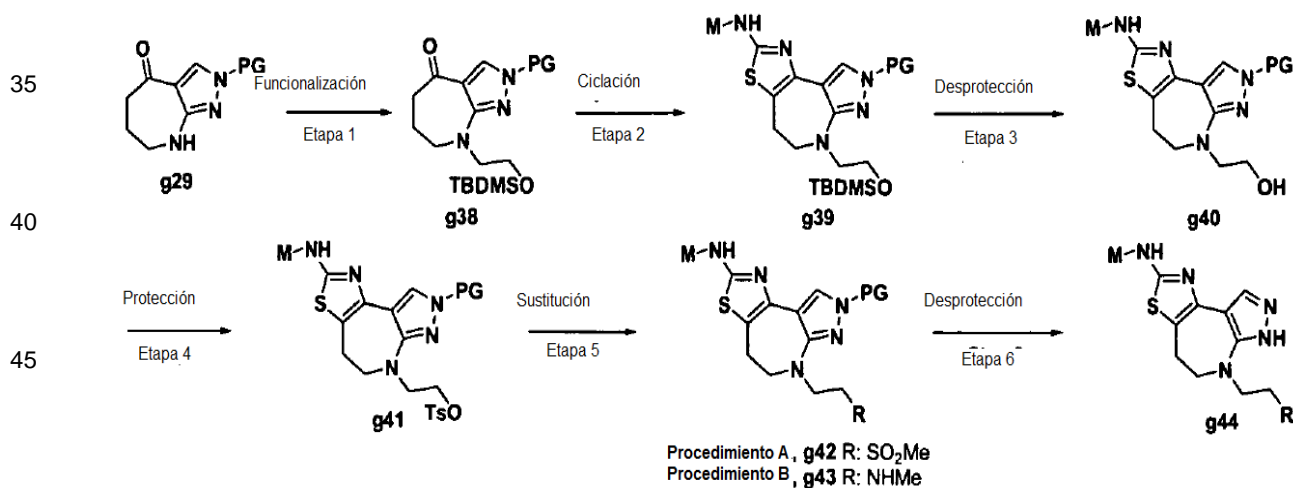


Esquema 9

25

30

[0085] En una realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con las secuencias de síntesis que se ilustran en el Esquema 10. La amina secundaria **g29** se puede funcionalizar mediante etoxi(terc-butil)dimetilsilano en presencia de una base, tal como KotBu. La cetona **g38** en presencia de una tiourea y diyodo puede conducir al aminotiazol **g39**. El grupo TBDMS se puede eliminar suavemente en presencia de un ácido, tal como HCl, en un disolvente prótico, tal como metanol, para dar la función hidroxilo libre en el compuesto **g40**. Posteriormente, la función hidroxilo puede transformarse en un buen grupo saliente, tal como tosilato, utilizando condiciones estándar que pueden desplazarse por ejemplo, por un sulfonato, tal como metano sulfonato de sodio, una amina, tal como metanamina, y similares para dar **g42** o **g43**, respectivamente. A continuación de la desprotección en condiciones ácidas, se obtiene el compuesto esperado **g44**.

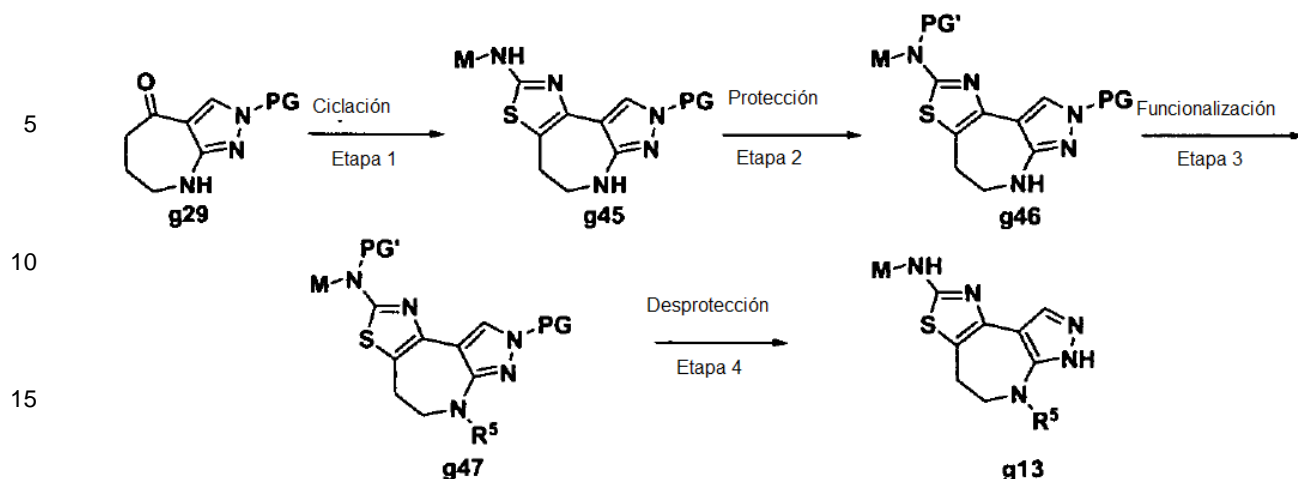


Esquema 10

55

60

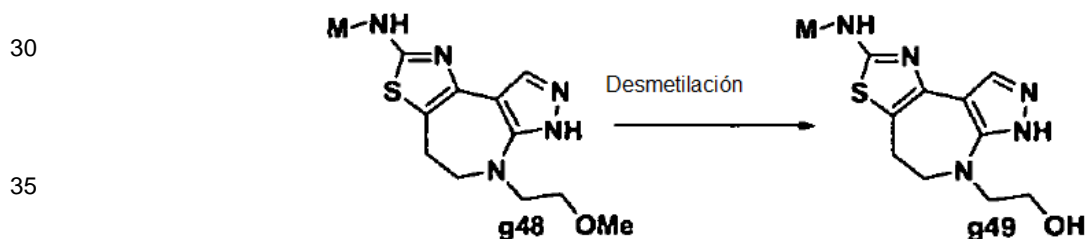
[0086] En una realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con las secuencias de síntesis que se ilustran en el Esquema 11. La cetona **g29** en presencia de una tiourea y diyodo puede conducir al aminotiazol **g45**. El aminotiazol **g45** se puede proteger selectivamente por p-metoxibencilo en presencia de una base, tal como NaH, y en un disolvente, tal como DMF. A continuación, la amina secundaria **g46** se puede funcionalizar por procedimientos descritos anteriormente y finalmente desprotegerse en condiciones ácidas para dar el compuesto deseado **g13**.



Esquema 11

25

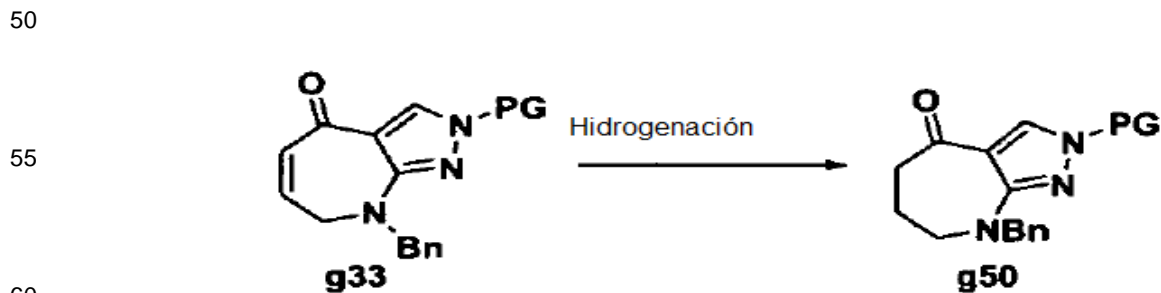
[0087] En una realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con las secuencias de síntesis que se ilustran en el Esquema 12. El éter **g48** puede desmetilarse en presencia de BBr_3 utilizando procedimientos estándar bien conocidos por las personas expertas en la técnica para producir el compuesto hidróxido **g49**.



Esquema 12

45

[0088] En una realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con las secuencias de síntesis que se ilustran en el Esquema 13. **g50** como intermedio en el esquema general 1 pueden sintetizarse a partir de la reducción selectiva del doble enlace en presencia de hidrógeno y $Pd(OH)_2$ en un disolvente, tal como una mezcla de etanol y ácido acético.

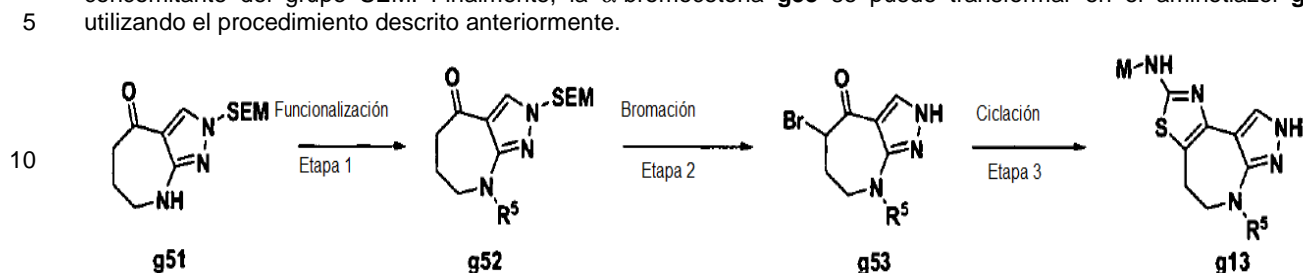


Esquema 13

65

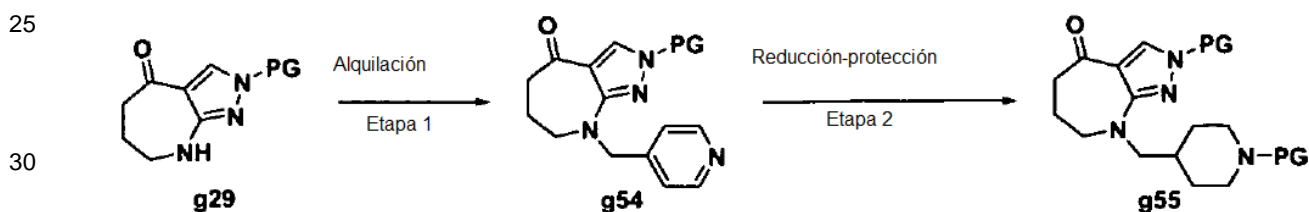
[0089] En una realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo

con las secuencias de síntesis que se ilustran en el Esquema 14. **g51** tiene un grupo SEM como grupo protector puede someterse a funcionalización como se describe anteriormente. La cetona **g52** resultante en presencia de tribromuro de trimetilfenilamonio en un disolvente, tal como cloroformo, puede alfa-bromarse con la escisión concomitante del grupo SEM. Finalmente, la α -bromocetona **g53** se puede transformar en el aminotiazol **g13** utilizando el procedimiento descrito anteriormente.



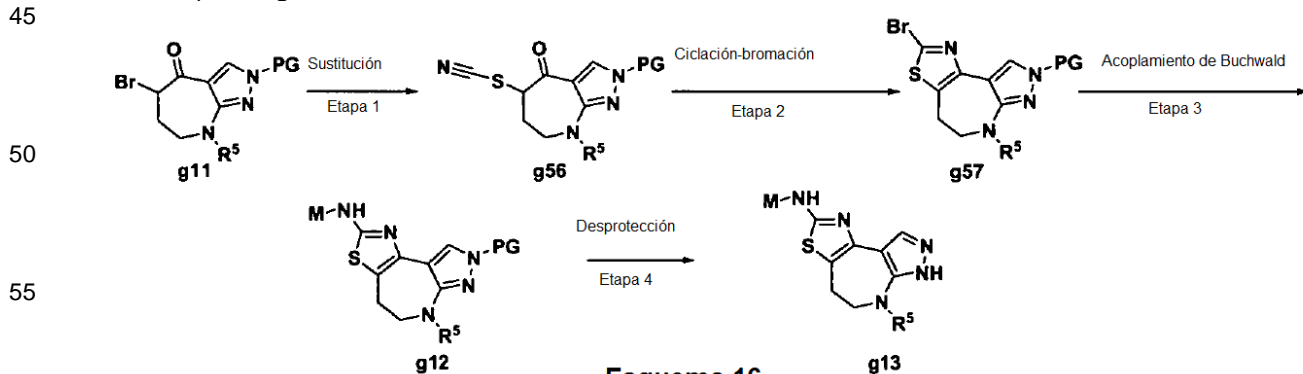
Esquema 14

[0090] En una realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con las secuencias de síntesis que se ilustran en el Esquema 15. El compuesto **g29** puede alquilarse por metileno-piridinilo en presencia de una base, tal como K_2CO_3 y en un disolvente, tal como NMP, para proporcionar el compuesto **g54**. El sustituyente de piridina de **g54** puede reducirse por hidrogenación con $Pd(OH)_2$ y la piperidina resultante puede protegerse in situ debido a la presencia de Boc_2O . Finalmente, el compuesto **g55** puede proporcionar los compuestos de fórmula (III) utilizando el procedimiento descrito anteriormente.



Esquema 15

[0091] En una realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con las secuencias de síntesis que se ilustran en el Esquema 16. El tiocianato de potasio puede desplazar el resto de halógeno en la α -bromocetona **g11** para dar el compuesto **g56**. A continuación, en condiciones ácidas, el compuesto **g56** se puede ciclar en el 2-bromotiazol **g57** en presencia de una mezcla de ácido acético y ácido bromhídrico. El 2-bromotiazol **g57** se puede acoplar a heteroaril amina $M-NH_2$, usando condiciones de Buchwald con como catalizador $Pd_2(dba)_3$ y similares, como ligando Xantphos y similares, y como base Cs_2CO_3 para producir el compuesto **g12** que puede finalmente desprotegerse en condiciones ácidas como se ha descrito anteriormente para dar el compuesto **g13**.



Esquema 16

[0092] En general, la tiourea sustituida $M-NH-(C=S)-NH_2$ usada en los Esquemas 1, 4, 10, 11 y 14, se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la 5-fluoropirimidin-2-amina puede hacerse reaccionar con carbonisotiocianidato de etilo en acetonitrilo, a continuación, el producto resultante se puede tratar con formiato de amonio en amoniaco proporcionando la tiourea 5-fluoropirimidin-2-il- $NH-(C=S)-NH_2$.

PARTE EXPERIMENTAL

[0093] A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional.

5

[0094] Específicamente, se pueden utilizar las siguientes abreviaturas en los ejemplos y a lo largo de la memoria.

ACN (acetonitrilo)	mg (Miligramos)
AcOH (ácido acético)	MgSO ₄ (sulfato de magnesio)
AlMe ₃ (trimetilaluminio)	min (minutos)
atm (atmósfera)	ml (mililitros)
BBr ₃ (tribromuro de boro)	mmol (Milimoles)
BnBr (bromuro de bencilo)	P. f. (punto de fusión)
BuLi (butil litio)	NH ₄ Cl (Cloruro de amonio)
t-ButOH (terc-butanol)	NaBH(Oac) ₃ (triacetoxiborohidruro de sodio)
CHCl ₃ (cloroformo)	NaH (hidruro de sodio)
CuBr ₂ (bromuro de cobre (II))	NHCO ₃ (bicarbonato de sodio)
DCE (dicloroetano)	NaI (yoduro de sodio)
DCM (Diclorometano)	Na ₂ CO ₃ (carbonato de sodio)
DME (dimetoxietano)	Na ₂ SO ₄ (sulfato de sodio)
DMF (Dimetilformamida)	NMP (N-Metilpirrolidona)
EtOAc (acetato de etilo)	Pd(Oac) ₂ (acetato de paladio (II))
EtOH (Etanol)	Pd(OH) ₂ (hidróxido de paladio (II))
Et ₂ O (Dietil éter)	Pd ₂ (dba) ₃ (tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0))
Et ₃ N (Trietilamina)	PE (éter de petróleo)
h (hora)	HPLC prep. (cromatografía líquida de alta presión preparativa)
HCl (ácido clorhídrico)	TLC prep. (cromatografía en capa fina preparativa)
HCl (ácido clorhídrico)	ta (temperatura ambiente)
I ₂ (diyodo)	TR (tiempo de retención)
KotBu (terc-butóxido de potasio)	TFA (ácido trifluoroacético)
KOH (hidróxido de potasio)	TfOH (ácido trifluorometanosulfónico)
K ₂ CO ₃ (carbonato de potasio)	THF (Tetrahidrofurano)
LDA (Litio diisopropilamida)	TLC (cromatografía en capa fina)
LiHMDS (litio bis(trimetilsilil)amida)	UPLC-MS (Espectro de masas con cromatografía líquida de rendimiento ultra)
LiOH (hidróxido de litio)	Xantphos (4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno)
M (Molar)	
MeOH (Metanol)	

10 [0095] Todas las referencias a una solución acuosa saturada de cloruro de sodio se refieren a una solución acuosa saturada de NaCl. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones no se realizan en una atmósfera inerte a temperatura ambiente, a menos que se indique lo contrario.

15 [0096] La mayoría de reacciones se monitorizaron mediante cromatografía de capa fina en placas de gel de sílice Merck de 0,25 mm (60F-254), visualizadas con luz UV. La cromatografía en columna flash se realizó sobre cartuchos de gel de sílice preempaquetados (15-40 µM, Merck).

[0097] La determinación de punto de fusión se realizó en un aparato Buchi B-540.

20 [0098] Los espectros de ¹H-RMN se registraron en un espectrómetro Bruker 300 MHz o 400 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento están en unidades de Hertz (Hz). Los patrones de desdoblamiento describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), m (multiplete), br (amplio).

25 EJEMPLOS

EJEMPLO 1: 6-metil-N-(4-metilpirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (compuesto final 1-1)

30 *1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo*

[0099] De acuerdo con el Esquema 1, etapa 1: Se calentó a reflujo durante 4 h una suspensión de 1H-pirazol-4-

carboxilato de etilo (535 mmol, 75,0 g), 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (562 mmol, 76 ml) y K_2CO_3 (803 mmol, 111 g) en ACN (750 ml). A ta, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite amarillo resultante se trituró en éter de petróleo y el precipitado se aisló por filtración y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (530 mmol, 138 g, 99%) como un sólido blanco.

5 UPLC-MS: TR = 1,01 min; MS m/z ES⁺ = 261.

Ácido 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

10 **[0100]** De acuerdo con el Esquema 1, Etapa 2: Se añadió una solución de LiOH (358 mmol, 15,3 g) en agua (2 M) a temperatura ambiente a una solución de 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-carboxilato de etilo (143 mmol, 37,2 g) en THF/MeOH (1:1, 400 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante la noche. Después de la evaporación de los disolventes, se filtró un sólido, se añadió agua (150 ml) y la fase acuosa se extrajo con Et₂O. A continuación, la fase acuosa se acidificó con una solución de HCl 1 M hasta pH = 1-2 y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (138 mmol, 32,1 g, 97%) como un sólido amarillo pálido. El producto impuro se usó sin purificación adicional.

15 UPLC-MS: TR = 0,77 min; MS m/z ES⁻ = 231.

N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

20 **[0101]** De acuerdo con el Esquema 1, Etapa 3: Una solución de ácido 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (34,4 mmol, 8,00 g), cloruro de oxalilo (68,9 mmol, 5,92 ml) y una gota de DMF en DCM (80 ml) se agitó durante 1 h a ta. Después de la evaporación, el producto impuro se disolvió en DCM (30 ml) y se añadió a 0°C a una solución de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (103 mmol, 6,31 g) en DCM (100 ml), seguido de Et₃N (138 mmol, 19,2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a ta. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (300 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (33,8 mmol, 9,30 g, 98%) como un sólido de color beige.

25 UPLC-MS: TR = 0,72 min; MS m/z ES⁺ = 276.

30 *3-Cloro-N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida*

[0102] De acuerdo con el Esquema 1, Etapa 4: Se añadió BuLi 2,5 M (84 mmol, 34 ml) a una solución de diisopropilamina (84 mmol, 12 ml) en THF (100 ml) a -78°C y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 5 min y después a ta. Se añadió la solución de LDA resultante a -78°C a una solución de N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (36,3 mmol, 10,0 g) en THF (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min a -78°C. A continuación, se añadió una solución de hexacloroetano (84,0 mmol, 19,9 g) en THF (30 ml) a la mezcla de reacción negra a -78°C. La solución se agitó durante 5 min a -78°C y durante 1 h a ta. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite marrón. El producto impuro resultante se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice con ciclohexano/EtOAc (100:0 a 50:50) como eluyente para dar, después de la evaporación, el compuesto del título (16 mmol, 5,0 g, 42%) como un sólido de color beige

40 UPLC-MS: TR = 0,85 min; MS m/z ES⁺ = 310.

N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-3-(metilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida

45 **[0103]** De acuerdo con el Esquema 1, Etapa 5: Una solución de 3-cloro-N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (3,23 mmol, 1,00 g) e hidrato de metanamina (32,3 mmol, 4,00 ml) en NMP (10 ml) se calentó en el microondas a 140°C durante 1,5 h. La reacción se diluyó con EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El compuesto impuro se purificó por cromatografía flash con gel de sílice utilizando ciclohexano/EtOAc (10:0 a 5:5) como eluyente para dar el compuesto del título (1,81 mmol, 550 mg, 56%).

50 UPLC-MS: TR = 0,79 min; MS m/z ES⁺ = 305.

3-(alil(metil)amino)-N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

55 **[0104]** De acuerdo con el Esquema 1, Etapa 6: A una solución de N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-3-(metilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida (1,64 mmol, 500 mg) en THF/DMF (5 ml; 1:1) se añadió en porciones NaH (3,28 mmol, 131 mg, 60%) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min a ta. A continuación, se añadió 3-bromoprop-1-eno (4,11 mmol, 350 μ l) y la solución se agitó durante 2 horas a 65°C. La solución se concentró, se disolvió con DCM y se lavó con una solución saturada de Na₂CO₃. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El compuesto impuro se purificó por cromatografía flash con gel de sílice utilizando DCM/MeOH (98:2) como eluyente para dar el compuesto del título (0,90 mmol, 310 mg, 55%).

60 UPLC-MS: TR = 0,98 min; MS m/z ES⁺ = 345.

65 *1-(3-(alil(metil)amino)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-ona*

[0105] De acuerdo con el Esquema 1, Etapa 7: Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió bromuro de vinilmagnesio (2,70 mmol, 354 mg) a una solución de 3-(alil(metil)amino)-N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (0,90 mmol, 310 mg) en THF (10 ml), y la solución resultante se agitó durante 15 min a ta. Se añadió algo más de bromuro de vinilmagnesio (2,70 mmol, 236 mg) para completar la reacción. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El compuesto impuro se purificó por cromatografía flash con gel de sílice utilizando ciclohexano/EtOAc (100:0 a 70:30). Como eluyente para producir el compuesto del título (0,87 mmol, 250 mg, 89%)

UPLC-MS: TR = 1,09 min; MS *m/z* ES⁺ = 312.

(Z)-2-(4-metoxibencil)-8-metil-7,8-dihidropirazolo[3,4-*b*]azepin-4 (2H)-ona

[0106] De acuerdo con el Esquema 1, Etapa 8: Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió catalizador de Grubbs de segunda generación (benciliden[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden]dicloro(triciclohexilfosfina)rutenio 0,08 mmol, 68,3 mg) a una solución de 1-(3-(alil(metil)amino)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-ona (0,80 mmol, 250 mg) en DCM (110 ml) y la solución se agitó durante 1 h a reflujo. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El compuesto impuro se purificó por cromatografía flash con gel de sílice utilizando DCM/MeOH (100:0 a 97:3) como eluyente para producir el compuesto del título (0,76 mmol, 215 mg, 95%)

UPLC-MS: TR = 0,8 min ; MS *m/z* ES⁺ = 284.

2-(4-metoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]azepin-4(2H)-ona

[0107] De acuerdo con el Esquema 1, Etapa 9: Se agitó a reflujo durante 2 h una mezcla de *(Z)*-2-(4-metoxibencil)-8-metil-7,8-dihidropirazolo[3,4-*b*]azepin-4(2H)-ona (0,76 mmol, 215 mg), formiato de amonio (7,59 mmol, 478 mg) y Pd(OH)₂ (0,15 mmol, 21,3 mg) en MeOH (8 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró a sequedad y a continuación se disolvió con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,70 mmol, 200 mg, 92 %).

UPLC-MS: TR = 0,79 min; MS *m/z* ES⁺ = 286.

5-Bromo-2-(4-metoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]azepin-4 (2H)-ona

[0108] De acuerdo con el Esquema 1, Etapa 10: A una solución de 2-(4-metoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]azepin-4(2H)-ona (0,70 mmol, 200 mg) en MeOH (7 ml) se añadió CuBr₂ (2,10 mmol, 470 mg) y la solución se calentó a reflujo durante 2 h. Después de la evaporación, el residuo impuro se disolvió en DCM y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El compuesto impuro se purificó por cromatografía flash con gel de sílice utilizando DCM/MeOH (100:0 a 97:3) como eluyente para producir el compuesto del título (0,56 mmol, 205 mg, 80%).

UPLC-MS: TR = 0,91 min; MS *m/z* ES⁺ = 364.

8-(4-metoxibencil)-6-metil-N-(4-metilpirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina

[0109] De acuerdo con el Esquema 1, Etapa 11: Se calentó a reflujo durante la noche una mezcla de 5-bromo-2-(4-metoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]azepin-4(2H)-ona (0,27 mmol, 100 mg) y 1-(4-metilpirimidin-2-il)tiourea (0,27 mmol, 46,2 mg) en EtOH (5 ml). A continuación, la solución se concentró a sequedad, el residuo se solubilizó en EtOAc y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El compuesto impuro se purificó por cromatografía flash con gel de sílice utilizando ciclohexano/EtOAc (100:0 a 0:100) como eluyente para producir el compuesto del título (0,10 mmol, 45 mg, 38%).

UPLC-MS: TR = 1,06 min; MS *m/z* ES⁺ = 434.

6-metil-N-(4-metilpirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina

[0110] De acuerdo con el Esquema 1, Etapa 12, Procedimiento A: Se añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,52 mmol, 78 mg) a una solución de 8-(4-metoxibencil)-6-metil-N-(4-metilpirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina (0,10 mmol, 45 mg) en TFA (100 µl). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. La solución se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El compuesto impuro se purificó por cromatografía flash con gel de sílice utilizando DCM/MeOH (100:0 a 94:6) como eluyente para dar el compuesto del título (48 µmol, 15 mg, 46%) como un polvo blanco.

UPLC-MS: TR = 0,72 min; MS *m/z* ES⁺ = 314.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): 12,0 (s, 1H), 11,3 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 3,3 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

EJEMPLO 2: 6-isopropil-N-(4-metilpirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina (Compuesto final 1-5)

[0111] De acuerdo con el Esquema 1, Etapa 12, Procedimiento B: Se agitó a 60°C durante 1 h una solución de 6-isopropil-8-(4-metoxibencil)-N-(4-metilpirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (118 mg, 0,26 mmol, sintetizado como en el Esquema 1) en TFA (3 ml). Se evaporó el TFA bajo presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo. El sólido impuro se disolvió en EtOAc. La capa orgánica se lavó dos veces con una solución saturada de Na₂CO₃, una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo impuro se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice usando DCM/MeOH (96:4) como eluyente para dar el compuesto del título (82 μmol, 28 mg, 32%) como un sólido amarillo.

UPLC-MS: TR = 0,85 min; MS *m/z*⁺ = 342;

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 8,43 (1H, d, 5 Hz), 7,67 (1H, s), 6,88 (1H, d, 5 Hz), 3,34 (1H, m), 3,20-3,17 (2H, m), 2,99-2,95 (2H, m), 2,42 (3H, s), 1,14 (6H, d, 6,7 Hz).

EJEMPLO 3: N-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-metil-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (Compuesto final 1-2)

8-(4-metoxibencil)-6-metil-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b] tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina

[0112] De acuerdo con el Esquema 2, Etapa 1: Se calentó a reflujo durante la noche una mezcla de 5-bromo-2-(4-metoxibencil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)-ona (0,27 mmol, 100 mg, sintetizada como en el Esquema 1) y tiourea (0,27 mmol, 21 mg) en EtOH (3 ml). Después de la evaporación, el compuesto impuro se disolvió en EtOAc y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El compuesto impuro se purificó por cromatografía flash con gel de sílice utilizando ciclohexano/EtOAc (100:0 a 0:100) como eluyente para producir el compuesto del título (0,13 mmol, 45 mg, 48%)

UPLC-MS: TR = 0,68 min; MS *m/z* ES⁺ = 342.

N-(5-fluoropirimidin-2-il)-8-(4-metoxibencil)-6-metil-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b] tiazolo[4,5-d]azepin 2-amina

[0113] De acuerdo con el Esquema 2, Etapa 2: Se calentó en el microondas a 120°C durante 2 h una mezcla de 8-(4-metoxibencil)-6-metil-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (0,13 mmol, 45 mg), 2-cloro-5-fluoropirimidina (0,20 mmol, 26,2 mg), 2-metilpropan-2-olato de sodio (0,13 mmol, 12,7 mg), @(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-t-butilfosfina (13 μmol, 7,3 mg) y Pd(OAc)₂ (13 μmol, 3,0 mg) en DME (1,3 ml). Después de la evaporación, el residuo impuro se purificó por cromatografía flash con gel de sílice utilizando DCM/MeOH (100:0 a 97:3) para dar el compuesto del título (0,10 mmol, 45 mg, 78%)

UPLC-MS: TR = 1,06 min ; MS *m/z* ES⁺ = 438.

[0114] La N-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-metil-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (47 μmol, 15 mg, 46%) se obtuvo como un sólido de color beige siguiendo la misma parte experimental como se ha descrito para el Ejemplo 1, Etapa 12, Procedimiento A.

UPLC-MS: TR = 1,06 min; MS *m/z*⁺ = 318;

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 11,8 (s, 1H), 8,7 (s, 2H), 7,7 (s, 1H), 3,3 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,9 (s, 3H).

EJEMPLO 4: 6-(ciclopropilmetil)-N-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetra hidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (compuesto final 1-4)

[0115] De acuerdo con el Esquema 2, Etapa 3, Procedimiento B: Se disolvió en TFA 6-(ciclopropilmetil)-N-(5-fluoropirimidin-2-il)-8-(4-metoxibencil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (45 mg, 94 μmol, sintetizado como en el Esquema 2). La solución se agitó a ta durante 15 min y después a 60°C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo impuro se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice usando DCM/MeOH (100:0 a 94:6) como eluyente para dar el compuesto del título (17 μmol, 6 mg, 18%) como un sólido de color beige.

UPLC-MS : TR = 0,92 min; MS *m/z* ES⁺ = 358;

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 12,0 (s, 1H), 11,3 (s, 1H) 8,7 (s, 2H), 7,6 (s, 1H), 3,4 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,45 (s, 3H).

EJEMPLO 5: 6-(2-metoxietil)-N-(6-metilpiridin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (compuesto final 1-13)

6-(2-metoxietil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina

[0116] De acuerdo con el Esquema 3, Etapa 1: Se obtuvo el compuesto del título usando el mismo procedimiento que se describe en el Esquema 2, Etapa 3, Procedimiento B con 8-(4-metoxibencil)-6-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (184 mg, 0,48 mmol, sintetizado como en el Esquema 2) en TFA (2,5 ml) para producir 6-(2-metoxietil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (294 μmol, 78 mg, 62%).

UPLC-MS: TR = 0,40 hasta 0,44 min; MS m/z ES⁺ = 266.

6-(2-metoxietil)-N-(6-metilpiridin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina

5 [0117] De acuerdo con el Esquema 3, Etapa 2: Se agitó a 90°C durante 30 min una mezcla de 6-(2-metoxietil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (40 mg, 0,15 mmol), 2-bromo-6-metilpiridina (34 μ l, 302 μ mol), 2-metil-propan-2-olato de sodio (21,7 mg, 226 μ mol), Pd₂(dba)₃ (13,8 mg, 15 μ mol) y Xantphos (17,4 mg, 30 μ mol) en tolueno (1,5 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó primero con una solución saturada de K₂CO₃ y después con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo marrón. El residuo impuro se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (8 μ mol, 3 mg, 6%) como un sólido marrón.

UPLC-MS: TR = 0,68 min; MS m/z = 357;

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,59 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,51 (1H, m), 6,81-6,74 (2H, m), 3,98 (3H, s), 3,68-3,61 (4H, m), 3,53-3,49 (2H, m), 3,7-3,4 (2H, m), 2,54 (3H, s).

15 **EJEMPLO 6: N-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-(piridin-2-ilmetil)-4,5,6,8-tetra hidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (compuesto final 1-26)**

2-(4-metoxibencil)-8-(piridin-2-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)-ona

20 [0118] De acuerdo con el Esquema 8, Etapa 6, Procedimiento B: A una solución de 2-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)-ona (300 mg, 1,11 mmol, sintetizada como en el Esquema 7) en THF (6 ml) se añadió LiHMDS (1,25 ml, 1,33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. En otro matraz, se añadió K₂CO₃ (458 mg, 3,32 mmol) a una solución de bromhidrato de 2-(bromometil) piridina (559 mg, 2,21 mmol) en DMF (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La última solución se añadió a la mezcla de reacción inicial. La mezcla resultante se agitó a ta durante 45 min. Después de la evaporación de los disolventes, se añadió agua al residuo y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo impuro se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (157 μ mol, 57 mg, 14%).

UPLC-MS: TR = 0,70 min; MS m/z ES⁺ = 363.

N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-8-(4-metoxibencil)-6-(piridin-2-ilmetil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina

35 [0119] De acuerdo con el Esquema 4, Etapa 1: Se agitó a 90°C durante 4 h una solución de 2-(4-metoxibencil)-8-(piridin-2-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)-ona (57 mg, 157 μ mol), (5-fluoropirimidin-2-il)tiurea (32,5 mg, 189 μ mol) y I₂ (39,9 mg, 157 μ mol) en piridina (315 μ l). Después de la dilución con agua de la mezcla de reacción, la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (39 μ mol, 20 mg, 25%).

UPLC-MS: TR = 0,94 min; MS m/z ES⁺ = 515.

N-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-(piridin-2-ilmetil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina

45 [0120] De acuerdo con el Esquema 4, Etapa 2: Se obtuvo el compuesto del título usando el mismo procedimiento que se describe en el Esquema 1, Etapa 12, Procedimiento B con N-(5-fluoropirimidin-2-il)-8-(4-metoxibencil)-6-(piridin-2-ilmetil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (20 mg, 39 μ mol) en TFA (2 ml) para dar N-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-(piridin-2-ilmetil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (8 μ mol, 3,2 mg, 21%) como un sólido marrón.

UPLC-MS: TR = 0,62 min; MS m/z ES⁺ = 395.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): 8,5 (2H, s), 8,5 (1H, m), 7,9 (1H, m), 7,8 (1H, m), 7,5 (1H, m), 7,4 (1H, m), 4,7 (2H, s), 3,4 (2H, m), 3,0 (2H, m).

55 **EJEMPLO 7: 6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-N-(4-metilpirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (Compuesto final 1-16)**

3-amino-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

60 [0121] De acuerdo con el Esquema 5, Etapa 1: Se añadieron 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (12,9 mmol, 2,02 g) seguido de K₂CO₃ (25,8 mmol, 3,56 g) a una solución de 3-amino-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (12,9 mmol, 2,00 g) en ACN (10 ml) y después la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 h. Después de la evaporación del disolvente, se añadió una solución saturada de Na₂CO₃ y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto impuro se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice con ciclohexano/AcOEt (100:0 a 20:80) como eluyente para proporcionar 3-amino-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (6,90 mmol, 1,90 g, 53%) como un polvo blanco.

UPLC-MS: TR = 0,82 min; MS m/z ES⁺ = 276.

1-(4-metoxibencil)-3-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metilamino)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

5 **[0122]** De acuerdo con el Esquema 5, Etapa 2: Se añadió a una solución de 3-amino-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (573 mg, 2,08 mmol) en DCM (20 ml) 1-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído (229 mg, 2,08 mmol) y AcOH (5,96 ml, 104 mmol). Después de enfriar la mezcla de reacción hasta 0°C, se añadió NaBH(Oac)₃ (882 mg, 4,16 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla se inactivó con una solución acuosa de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo 3 veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo impuro se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice con ciclohexano/EtOAc (100:0 a 0:100) como eluyente para producir el compuesto del título (0,73 mmol, 270 mg, 35%)

10 UPLC-MS: TR = 0,92 min; MS *m/z* ES⁺ = 370.

3-(alil((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)amino)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

15 **[0123]** De acuerdo con el Esquema 5, Etapa 3: Se obtuvo el compuesto del título usando el mismo procedimiento que se describe en el Esquema 1, Etapa 6 con 1-(4-metoxibencil)-3-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metilamino)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (220 mg, 0,60 mmol), NaH (71,5 mg, 1,79 mmol, 60%) y 3-bromoprop-1-eno (0,10 ml, 1,19 mmol) en THF/DMF (1:1, 2 ml) para dar 3-(alil((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)amino)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,49 mmol, 200 mg, 82%).

20 UPLC-MS: TR = 1,07 min; MS *m/z* ES⁺ = 411.

Ácido 3-(alil((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)amino)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

25 **[0124]** De acuerdo con el Esquema 5, Etapa 4: A una solución de 3-(alil((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)amino)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (200 mg, 0,49 mmol) en MeOH/agua (3:1, 12 ml) se añadió LiOH (58,5 mg, 2,44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 h. A continuación, se evaporó el MeOH y se añadió agua al residuo. La capa acuosa se acidificó a pH = 5 con HCl 1N y se extrajo 3 veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,37 mmol, 140 mg, 75%).

30 UPLC-MS: TR = 0,84 min; MS *m/z* ES⁺ = 382.

3-(Alil((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)amino)-N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

35 **[0125]** De acuerdo con el Esquema 5, Etapa 5: Se obtuvo el compuesto del título usando el mismo procedimiento que se describe en el Esquema 1, Etapa 3 con ácido 3-(alil((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)amino)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (140 mg, 0,37 mmol), dicloruro de oxalilo (63,0 µl, 734 µmol), una gota de DMF, Et₃N (133 µl, 954 µmol) y cloruro de N,O-dimetilhidroxilamonio (53,7 mg, 551 µmol) para producir 3-(alil((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)amino)-N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (236 µmol, 100 mg, 64%).

40 UPLC-MS: TR = 0,87 min; MS *m/z* ES⁺ = 426.

[0126] Se obtuvo 6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-N-(4-metilpirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b] tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (3 µmol, 1,2 mg, 26%) como un sólido de color amarillo siguiendo la misma parte experimental que se ha descrito para el Ejemplo 1 de la Etapa 7 hasta la etapa 12, Procedimiento a .

45 UPLC-MS: TR = 0,74 min; MS *m/z* = 394;
¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): 8,4 (1H, d, 4,8 Hz), 7,85 (1H, s), 7,5 (1H, d, 2,3 Hz), 6,8 (1H, d, 4,8 Hz), 6,2 (1H, d, 2,3 Hz), 4,5 (2H, s), 3,85 (3H, s), 3,35 (2H, m), 2,95 (2H, m), 2,45 (3H, s).

50 **EJEMPLO 8: N-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-(3,3,3-trifluoropropilo)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b] tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (Compuesto final 1-29)**

3-Amino-N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

55 **[0127]** De acuerdo con el Esquema 6, Etapa 1: Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó a 0°C una solución de 3-amino-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,00 g, 10,9 mmol, sintetizado como en el Esquema 5) en DCM (50 ml). Se añadió AlMe₃ (6,28 g, 87,0 mmol) gota a gota a 0°C y la solución se agitó a 0°C durante 20 min y a ta durante 20 min. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0°C, se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (4,25 g, 43,6 mmol) gota a gota a 0°C y la mezcla se agitó a ta durante 10 min y a reflujo durante 5 h. La mezcla se inactivó lentamente con agua y se extrajo 2 veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo impuro se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice con ciclohexano/EtOAc (50:50 a 0:100) como eluyente para producir el compuesto del título (6,20 mmol, 1,80 g, 57%)

60 UPLC-MS: TR = 0,71 min; MS *m/z* ES⁺ = 291.

65 *N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-3-(3,3,3-trifluoropropilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida*

[0128] De acuerdo con el Esquema 6, Etapa 2: Se obtuvo el compuesto del título usando el mismo procedimiento que se describe en el Esquema 4, Etapa 1 con 3-amino-N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (720 mg, 2,48 mmol), AcOH (8 ml), 3,3,3-trifluoropropanal (834 mg, 7,44 mmol) y NaBH(Oac)₃ (2,10 g, 9,92 mmol) en DCM (20 ml) para dar N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-3-(3,3,3-trifluoropropilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida (1,82 mmol, 705 mg, 74 %).
UPLC-MS: TR = 1,02 min; MS *m/z* ES⁺ = 387.

3-(Alil(3,3,3-trifluoropropil)amino)-N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

[0129] De acuerdo con el Esquema 6, Etapa 3: A una solución de N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-3-(3,3,3-trifluoropropilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida (580 mg, 1,50 mmol) en THF (25 ml) se añadió LiHMDS (502 mg, 3,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. A continuación, se añadió 3-bromoprop-1-eno (363 mg, 3,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo impuro se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice con ciclohexano/EtOAc (100:0 a 40:60) como eluyente para producir el compuesto del título (1,01 mmol, 430 mg, 67%).
UPLC-MS: TR = 1,12 min; MS *m/z* ES⁺ = 427.

[0130] La N-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (24 μmol, 9,6 mg, 25%) se obtuvo como un sólido de color beige siguiendo la misma parte experimental que se describe en el Esquema 1 de las etapas 7-9, a continuación, el Esquema 4 etapa 1 y, finalmente, el esquema 1 etapa 12, Procedimiento B.
UPLC-MS: TR = 0,98 min; MS *m/z* = 400;
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 11,7 (s, 1H), 8,7 (s, 2H), 7,7 (s, 1H), 3,5 (m, 4H), 3,4 (m, 2H), 3,0 (m, 2H).

EJEMPLO 9: N-(4-metilpirimidin-2-il)-6-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (**Compuesto final 1-10**)

5-[(4-etoxi-4-oxobutil)amino]-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

[0131] De acuerdo con el Esquema 7, Etapa 1: A una suspensión de 5-amino-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (50,0 g, 180 mmol) y K₂CO₃ (49,0 g, 360 mmol) en NMP (700 ml) se añadió éster etílico del ácido 4-bromo-butírico (140 g, 720 mmol), y la mezcla se calentó a 120°C durante 36 h. Después de enfriar hasta ta, se añadió agua (500 ml) a la mezcla y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 20:1 a 7:1) para dar el producto del título (58 g, 83%).
MS (ESI) *m/z* 390 (M+H)⁺

5-[bencil(4-etoxi-4-oxo-butil)amino]-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

[0132] De acuerdo con el Esquema 7, Etapa 2: A una suspensión de 5-[(4-etoxi-4-oxobutil)amino]-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (10 g, 26 mmol) y K₂CO₃ (8,9 g, 64 mmol) en NMP (100 ml) se añadió BnBr (5,7 g, 33 mmol). La mezcla se calentó a 140°C durante 6 h. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (80 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE: EtOAc = 20:1 a 6:1) para dar el producto del título (10,0 g, 81%).
MS (ESI) *m/z* 480 (M+H)⁺

8-bencil-1-(4-metoxibencil)-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo(3,4-b)azepina-5-carboxilato de etilo

[0133] De acuerdo con el Esquema 7, Etapa 3: A una solución de 5-[bencil(4-etoxi-4-oxo-butil)amino]-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (10,0 g, 21,0 mmol) en THF (100 ml) se añadió LiHMDS (1,0 M en THF, 52 ml, 52 mmol) a 0°C, a continuación la solución se agitó a 70°C durante 1,5 h. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (80 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el producto del título (8,2 g, 91%).
MS (ESI): *m/z* 434 (M+H)⁺;
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,63 (s, 1H), 7,21 a 7,29 (m, 4H), 7,13-7,18 (m, 3H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,92-4,96 (m, 2H), 4,48-4,62 (m, 2H), 4,7-4,14 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,51-3,55 (m, 1H), 3,16-3,24 (m, 2H), 2,57-2,59 (m, 1H), 2,11-2,24 (m, 1H), 1,15-1,21 (m, 3H).

8-bencil-1-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(1H)-ona

[0134] De acuerdo con el Esquema 7, Etapa 4: Se calentó a 110°C durante 1 h una suspensión de 8-bencil-1-(4-metoxibencil)-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-b]azepina-5-carboxilato de etilo (8,2 g, 19 mmol) y KOH (2,6 g, 47 mmol) en etilenglicol (90 ml). Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (80 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto del título (6,2 g, 93%).

MS (ESI) m/z 362 (M+H)⁺;

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,61 (s, 1H), 7,20-7,24 (m, 4H), 7,14-7,18 (m, 3H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,19-3,22 (m, 2H), 2,54-2,57 (m, 2H), 1,88-1,93 (m, 2H).

5 1-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(1H)-ona

[0135] De acuerdo con el Esquema 7, Etapa 5: A una solución de 8-bencil-1-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(1H)-ona (5,8 g, 16 mmol) en EtOH (60 ml) y AcOH (60 ml) se añadió Pd(OH)₂ (600 mg), a continuación la mezcla se agitó a 50°C bajo H₂ (50 psi) durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE: EtOAc, 10:1 a 1:1) para dar el producto del título (2,5 g, 57%)

MS (ESI) m/z 272 (M+H)⁺;

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,63 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,37-3,39 (m, 2H), 2,66-2,69 (m, 2H), 1,97-2,02 (m, 2H).

15 1-(4-metoxibencil)-8-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(1H)-ona

[0136] De acuerdo con el Esquema 7, Etapa 6: Se agitó a 120°C durante 48 h una solución de 1-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(1H)-ona (2,0 g, 7,4 mmol), y K₂CO₃ (2,4 g, 15 mmol) en 2-bromometiltetrahidrofuran-2-ona (20 ml). Después de enfriar hasta rt, la mezcla se filtró y se concentró para dar el producto deseado impuro, que se purificó por cromatografía sobre sílice (PE:EtOAc = 10:1 a 1:1) para dar el producto del título (800 mg, 30%) .

MS (ESI): m/z 356 (M+H)⁺

25 5-Bromo-1-(4-metoxibencil)-8-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(1H)-ona

[0137] De acuerdo con el Esquema 1, Etapa 10: Se calentó a reflujo durante 1 h una mezcla de 1-(4-metoxibencil)-8-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(1H)-ona (800 mg, 2,20 mmol) y tribromuro de trimetilfenilamonio (847 mg, 2,20 mmol) en CHCl₃ (15 ml). Después de finalizar la reacción, la mezcla se lavó con agua (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el producto del título (850 mg, 89%), que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS (ESI) m/z 434,436 (M+H)⁺

35 7-(4-metoxibencil)-N-(4-metilpirimidin-2-il)-6-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b][1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina

[0138] De acuerdo con el Esquema 1, Etapa 11: Se calentó a reflujo durante 17 h una mezcla de 5-bromo-1-(4-metoxibencil)-8-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(1H)-ona (850 mg, 2,00 mmol) y (4-metil-pirimidin-2-il)tiourea (396 mg, 2,40 mmol) en t-BuOH (10 ml) y acetona (1 ml). Después de finalizar la reacción, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por recristalización para dar el producto del título (700 mg, 71%).

MS (ESI) m/z 503 (M+H)⁺

45 N-(4-metilpirimidin-2-il)-6-((tetrahidrofuran-2-il) metil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina

[0139] De acuerdo con el Esquema 1, Etapa 12, Procedimiento A: Se agitó a 100°C durante 1,5 h una solución de 7-(4-metoxibencil)-N-(4-metilpirimidin-2-il)-6-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b][1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (700 mg, 1,4 mmol) en TFA (10 ml) y TfOH (1 ml). La mezcla se concentró a vacío, y a continuación se añadió DCM:MeOH (10:1). La solución se basificó con K₂CO₃, a continuación se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC prep. (DCM:MeOH = 10:1), y HPLC prep. Para dar el producto del título (103 mg, 19%).

MS (ESI): m/z 384 (M+H)⁺;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,76 (s, 1H), 11,31 (s, 1H), 8,38 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,83 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,73 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,58 (t, 6,8 Hz, 1H), 3,47-3,50 (m, 4H), 2,93-2,95 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,80-1,86 (m, 1H), 1,73-1,78 (m, 2H), 1,48-1,50 (m, 1H).

EJEMPLO 10: N, N-dimetil-2-(2-(4-metilpirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-6(8H)-il) acetamida (compuesto final 1-17)

60 3-(bencilamino)-N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

[0140] De acuerdo con el Esquema 8, Etapa 1: Se obtuvo el compuesto del título usando el mismo procedimiento que se describe en el Esquema 1, Etapa 5 con 3-cloro-N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (2,00 g, 6,46 mmol, sintetizada como el Esquema 1, Etapa 4) y pentilmetanamina (7,05 ml, 64,6 mmol) en NMP (15 ml) para dar 3-(bencilamino)-N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (1,31 mmol, 500 mg, 12%).

UPLC-MS: TR = 1,04 min; MS m/z ES⁺ = 381.

3-(alil(bencil)amino)-N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

5 **[0141]** De acuerdo con el Esquema 8, Etapa 2: Se obtuvo el compuesto del título usando el mismo procedimiento que se describe en el Esquema 1, Etapa 6 con ácido 3-(bencilamino)-N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (3,00 g, 3,15 mmol), NaH (378 mg, 9,46 mmol, 60%) y 3-bromoprop-1-eno (0,53 ml 6,31 mmol) en THF/DMF (1/1, 40 ml) para dar 3-(alil(bencil)amino)-N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (1,28 mmol, 540 mg, 41%).

10 UPLC –MS: TR = 1,13 min; MS m/z ES⁺ = 421.

1-(3-(alil(bencil)amino)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-ona

15 **[0142]** De acuerdo con el Esquema 8, Etapa 3: Se obtuvo el compuesto del título usando el mismo procedimiento que se describe en el Esquema 1, Etapa 7 con 3-(alil(bencil)amino)-N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (540 mg, 1,28 mmol) y bromuro de vinilmagnesio (3,85 ml, 3,85 mmol) en THF (10 ml) para dar 1-(3-(alil(bencil)amino)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-ona (1,19 mmol, 460 mg, 92%).

UPLC-MS: TR = 1,26 min; MS m/z ES⁺ = 388.

20 *(Z)-8-bencil-2-(4-metoxibencil)-7,8-dihidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)-ona*

[0143] De acuerdo con el Esquema 8, Etapa 4: Se obtuvo el compuesto del título usando el mismo procedimiento que se describe en el Esquema 1, Etapa 8 con 1-(3-(alil(bencil)amino)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-ona (460 mg, 1,19 mmol) y catalizador de Grubbs de segunda generación (bencilideno[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(triciclohexilfosfina)rutenio 101 mg, 0,12 mmol) para producir (Z)-8-bencil-2-(4-metoxibencil)-7,8-dihidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)-ona (0,61 mmol, 220 mg, 52%).

25 UPLC-MS: TR = 1,08 min; MS m/z ES⁺ = 360.

2-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)-ona

30 **[0144]** De acuerdo con el Esquema 8, Etapa 5: Se obtuvo el compuesto del título usando el mismo procedimiento que se describe en el Esquema 1, Etapa 9 con (Z)-8-bencil-2-(4-metoxibencil)-7,8-dihidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)-ona (170 mg, 0,47 mmol), formiato de amonio (298 mg, 4,73 mmol) y Pd(OH)₂ (13,3 mg, 95,0 μmol) para producir 2-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)-ona (221 μmol, 60 mg, 47%).

35 UPLC-MS: TR = 0,68; MS m/z ES⁺ = 272.

2-(2-(4-Metoxibencil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-8(2H)-il)-N,N-dimetilacetamida

40 **[0145]** De acuerdo con el Esquema 8, Etapa 6, Procedimiento A: A una solución de 2-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)-ona (200 mg, 0,74 mmol) en THF (1 ml) se añadió NaH al 60% (59,0 mg, 1,47 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. A continuación, se añadió 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (91 μl, 885 μmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 30 min. Se añadió agua a la mezcla. La capa acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo impuro se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice usando (DCM/EtOH/NH₃, 90:9:1) (100:0 a 50:50) como eluyente para dar 2-(2-(4-metoxibencil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-8(2H)-il)-N,N-dimetilacetamida (0,34 mmol, 122 mg, 46%).

45 UPLC-MS: TR = 0,73; MS m/z ES⁺ = 357.

[0146] Se obtuvo N,N-dimetil-2-(2-(4-metilpirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-6(8H)il)acetamida (18 μmol, 6,8 mg, 62%) como un sólido de color amarillo siguiendo la misma parte experimental que se describe en el Esquema 1 de las etapas 10 a 12, Procedimiento A.

50 UPLC-MS: TR = 0,67 min; MS m/z = 385;

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): 8,4 (1H, d, 5,1 Hz), 7,8 (1H, s), 6,8 (1H, d, 5,1 Hz), 4,3 (2H, s), 3,5 (2H, m), 3,1 (2H, m), 3,1 (3H, s), 2,9 (3H, s), 2,5 (3H, s).

55 **EJEMPLO 11: N-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-(3-metoxipropil)-4,5,6,8-tetra hidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (compuesto final 1-33)**

2-(4-metoxibencil)-8-(3-metoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)-ona

60 **[0147]** De acuerdo con el Esquema 8, Etapa 6, Procedimiento C: Se agitó a ta durante 15 min una mezcla de KotBu (310 mg, 2,76 mmol), 18-corona-6 (731 mg, 2,76 mmol) y 2-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)-ona (500 mg, 1,84 mmol) en THF (9,2 ml). A continuación, se añadió 1-bromo-3-metoxipropano (423 mg, 2,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 45 min. Como la conversión no fue completa, se añadieron todos los reactivos. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo impuro se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a

65

presión reducida. El residuo impuro se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice con ciclohexano/EtOAc (100:0 a 40:60) como eluyente para producir el compuesto del título (0,81 mmol, 280 mg, 44%).
UPLC-MS: TR = 0,86 min; MS m/z ES⁺ = 344.

5 **[0148]** Se obtuvo N-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-(3-metoxipropil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (16 μ mol, 6 mg, 5%) como un sólido amarillo siguiendo la misma parte experimental que se describe en el Esquema 4.

UPLC-MS: TR = 0,82 min; MS m/z = 376;

10 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,68 (2H, s), 7,88 (1H, s), 3,68-3,66 (2H, m), 3,53-3,40 (4H, m), 3,36 (3H, s), 3,11-3,8 (2H, m), 2,00-1,95 (2H, m).

EJEMPLO 12: 6-(ciclohexilmetil)-N-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetra hidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (compuesto final 1-38)

15 *8-(ciclohexilmetil)-2-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)-ona*

[0149] De acuerdo con el Esquema 8, Etapa 6, Procedimiento D: Se agitó durante 30 min una mezcla de (bromometil)ciclohexano (0,31 ml, 2,21 mmol), NaH (88 mg, 2,21 mmol) y NaI (331 mg, 2,21 mmol) en DMF (1 ml). A continuación, se añadió 2-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)-ona (300 mg, 1,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 h. Como la conversión no fue completa, se añadieron 2 equivalentes más de (bromometil)ciclohexano. La mezcla se inactivó con solución de NH₄Cl, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo impuro se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice con ciclohexano/EtOAc (100:0 a 50:50) como eluyente para producir el compuesto del título (272 μ mol, 100 mg, 25%)

25 UPLC-MS: TR = 1,17 min; MS m/z ES⁺ = 367.

[0150] Se obtuvo 6-(ciclohexilmetil)-N-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (13 μ mol, 5 mg, 32%) como un sólido de color amarillo siguiendo la misma parte experimental que se describe en el Esquema 4.

30 UPLC-MS: TR = 1,12 min; MS m/z = 400;

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 11,81-11,66 (2H, m), 8,69 (2H, s), 7,65 (1H, s), 3,18 (2H, d), 2,99 (2H, d), 1,73-1,60 (6H, m), 1,22-1,14 (2H, m), 0,92-0,89 (2H, m).

EJEMPLO 13: N-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (compuesto final 1-22)

35 *1-(3-cloro-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il) etanona*

[0151] De acuerdo con el Esquema 9, Etapa 1: A una solución de 3-cloro-N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (25 g, 81 mmol, sintetizada como en el Esquema 1) en THF (200 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (19,2 g, 161 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Se añadió HCl 1 N y la solución se extrajo 2 veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (75,5 mmol, 20,0 g, 94%).

45 UPLC-MS: TR = 0,88 min; MS m/z ES⁺ = 265.

1-(3-(alilamino)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il) etanona

[0152] De acuerdo con el Esquema 9, Etapa 2: A una solución de 1-(3-cloro-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il) etanona (3,00 g, 11,3 mmol) en agua (40 ml) se añadió prop-2-en-1-amina (1,94 g, 34,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 130°C durante 45 min (70% de conversión por UPLC/MS). Para completar la reacción, se añadieron 2 equivalentes de alilamina a la mezcla, a continuación la solución se calentó en el microondas durante 45 min. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua. Las capas acuosa y orgánica se separaron. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo impuro se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice con ciclohexano/EtOAc (100:0 a 70:30) como eluyente para producir el compuesto del título (9,81 mmol, 2,80 g, 87%)

55 UPLC-MS: TR = 0,91 min; MS m/z ES⁺ = 286.

1-(3-(alilamino)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-ona

60 **[0153]** De acuerdo con el Esquema 9, Etapa 3: A una mezcla de 1-(3-(alilamino)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)etanona (1,00 g, 3,50 mmol), formaldehído (526 mg, 17,5 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetato de diisopropilamonio (905 mg, 4,21 mmol) en THF (40 ml) se añadió TFA (45 μ l) y la mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 2 horas. A continuación, se añadieron 1 equivalente de formaldehído y 0,2 equivalente de 2,2,2-trifluoroacetato de diisopropilamonio. La mezcla se agitó a reflujo durante 30 min más. Se añadió HCl 1N (10 ml) a la mezcla y a continuación agua (50 ml) y DCE (300 ml). Las capas acuosa y orgánica se separaron. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y directamente se usó en la siguiente etapa sin concentrarse.

65

UPLC-MS: TR = 0,98 min; MS m/z ES⁺ = 298.

(Z)-2-(4-metoxibencil)-7,8-dihidropirazolo[3,4-b]azepin-4 (2H)-ona

5 [0154] De acuerdo con el Esquema 9, Etapa 4: Se obtuvo el compuesto del título usando el mismo procedimiento que se describe en el Esquema 1, Etapa 8 con 1-(3-(alilamino)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-ona (1,00 g, 3,36 mmol) y catalizador de Grubbs de primera generación (277 mg, 0,34 mmol) en DCE (300 ml) para dar (Z)-2-(4-metoxibencil)-7,8-dihidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)-ona (1,50 mmol, 405 mg, 45%).
UPLC-MS: TR = 0,66 min; MS m/z ES⁺ = 270.

10

2-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)-ona

15 [0155] De acuerdo con el Esquema 9, Etapa 5: Se obtuvo el compuesto del título usando el mismo procedimiento que se describe en el Esquema 1, Etapa 9 con (Z)-2-(4-metoxibencil)-7,8-dihidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)-ona (1,20 g, 4,46 mmol), Pd(OH)₂ (63 mg, 446 μmol) y formiato de amonio (2,25 g, 35,6 mmol) en MeOH (60 ml) para dar 2-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)-ona (3,06 mmol, 830 mg, 69%).
UPLC-MS: TR = 0,65 min; MS m/z ES⁺ = 272.

20 [0156] La N-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-((5-metilsoxazol-3-il)metil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (14 μmol, 5,6 mg, 18%) se obtuvo como un sólido de color amarillo siguiendo la misma parte experimental que se describe en el Esquema 8 Etapa 6 Procedimiento A y el Esquema 1 Etapa 10 hasta el Esquema 1 Etapa 12 Procedimiento B.

25 UPLC-MS: TR = 0,86 min; MS m/z ES⁺ = 399;
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 12,0 (1H, s), 11,8 (1H, s), 8,7 (2H, s), 7,7 (1H, s), 6,1 (1H, s), 4,7 (2H, s), 3,2 (2H, m), 3,0 (2H, m), 2,3 (3H, s).

EJEMPLO 14: N-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-(2-(metilsulfonil)etil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b] tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (Compuesto final 1-28)

30 *8-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-2-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)-ona*

35 [0157] De acuerdo con el Esquema 10, Etapa 1: A una solución de 2-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)-ona (1,00 g, 3,69 mmol, sintetizada como en el Esquema 8, Etapa 5) en THF (20 ml) se añadieron 2-metilpropan-2-olato de potasio (827 mg, 7,37 mmol) y (2-bromoetoxi)(terc-butil) dimetilsilano (4,41 g, 18,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 45 min. Después de la adición de agua a la mezcla de reacción, la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Una filtración simple sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título (2,03 mmol, 872 mg, 55%).

40

UPLC-MS: TR = 1,30 min; MS m/z ES⁺ = 431.

6-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-N-(5-fluoropirimidin-2-il)-8-(4-metoxibencil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b] tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina

45 [0158] De acuerdo con el Esquema 10, Etapa 2: Se obtuvo el compuesto del título usando el mismo procedimiento que se describe en el Esquema 4, Etapa 1 con 1-(5-fluoropirimidin-2-il)tiourea (301 mg, 1,75 mmol), 8-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-2-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)-ona (750 mg, 1,75 mmol) y I₂ (443 mg, 1,75 mmol) en piridina (10 ml) para dar 6-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-N-(5-fluoropirimidin-2-il)-8-(4-metoxibencil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b] tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (0,57 mmol, 330 mg, 32%) como un sólido amarillo.

50

UPLC-MS: TR = 1,46 min; MS m/z ES⁺ = 582.

2-(2-(5-fluoropirimidin-2-ilamino)-8-(4-metoxibencil)-4,5-dihidropirazolo[3,4-b] tiazolo[4,5-d]azepin-6(8H)-il)etanol

55 [0159] De acuerdo con el Esquema 10, Etapa 3: A una solución de 6-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-N-(5-fluoropirimidin-2-il)-8-(4-metoxibencil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b] tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (300 mg, 0,52 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió HCl 6 M (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,48 mmol, 225 mg, 93%) como un sólido amarillo.

60

4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(5-fluoropirimidin-2-ilamino)-8-(4-metoxibencil)-4,5-dihidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-6(8H)-il)etilo

65 [0160] De acuerdo con el Esquema 10, Etapa 4: A una solución de 2-(2-(5-fluoropirimidin-2-ilamino)-8-(4-metoxibencil)-4,5-dihidropirazolo[3,4-b] tiazolo[4,5-d]azepin-6(8H)-il)etanol (200 mg, 0,43 mmol), cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (163 mg, 0,86 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (10,4 mg, 86 μmol) en DCM (10 ml), se

añadió Et₃N (119 µl, 0,86 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 1 h. La mezcla se diluyó con una solución saturada de NH₄Cl. Las capas acuosa y orgánica se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo impuro se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice con ciclohexano/EtOAc (40:60) como eluyente para dar el compuesto del título (0,27 mmol, 170 mg, 64%) como un sólido de color beige.

UPLC-MS: TR = 1,15 min ; MS *m/z* ES⁺ = 622.

N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-8-(4-metoxibencil)-6-(2-(metilsulfonil)etil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina

[0161] De acuerdo con el Esquema 10, Etapa 5, Procedimiento A: Se agitó a 120°C durante 30 min una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(5-fluoropirimidin-2-ilamino)-8-(4-metoxibencil)-4,5-dihidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-6(8H)-il)etilo (10 mg, 16 µmol) y metanosulfonato de sodio (7 mg, 69 µmol) en THF (1 ml) y DMF (0,5 ml). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto impuro se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

UPLC-MS: TR = 0,92 min; MS *m/z* ES⁺ = 530.

N-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-(2-(metilsulfonil)etil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina

[0162] De acuerdo con el Esquema 10, Etapa 6: Se obtuvo el compuesto del título usando el mismo procedimiento que se describe en el Esquema 1, Etapa 12, Procedimiento B con *N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-8-(4-metoxibencil)-6-(2-(metilsulfonil)etil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina (8,5 mg, 16 µmol) en TFA (1 ml) para dar *N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-(2-(metilsulfonil)etil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina (5 µmol, 2 mg, 30%) como un sólido amarillo.

UPLC-MS: TR = 0,72 min; MS *m/z* ES⁺ = 410;

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): 11,60-11,87 (2H, m), 8,68 (2H, s), 7,69 (1H, m), 3,65 (2H, m), 3,43 (4H, m), 3,02 (2H, m).

EJEMPLO 15: N-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-(2-(metilamino)etil)-4,5,6,8-tetra hidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina (compuesto final 1-32)

N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-8-(4-metoxibencil)-6-(2-(metilamino)etil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina

[0163] De acuerdo con el Esquema 10, Etapa 5, Procedimiento B: Se agitó a 80°C durante 1 h una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(5-fluoropirimidin-2-ilamino)-8-(4-metoxibencil)-4,5-dihidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-6(8H)-il)etilo (50 mg, 80 µmol, sintetizado como el Ejemplo 12 en el Esquema 10) y metanamina (0,50 ml, 4,02 mmol) en EtOH (4 ml). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un residuo amarillo que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

UPLC-MS: TR = 0,70 min; MS *m/z* ES⁺ = 481.

N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(2-(metilamino)etil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina

[0164] De acuerdo con el Esquema 10, Etapa 6: Se obtuvo el compuesto del título usando el mismo procedimiento que se describe en el Esquema 1, Etapa 12, Procedimiento B con *N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-8-(4-metoxibencil)-6-(2-(metilamino)etil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina en TFA (1 ml) para dar *N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-(2-(metilamino)etil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina (6 µmol, 2,1 mg, 7%) como un sólido amarillo.

UPLC-MS: TR = 0,57 min; MS *m/z* ES⁺ = 361;

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): 8,69 (2H, s), 7,66 (1H, s), 3,32-3,37 (4H, m), 2,98 -3,02 (2H, m), 2,68-2,73 (2H, m), 2,30 (3H, s).

EJEMPLO 16: 6-(Ciclopentilmetil)-N-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetra hidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2- amina (compuesto final 1-36)

N-(5-fluoropirimidin-2-il)-8-(4-metoxibencil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina

[0165] De acuerdo con el Esquema 11, Etapa 1: Se obtuvo el compuesto del título usando el mismo procedimiento que se describe en el Esquema 4, Etapa 1 con 2-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]azepin-4(2H)-ona (1,50 g, 5,53 mmol), I₂ (1,40 g, 5,53 mmol) y 1-(5-fluoropirimidin-2-il)tiourea (1,14 g, 6,63 mmol) en piridina (11,1 ml) para dar *N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-8-(4-metoxibencil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina (0,94 mmol, 400 mg, 17%).

UPLC-MS: TR = 0,91 min; MS *m/z* ES⁺ = 424.

N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-N,8-bis(4-metoxibencil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina

[0166] De acuerdo con el Esquema 11, Etapa 2: A una solución de N-(5-fluoropirimidin-2-il)-8-(4-metoxibencil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (300 mg, 0,71 mmol) en DMF (4 ml) a 0°C se añadió NaH (45,3 mg, 1,13 mmol, 60%) y la solución se agitó a 0°C durante 10 min. Se añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (96 µl, 0,71 mmol) a la mezcla y la solución se agitó a 0°C durante 10 min y a ta durante 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo impuro se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando DCM/(DCM/EtOH/NH₃, 90:9:1) (100:0 a 85:15) como eluyente para dar el compuesto del título (0,37 mmol, 200 mg, 34%).

UPLC-MS: TR = 1,24 min; MS *m/z* ES⁺ = 544.

6-(Ciclopentilmetil)-N-(5-fluoropirimidin-2-il)-N,8-bis(4-metoxibencil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina

[0167] De acuerdo con el Esquema 11, Etapa 3: Se obtuvo el compuesto del título usando el mismo procedimiento que se describe en el Esquema 8, Etapa 6, Procedimiento B, con N-(5-fluoropirimidin-2-il)-N,8-bis(4-metoxibencil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (100 mg, 0,18 mmol), LiHMDS (346 µl, 0,37 mmol) y (yodometil)ciclopentano (35 µl, 276 µmol) para producir 6-(ciclopentilmetil)-N-(5-fluoropirimidin-2-il)-N,8-bis(4-metoxibencil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (128 µmol, 80 mg, 69%).

UPLC-MS: TR = 1,56 min; MS *m/z* ES⁺ = 626.

6-(Ciclopentilmetil)-N-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina

[0168] De acuerdo con el Esquema 11, Etapa 4: Se obtuvo el compuesto del título usando el mismo procedimiento que se describe en el Esquema 1, Etapa 12, Procedimiento B, con 6-(ciclopentilmetil)-N-(5-fluoropirimidin-2-il)-N,8-bis(4-metoxibencil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (80 mg, 128 µmol) en TFA (2 ml) para producir 6-(ciclopentilmetil)-N-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (21 µmol, 8 mg, 16%).

UPLC-MS: TR = 1,08 min; MS *m/z* ES⁺ = 386;

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 11,8 (1H, s), 11,6 (1H, s), 8,7 (2H, s), 7,6 (1H, s), 3,3 (2H, m), 3,3 (2H, m), 3,0 (2H, m), 1,4-1,8 (7H, m), 1,2 (2H, m).

EJEMPLO 17: 2-(2-(5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-6(8H)-il)etanol (Compuesto final 1-20)

[0169] De acuerdo con el Esquema 12: A una solución de N-(5-fluoropirimidin-2-il)-6-(2-metoxibencil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (**Compuesto final 1-12**, 10 mg, 28 µmol) en DCM (0,7 ml) se añadió BBr₃ (138 µl, 138 µmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Después de la dilución de la mezcla de reacción con DCM, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo impuro se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (27 µmol, 9,4 mg, 98%) como un sólido amarillo.

UPLC-MS: TR = 0,64 min; MS *m/z* = 348;

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 11,9 (1H, s), 11,6 (1H, s), 8,7 (2H, s), 7,7 (1H, s), 4,6 (1H, s), 3,6 (2H, m), 3,4 (4H, m), 3,0 (2H, m).

EJEMPLO 18: 6-bencil-N-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (Compuesto final 1-45)

8-bencil-2-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)-ona

[0170] De acuerdo con el Esquema 13, Etapa 1: Se agitó a ta durante 2 horas bajo 1 atm de H₂ una mezcla de (Z)-8-bencil-2-(4-metoxibencil)-7,8-dihidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)-ona (11,9 g, 33,1 mmol) y Pd(OH)₂ (5,04 g, 4,30 mmol) en AcOH/EtOH (1:1, 414 ml). La mezcla se filtró sobre de celite, se lavó con EtOH y se recuperaron dos productos: 2-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)-ona y 8-bencil-2-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)-ona. El compuesto de bencilo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando ciclohexano/EtOAc (100:0 a 80:20) como eluyente para producir el compuesto del título (1,08 mmol, 0,39 g, 3%).

UPLC-MS: TR = 1,03 min; MS *m/z* ES⁺ = 362.

[0171] La 6-bencil-N-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (5 µmol, 2 mg, 6%) se obtuvo siguiendo la misma parte experimental que se describe en el Esquema 4, Etapa 1 Esquema 1, Etapa 12, Procedimiento B.

UPLC-MS: TR = 1,04 min; MS *m/z* E⁺ = 394;

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 8,69 (2H, s), 7,72 (1H, s), 7,38-7,32 (5H, m), 4,57 (2H, s), 3,26-3,22 (2H, m), 2,96-2,93 (2H, m).

EJEMPLO 19: N-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-6-(3-metoxibencil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (Compuesto final 1-60)

5 *8-(3-Metoxi-bencil)-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-2H-1,2,8-triaza-azulen-4-ona*

[0172] De acuerdo con el Esquema 14, Etapa 1: Se agitó a 120°C durante 2 h una solución de 2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)ona (200 mg, 0,71 mmol), 1-bromometil-3-metoxi-benceno (284 mg, 1,42 mmol) y K₂CO₃ (196 mg, 1,42 mmol) en NMP (3 ml). Después de enfriar hasta ta, se añadió agua (15 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (PE:EtOAc, 1:1) para dar el producto deseado (200 mg, 70%).

MS (ESI): *m/z* 402 (M+H)⁺

15 *5-Bromo-8-(3-metoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-2H-1,2,8-triaza-azulen-4-ona*

[0173] De acuerdo con el Esquema 14, Etapa 2: Se calentó a reflujo durante 1 h una mezcla de 8-(3-metoxi-bencil)-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro-2H-1,2,8-triaza-azulen-4-ona (200 mg, 0,50 mmol) y tribromuro de trimetil fenilamonio (188 mg, 0,50 mmol) en CHCl₃ (5 ml). Después de finalizar la reacción, la mezcla se lavó con agua (10 ml). Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (150 mg, 86%), que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS (ESI) *m/z* 350, 352 (M+H)⁺

25 *N-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-[6-(3-metoxi-bencil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b] [1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina*

[0174] De acuerdo con el Esquema 14, Etapa 3: Se calentó a reflujo durante 18 h una mezcla de 5-bromo-8-(3-metoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-2H-1,2,8-triaza-azulen-4-ona (150 mg, 0,43 mmol) y (5-fluoro-pirimidin-2-il)-tiourea (111 mg, 0,64 mmol) en t-BuOH (5 ml) y acetona (1 ml). Después de enfriar hasta ta, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto impuro (15 mg, 8%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,66 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89-6,91 (m, 2H), 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 2,93 (s, 2H).

MS (ESI) *m/z* 424 (M+H)⁺

EJEMPLO 20: N-(5-Fluoro-pirimidin-2-il)-6-(piperidin-4-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b][1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (Compuesto final 1-78)

35 *2-(4-metoxibencil)-8-(piridin-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)-ona*

[0175] De acuerdo con el Esquema 15, Etapa 1: Se agitó a 120°C durante 4 h una suspensión de 2-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)-ona (1,6 g, 6,0 mmol), 4-(clorometil)piridina (2,15 g, 17,0 mmol), K₂CO₃ (2,40 g, 14,8 mmol), LiBr (1,48 g, 17 mmol) en NMP (40 ml). Después de enfriar hasta ta, la mezcla se extrajo con EtOAc (4x100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto impuro se purificó por cromatografía en columna (PE:EtOAc, 0-40%) para dar el producto deseado (400 mg, 47%).

MS (ESI): *m/z* 363 (M+H)⁺.

4-((2-(4-metoxibencil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-8(2H)il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc-butilo*

[0176] De acuerdo con el Esquema 15, Etapa 2: Se agitó bajo atmósfera de H₂ a 50°C durante 10 h una solución de 2-(4-metoxibencil)-8-(piridin-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)-ona (400 mg, 1,10 mmol), AcOH (2 ml), Boc₂O (288 mg, 1,32 mmol) y Pd(OH)₂ (0,5 g) en MeOH (20 ml). Después de enfriar hasta ta, la mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC prep. Para dar el producto del título (415 mg, 80%).

MS (ESI): *m/z* 469 (M+H)⁺.

55 *4-((5-bromo-2-(4-metoxibencil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-8 (2H)-il)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo*

[0177] De acuerdo con el Esquema 1, Etapa 10: Se agitó a 90°C durante 20 min una solución de 4-((2-(4-metoxibencil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-8(2H)il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc-butilo* (415 mg, 0,90 mmol), PhNMe₃Br₃ (375 mg, 1,00 mmol) en CHCl₃ (10 ml). Después de enfriar hasta ta, la mezcla se extrajo con DCM (3x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto impuro (453 mg, 92%).

MS (ESI): *m/z* 547, 549 (M+H)⁺.

65 *4-((2-(5-fluoropirimidin-2-ilamino)-8-(4-metoxibencil)-4,5-dihidropirazolo[3,4-b] tiazolo[4,5-d]azepin-6(8H)-il)metil)*

piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0178] De acuerdo con el Esquema 1, Etapa 11: Se agitó a 100°C durante 10 horas una solución de 4-((5-bromo-2-(4-metoxibencil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-8 (2H)-il)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (453 mg, 0,83 mmol), (5-fluoro-pirimidin-2-il)tiourea (171 mg, 0,99 mmol), en t-BuOH (5 ml). Después de enfriar hasta ta, la mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC prep. (PE:EtOAc, 1:1) para dar el producto del título (110 mg, 21%)

MS (ESI): *m/z* 621 (**M+H**)⁺.

N-(5-Fluoro-pirimidin-2-il)-6-(piperidin-4-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b][1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina

[0179] De acuerdo con el Esquema 1, Etapa 12: Se agitó a 120°C durante 25 minutos en condiciones de microondas una solución 4-((2-(5-fluoropirimidin-2-ilamino)-8-(4-metoxibencil)-4,5-dihidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-6(8H)-il)metil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0,18 mmol) en TFA (10 ml). Después de enfriar hasta ta, la mezcla se concentró en vacío y el residuo se purificó a continuación por HPLC prep. Para dar el producto del título (5 mg, 7%).

MS (ESI): *m/z* 401 (**M+H**)⁺;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,64 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 8,42 (d, 1H, 8,4 Hz), 8,12 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 7,67 (s, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,25 (d, 4H, J = 6,4 Hz), 2,99 (s, 2H), 2,27-2,86 (m, 2H), 1,96-1,99 (m, 1H), 1,79 (d, 2H, J = 12,8 Hz), 1,23-1,32 (m, 2H).

EJEMPLO 21: N-(6-(Fluorometil)piridin-2-il)-6-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (Compuesto final 1-83)*2-(4-metoxibencil)-8-(2-metoxietil)-5-tiocianato-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)-ona*

[0180] De acuerdo con el Esquema 16, Etapa 1: A una solución de 5-bromo-2-(4-metoxibencil)-8-(2-metoxietil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)-ona (3,00 g, 7,35 mmol) en acetona (50 ml) se añadió KSCN (1,07 g, 11,0 mmol) a ta y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el producto impuro (2,6 g, 93%).

MS (ESI) *m/z* 387 (**M+H**)⁺

2-Bromo-8-(4-metoxibencil)-6-(2-metoxietil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepina

[0181] De acuerdo con el Esquema 16, Etapa 2: A una solución de 2-(4-metoxibencil)-8-(2-metoxietil)-5-tiocianato-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]azepin-4(2H)-ona (1,00 g, 2,59 mmol) en DCM (20 ml) se añadió AcOH (HBr) (20 ml) a ta. La mezcla se agitó durante 2 h a ta. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto impuro, que se purificó por TLC prep. (PE:EtOAc, 1:1) para dar el compuesto del título (105 mg, 9%).

MS (ESI) *m/z* 449,451 (**M+H**)⁺

N-(6-(fluorometil)piridin-2-il)-8-(4-metoxibencil)-6-(2-metoxietil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina

[0182] De acuerdo con el Esquema 16, Etapa 3: Se agitó bajo atmósfera de N₂ a 100°C durante 2 horas una mezcla de 2-bromo-8-(4-metoxibencil)-6-(2-metoxietil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepina (50 mg, 0,11 mmol), 6-(fluorometil)piridin-2-amina (16,6 mg, 132 μmol), Pd₂(dba)₃ (5 mg, 55 μmol), Xantphos (6,4 mg, 11 μmol) y Cs₂CO₃ (179 mg, 0,22 mmol) en dioxano (3 ml). Después de enfriar hasta ta, la mezcla se filtró y se concentró al vacío y se purificó por TLC (PE:EtOAc, 1:1) para dar el producto del título 12 mg, 18%.

MS (ESI): *m/z* 495 (**M+H**)⁺

N-(6-(Fluorometil)piridin-2-il)-6-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina

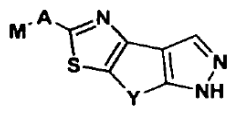
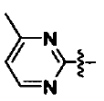
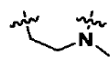
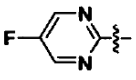
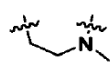
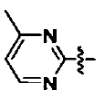
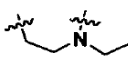
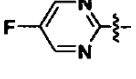
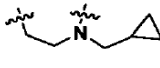
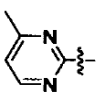
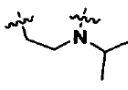
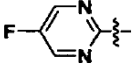
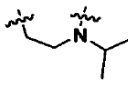
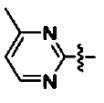
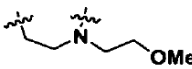
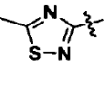
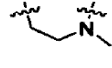
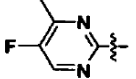
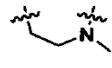
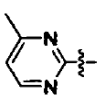
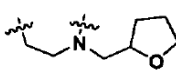
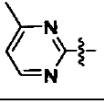
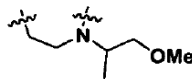
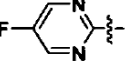
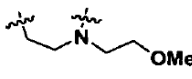
[0183] De acuerdo con el Esquema 16, Etapa 4: Se agitó a 100°C en condiciones de microondas durante 1 h una solución de N-(6-(fluorometil)piridin-2-il)-8-(4-metoxibencil)-6-(2-metoxietil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (12 mg, 24 μmol) en TFA (3 ml). Después de enfriar hasta ta, la mezcla se filtró, se concentró y se purificó por HPLC prep. Para dar el producto final (5 mg, 21%).

MS (ESI): *m/z* 375 (**M+H**)⁺;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,26 (s, 1H), 7,70-7,76 (m, 2H), 7,02 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,40 (d, 2H, J = 44 Hz), 3,53 (s, 4H), 3,41-3,43 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,97-2,99 (m, 2H).

[0184] Los compuestos de la tabla siguiente han sido sintetizados de acuerdo con los mismos procedimientos que los Ejemplos anteriores 1 a 21, tal como se indica en la columna indicada como "Exp. Nr". Los compuestos marcados con el asterisco se han ejemplificado en los Ejemplos.

Tabla 1: Compuestos preparados según los ejemplos

				
Co.nr.	Exp nr.	M	A	Y
1-1*	1*		NH	
1-2	3*		NH	
1-3	1		NH	
1-4	4*		NH	
1-5	2*		NH	
1-6	4		NH	
1-7	2		NH	
1-8	2		NH	
1-9	4		NH	
1-10	9*		NH	
1-11	2		NH	
1-12	9		NH	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

(continuación)

Co.nr.	Exp nr.	M	A	Y
1-13	5*		NH	
1-14	2		NH	
1-15	2		NH	
1-16	7*		NH	
1-17	10*		NH	
1-18	2		NH	
1-19	2		NH	
1-20	17*		NH	
1-21	2		NH	
1-22	13*		NH	
1-23	10		NH	
1-24	10		NH	
1-25	13		NH	
1-26	6*		NH	

(continuación)

Co.nr.	Exp nr.	M	A	Y
1-27	13		NH	
1-28	14*		NH	
1-29	8*		NH	
1-30	7		NH	
1-31	8		NH	
1-32	15*		NH	
1-33	11*		NH	
1-34	9		NH	
1-35	11		NH	
1-36	16*		NH	
1-37	8		NH	
1-38	12*		NH	
1-39	2		NH	

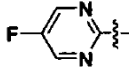
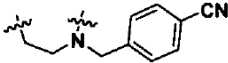
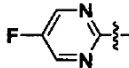
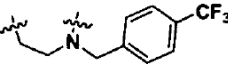
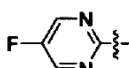
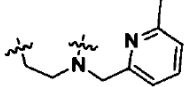
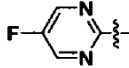
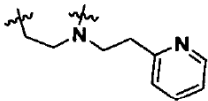
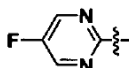
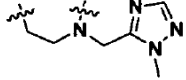
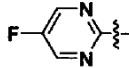
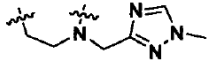
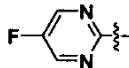
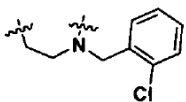
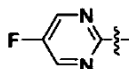
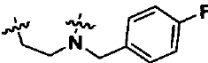
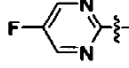
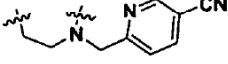
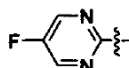
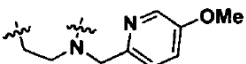
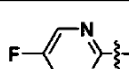
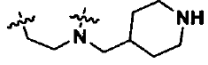
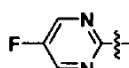
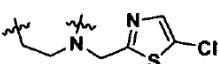
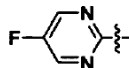
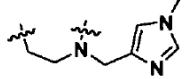
(continuación)

Co.nr.	Exp nr.	M	A	Y
1-40	2		NH	
1-41	11		NH	
1-42	11		NH	
1-43	10		NH	
1-44	12		NH	
1-45	18*		NH	
1-46	19		NH	
1-48	9		NH	
1-49	9		NH	
1-50	4		NH	
1-51	9		NH	
1-52	9		NH	
1-53	2		NH	
1-54	2		NH	

(continuación)

Co.nr.	Exp nr.	M	A	Y
5 1-55	2		NH	
10 1-56	9		NH	
15 1-57	9		NH	
20 1-58	9		NH	
25 1-59	9		NH	
30 1-60	19*		NH	
35 1-61	9		NH	
40 1-62	9		NH	
45 1-63	9		NH	
50 1-64	9		NH	
55 1-65	9		NH	
60 1-66	5		NH	
65 1-67	9		NH	

(continuación)

Co.nr.	Exp nr.	M	A	Y
5 1-68	9		NH	
10 1-69	9		NH	
15 1-70	9		NH	
20 1-71	9		NH	
25 1-72	9		NH	
30 1-73	9		NH	
35 1-74	9		NH	
40 1-75	9		NH	
45 1-76	9		NH	
50 1-77	9		NH	
55 1-78	20*		NH	
60 1-79	9		NH	
65 1-80	9		NH	

(continuación)

Co.nr.	Exp nr.	M	A	Y
1-81	9		NH	
1-82	9		NH	
1-83	21*		NH	
1-84	9		NH	

Procedimiento UPLC-MS:

[0185] Se registraron UPLC-MS en Waters ACQUITY UPLC con las siguientes condiciones: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en un cartucho BEH-C₁₈ (1,7 μm, 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 0,8 ml/min. Las condiciones de gradiente utilizadas son: 90% A (agua + 0,1% de ácido fórmico), 10% B (acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico) hasta 100% B en 1,3 minutos, mantenido hasta 1,6 minutos y equilibrado a las condiciones iniciales en 1,7 minutos hasta 2,0 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 5 μl. Se utilizó detector ES MS, adquiriendo en modos de ionización positivo y negativo.

[0186] Todos los espectros de masas se realizaron mediante procedimientos de ionización por electrospray (ESI),

Tabla 2: Datos físico-químicos para algunos compuestos (nd = no determinado)

Compuesto No.	P. f. (°C)	PM (teórico)	[MH ⁺]	TR (min)
1-1	292	313,38	314	0,72
1-2	nd	317,34	318	0,72
1-3	nd	327,41	328	0,77
1-4	nd	357,41	358	0,92
1-5	247	341,43	342	0,85
1-6	nd	345,40	346	0,86
1-7	nd	357,43	358	0,75
1-8	291	319,41	320	0,72
1-9	nd	331,31	332	0,81
1-10	nd	383,47	384	1,69
1-11	233	371,46	372	1,69
1-12	nd	361,40	362	0,79
1-13	nd	356,45	357	0,68
1-14	203	360,41	361	0,86
1-15	218	360,41	361	0,84
1-16	nd	393,47	394	0,74
1-17	nd	384,46	385	0,67
1-18	nd	373,43	374	0,67
1-19	nd	363,46	364	0,76
1-20	nd	347,37	348	0,64
1-21	nd	357,43	358	0,54
1-22	nd	398,42	399	0,86
1-23	275	412,44	413	0,86
1-24	271	426,47	426	0,95
1-25	312	303,32	304	0,63
1-26	nd	394,43	395	0,62
1-27	nd	394,43	395	0,62
1-28	nd	409,46	410	0,72

ES 2 566 167 T3

1-29	nd	399,37	400	0,98
1-30	nd	385,07	386	nd
1-31	nd	373,41	374	0,77
1-32	nd	360,41	361	0,57
1-33	nd	375,42	376	0,82
1-34	306	331,37	332	0,79
1-35	280	398,42	399	0,85
1-36	nd	385,46	386	1,08
1-37	nd	353,44	354	0,87
1-38	nd	399,49	400	1,12
1-39	285	352,46	353	0,80
1-40	297	356,42	357	0,97
1-41	nd	428,87	429	0,94
1-42	nd	426,47	427	1,02
1-43	nd	389,45	391	0,95
1-44	nd	371,44	372	0,99
1-45	nd	393,44	394	1,04
1-46	nd	394,45	395	0,84
1-48	nd	387,43	388	nd
1-49	nd	395,42	396	nd
1-50	nd	359,12	360	nd
1-51	nd	387,13	388	nd
1-52	nd	398,12	399	nd
1-53	nd	372,14	373	nd
1-54	nd	357,14	358	nd
1-55	nd	343,12	344	nd
1-56	nd	383,11	384	nd
1-57	nd	461,02	462, 464	nd
1-58	nd	427,08	428, 430	nd
1-59	nd	407,13	408	nd
1-60	nd	423,13	424	nd
1-61	nd	412,10	413	nd
1-62	nd	462,10	463	nd
1-63	nd	408,13	409	nd
1-64	nd	428,07	429, 431	nd
1-65	nd	407,13	408	nd
1-66	nd	374,13	375	nd
1-67	nd	427,08	428, 430	nd
1-68	nd	418,11	419	nd
1-69	nd	461,10	462	nd
1-70	nd	408,13	409	nd
1-71	nd	408,13	409	nd
1-72	nd	398,12	399	nd
1-73	nd	398,12	399	nd
1-74	nd	427,08	428, 430	nd
1-75	nd	411,11	412	nd
1-76	nd	419,11	420	nd
1-77	nd	424,12	425	nd
1-78	nd	400,16	401	2,28
1-79	nd	434,03	435, 437	2,89
1-80	nd	397,12	398	nd
1-81	nd	442,09	443, 445	2,55
1-82	nd	357,12	358	2,48
1-83	nd	374,13	375	nd
1-84	nd	375,13	376	2,55

Tabla 3: Datos de RMN

No. Compuesto	Datos de RMN
1-1	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12,0 (s, 1H), 11,3 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 3,3 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,45 (s, 3H)
1-2	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO- d ₆) δ: 11,8 (s, 1H), 8,7 (s, 2H), 7,7 (s, 1H), 3,3 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,9

ES 2 566 167 T3

	(s, 3H)
1-3	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,81 (1H, s), 11,36 (1H, s), 8,42 (1H, d, 4,8 Hz), 7,66 (1H, s), 6,88 (1H, d, 4,8 Hz), 3,35-3,41 (2H, m), 3,27-3,30 (2H, m), 2,99-3,02 (2H, m), 2,41-2,43 (3H, m)
1-4	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12,0 (s, 1H), 11,3 (s, 1H), 8,7 (s, 2H), 7,6 (s, 1H), 3,4 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,45 (s, 3H)
1-5	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,43 (1H, d, 5 Hz), 7,67 (1H, s), 6,88 (1H, d, 5 Hz), 3,34 (1H, m), 3,20-3,17 (2H, m), 2,99-2,95 (2H, m), 2,42 (3H, s), 1,14 (6H, d, 6,7 Hz)
1-6	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,06-11,09 (2H, m), 8,69 (2H, s), 7,68 (1H, s), 4,12-4,21 (1H, m), 3,18-3,21 (2H, m), 2,95-2,99 (2H, m), 1,14 (6H, d, 7 Hz)
1-7	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,38 (1H, d, 5,3 Hz), 7,83 (1H, s), 6,83 (1H, d, 5,3 Hz), 3,61-3,65 (2H, m), 3,56-3,59 (2H, m), 3,48-3,51 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,3-3,7 (2H, m), 2,48 (3H, s)
1-8	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12 (1H, s), 7,81 (1H, m), 3,25-3,3 (2H, m), 3,2-3,6 (2H, m), 2,95 (3H, s), 2,75 (3H, s)
1-9	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12 (1H, s), 11,5 (1H, s), 8,55 (1H, s), 7,7 (1H, s), 3,25-3,3 (2H, m), 3,2 hasta 3,6 (2H, m), 2,95 (3H, s), 2,45 (3H, s)
1-10	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,76 (s, 1H), 11,31 (s, 1H), 8,38 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,83 (d, 4,8 Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,73 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,58 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,47-3,50 (m, 4H), 2,93-2,95 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,80-1,86 (m, 1H), 1,73-1,78 (m, 2H), 1,48-1,50 (m, 1H)
1-11	¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ: 8,39 (1H, d, 4,8 Hz), 7,93 (1H, s), 6,7 (1H, d, 5,1 Hz), 4,94-4,98 (1H, m), 3,61 (2H, d, 6,3 Hz), 3,43-3,48 (2H, m), 3,48 (3H, s), 3,5-3,9 (2H, m), 2,5 (3H, s), 1,31 (3H, d, 6,8 Hz)
1-12	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,80 (s, 1H), 11,60 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 3,52 (t, 4H, J = 4,4 Hz), 3,36 (t, 2H, J = 4,4 Hz), 3,23 (s, 3H), 2,96 (s, 2H)
1-13	¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ: 8,59 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,51 (1H, m), 6,81-6,74 (2H, m), 3,98 (3H, s), 3,68-3,61 (4H, m), 3,53-3,49 (2H, m), 3,7-3,4 (2H, m), 2,54 (3H, s)
1-14	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,88 (1H, s), 11,4 (1H, s), 7,81-7,85 (1H, m), 6,99 (1H, dd, 8,1 Hz, 2,1 Hz), 6,59 (1H, dd, 8,1 Hz, 2,1 Hz), 3,52-3,57 (4H, m), 3,36-3,42 (2H, m), 3,27 (3H, s), 2,99-3,02 (2H, m)
1-15	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,85 (1H, s), 11,19 (1H, s), 8,24 (1H, d, 3 Hz), 7,63-7,70 (2H, m), 7,11 (1H, dd, 9,3 Hz, 3,6 Hz), 3,51-3,59 (4H, m), 3,37-3,41 (2H, m), 3,27 (3H, s), 2,96-3,01 (2H, m)
1-16	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,4 (1H, d, 4,8 Hz), 7,85 (1H, s), 7,5 (1H, d, 2,3 Hz), 6,8 (1H, d, 4,8 Hz), 6,2 (1H, d, 2,3 Hz), 4,5 (2H, s), 3,85 (3H, s), 3,35 (2H, m), 2,95 (2H, m), 2,45 (3H, s)
1-17	¹ H-RMN (300 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,4 (1H, d, 5,1 Hz), 7,8 (1H, s), 6,8 (1H, d, 5,1 Hz), 4,3 (2H, s), 3,5 (2H, m), 3,1 (2H, m), 3,1 (3H, s), 2,9 (3H, s), 2,5 (3H, s)
1-18	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,85 (1H, s), 11,41 (1H, s), 8,28 (1H, d, 5,4 Hz), 7,67 (1H, s), 6,41 (1H, d, 5,4 Hz), 4 (3H, s), 3,51-3,57 (4H, m), 3,36-3,39 (2H, m), 3,26 (3H, s), 2,98-3,01 (2H, m)
1-19	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 7,67 (1H, s), 3,51-3,57 (4H, m), 3,36-3,41 (2H, m), 3,26 (3H, s), 2,95-3,00 (2H, m), 2,75 (3H, s)
1-20	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,9 (1H, s), 11,6 (1H, s), 8,7 (2H, s), 7,7 (1H, s), 4,6 (1H, s), 3,6 (2H, m), 3,4 (4H, m), 3,0 (2H, m)
1-21	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10,64 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,24 (1H, t, 7,8 Hz), 6,14 (1H, d, 7,5 Hz), 5,93 (1H, d, 7,8 Hz), 5,82 (2H, s), 3,51-3,57 (4H, m), 3,37-3,40 (2H, m), 3,26 (3H, s), 2,93-2,97 (2H, m)
1-22	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12,0 (1H, s), 11,8 (1H, s), 8,7 (2H, s), 7,7 (1H, s), 6,1 (1H, s), 4,7 (2H, s), 3,2 (2H, m), 3,0 (2H, m), 2,3 (3H, s)
1-23	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,7 (s, 2H), 7,7 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,2 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,15 (s, 3H)
1-24	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,7 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,3 (s, 2H), 3,05-2,95 (m, 3H), 1,25 (d, J = 6,6 Hz, 6H)
1-25	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,58-11,74 (m, 2H), 8,69 (s, 2H), 7,58 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 3,23 - 3,30 (m, 2H), 2,94-3,00 (m, 2H)
1-26	¹ H-RMN (300 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,5 (2H, s), 8,5 (1H, m), 7,9 (1H, m), 7,8 (1H, m), 7,5 (1H, m), 7,4 (1H, m), 4,7 (2H, s), 3,4 (2H, m), 3,0 (2H, m)
1-27	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,69 (2H, s), 8,49 (2H, d, 6,4 Hz), 7,71 (1H, s), 7,33 (2H, d, 6,4 Hz), 4,61 (2H, s), 3,1-3,5 (2H, m), 2,71-2,73 (2H, m)
1-28	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,60-11,87 (2H, m), 8,68 (2H, s), 7,69 (1H, m), 3,65 (2H, m), 3,43 (4H, m), 3,02 (2H, m)
1-29	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,7 (s, 1H), 8,7 (s, 2H), 7,7 (s, 1H), 3,5 (m, 4H), 3,4 (m, 2H), 3,0 (m, 2H)
1-30	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,67 (br, 1H), 8,69 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 4,23-4,31 (m, 2H), 3,48 (t, 2H, J = 4,4 Hz), 3,04 (t, 2H, J = 4,4 Hz)

ES 2 566 167 T3

1-31	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,7 (1H, s), 8,7 (2H, s), 7,7 (1H, s), 3,5-3,55 (5H, m), 3,2-3,25 (2H, m), 3,2-3,6 (2H, m), 1,6-1,7 (2H, m)
1-32	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,69 (2H, s), 7,66 (1H, s), 3,32-3,37 (4H, m), 2,98-3,02 (2H, m), 2,68-2,73 (2H, m), 2,30 (3H, s)
1-33	¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ: 8,68 (2H, s), 7,88 (1H, s), 3,68-3,66 (2H, m), 3,53-3,40 (4H, m), 3,36 (3H, s), 3,11-3,08 (2H, m), 2,00-1,95 (2H, m)
1-34	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,8 (1H, s), 11,6 (1H, s), 8,6 (2H, s), 7,6 (1H, s), 3,4 (2H, q, 6,9 Hz), 3,3 (2H, m), 3,0 (2H, m), 1,1 (1H, t, 6,9 Hz) ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,89 (s, 1H), 11,72 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 3,41-3,42 (m, 2H), 3,37-3,38 (m, 2H), 3,8-3,9 (m, 2H), 1,20-1,22 (m, 3H)
1-35	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12 (1H, s), 11,7 (1H, s), 8,75 (2H, s), 7,7 (1H, s), 6,2 (1H, s), 4,65 (2H, s), 3,45-3,5 (2H, m), 3,2-3,6 (2H, m), 2,2 (3H, s)
1-36	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,8 (1H, s), 11,6 (1H, s), 8,7 (2H, s), 7,6 (1H, s), 3,3 (2H, m), 3,3 (2H, m), 3,0 (2H, m), 1,4-1,8 (7H, m), 1,2 (2H, m)
1-37	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,8 (1H, s), 11,4 (1H, s), 8,4 (1H, d), 7,7 (1H, s), 6,9 (1H, d), 3,41-3,45 (2H, m), 3,2 (2H, d), 3,2-3,6 (2H, m), 2,4 (3H, s), 1,15-1,2 (1H, m), 0,45 (2H, d), 0,25 (2H, d)
1-38	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,81-11,66 (2H, m), 8,69 (2H, s), 7,65 (1H, s), 3,18 (2H, d), 2,99 (2H, d), 1,73-1,60 (6H, m), 1,22-1,14 (2H, m), 0,92-0,89 (2H, m)
1-39	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,6 (1H, dd), 6,8 (1H, d), 6,7 (1H, d), 3,41-3,45 (2H, m), 3,2 (2H, d), 3,2-3,6 (2H, m), 2,4 (3H, s), 1,15-1,2 (1H, m), 0,45 (2H, d), 0,25 (2H, d)
1-40	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,9 (1H, s), 11,4 (1H, s), 7,8-7,85 (1H, m), 7,7 (1H, s), 7 (1H, d), 6,6 (1H, d), 3,41-3,45 (2H, m), 3,2 (2H, d), 3,2-3,6 (2H, m), 1,15-1,2 (1H, m), 0,45 (2H, d), 0,25 (2H, d)
1-41	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,7 (s, 1H), 8,7 (s, 2H), 8,5 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 4,6 (s, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,0 (m, 2H)
1-42	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,96 (1H, s), 11,68 (1H, s), 8,7 (2H, s), 7,72 (1H, s), 6,14 (1H, s), 4,55 (2H, s), 4,12 (4H, dd), 1,22 (7H, d)
1-43	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,83 (1H, s), 11,64 (1H, s), 8,69 (2H, s), 7,67 (1H, s), 3,56-3,61 (2H, m), 3,46-3,52 (2H, m), 3,38-3,42 (2H, m), 2,96-3,01 (2H, m), 1,08 (6H, d, 6,1 Hz)
1-44	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,79 (1H, s), 11,65 (1H, s), 8,69 (2H, s), 7,63 (1H, s), 3,34-3,31 (4H, m), 2,99-3,95 (2H, m), 2,73-2,72 (1H, m), 2,00-1,71 (6H, m)
1-45	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,69 (2H, s), 7,72 (1H, s), 7,38-7,32 (5H, m), 4,57 (2H, s), 3,26-3,22 (2H, m), 2,96-2,93 (2H, m)
1-46	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,93 (1H, s), 11,36 (1H, s), 8,43 (1H, s), 7,7 (1H, s), 6,88 (1H, s), 4,66 (2H, s), 3,41-3,38 (2H, m), 3,6-3,3 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,18 (3H, s)
1-48	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,65 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,72 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,59 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,47-3,51 (m, 4H), 2,93-2,95 (m, 2H), 1,80-1,87 (m, 1H), 1,73-1,80 (m, 2H), 1,46-1,48 (m, 1H)
1-49	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,70 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,67 (s, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,31 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,03 (t, J = 4,0 Hz, 2H)
1-50	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,16 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 3,49-3,52 (m, 4H), 3,37 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,94 (t, J = 4,4 Hz, 2H)
1-51	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,65 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,72 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,59 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,47-3,51 (m, 4H), 2,93-2,95 (m, 2H), 1,80-1,87 (m, 1H), 1,73-1,80 (m, 2H), 1,46-1,48 (m, 1H)
1-52	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,66 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,26 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 2,96 (d, J = 4,4 Hz, 2H)
1-53	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 7,73 (s, 2H), 6,98 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,90 (d, 8,0 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,49-3,52 (m, 4H), 3,38 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,96 (d, J = 4,8 Hz, 2H)
1-54	¹ H-RMN (300 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,22 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,96 (s, 1H), 6,96-7,05 (m, 1H), 3,50-3,56 (m, 6H), 3,27 (s, 3H), 3,5-3,7 (m, 2H), 2,67 (s, 3H)
1-55	¹ H-RMN (300 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,97 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 8,06 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,58-3,63 (m, 6H), 3,35 (s, 3H), 3,12 (t, 2H, J = 4,8 Hz)
1-56	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,66 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,91 (s, 2H)
1-57	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,66 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,22 (s, 2H), 2,88 (s, 2H)
1-58	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,66 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,35 (s, 4H), 4,52 (s, 2H), 3,22-3,23 (m, 2H), 2,94-2,95 (m, 2H)
1-59	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,66 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,14-7,16 (m, 1H), 7,8-7,12 (m, 3H), 4,52 (s, 2H), 3,22-3,23 (m, 2H), 2,94-2,95 (m, 2H), 2,45 (s, 3H)

1-60	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,66 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89-6,91 (m, 2H), 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 2,93 (s, 2H)
1-61	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,65 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,48 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,61-7,69 (m, 2H), 7,39-7,43 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,46 (t, 2H, J = 4,4 Hz), 3,01 (t, 2H, J = 4,4 Hz)
1-62	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,88 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,11-8,12 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,77 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,77 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,08 (s, 2H)
1-63	¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,69 (s, 2H), 8,62 (d, 2H, 6,0 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,54 (t, 2H, 4,0 Hz), 3,16 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 2,53 (s, 3H)
1-64	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,69 (s, 2H), 8,42 (d, 1H, 4,0 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,30-7,33 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 2,98-3,10 (m, 4H)
1-65	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,66 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,25-7,26 (m, 4H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,22 (s, 2H), 2,93 (s, 2H)
1-66	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 7,78 (s, 1H), 7,45-7,50 (m, 1H), 6,75-6,77 (m, 1H), 3,51-3,54 (m, 4H), 3,40-3,41 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,97-2,99 (m, 2H), 2,41 (s, 3H)
1-67	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,68 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,27-7,34 (m, 3H), 4,56 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 2,96-2,98 (m, 2H)
1-68	¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,55 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,71 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,52 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 4,71 (s, 2H), 3,46 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,05 (2H, J = 2,8 Hz)
1-69	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,67 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,22-3,23 (m, 2H), 2,94-2,95 (m, 2H)
1-70	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,83-11,91 (m, 1H), 8,87 (s, 2H), 8,38-8,42 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81-7,85 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,29 (s, 2H), 2,82-2,86 (m, 5H)
1-71	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,74 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,66 (s, 2H), 8,32 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 7,67 (s, 1H), 3,27-3,35 (m, 6H), 2,91-2,92 (m, 2H)
1-72	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,64 (s, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,95 (s, 2H)
1-73	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,66 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,95 (s, 2H)
1-74	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,67 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,24-7,26 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,00 (s, 2H)
1-75	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,64 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,11 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 4,51 (s, 2H), 3,22 (t, 2H, J = 4,0 Hz), 2,93 (2H, J = 4,0 Hz)
1-76	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,65 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,35-3,36 (m, 2H), 3,4-3,5 (m, 2H)
1-77	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,67 (s, 2H), 8,37-8,38 (m, 1H), 7,78-7,81 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66-7,68 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,41-3,43 (m, 2H), 3,4-3,6 (m, 2H)
1-78	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,64 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 8,42 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,12 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 7,67 (s, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,25 (d, 4H, J = 6,4 Hz), 2,99 (s, 2H), 2,27-2,86 (m, 2H), 1,96-1,99 (m, 1H), 1,79 (d, 2H, J = 12,8 Hz), 1,23-1,32 (m, 2H)
1-79	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12,04 (s, 1H), 11,66 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,05 (s, 4H)
1-80	¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 11,65 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,30 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 3,02 (d, 2H, J = 4,0 Hz)
1-81	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,66 (s, 2H), 8,56-8,57 (m, 1H), 7,83-7,86 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,32-5,37 (m, 1H), 3,28-3,33 (m, 2H), 3,7-3,12 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
1-82	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,43 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 2,99-3,00 (m, 2H), 2,79-2,82 (m, 2H), 1,49-1,54 (m, 1H), 1,91-1,97 (m, 2H), 0,20-0,24 (m, 2H), 0,03-0,06 (m, 2H)
1-83	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,26 (s, 1H), 7,70-7,76 (m, 2H), 7,02 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,40 (d, 2H, J = 44 Hz), 3,53 (s, 4H), 3,41-3,43 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,97-2,99 (m, 2H)
1-84	¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,52 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 3,60-3,66 (m, 4H), 3,44 (d, 2H, J = 3,6 Hz), 3,35 (s, 3H), 3,30-3,32 (m, 1H), 1,34 (d, 3H, J = 7,2)

FARMACOLOGÍA

[0187] Los compuestos proporcionados en la presente invención son moduladores alostéricos positivos de mGluR₄. Como tales, estos compuestos no parecen unirse al sitio de reconocimiento ortostérico de glutamato, y no activan el mGluR₄ por sí mismos. En cambio, la respuesta de mGluR₄ a una concentración de glutamato o agonista de mGluR₄ se incrementa cuando los compuestos de Fórmula (I) a (III) están presentes. Se espera que los compuestos de fórmula (I) a (III) tengan su efecto en mGluR₄, en virtud de su capacidad para mejorar la función del receptor.

10 Ensayo de mGluR₄ sobre mGluR₄ humano que expresa HEK

[0188] Los compuestos de la presente invención son moduladores alostéricos positivos del receptor mGluR₄. Su actividad se examinó en los receptores mGluR_{4a} humanos recombinantes mediante la detección de cambios en la concentración de Ca²⁺ intracelular, utilizando el colorante sensible a Ca²⁺ fluorescente Fluo4-(AM) y un lector de placas de imagen fluorimétrica (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA).

Transfección y cultivo celular

[0189] El ADNc que codifica el receptor humano metabotrópico de glutamato (hmGluR₄), (número de acceso NM_000841.1, NCBI Nucleotide database browser), se subclonó en un vector de expresión que contenía también el gen de resistencia a higromicina. En paralelo, el ADNc que codifica una proteína G que permite la redirección de la señal de activación al flujo de calcio intracelular se subclonó en un vector de expresión diferente que contenía también el gen de resistencia a puromicina. La transfección de estos dos vectores en células HEK293 con el reactivo Polyfect (Qiagen) según el protocolo del proveedor, y el tratamiento con higromicina y puromicina permitió la selección de células resistentes a los antibióticos que habían integrado de manera estable una o más copias de los plásmidos. Los clones celulares positivos que expresan hmGluR₄ fueron identificados en un ensayo funcional que medía los cambios en los flujos de calcio en respuesta al glutamato o agonistas y antagonistas ortostéricos selectivos de mGluR₄ conocidos. Las células HEK-293 que expresan hmGluR₄ se mantuvieron en medios que contenían DMEM, suero de ternera fetal dializado (10%), GlutaMax® (2 mM), penicilina (100 unidades/ml), estreptomycin (100 µg/ml), geneticina (100 µg/ml) e higromicina-B (40 µg/ml) y puromicina (1 µg/ml) a 37°C/5% de CO₂.

Ensayo de movilización de Ca²⁺ basada en células fluorescentes

[0190] Se sembraron células HEK-293 con mGluR₄ humano 24 horas antes del ensayo FLIPR³⁸⁴ en placas de 384 pocillos de paredes negras, fondo transparente y recubiertas de poli-L-ornitina a una densidad de 25.000 células/pocillo en un medio DMEM libre de glutamina/glutamato que contenía suero fetal bovino (10%), penicilina (100 unidades/ml) y estreptomycin (100 µg/ml) a 37°C/5% de CO₂.

[0191] En el día del ensayo, el medio se aspiró y las células se cargaron con una solución 3 µM de Fluo4-AM (LuBioScience, Lucerna, Suiza) en ácido plurónico al 0,03%. Después de 1 hora a 37°C/5% de CO₂, el colorante no incorporado se eliminó mediante el lavado de las placas de células con el tampón de ensayo y las células se dejaron en la oscuridad a temperatura ambiente durante seis horas antes de la prueba. Todos los ensayos se realizaron en una solución tamponada a pH 7,4 que contenía HEPES 20 mM, NaCl 143 mM, KCl 6 mM, MgSO₄ 1 mM, CaCl₂ 1 mM, sulfapirazona 0,125 mM y glucosa al 0,1%.

[0192] Después de 10 s de registro de fluorescencia basal, se añadieron diversas concentraciones de los compuestos de la invención a las células. Los cambios en los niveles de fluorescencia se controlaron primero durante 180 s con el fin de detectar cualquier actividad agonista de los compuestos. A continuación, las células fueron estimuladas por una concentración de glutamato EC₂₅ durante otros 110 s con el fin de medir las actividades aumentadas de los compuestos de la invención. La concentración glutamato EC₂₅ es la concentración que produce el 25% de la respuesta máxima de glutamato.

[0193] Las curvas de concentración-respuesta de los compuestos representativos de la presente invención se generaron usando el software Prism GraphPad (Graph Pad Inc, San Diego, EE.UU.). Las curvas se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros:

$$Y = \text{parte inferior} + (\text{parte superior} - \text{parte inferior}) / (1 + 10^{((\text{Log EC}_{50} - X) * \text{pendiente})})$$

que permite la determinación de los valores de EC₅₀.

[0194] La Tabla 4 a continuación representa la EC₅₀ promedio obtenida de al menos tres experimentos independientes de moléculas seleccionadas realizados por duplicado.

Tabla 4: Datos de actividad para los compuestos seleccionados

Compuesto No.	Flujo de Ca ²⁺	Compuesto No.	Flujo de Ca ²⁺
1-1	+++	1-40	++
1-2	++	1-41	+++
1-3	+++	1-42	+++
1-4	+++	1-43	+++
1-5	+++	1-44	+++
1-6	+++	1-45	+++
1-7	+++	1-46	+++
1-8	+++	1-48	+++

1-9	++	1-49	+++
1-10	+++	1-50	+++
1-11	+++	1-51	+++
1-12	+++	1-52	+++
1-13	+++	1-53	+
1-14	+++	1-54	+
1-15	++	1-55	+
1-16	+++	1-56	++
1-17	++	1-57	+
1-18	+++	1-58	++
1-19	+++	1-59	+
1-20	++	1-60	++
1-21	+++	1-61	+++
1-22	+++	1-62	+++
1-23	+++	1-63	+++
1-24	+++	1-64	++
1-25	+++	1-65	++
1-26	++	1-66	++
1-27	+++	1-67	++
1-28	+++	1-68	+++
1-29	++	1-69	++
1-30	++	1-70	++
1-31	+++	1-71	+
1-32	+	1-77	+++
1-33	+++	1-78	+
1-34	+++	1-79	++
1-35	+++	1-80	++
1-36	+++	1-81	+++
1-37	+++	1-82	+
1-38	+++	1-83	++
1-39	++	1-84	++
*Leyenda de la tabla (+): $1 \mu\text{M} < \text{EC}_{50} < 10 \mu\text{M}$ (++): $100 \text{ nM} < \text{EC}_{50} < 1 \mu\text{M}$ (+++): $\text{EC}_{50} < 100 \text{ nM}$			

[0195] Los resultados mostrados en la Tabla 4 demuestran que los compuestos descritos en la presente invención son moduladores alostéricos positivos de receptores de mGluR₄ humanos. Estos compuestos no tienen actividad por sí mismos, sino que más bien aumentan la actividad funcional y/o máxima eficacia máxima del glutamato o agonista de mGluR₄.

Modelo de catalepsia inducida por haloperidol en ratas

[0196] La catalepsia inducida por haloperidol es un modelo de la enfermedad de Parkinson. Se utiliza para evaluar el potencial de acción antiparkinsoniana del compuesto. En este modelo, el haloperidol, un antagonista del receptor de la dopamina, se administra para inducir catalepsia, caracterizada por hipoquinesia y rigidez. Este estado se describe como un estado parkinsoniano agudo. Los fármacos antiparkinsonianos muestran eficacia en este modelo mediante la disminución de la catalepsia inducida por haloperidol.

Diseño experimental y procedimiento de administración:

[0197] Un día antes de la prueba, se colocaron ratas macho Sprague-Dawley (Charles River, Les Oncins, Francia) en jaulas individuales. El día del experimento, las ratas se inyectaron con un antagonista de receptor de dopamina D2, haloperidol (1,5 mg/kg, i.p.) 30 minutos antes de la administración oral del compuesto de prueba (1, 3, 10 y 30 mg/kg) o vehículo. La L-DOPA-benserazida (150 mg/kg) utilizada como control positivo, también se administró por vía oral 30 min después de la inyección con haloperidol.

Procedimiento experimental –prueba de catalepsia:

[0198] La catalepsia se evaluó 60 minutos después de los tratamientos con el compuesto de prueba o vehículo o MTEP L-DOPA-benserazida mediante una prueba en una rejilla (por ejemplo, 90 minutos después de la administración de haloperidol). Brevemente, las ratas se colocaron en una rejilla de alambre vertical con la cabeza apuntando hacia el techo y todas las patas agarradas a la rejilla. Se midió la latencia para el movimiento de ambas

patas delanteras para recolocar el cuerpo (en segundos) con un tiempo de “corte” de latencia máxima de 120 segundos. Se recogieron cerebro y plasma al final del experimento para evaluar la exposición del compuesto.

Tratamientos de lesiones unilaterales con 6-OHDA

[0199] El efecto de los compuestos de prueba se evaluó solos o en combinación con L-DOPA en ratas Sprague-Dawley macho lesionadas a través de un haz medial del cerebro anterior (Taconic).

[0200] Los animales fueron administrados oralmente con los compuestos de prueba y después se analizaron 55-65 minutos después de la dosificación en la prueba de avance de la extremidad anterior para la aquinesia y 65-70 minutos después de la dosificación en la prueba del cilindro. Se inyectaron ip L-DOPA (2, 6 o 20 mg/kg), que se utilizó como control positivo, y en coterapia. A continuación, las pruebas de aquinesia de la extremidad anterior y cilindro se llevaron a cabo unos 30-45 minutos después de la dosificación. En coterapia, las ratas recibieron el compuesto de prueba 30 minutos antes de la L-DOPA y se analizaron como se ha descrito anteriormente entre 55 y 75 minutos después de la dosificación del compuesto de prueba.

Prueba de avance de las extremidades para la aquinesia

[0201] Se evalúan los movimientos de avance realizados por las extremidades delanteras ipsi y contra-lateral aisladas. El peso de la rata se centra sobre la extremidad aislada con su cabeza y los cuartos delanteros se orientan hacia delante por el experimentador. El número de pasos iniciados por la rata iniciada que desplazan el peso a una nueva ubicación se registran durante 30 s.

Prueba del cilindro

[0202] Mediciones del uso espontáneo de la extremidad anterior mientras las ratas exploran de forma voluntaria un cilindro (d: 20-25cm; h: 30 cm) y se obtuvo la puntuación para el número de cualquiera de contactos de las extremidades ipsi-lateral, contra-lateral (extremidad afectada), o ambas pataa durante los movimientos exploratorios.

[0203] Las puntuaciones de preferencias se calculan para los contactos de las extremidades ipsi-, contra-, o ambas extremidades anteriores durante un intervalo de 10 minutos durante un mínimo de 20 eventos. Por ejemplo, una puntuación de cero (ausencia de asimetría) resulta de un igual número de eventos para contactos independientes ipsi- frente a contra-, o contactos simultáneos de ambas patas.

[0204] Se tomaron muestras de sangre inmediatamente después de la prueba.

[0205] Por lo tanto, se espera que los moduladores alostéricos positivos proporcionados en la presente invención aumenten la eficacia de glutamato o agonistas de mGluR₄ en el receptor mGluR₄. Por lo tanto, se espera que estos moduladores alostéricos positivos sean útiles para el tratamiento de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato descrita para tratar en el presente documento y otros que se pueden tratar mediante dichos moduladores alostéricos positivos.

[0206] Los compuestos de la invención se pueden administrar solos, o en combinación con otros agentes farmacéuticos efectivos en el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente.

EJEMPLOS DE FORMULACIÓN

[0207] Los ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son los siguientes:

1. Comprimidos

[0208]

Principio activo	5 a 50 mg
Fosfato dicálcico	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Almidón de patata	ad 200 mg

[0209] En este ejemplo, el principio activo puede ser reemplazado por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

2. Suspensión

[0210] Se prepara una suspensión acuosa para administración oral de manera que cada 1 mililitro contiene de 1 a 5 mg de uno de los compuestos activos, 50 mg de carboximetilcelulosa sódica, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua ad 1 ml .

5 3. Inyectable

[0211] Se prepara una composición parenteral por agitación de 1,5% en peso de principio activo de la invención en 10% en volumen de propilenglicol y agua.

10 4. Pomada

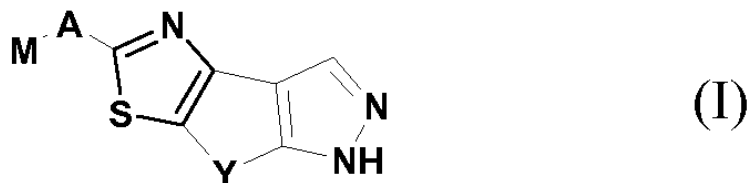
[0212]

15	Principio activo	5 a 1000 mg
	Alcohol estearílico	3 g
	Lanolina	5 g
	Petróleo blanco	15 g
	Agua	ad 100 g

20 **[0213]** En este ejemplo, el principio activo puede ser reemplazado con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula (I), en la que:



15 M es un heteroarilo opcionalmente sustituido;

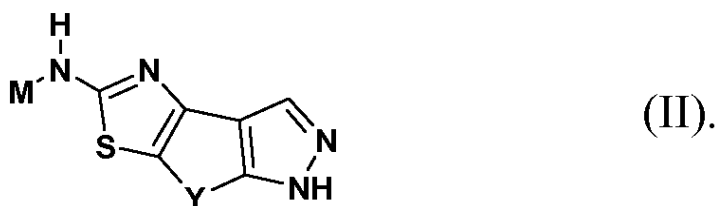
A es NH u o;

Y se selecciona del grupo de $-\text{CO}-\text{CR}^1\text{R}^2\text{NR}^5$ y $-\text{CR}^1\text{R}^2-\text{CR}^3\text{R}^4-\text{NR}^5$; R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$ o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ haloalquilo, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilen-arilo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilen-heteroarilo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilen-heterociclo, $-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilo, $-\text{N}-((\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilo) $_2$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquil-O- (C_0-C_6) alquilo, y $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquil-N- (C_0-C_6) alquilo) $_2$;

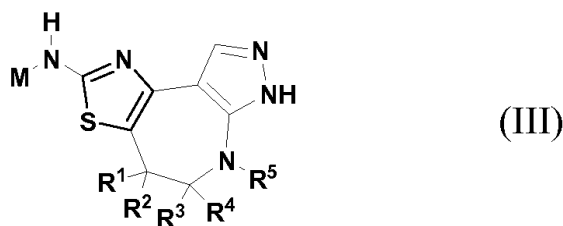
cualquiera de dos radicales de R (R^1 , R^2 , R^3 o R^4) pueden tomarse juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido; y

25 R^5 se selecciona del grupo de hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ haloalquilo, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ cicloalquilo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilen- (C_1-C_6) haloalquilo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilen- (C_3-C_7) halocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilen-arilo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilen-heteroarilo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilen-heterociclo, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquil-O- (C_0-C_6) alquilo, y $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquil-N- (C_0-C_6) alquilo) $_2$.

2. Compuesto, según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (II):



3. Compuesto, según la reivindicación 2, que tiene la fórmula (III), en la que:



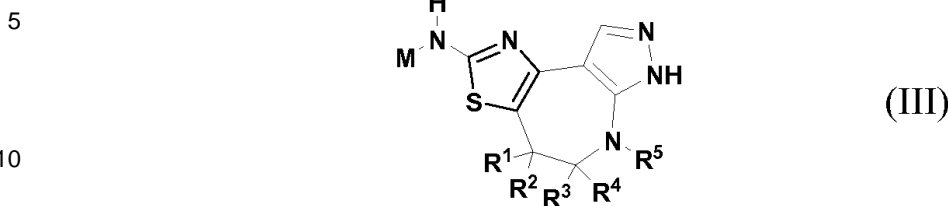
55 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$ o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ haloalquilo, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilen-arilo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilen-heteroarilo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilen-heterociclo, $-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilo, $-\text{N}-((\text{C}_0-\text{C}_6)$ alquilo) $_2$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquil-O- (C_0-C_6) alquilo, y $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquil-N- (C_0-C_6) alquilo) $_2$;

cualquiera de dos radicales de R (R^1 , R^2 , R^3 y R^4) pueden tomarse juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido; y

60 R^5 se selecciona del grupo de hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ haloalquilo, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ cicloalquilo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilen- (C_1-C_6) haloalquilo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilen- (C_3-C_7) halocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilen-arilo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilen-heteroarilo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilen-heterociclo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilen- (C_3-C_7) cicloalquilo, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquil-O- (C_0-C_6) alquilo, y $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquil-N- (C_0-C_6) alquilo) $_2$.

65

4. Compuesto, según la reivindicación 2, que tiene la fórmula (III), en la que:



15 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, halógeno, -CN, -CF₃ o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -(C₁-C₆) alquilo, -(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₃-C₇) cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, -(C₁-C₆) alquilen-arilo, -(C₁-C₆) alquilen-heteroarilo, -(C₁-C₆) alquilen-heterociclo, -O-(C₀-C₆) alquilo, -N-((C₀-C₆) alquilo)₂, -(C₁-C₆) alquil-O-(C₀-C₆) alquilo, y -(C₁-C₆) alquil-N-((C₀-C₆) alquilo)₂; cualquiera de dos radicales de R (R^1 , R^2 , R^3 y R^4) pueden tomarse juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido; y

20 R^5 se selecciona del grupo de hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -(C₁-C₆) alquilo, -(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₃-C₇) cicloalquilo, -(C₁-C₆) alquilen-(C₁-C₆) haloalquilo, -(C₁-C₆) alquilen-(C₃-C₇) halocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, -(C₁-C₆) alquilen-arilo, -(C₁-C₆) alquilen-heteroarilo, -(C₁-C₆) alquilen-heterociclo, -(C₂-C₆) alquil-O-(C₀-C₆) alquilo, y -(C₂-C₆) alquil-N-((C₀-C₆) alquilo)₂.

25 5. Compuesto, según la reivindicación 3 o la reivindicación 4, que tiene la fórmula (III), en la que:

M es un piridinilo, pirimidinilo, tiadiazolilo, triazinilo, tiazolilo y oxadiazolilo opcionalmente sustituidos;

R^1 , R^2 , R^3 o R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno y un -(C₁-C₆) alquilo opcionalmente sustituido; y

30 R^5 se selecciona del grupo de hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de metilo, etilo, isopropilo, ciclobutilo, metil-etilen-O-metilo, tetrahidrofuranilo, metilen-amida, metilen-trifluorometilo, metilen-ciclopropilo, metilen-ciclobutilo, metilen-ciclopentilo, metilen-ciclohexilo, metilen-fenilo, metilen-tetrahidrofuranilo, metilen-pirazolilo, metilen-isoxazolilo, metilen-oxazolilo, metilen-triazolilo, metilen-tiazolilo, metilen-pirrolilo, metilen-imidazolilo, metilen-piridinilo, metilen-pirimidinilo, metilen-piperidinilo, etilen-OH, etilen-O-metilo, etilen-O-isopropilo, etilen-metilamina, etilen-sulfonil-metilo, etilen-trifluorometilo, etilen-fenilo, etilen-piridinilo, etilen-ciclopropilo y propilen-O-metilo.

35 6. Compuesto, según la reivindicación 3 o la reivindicación 4, que tiene la fórmula (III), en la que:

M se selecciona del grupo de piridinilo, pirimidinilo, tiadiazolilo y triazinilo que pueden cada uno estar sustituido por hidrógeno, metilo, fluoro, cloro, metoxi, amino, hidroxilo, metilhidroxi o fluorometileno;

40 R^1 , R^2 , R^3 o R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno y un -(C₁-C₆) alquilo opcionalmente sustituido; y

45 R^5 se selecciona del grupo de hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de metilo, etilo, isopropilo, ciclobutilo, metil-etilen-O-metilo, tetrahidrofuranilo, metilen-amida, metilen-trifluorometilo, metilen-ciclopropilo, metilen-ciclobutilo, metilen-ciclopentilo, metilen-ciclohexilo, metilen-fenilo, metilen-tetrahidrofuranilo, metilen-pirazolilo, metilen-isoxazolilo, metilen-oxazolilo, metilen-triazolilo, metilen-tiazolilo, metilen-pirrolilo, metilen-imidazolilo, metilen-piridinilo, metilen-pirimidinilo, metilen-piperidinilo, etilen-OH, etilen-O-metilo, etilen-O-isopropilo, etilen-metilamina, etilen-sulfonil-metilo, etilen-trifluorometilo, etilen-fenilo, etilen-piridinilo, etilen-ciclopropilo y propilen-O-metilo.

50 7. Compuesto, según las reivindicaciones 1 a 6, que puede existir como isómeros ópticos, en el que dicho compuesto es la mezcla racémica o uno o ambos de los isómeros ópticos individuales.

8. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicho compuesto se selecciona entre:

55 6-Metil-N-(4-metilpirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina

N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-metil-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina

6-Etil-N-(4-metilpirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina

6-(Ciclopropilmetil)-N-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina

6-Isopropil-N-(4-metilpirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina

60 N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-isopropil-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina

6-(2-Metoxietil)-N-(4-metilpirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina

y una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo y una forma N-óxido del mismo; o

65 6-Metil-N-(5-metil-1,2,4-thiadiazol-3-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina

N-(5-Fluoro-4-metilpirimidin-2-il)-6-metil-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina

- N*-(4-Metilpirimidin-2-il)-6-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-(1-Metoxipropan-2-il)-*N*-(4-metilpirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(2-metoxietil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 5 6-(2-Metoxietil)-*N*-(6-metilpiridin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(6-Fluoropiridin-2-il)-6-(2-metoxietil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropiridin-2-il)-6-(2-metoxietil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-((1-Metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-*N*-(4-metilpirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N,N-Dimetil-2-(2-(4-metilpirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-6(8*H*)-il)acetamida
 10 6-(2-Metoxietil)-*N*-(4-metoxipirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-(2-Metoxietil)-*N*-(5-metil-1,2,4-thiadiazol-3-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 2-(2-(5-Fluoropirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-6(8*H*)-il)etanol
*N*²-(6-(2-Metoxietil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-il) piridine-2,6-diamina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-((3,5-Dimetilisoxazol-4-il)metil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-
 15 amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-((2-isopropiloxazol-4-il)metil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(piridin-2-ilmetil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(piridin-4-ilmetil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 20 *N*-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(2-(metilsulfonil)etil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(tetrahidrofuran-3-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(2-(metilamino)etil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 25 *N*-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(3-metoxipropil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-Etil-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-(Ciclopentilmetil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-(Ciclopropilmetil)-*N*-(4-metilpirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 30 6-(Ciclohexilmetil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-(Ciclopropilmetil)-*N*-(6-metilpiridin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-(Ciclopropilmetil)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-((5-Cloropiridin-2-il)metil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-((5-isopropilisoxazol-3-il)metil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-
 35 amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(2-isopropoxyetil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-(Ciclobutilmetil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-Bencil-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-((3-Metilisoxazol-5-il)metil)-*N*-(4-metilpirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 40 *N*-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(pirimidin-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 2-(6-(2-Metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-ilamino)pirimidin-5-ol
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-
 45 amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-((2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-
 amina
 (6-(6-(2-Metoxietil)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-ilamino)piridin-2-il)metanol
 6-(2-Metoxietil)-*N*-(2-metilpirimidin-4-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-(2-Metoxietil)-*N*-(pirimidin-4-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 50 6-((1*H*-Pirazol-5-il)metil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-((4-Bromo-1*H*-pirazol-5-il)metil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-
 amina
 6-(4-Clorobencil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(2-metilbencil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 55 *N*-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(3-metoxibencil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-((5-Fluoropiridin-2-il)metil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-
 amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-((4-metilpiridin-2-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 60 6-((3-Cloropiridin-2-il)metil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-fenetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(3-Fluoro-6-metilpiridin-2-il)-6-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 6-(3-Clorobencil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
 4-((2-(5-Fluoropirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-6(7*H*)-il)metil)benzonitrilo
 65 *N*-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(4-(trifluorometil)bencil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina
N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina

N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(2-(piridin-2-il)etil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina

y una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo y una forma *N*-óxido del mismo; o

5 *N*-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-((1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina

N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-((1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina

10 6-(2-Clorobencil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina

6-(4-Fluorobencil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina

6-((2-(5-Fluoropirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-6(7*H*)-il)metil)nicotinonitrilo

N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina

N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(piperidin-4-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*] tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina

15 6-((5-Clorotiazol-2-il)metil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina

N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina

6-(1-(5-Cloropiridin-2-il)etil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina

6-Ciclobutil-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina

20 *N*-(6-(Fluorometil)piridin-2-il)-6-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina

N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-6-(2-metoxietil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina

y una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo y una forma *N*-óxido del mismo.

25 9. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, según las reivindicaciones 1 a 8, y un portador y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 10. Compuesto o composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para utilizar en el tratamiento o prevención de una patología en un mamífero, que incluye un ser humano, el tratamiento o prevención de la cual está afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos de mGluR₄, que comprende administrar a un mamífero con necesidad de dicho tratamiento o prevención, dicho compuesto o composición; preferiblemente en el que los moduladores alostéricos de mGluR₄ son moduladores alostéricos positivos.

35 11. Compuesto o composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para utilizar en el tratamiento o prevención de trastornos del sistema nervioso central seleccionados del grupo que consiste en: adicción, tolerancia o dependencia; trastornos afectivos, tales como la depresión y la ansiedad; enfermedad psiquiátrica, tal como trastornos psicóticos; trastorno de hiperactividad/déficit de atención y trastorno bipolar; enfermedad de Parkinson, deterioro de la memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia, delirium trémens, otras formas de neurodegeneración, neurotoxicidad, e isquemia, que comprende administrar a un paciente mamífero con necesidad de dicho tratamiento o prevención, dicho compuesto o composición.

45 12. Compuesto o composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para utilizar en el tratamiento o prevención de trastornos del sistema nervioso central seleccionados del grupo que consiste en: enfermedad de Parkinson o trastornos del movimiento, tales como bradiquinesia, rigidez, distonia, parkinsonismo inducido por fármacos, disquinesia, disquinesia tardía, disquinesia inducida por L-DOPA, disquinesia inducida por agonistas de dopamina, trastornos del movimiento hiperkinéticos, síndrome de Gilles de la Tourette, temblor en descanso, temblor en acción, aquinesia, síndrome rígido acinético, acatisia, atetosis, asterixis, tics, inestabilidad postural, parkinsonismo postencefalítico, rigidez muscular, corea y movimientos coreiformes, espasticidad, mioclono,

50 hemibalismo, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de las piernas inquietas y trastorno de movimientos periódicos de extremidades, que comprende administrar a un paciente mamífero con necesidad de dicho tratamiento o prevención, dicho compuesto o composición; preferiblemente en combinación con un agente seleccionado del grupo que consiste en: levodopa, o levodopa con un inhibidor de descarboxilasa extracerebral selectivo, carbidopa, entacapona, un inhibidor de COMT, un agonista de dopamina, un anticolinérgico, un agonista colinérgico, un agente neuroléptico de butirofenona, un agente neuroléptico de difenilbutilpiperidina, un agente neuroléptico de dibenzazepina heterocíclico, un agente neuroléptico de indolona, un agente neuroléptico de fenotiazina, un agente neuroléptico de tioxanteno, un antagonista del receptor de NMDA, un inhibidor de MAO-B, un antagonista de mGluR₅ o un antagonista de A_{2A}.

60 13. Compuesto o composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para utilizar en el tratamiento o prevención de trastornos del sistema nervioso central seleccionados del grupo que consiste en: trastornos cognitivos, tales como delirio, delirio persistente inducido por sustancias, demencia, demencia debida a la enfermedad de VIH, demencia debida a la enfermedad Huntington, demencia debida a la enfermedad de Parkinson, complejo parkinsonismo-demencia-ELA, demencia del tipo Alzheimer, demencia persistente inducida por sustancias, y deterioro cognitivo leve;

65

- trastornos afectivos seleccionados del grupo que consiste en: ansiedad, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno del pánico, trastorno de estrés postraumático (TEPT), fobia social, otras fobias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias o trastorno de estrés agudo;
- 5 trastornos del sistema nervioso central seleccionados del grupo que consiste en: trastornos del humor, trastornos bipolares (I y II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor, o trastorno de humor inducido por sustancias;
- trastornos neurológicos seleccionados del grupo que consiste en: neurodegeneración, neurotoxicidad o isquemia, tal como apoplejía, lesión de la médula espinal, hipoxia cerebral, hematoma intracraneal, enfermedad de Parkinson, deterioro de la memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia, y delirium trémens;
- 10 trastornos inflamatorios del sistema nervioso central seleccionados del grupo que consiste en: formas de esclerosis múltiple, tales como esclerosis múltiple benigna, esclerosis múltiple con recaídas y remisiones, esclerosis múltiple progresiva secundaria, esclerosis múltiple progresiva primaria, y esclerosis múltiple progresiva con recaídas; migraña;
- 15 epilepsia y temblor, epilepsia de lóbulo temporal, epilepsia secundaria a otra enfermedad o lesión, tal como encefalitis crónica, lesión cerebral traumática, apoplejía o isquemia;
- inflamación y/o neurodegeneración resultante de lesión cerebral traumática, apoplejía, isquemia, lesión de la médula espinal, hipoxia cerebral o hematoma intracraneal;
- 20 síntomas sensoriales, motores o cognitivos resultantes de lesión cerebral traumática, apoplejía, isquemia, lesión de la médula espinal, hipoxia cerebral o hematoma intracraneal;
- meduloblastomas;
- dolor inflamatorio o neuropático;
- trastornos metabólicos asociados con disfunción del glutamato;
- diabetes tipo 2;
- enfermedades o trastornos de la retina, degeneración retinal o degeneración macular;
- 25 enfermedades o trastornos del tracto gastrointestinal que incluyen enfermedad del reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedades o trastornos del esfínter esofágico inferior, enfermedades de motilidad gastrointestinal, colitis, enfermedad de Crohn o síndrome de intestino irritable (SII), que comprende administrar a un paciente mamífero con necesidad de dicho tratamiento o prevención dicho compuesto o composición.
- 30 14. Compuesto, según las reivindicaciones 1 a 8, para utilizar en la preparación de un rastreador en un método de obtención de imágenes de un receptor metabotrópico de glutamato.
15. Utilización de un compuesto, según las reivindicaciones 1 a 8, como agente de sabor, agente aromatizante, agente potenciador del aroma o un aditivo de alimentos o bebidas.
- 35
- 40