

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 015**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61K 31/444** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.10.2012 E 12837953 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.02.2016 EP 2769980**

54 Título: **Derivado de pirazoloquinolina como inhibidores de PDE9**

30 Prioridad:

**07.10.2011 US 201161544860 P**

**24.10.2011 US 201161550623 P**

**10.11.2011 US 201161558110 P**

**28.12.2011 US 201161580903 P**

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

**27.04.2016**

73 Titular/es:

**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)**  
**4-6-10 Koishikawa Bunkyo-ku**  
**Tokyo 112-8088, JP**

72 Inventor/es:

**NORIMINE, YOSHIHIKO;**  
**TAKEDA, KUNITOSHI;**  
**HAGIWARA, KOJI;**  
**SUZUKI, YUICHI;**  
**ISHIHARA, YUKI y**  
**SATO, NOBUAKI**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 568 015 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

Derivado de pirazoloquinolina como inhibidores de PDE9

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a derivados de pirazoloquinolina que tienen actividad inhibitora frente a fosfodiesterasa 9 (PDE9), y a sales farmacológicamente aceptables de los mismos, y a aplicaciones farmacéuticas de los mismos.

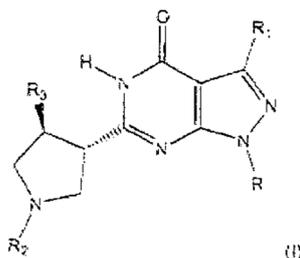
Técnica antecedente

10 Se sabe que el monofosfato de guanosina cíclico (aquí en lo sucesivo, denominado cGMP), que funciona como un segundo mensajero en las células, desempeña un papel importante en diversas funciones fisiológicas, incluyendo comportamientos de aprendizaje y memoria.

15 En el sitio postsináptico de los circuitos neurales del cerebro, el monóxido de nitrógeno (aquí en lo sucesivo, denominado NO), biosintetizado mediante una monóxido de nitrógeno sintetasa, activa una guanilato ciclasa, que es una cGMP sintetasa. La guanilato ciclasa activada biosintetiza cGMP a partir de trifosfato de guanosina. El cGMP activa una proteína cinasa dependiente de cGMP (aquí en lo sucesivo, denominada PKG) para fosforilar diversas proteínas que participan en la plasticidad de la sinapsis. Se sabe que la activación de la cascada NO/cGMP/PKG participa en la inducción de la plasticidad de la sinapsis (potenciación a largo plazo; aquí en lo sucesivo, denominada LTP) del hipocampo, conocido como un sustrato neural para comportamientos de aprendizaje y memoria (por ejemplo, véase la Bibliografía 1 No de Patente. Se sabe que un medicamento que activa la transmisión de señales de la cascada mejora LTP del hipocampo y el comportamiento de aprendizaje de los animales, mientras que se sabe que un medicamento que inhibe la cascada presenta la acción opuesta (Bibliografía 2 No de Patente). Por lo tanto, a partir de estos hallazgos, se anticipa que un incremento en cGMP en el cerebro conduce a una mejora de los comportamientos de aprendizaje y memoria.

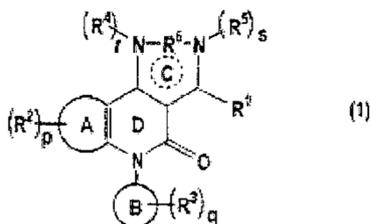
25 cGMP se metaboliza a 5'-GMP que no tiene acción de activación de PKG mediante una fosfodiesterasa (aquí en lo sucesivo, denominada PDE). Se sabe que la PDE tiene 11 familias, y se sabe que PDE9 metaboliza específicamente cGMP, y que se expresa en el cerebro, el bazo, el intestino delgado y similar (por ejemplo, véase la Bibliografía 3 No de Patente). Esto es, se anticipa que la inhibición de PDE9 incrementa cGMP en cerebros. Se informa que un inhibidor de PDE9 potencia realmente LTP del hipocampo, y mejora los comportamientos de aprendizaje y memoria en un ensayo de reconocimiento de nuevos objetos/ensayo de aprendizaje de evitación pasiva o similar en animales (Bibliografía 4 No de Patente). Clínicamente, la actividad de guanilato ciclasa disminuye, y la posibilidad de una disminución en el nivel de cGMP está indicada en la corteza temporal superior de pacientes con enfermedad de Alzheimer (Bibliografía 5 No de Patente). Por lo tanto, la PDE9 tiene la posibilidad de tener muchas relaciones estrechas con patologías de enfermedades neurodegenerativas y enfermedades psiquiátricas, particularmente con patologías de disfunciones cognitivas y similares en la enfermedad de Alzheimer, tales como enfermedad de Alexander, enfermedad de Alpers, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA; conocida como enfermedad de Lou Gehrig o enfermedad de la neurona motora), ataxia-telangiectasia, enfermedad de Batten (conocida también como enfermedad de Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten), demencia de Binswanger (encefalopatía arteriosclerótica subcortical), trastorno bipolar, encefalopatía espongiiforme bovina (EEB), enfermedad de Canavan, demencia inducida por quimioterapia, síndrome de Cockayne, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, depresión, síndrome de Down, degeneración del lóbulo frontotemporal (incluyendo demencia frontotemporal, demencia semántica y afasia no fluente progresiva), enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, glaucoma, enfermedad (corea) de Huntington, demencia relacionada con VIH, hipercinesia, enfermedad de Kennedy, síndrome de Korsakoff (síndrome de confabulación amnésica), enfermedad de Krabbe, demencia por cuerpos de Lewy, afasia logopélica progresiva, enfermedad de Machado-Joseph (ataxia espinocerebelosa tipo 3), esclerosis múltiple, atrofia múltiple (atrofia olivopontocerebelosa), miastenia grave, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedad de Pick, demencia presenil (alteración cognitiva leve), esclerosis lateral primaria, afasia progresiva primaria, demencia inducida por radiación, enfermedad de Refsum (enfermedad del almacenamiento del ácido fitánico), enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schilde, esquizofrenia, demencia semántica, demencia senil, síndrome de Shy-Drager, ataxia espinocerebelosa, atrofia muscular espinal, enfermedad de Steele-Richardson-Olszewski (parálisis supranuclear progresiva), y amiloidosis vascular y demencia vascular (demencia por infarto múltiple).

Recientemente, se ha conocido el siguiente compuesto que tiene actividad inhibitora de PDE9 y tiene como fin la prevención o terapia de la enfermedad de Alzheimer (Bibliografía 1 de Patente).



El compuesto anterior es un derivado de pirazolopirimidina, y un compuesto que tiene una estructura totalmente diferente de un esqueleto de pirazoloquinolina.

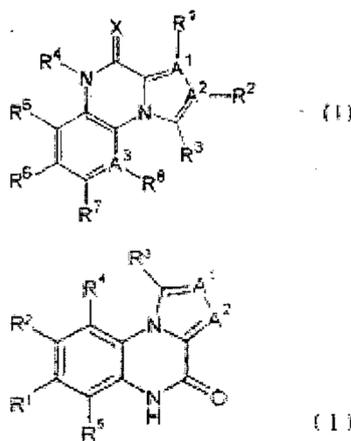
5 Por otro lado, como compuesto que tiene un esqueleto de pirazoloquinolina, se conoce el siguiente compuesto descrito en la Bibliografía 2 de Patente.



en el que un anillo A es un anillo bencénico o similar; y R<sup>6</sup> es un enlace directo o similar.

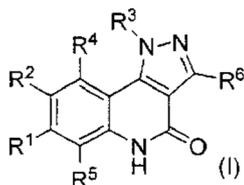
10 Sin embargo, un anillo B en el compuesto anterior representa un anillo bencénico o similar. Aunque se afirma que el compuesto anterior tiene actividad inhibitora frente a PDE4 y se usa para diversos tipos de enfermedades inflamatorias, no hay ninguna descripción ni implicación de la actividad inhibitora frente a PDE9, y similar.

Como compuestos que tienen actividad inhibitora de PDE9, se conocen los siguientes compuestos descritos en la Bibliografía 3 de Patente y Bibliografía 4 de Patente.

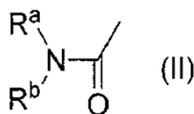


15 Cualquiera de los compuestos anteriores es un derivado de quinoxalina, y es un compuesto que tiene una estructura totalmente diferente de un esqueleto de pirazoloquinolina.

Como compuesto que tiene un esqueleto de pirazoloquinolina y que tiene actividad inhibitora de PDE9, se conoce el siguiente compuesto descrito en la Bibliografía 5 de Patente.



20 en el que R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> es un grupo representado por la fórmula



La estructura del compuesto anterior está restringida en R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>; de este modo, el compuesto es un compuesto que tiene una estructura totalmente diferente del compuesto de la presente invención.

Lista de citas

5 Bibliografía de Patente

[Bibliografía 1 de Patente] WO 2008/139293

[Bibliografía 2 de Patente] WO 2007/032466

[Bibliografía 3 de Patente] WO 2008/072779

[Bibliografía 4 de Patente] WO 2010/101230

10 [Bibliografía 5 de Patente] WO 2012/033144

Bibliografía No de Patente

[Bibliografía 1 No de Patente] Domek-Lopacinska et al., "Cyclic GMP metabolism and its role in brain physiology", J Physiol Pharmacol., vol. 56, Supl. 2: p. 15-34, 2005

15 [Bibliografía 2 No de Patente] Wang X., "Cyclic GMP-dependent protein kinase and cellular signaling in the nervous system", J. Neurochem., vol. 68, p. 443-456, 1997

[Bibliografía 3 No de Patente] Fisher et al., "Isolation and characterization of PDE9A, a novel human cGMP-specific phosphodiesterase", J. Biol. Chem., vol. 273: p. 15559-15564, 1998

[Bibliografía 4 No de Patente] van der Staay et al., "The novel selective PDE9 inhibitor BAY 73-6691 improves learning and memory in rodents", Neuropharmacology, vol. 55: p. 908-918, 2008

20 [Bibliografía 5 No de Patente] Bonkale et al., "Reduced nitric oxide responsive soluble guanylyl cyclase activity in the superior temporal cortex of patients with Alzheimer's disease", Neurosci. Lett., vol. 187, p. 5-8, 1995

Sumario de la invención

Problema técnico

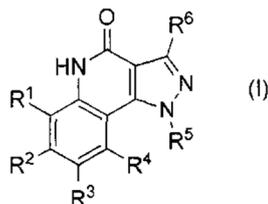
25 Es un objeto de la presente invención proporcionar un nuevo compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo que tiene acción inhibitoria de PDE9, y una composición farmacéutica que lo contiene.

Solución al problema

Como resultado de estudios exhaustivos para resolver los problemas mencionados anteriormente, los presentes inventores han encontrado un nuevo derivado de pirazoloquinolina o sal farmacológicamente aceptable del mismo que tiene acción inhibitoria de PDE9.

30 Esto es, la presente invención se refiere a los siguientes <1> a <20>.

<1> Un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo, representado por la fórmula (I):



en la que

R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno;

35 R<sup>2</sup> es un grupo anular aromático seleccionado del grupo que consiste en un grupo fenilo, un grupo piridinilo, y un grupo pirimidinilo, en el que los dos átomos en el anillo aromático que están adyacentes

al átomo de carbono unido al anillo de pirazolo[4,3-c]quinolina tienen cada uno independientemente un sustituyente seleccionado del Grupo A1, y los otros átomos en el anillo aromático tienen opcionalmente, de manera independiente, un sustituyente seleccionado del Grupo B1;

$R^3$  es un átomo de hidrógeno, o un átomo de flúor;

5  $R^4$  es un átomo de hidrógeno;

$R^5$  es un grupo oxepanilo, un grupo dioxepanilo, un grupo tetrahidropiranilo, o un grupo tetrahidrofuranilo que tiene opcionalmente un grupo metoxi;

$R^6$  es un átomo de hidrógeno;

10 el Grupo A1 consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-6 que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno, y un grupo alcoxi de C1-6; y

el Grupo B1 consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo de C1-6 que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi de C1-6-alquilo de C1-6, un grupo alcoxi de C1-6 que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno, y un grupo tetrahidropiranilo,

15 con la condición de que, cuando  $R^2$  es un grupo 3-piridinilo, el sustituyente en la posición 4 sea un átomo de halógeno o un grupo alquilo de C1-6 que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno.

<2> El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según <1>, en el que

20  $R^2$  es un grupo anular aromático seleccionado del grupo que consiste en un grupo fenilo, un grupo 3-piridinilo, un grupo 4-piridinilo y un grupo 5-pirimidinilo, en el que los dos átomos en el anillo aromático que están adyacentes al átomo de carbono unido al anillo de pirazolo[4,3-c]quinolina tienen cada uno independientemente un sustituyente seleccionado del Grupo A2, y los otros átomos en el anillo aromático tienen opcionalmente, de manera independiente, un sustituyente seleccionado del Grupo B2;

$R^5$  es un grupo 4-oxepanilo, un grupo 1,4-dioxepan-6-ilo, un grupo 3,4,5,6-tetrahidro-2H-3-piranilo, un grupo 3,4,5,6-tetrahidro-2H-4-piranilo, o un grupo 3-tetrahidrofuranilo;

25 el Grupo A2 consiste en un átomo de cloro, y un grupo metilo que tiene opcionalmente 1 a 2 átomos de flúor, un grupo etilo, un grupo metoxi y un grupo etoxi; y

el Grupo B2 consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo ciano, un grupo metilo que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de flúor, un grupo etilo, un grupo metoximetilo, un grupo metoxi que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de flúor, un grupo etoxi, un grupo isopropiloxi y un grupo 3,4,5,6-tetrahidro-2H-4-piranilo.

30 <3> El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según <2>, en el que  $R^3$  es un átomo de flúor.

<3.1> El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según <3>, en el que  $R^5$  es un grupo 3,4,5,6-tetrahidro-2H-4-piranilo, o un grupo 3-tetrahidrofuranilo.

<4> El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según <1>, en el que

35  $R^3$  es un átomo de hidrógeno; y

$R^5$  es un grupo tetrahidropiranilo, o un grupo tetrahidrofuranilo que tiene opcionalmente un grupo metoxi.

<5> El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según <2>, en el que

$R^3$  es un átomo de hidrógeno; y

40  $R^5$  es un grupo 3,4,5,6-tetrahidro-2H-3-piranilo, un grupo 3,4,5,6-tetrahidro-2H-4-piranilo, o un grupo 3-tetrahidrofuranilo.

<6> El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según <1>, en el que

45  $R^2$  es un grupo anular aromático seleccionado del grupo que consiste en un grupo fenilo, un grupo 3-piridinilo y un grupo 4-piridinilo, en el que los dos átomos en el anillo aromático que están adyacentes al átomo de carbono unido al anillo de pirazolo[4,3-c]quinolina tienen cada uno independientemente un sustituyente seleccionado del Grupo A3, y los otros átomos en el anillo aromático tienen opcionalmente, de manera independiente, un sustituyente seleccionado del Grupo B3;

$R^3$  es un átomo de hidrógeno;

R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno;

R<sup>5</sup> es un grupo 3,4,5,6-tetrahidro-2H-4-pirano, o un grupo 3-tetrahidrofuranilo;

el Grupo A3 consiste en un grupo metilo y un grupo metoxi; y

el Grupo B3 consiste en un grupo metilo, un grupo metoxi y un grupo metoximetilo.

5 <7> Un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según <1> seleccionado del siguiente grupo:

1) 7-(6-metoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,

2) 7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,

3) (S)-7-(6-isopropiloxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,

10 4) 8-fluoro-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,

5) 1-(1,4-dioxepan-6-il)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,

6) 1-(1,4-dioxepan-6-il)-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,

15 7) (S)-8-fluoro-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,

8) 7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,

9) (-)-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,

10) (-)-7-(6-metoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,

20 11) (S)-8-fluoro-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,

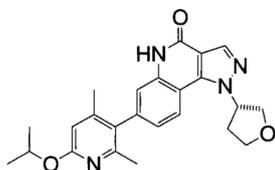
12) (S)-7-(6-etoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,

13) (S)-8-fluoro-7-(6-metoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona, y

14) (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona.

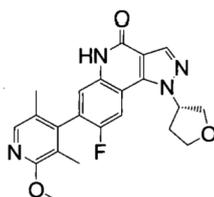
25 <8> Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según <7>, que es 7-(6-isopropiloxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona.

<9> Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según <7>, que es (S)-7-(6-isopropiloxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



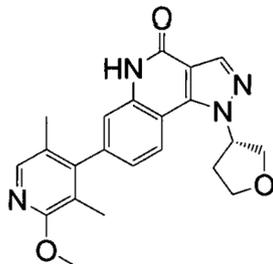
30 <10> Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según <7>, que es 8-fluoro-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona.

<11> Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según <7>, que es (S)-8-fluoro-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona:



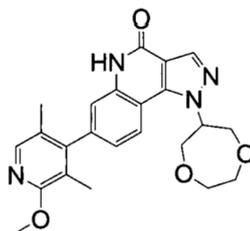
<12> Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable según <7>, que es 7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona.

<13> Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable según <7>, que es (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona:



5

<14> Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable según <7>, que es 1-(1,4-dioxepan-6-il)-7-(2-metoxi-3,5- dimetilpiridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona:



10

<15> Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según <1>.

<16> La composición farmacéutica según <15>, para uso como un inhibidor de PDE9.

<17> La composición farmacéutica según <15>, para uso en un método para la concentración intracerebral de cGMP.

15

<19> El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según <1>, para uso para mejorar la alteración cognitiva en enfermedad de Alzheimer.

#### Efectos ventajosos de la invención

20

El derivado de pirazoloquinolina (aquí en lo sucesivo, denominado compuesto (1)) representado por la fórmula (I) o sal farmacológicamente aceptable del mismo según la presente invención tiene actividad inhibidora de PDE9 como se muestra en los datos de actividad en el Ejemplo de Ensayo Farmacológico descrito más tarde. El compuesto (I) según la presente invención presenta mayoritariamente un valor de IC<sub>50</sub> de 1.000 nM o inferior como acción inhibidora de PDE9, y es preferible un compuesto que presenta un valor de IC<sub>50</sub> de 100 nM o inferior.

25

El compuesto (I) según la presente invención tiene acción inhibidora de PDE9, de manera que se espera que la concentración de cGMP intracerebral sea elevada. La acción inhibidora de PDE9 y el incremento de cGMP conduce a la mejora de los comportamientos de aprendizaje y memoria, y el compuesto (I) tiene un uso potencial de un agente terapéutico para disfunciones cognitivas y similares en enfermedad de Alzheimer.

#### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una vista que muestra una estructura tridimensional obtenida mediante difracción de rayos X del compuesto obtenido en el Ejemplo 53 de Preparación.

#### Descripción de realizaciones

30

Aquí en lo sucesivo, el contenido de la presente invención se describirá con detalle.

35

A lo largo de la presente memoria descriptiva, las fórmulas estructurales para los compuestos mostrarán por conveniencia solamente un isómero específico, pero la invención incluye todos los isómeros tales como isómeros geométricos, isómeros ópticos, estereoisómeros y tautómeros implicados por las estructuras de los compuestos, así como sus mezclas de isómeros, y por lo tanto los compuestos pueden ser cualquiera de los isómeros o mezclas de los mismos en cualquier proporción deseada, sin estar limitados a las fórmulas que se muestran por conveniencia. De este modo, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden existir como formas ópticamente activas o mezclas racémicas, todas las cuales están incluidas sin limitaciones según la invención, y ya sea como mezclas

racémicas o como formas ópticamente activas, se pueden usar como mezclas con las formas ópticamente activas en cualquier proporción deseada. Se entenderá, sin embargo, que algunos isómeros o racematos u otras mezclas de isómeros pueden presentar más actividad que otros.

5 También pueden existir cristales polimórficos, y se puede usar cualquier forma cristalina o una mezcla de las mismas sin ninguna restricción, así como formas amorfas, y los compuestos de la invención también incluyen tanto anhidrato como solvato (especialmente hidrato).

10 También se incluyen en la presente invención compuestos del compuesto (I) marcados con isótopos. Un compuesto marcado con un isótopo es el mismo que el compuesto (I), excepto que uno o más átomos se sustituyen por átomos que tienen masas atómicas o números másicos diferentes de los usados habitualmente en la naturaleza. Los isótopos que se pueden incorporar en el compuesto según la presente invención son isótopos de, por ejemplo, hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, fósforo, azufre, yodo, y cloro, e incluyen  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ .

15 Los compuestos anteriores marcados con un isótopo, por ejemplo los compuestos en los que se incorporan radioisótopos tales como  $^3\text{H}$  y/o  $^{14}\text{C}$ , son útiles para el ensayo de distribución tisular de medicamentos y/o sustratos. Se considera que  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$  son útiles por la facilidad de preparación y su detección. Se considera que los isótopos  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$  son útiles para PET (tomografía de emisión positrónica); y se considera que los isótopos  $^{125}\text{I}$  son útiles para SPECT (tomografía computerizada de emisión monofotónica); y todos ellos son útiles para formación de imágenes del cerebro. La sustitución por un isótopo más pesado, tal como  $^2\text{H}$ , provoca cierto tipo de ventajas terapéuticas, incluyendo un incremento en el período de semivida in vivo o una disminución en la dosis necesaria debido a una mayor estabilidad metabólica, y por lo tanto, en alguna situación, se considera útil. Los compuestos anteriores marcados con un isótopo se pueden preparar de forma similar llevando a cabo procedimientos descritos en los siguientes Ejemplos usando reactivos marcados con isótopos fácilmente utilizables en lugar de reactivos no marcados con un isótopo.

25 Aquí en lo sucesivo, se describirán los significados de los términos, símbolos y similares descritos en la presente memoria descriptiva, y la presente invención se describirá con detalle.

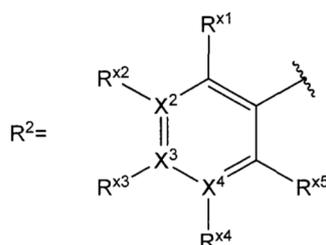
Un "átomo de halógeno" en la presente memoria descriptiva significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo. Los ejemplos apropiados del "átomo de halógeno" incluyen un átomo de flúor y un átomo de cloro.

30 Un "grupo alquilo de C1-6" en la presente memoria descriptiva significa un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos específicos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo 1-propilo, un grupo isopropilo, un grupo 2-metil-1-propilo, un grupo 2-metil-2-propilo, un grupo 1-butilo, un grupo 2-butilo, un grupo 1-pentilo, un grupo 2-pentilo, un grupo 3-pentilo, un grupo 1-hexilo, un grupo 2-hexilo y un grupo 3-hexilo.

35 Un "grupo alcoxi de C1-6" en la presente memoria descriptiva significa un átomo de oxígeno al que está unido un "grupo alquilo de C1-6" definido en lo anterior, y los ejemplos específicos incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo isopropiloxi, un grupo 1-pentiloxi y un grupo 1-hexiloxi.

40 Un "grupo alcoxi de C1-6-alquilo de C1-6" en la presente memoria descriptiva significa un "grupo alquilo de C1-6" definido en lo anterior al que está unido un "grupo alcoxi de C1-6" definido en lo anterior, y los ejemplos específicos incluyen un grupo metoximetilo, un grupo 1-metoxietilo, un grupo 2-metoxietilo, un grupo 1-metoxipropilo, un grupo 2-metoxipropilo, un grupo 3-metoxipropilo, un grupo 2-metoxi-2-propilo, un grupo 1-(1-propiloxi)metilo, un grupo (isopropiloxi)metilo, un grupo 1-(1-propiloxi)etilo, un grupo 2-(1-propiloxi)etilo, un grupo 1-(isopropiloxi)etilo, un grupo 2-(isopropiloxi)etilo, un grupo 1-(1-propiloxi)propilo, un grupo 2-(1-propiloxi)propilo, un grupo 3-(1-propiloxi)propilo, un grupo 2-(1-propiloxi)-2-propilo, un grupo 1-(isopropiloxi)propilo, un grupo 2-(isopropiloxi)propilo, un grupo 3-(isopropiloxi)propilo y un grupo 2-(isopropiloxi)-2-propilo.

45 En la definición de  $\text{R}^2$ , "un grupo anular aromático seleccionado del grupo que consiste en un grupo fenilo, un grupo piridinilo y un grupo pirimidinilo, en el que los dos átomos en el anillo aromático que están adyacentes al átomo de carbono unido al anillo de pirazolo[4,3-c]quinolina tienen cada uno independientemente un sustituyente seleccionado del Grupo A1 y los otros átomos en el anillo aromático tienen opcionalmente, de manera independiente, un sustituyente seleccionado del Grupo B1" significa:



50

en el que

$X^2$  a  $X^4$  es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno para formar un grupo fenilo, un grupo piridinilo o un grupo pirimidinilo;

5 cuando  $X^n$  ( $n = 2$  a  $4$ ) es un átomo de nitrógeno,  $R^{xn}$  no está presente; y cuando  $X^n$  ( $n = 2$  a  $4$ ) es un átomo de carbono,  $R^{xn}$  es un átomo de hidrógeno o un sustituyente seleccionado del Grupo B1 y  $R^{x1}$  y  $R^{x5}$  es independientemente un sustituyente seleccionado del Grupo A1.

Las definiciones de  $R^1$  a  $R^6$  del compuesto representado por la fórmula (I) y los ejemplos preferibles se describirán a continuación.

$R^1$  es un átomo de hidrógeno.

10  $R^2$  es un grupo anular aromático seleccionado del grupo que consiste en un grupo fenilo, un grupo piridinilo y un grupo pirimidinilo, en el que los dos átomos en el anillo aromático que están adyacentes al átomo de carbono unido al anillo de pirazolo[4,3-c]quinolina tienen cada uno independientemente un sustituyente seleccionado del Grupo A1, y los otros átomos en el anillo aromático tienen opcionalmente, de manera independiente, un sustituyente seleccionado del Grupo B1.

15  $R^2$  es preferiblemente un grupo anular aromático seleccionado del grupo que consiste en un grupo fenilo, un grupo 3-piridinilo, un grupo 4-piridinilo y un grupo 5-pirimidinilo, en el que los dos átomos en el anillo aromático que están adyacentes al átomo de carbono unido al anillo de pirazolo[4,3-c]quinolina tienen cada uno independientemente un sustituyente seleccionado del Grupo A2, y los otros átomos en el anillo aromático tienen opcionalmente, de manera independiente, un sustituyente seleccionado del Grupo B2,

20  $R^2$  es más preferiblemente un grupo anular aromático seleccionado del grupo que consiste en un grupo fenilo, un grupo 3-piridinilo y un grupo 4-piridinilo, en el que los dos átomos en el anillo aromático que están adyacentes al átomo de carbono unido al anillo de pirazolo[4,3-c]quinolina tienen cada uno independientemente un sustituyente seleccionado del Grupo A3, y los otros átomos en el anillo aromático tienen opcionalmente, de manera independiente, un sustituyente seleccionado del Grupo B3.

25  $R^3$  es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

$R^4$  es un átomo de hidrógeno.

$R^5$  es un grupo oxepanilo, un grupo dioxepanilo, un grupo tetrahidropiranilo, o un grupo tetrahydrofuranilo que tiene opcionalmente un grupo metoxi.

30  $R^5$  es preferiblemente un grupo 4-oxepanilo, un grupo 1,4-dioxepan-6-ilo, un grupo 3,4,5,6-tetrahydro-2H-3-piranilo, un grupo 3,4,5,6-tetrahydro-2H-4-piranilo o un grupo 3-tetrahydrofuranilo, y más preferiblemente es un grupo 3,4,5,6-tetrahydro-2H-4-piranilo o un grupo 3-tetrahydrofuranilo.

$R^6$  es un átomo de hidrógeno.

El Grupo A1 consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-6 que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno, y un grupo alcoxi de C1-6.

35 El Grupo B1 consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo de C1-6 que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi de C1-6-alquilo de C1-6, un grupo alcoxi de C1-6 que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno, y un grupo tetrahidropiranilo.

El Grupo A2 consiste en un átomo de cloro, y un grupo metilo que tiene opcionalmente 1 a 2 átomos de flúor, un grupo etilo, un grupo metoxi, y un grupo etoxi.

40 El Grupo B2 consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo ciano, un grupo metilo que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de flúor, un grupo etilo, un grupo metoximetilo, un grupo metoxi que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de flúor, un grupo etoxi, un grupo isopropiloxi, y un grupo 3,4,5,6-tetrahydro-2H-4-piranilo.

El Grupo A3 consiste en un grupo metilo, y un grupo metoxi.

45 El Grupo B3 consiste en un grupo metilo, un grupo metoxi, y un grupo metoximetilo.

Una "sal farmacológicamente aceptable", en la presente memoria descriptiva, no está específicamente limitada en tanto que sea una sal formada con el compuesto según la presente invención, y los ejemplos específicos incluyen sales de ácidos inorgánicos, sales de ácidos orgánicos, sales de bases inorgánicas, sales de bases orgánicas, y sales de aminoácidos ácidos o básicos.

Si solamente una "sal farmacológicamente aceptable" en la presente memoria descriptiva es una sal formada en una relación adecuada excepto que haya cualquier descripción especialmente limitante, el número de moléculas de ácido por una molécula del compuesto en una sal formada, aunque no esté especialmente limitado, es preferiblemente alrededor de 0,1 a alrededor de 5 moléculas, más preferiblemente alrededor de 0,5 a alrededor de 2 moléculas, y todavía más preferiblemente alrededor de 0,5, a alrededor de 1 o alrededor de 2 moléculas, por una molécula del compuesto.

Los ejemplos preferibles de sales de ácidos inorgánicos incluyen hidroccloruros, hidrobromuros, sulfatos, nitratos y fosfatos, y los ejemplos preferibles de sales de ácidos orgánicos incluyen acetatos, succinatos, fumaratos, maleatos, tartratos, citratos, lactatos, estearatos, benzoatos, metanosulfonatos, p-toluenosulfonatos y bencenosulfonatos.

Los ejemplos preferibles de sales de bases inorgánicas incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio, sales de metales alcalino-térreos tales como sales de calcio y sales de magnesio, sales de aluminio, y sales de amonio, y los ejemplos preferibles de sales de bases orgánicas incluyen sales de dietilamina, sales de dietanolamina, sales de meglumina y sales de N,N'-dibencilendiamina.

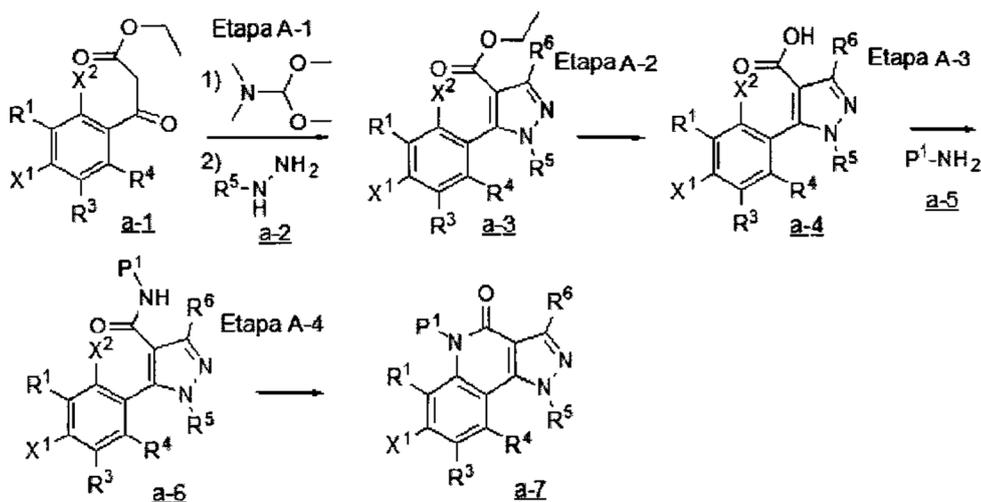
Los ejemplos preferibles de sales de aminoácidos ácidos incluyen aspartatos y glutamatos, y los ejemplos preferibles de sales de aminoácidos básicos incluyen sales de arginina, sales de lisina y sales de ornitina.

[Métodos de producción generales]

El compuesto según la presente invención se puede producir mediante los métodos descritos en lo sucesivo. Sin embargo, los métodos de producción del compuesto según la presente invención no están limitados a ellos.

El compuesto (I) según la presente invención se puede producir mediante los siguientes métodos A, B, C y D de producción.

<Método A de producción>



en el que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen cada uno las mismas definiciones que las definiciones anteriores; P<sup>1</sup> significa un grupo protector de un grupo NH, tal como grupo 2,4-dimetoxibencilo; y X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> representan un átomo de halógeno.

25 Etapa A-1

Esta etapa es una etapa de reacción de condensación de un compuesto representado por la fórmula a-1 (denominado en algunos casos compuesto a-1; aquí en lo sucesivo, se aplica lo mismo) con DMF-DMA y permitir después a lo resultante reaccionar con un derivado de hidrazina a-2 hasta una estructura de anillo de pirazol para obtener de ese modo un compuesto a-3, mediante un método bien conocido. La presente reacción se puede llevar a cabo en un caudal de gas o en una atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

El compuesto a-1 se puede sintetizar según un método bien conocido (por ejemplo, la descripción en Reuman, Michael et al., "Journal of Medicinal Chemistry", 1995, vol. 38, p. 2531-2540, o Wentland Mark P et al., "Journal of Medicinal Chemistry", 1993, vol. 36, p. 1580-1596).

Esta etapa se puede llevar a cabo específicamente con referencia a la condición de reacción, operación de post-reacción, método de purificación y similares, descritos en los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 y 11 de Preparación descritos más tarde, y similares.

Como compuesto a-2, se puede usar uno comercialmente disponible como tal, o se puede sintetizar por medios bien conocidos por los expertos en la técnica. El compuesto se puede producir convirtiendo un derivado cetónico

correspondiente en una hidrazidaimina, y reduciendo la hidrazidaimina usando borano, cianoborohidruro de sodio, o similares. El compuesto a-2 también se puede usar en forma de una sal, tal como un hidrocloreuro.

5 Con respecto a un disolvente usado en la presente reacción, en la reacción de condensación del compuesto a-1 con DMF-DMA, el DMF-DMA se puede usar en un equivalente molar de 5 a 20 veces como agente de reacción y concurrentemente como disolvente. Un disolvente usado en la reacción sucesiva de formación del anillo de pirazol con el derivado de hidrazina a-2 no está especialmente limitado, en tanto que sea un disolvente que disuelva las materias brutas primas de la reacción hasta cierto grado, y no inhiba la reacción, pero es adecuadamente metanol, etanol, n-butanol, t-butanol, THF, 1,4-dioxano, agua o un disolvente mixto de los mismos, y más adecuadamente etanol.

10 La temperatura de reacción depende habitualmente de las materias primas de partida, de los disolventes a usar, y de otros reactivos y similares usados en la reacción. En la reacción de condensación del compuesto a-1 con DMF-DMA, la temperatura de reacción es adecuadamente 0°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente (temperatura interna de una vasija de reacción), y más adecuadamente la temperatura ambiente. En la reacción sucesiva de formación del anillo de pirazol con el derivado de hidrazina a-2, la temperatura de reacción es adecuadamente la temperatura ambiente hasta una temperatura de reflujo del disolvente (temperatura interna de una vasija de reacción), y más adecuadamente 70°C hasta una temperatura de reflujo del disolvente.

15 El tiempo de reacción depende habitualmente de las materias primas de partida, de los disolventes a usar, y de otros reactivos y similares usados en la reacción. En la reacción de condensación del compuesto a-1 con DMF-DMA, el tiempo de reacción es adecuadamente 0,5 a 24 horas, y más adecuadamente 1 a 3 horas, a la temperatura anterior tras la adición de los reactivos. En la reacción sucesiva de formación del anillo de pirazol con el derivado de hidrazina a-2, el tiempo de reacción es adecuadamente 0,5 a 24 horas, y más adecuadamente 1 a 8 horas, a la temperatura anterior tras la adición de los reactivos.

#### Etapa A-2

25 Esta etapa es una etapa de hidrólisis del compuesto a-3 en presencia de una base para obtener de ese modo un compuesto a-4.

Un disolvente usado en la presente reacción no está especialmente limitado, en tanto que sea un disolvente que disuelva las materias primas de partida hasta cierto grado, y no inhiba la reacción, pero incluye adecuadamente metanol, etanol, n-butanol, t-butanol, THF, 1,4-dioxano, agua o disolventes mixtos de los mismos.

30 La base depende de las materias primas de partida, de los disolventes a usar y similares, y no está especialmente limitada, pero sus ejemplos incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, tetrametilsililóxido de litio (TMSOLi). Una base se puede usar en un equivalente molar de 1 a 10 veces con respecto al a-3.

35 La temperatura de reacción depende habitualmente de las materias primas de partida, de los disolventes a usar, y de otros reactivos y similares usados en la reacción, y es adecuadamente 0°C hasta una temperatura de reflujo del disolvente (temperatura interna de una vasija de reacción), y más adecuadamente la temperatura ambiente hasta 50°C.

40 El tiempo de reacción depende habitualmente de las materias primas de partida, de los disolventes a usar, y de otros reactivos y similares usados en la reacción, y es adecuadamente 1 a 48 horas, y más adecuadamente 2 a 12 horas, a la temperatura anterior tras la adición de los reactivos.

#### Etapa A-3

Esta etapa es una etapa para permitir que el compuesto a-4 reaccione con un derivado amínico a-5 usando un agente de condensación para obtener de ese modo un compuesto a-6. La presente reacción se puede llevar a cabo en un caudal de gas o en una atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

45 Esta etapa se puede llevar a cabo específicamente con referencia a la condición de reacción, operación de post-reacción, método de purificación y similares descritos en los Ejemplos 1, 2, 4 y 5 de Preparación descritos más tarde, y similares.

50 El agente de condensación depende de las materias primas de partida, de los disolventes a usar y similares, y no está especialmente limitado, pero se pueden usar DCC, EDC, PYBOP, CDI, y similares. Un agente de condensación se puede usar en un equivalente molar de 1 a 5 veces, y adecuadamente un equivalente molar de 1 a 2 veces, con respecto al compuesto a-4.

Un disolvente usado en la presente reacción no está especialmente limitado en tanto que sea un disolvente que disuelva las materias primas de partida hasta cierto grado, y no inhiba la reacción, pero incluye adecuadamente THF, diclorometano, DMF o disolventes mixtos de los mismos.

El derivado amínico a-5 se puede usar en un equivalente molar de 1 a 10 veces, y está adecuadamente en un equivalente molar de 1 a 2 veces, con respecto al compuesto a-4.

La temperatura de reacción depende habitualmente de las materias primas de partida, de los disolventes a usar, y de otros reactivos y similares usados en la reacción, y es adecuadamente 0°C hasta una temperatura de reflujo del disolvente (temperatura interna de una vasija de reacción), y más adecuadamente 0°C hasta la temperatura ambiente.

El tiempo de reacción depende habitualmente de las materias primas de partida, de los disolventes a usar, y de otros reactivos y similares usados en la reacción. Tras la adición del agente de condensación al compuesto a-4, la reacción se lleva a cabo adecuadamente durante 1 a 48 horas, y más adecuadamente 1 a 3 horas, a la temperatura anterior, y después se añade el derivado amínico a-5 y la reacción se lleva a cabo a la temperatura anterior durante 1 a 48 horas, y más adecuadamente durante 8 a 15 horas.

Etapa A-4

Esta etapa es una etapa para ciclar intramolecularmente el compuesto a-6 en presencia de una base para obtener de ese modo un compuesto a-7. La presente reacción se puede llevar a cabo también en un caudal de gas o en una atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

Esta etapa se puede llevar a cabo específicamente con referencia a la condición de reacción, operación de post-reacción, método de purificación y similares descritos en los Ejemplos 1, 2, 4 y 5 de Preparación descritos más tarde, y similares.

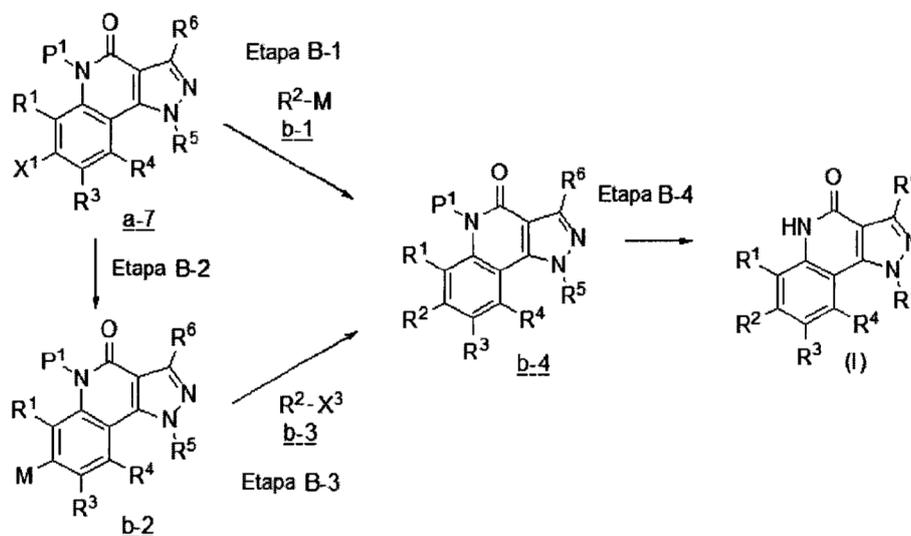
Un disolvente usado en la presente reacción no está especialmente limitado en tanto que sea un disolvente que disuelva las materias primas de partida hasta cierto grado, y no inhiba la reacción, pero incluye adecuadamente THF, DMF o disolventes mixtos de los mismos.

La base, en el caso de ser usada en la reacción, depende de las materias primas de partida, de los disolventes a usar y similares, y no está especialmente limitada, pero sus ejemplos incluyen bases tales como hidróxido de sodio, KTB, LDA, LHMSD, hidruro de sodio e hidruro de potasio, pero es preferiblemente hidróxido de sodio, KTB, hidruro de sodio, o similares. Una base se puede usar en un equivalente molar de 1 a 5 veces, y preferiblemente un equivalente molar de 1 a 3 veces, con respecto al compuesto a-6.

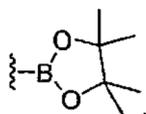
La temperatura de reacción depende habitualmente de las materias primas de partida, de los disolventes a usar, y de otros reactivos y similares usados en la reacción, y es adecuadamente -78°C hasta una temperatura de reflujo del disolvente (temperatura interna de una vasija de reacción), y más adecuadamente -20°C hasta la temperatura ambiente.

El tiempo de reacción depende habitualmente de las materias primas de partida, de los disolventes a usar, y de otros reactivos y similares usados en la reacción y es adecuadamente 1 a 48 horas, y más adecuadamente 1 a 5 horas, a la temperatura anterior.

<Método B de producción>



en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y P<sup>1</sup> tienen cada uno las mismas definiciones que las definiciones anteriores; X<sup>1</sup> y X<sup>3</sup> significan un átomo de halógeno, y M significa -BF<sub>3</sub>K<sup>+</sup>, -B(OH)<sub>2</sub>, un grupo representado por la fórmula:



-Sn(n-Bu)<sub>3</sub>, -ZnBr, -ZnCl, o similares.

#### Etapa B-1

5 Esta etapa es una etapa para someter un compuesto a-7 y un compuesto b-1 a una reacción de acoplamiento usando un catalizador de metal de transición para convertirlos de ese modo en un compuesto b-4.

Esta etapa se puede llevar a cabo específicamente con referencia a la condición de reacción, operación de post-reacción, método de purificación y similares descritos en los Ejemplos 1, 2 y 3 descritos más tarde, y similares.

El compuesto a-7 se puede obtener mediante el <Método A de Producción>, o similares.

10 La presente reacción se puede llevar a cabo también en un caudal de gas o en una atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

15 Un disolvente usado en la presente reacción no está especialmente limitado en tanto que sea un disolvente que disuelva las materias primas de partida hasta cierto grado, y no inhiba la reacción; pero sus ejemplos incluyen disolventes alcohólicos tales como metanol o etanol, disolventes etéricos tales como THF, DME, MTBE, 1,4-dioxano, ciclopentil metil éter, éter dietílico, éter diisopropílico, éter dibutílico y éter dicitoclopentílico, disolventes a base de hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y mesitileno, disolventes a base de amidas tales como DMF y NMP, disolventes a base de hidrocarburos alifáticos tales como heptano y hexano, agua, o disolventes mixtos de los mismos; es adecuado un disolvente a base de hidrocarburos aromáticos, un disolvente a base de amidas tal como DMF o NMP, un disolvente etérico tal como 1,4-dioxano, agua o una mezcla de los mismos, y es más adecuado un disolvente mixto de DMF, NMP o 1,4-dioxano con agua.

20 La base depende de las materias primas de partida, de los disolventes a usar y similares, y no está especialmente limitada, pero sus ejemplos incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, fosfato tripotásico n-hidratado, carbonato de cesio, fluoruro de cesio y fluoruro de potasio, y bases orgánicas tales como imidazol, piridina, TEA y DIPEA, y son preferiblemente TEA, carbonato de cesio, y similares. También se puede añadir hidrogenofluoruro de potasio.

30 El catalizador de metal de transición depende de las materias primas de partida, de los disolventes a usar y similares, y no está especialmente limitado en tanto que no inhiba la reacción, pero incluye adecuadamente Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, acetato de paladio (II)/trifenilfosfina, acetato de paladio (II)/2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triiisopropilbifenilo, acetato de paladio (II)/bis[2-(difenilfosfina)fenil]éter, cloruro de paladio (II), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/tri-t-butilfosfina, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>, [(t-Bu)<sub>2</sub>P(OH)]<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> y 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno dicloropaladio (II). Dependiendo del catalizador de metal de transición a usar, el uso de yoduro de cobre (II), cloruro de litio, o similares en combinación de los mismos da buenos resultados, tal como una mejora en el rendimiento y una reducción en el tiempo de reacción en algunos casos.

35 La temperatura de reacción depende habitualmente de las materias primas de partida, de los disolventes, y de otros reactivos usados en la reacción, y es adecuadamente 0°C hasta una temperatura de reflujo del disolvente (temperatura interna de una vasija de reacción), y más adecuadamente 60 a 150°C. El uso de un aparato de reacción por microondas da buenos resultados tal como una mejora en el rendimiento y una reducción en el tiempo de reacción en algunos casos.

40 El tiempo de reacción depende habitualmente de las materias primas de partida, de los disolventes, de otros reactivos usados en la reacción, y de la temperatura de reacción, y es adecuadamente 1 a 48 horas, y más adecuadamente 1 a 6 horas, a la temperatura anterior tras la adición de los reactivos.

El compuesto b-1 se puede usar en un equivalente molar de 1 a 5 veces, y está adecuadamente en un equivalente molar de 1 a 3 veces, con respecto al compuesto a-7.

45 La base se puede usar en un equivalente molar de 1 a 10 veces, y está adecuadamente en un equivalente molar de 2 a 5 veces, con respecto al compuesto a-7.

El catalizador de metal de transición se puede usar en un equivalente molar de 0,05 a 1 vez, y está adecuadamente en un equivalente molar de 0,05 a 0,1 veces, con respecto al compuesto a-7.

#### Etapa B-2

50 Esta etapa es una etapa para convertir un compuesto a-7 y bis(pinacolato)diboro, o similares en un compuesto b-2 mediante reacción de acoplamiento usando un catalizador de metal de transición.

Específicamente, esta etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción, a la operación de post-reacción, al método de purificación y similares descritos en los Ejemplos 1, 3, 4, 5 y 6 de Preparación descritos más tarde, y similares.

El compuesto a-7 se puede obtener por el <Método A de Preparación>, o similares.

- 5 Esta reacción también se puede llevar a cabo en una corriente o atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

10 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado a no ser que pueda disolver el material de partida hasta cierto grado y no inhiba la reacción. Los ejemplos incluyen disolventes de éter tales como THF, DME, MTBE, 1,4-dioxano, ciclopentil metil éter, éter dietílico, éter diisopropílico, éter dibutílico y éter dicitropentílico, disolventes a base de hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y mesitileno, disolventes amídicos tales como DMF y NMP, y disolventes a base de hidrocarburos alifáticos tales como heptano y hexano. Se prefieren los disolventes a base de hidrocarburos aromáticos, disolventes amídicos tales como DMF y NMP, o disolventes etéricos tales como DME y 1,4-dioxano, o disolventes mixtos de los mismos, y son más preferidos DMF, NMP o 1,4-dioxano, o disolventes mixtos de los mismos.

15 La base varía según el material de partida, el disolvente usado, y similares, y no está particularmente limitada. Los ejemplos incluyen bases inorgánicas tales como acetato de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, potasio bicarbonato, carbonato de cesio, fluoruro de cesio y fluoruro de potasio, y bases orgánicas tales como imidazol, piridina, TEA y DIPEA. Se prefiere acetato de potasio, o similares.

20 El catalizador de metal de transición varía según el material de partida, el disolvente usado, y similares, y no está particularmente limitado excepto que no inhiba la reacción. Los ejemplos preferidos incluyen Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, acetato de paladio (II)/trifenilfosfina, acetato de paladio (II)/2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, cloruro de paladio (II), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/tri-t-butilfosfina, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio(II). Ejemplos más preferidos incluyen 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio(II).

25 La temperatura de reacción varía habitualmente según el material de partida, el disolvente, y además el reactivo usado en la reacción, y es preferiblemente 0°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente (la temperatura interna en la vasija de reacción), más preferiblemente 60 a 150°C. El uso de un aparato de reacción por microondas da buenos resultados, tal como una mejora en el rendimiento y una reducción en el tiempo de reacción en algunos casos.

30 El tiempo de reacción varía habitualmente según el material de partida, el disolvente, y además el reactivo usado en la reacción y la temperatura de reacción, y es preferiblemente 1 a 48 horas, más preferiblemente 1 a 6 horas, a la temperatura anterior tras añadir el reactivo.

Bis(pinacolato)diboro se puede usar en una cantidad de 1 a 5 equivalentes molares basado en el compuesto a-7. La cantidad es preferiblemente 1 a 3 equivalentes molares.

35 La base se puede usar en una cantidad de 1 a 10 equivalentes molares basado en el compuesto a-7. La cantidad es preferiblemente 2 a 5 equivalentes molares.

El catalizador de metal de transición se puede usar en una cantidad de 0,05 a 1 equivalentes molares basado en el compuesto a-7. La cantidad es preferiblemente 0,05 a 0,1 equivalentes molares.

#### Etapa B-3

40 Esta etapa es una etapa de conversión de un compuesto b-3 y el compuesto b-2 en un compuesto b-4 mediante reacción de acoplamiento usando un catalizador de metal de transición.

Esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como en la etapa B-1. Específicamente, esta etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción, a la operación de post-reacción, al método de purificación y similares descritos en los Ejemplos 4, 6 y 25 descritos más tarde, y similares.

45 Etapa B-4

50 Esta etapa es una etapa para eliminar un grupo protector P<sup>1</sup> del compuesto b-4 para obtener de ese modo el compuesto (I). La desprotección de un grupo protector se describe en muchas bibliografías bien conocidas, por ejemplo, T. Greene et al., "Protective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley & sons. Inc., Nueva York, 1999) (aquí en lo sucesivo, denominada Bibliografía 1 de Referencia de Síntesis). La reacción de desprotección de un grupo amino depende del tipo de grupo protector, y no está especialmente limitada, pero, por ejemplo, en el caso de un grupo 2,4-dimetoxibencilo, o similares, la desprotección se puede llevar a cabo en una condición ácida.

En el caso en el que el grupo protector P<sup>1</sup> sea un grupo 2,4-dimetoxibencilo, un disolvente usado en la presente reacción puede ser cualquiera en tanto que disuelva las materias primas de partida hasta cierto grado y no inhiba la

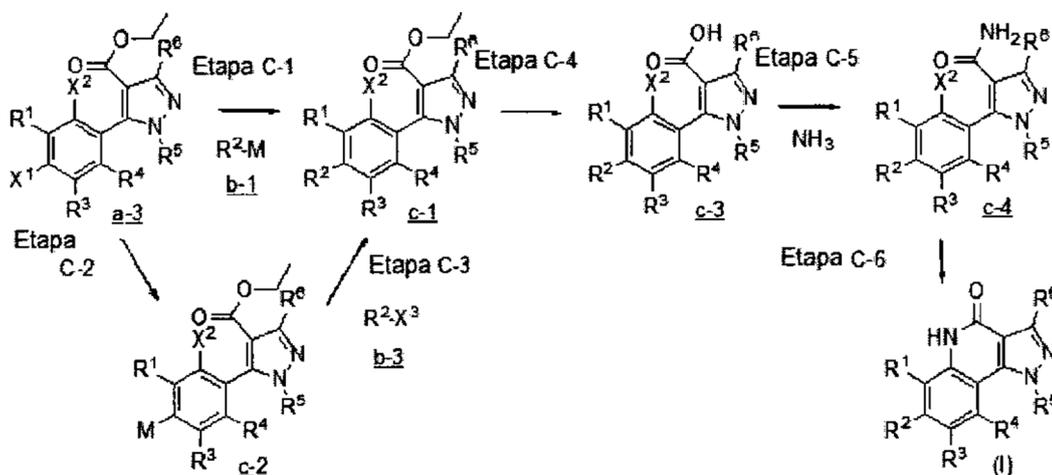
reacción. El disolvente no está especialmente limitado, pero sus ejemplos incluyen disolventes alcohólicos tales como metanol y etanol, disolventes etéricos tales como THF, DME, MTBE, ciclopentil metil éter, éter dietílico, éter diisopropílico, éter dibutílico y éter dicitropentílico, disolventes a base de hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y cloroformo, ácido acético, o disolventes mixtos de los mismos. Como disolvente, se puede usar un ácido.

5 Como ácido, se puede usar, por ejemplo, ácido trifluoroacético (TFA), ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Es preferible TFA. Un ácido se puede usar en un volumen de 1 a 100 veces con respecto al compuesto b-4.

10 La temperatura de reacción depende habitualmente de las materias primas de partida, de los disolventes, y de otros reactivos usados en la reacción, y es adecuadamente 0°C hasta una temperatura de reflujo del disolvente (temperatura interna de una vasija de reacción), y más adecuadamente 40 a 60°C.

El tiempo de reacción depende habitualmente de las materias primas de partida, de los disolventes, de otros reactivos usados en la reacción, y de la temperatura de reacción, y es adecuadamente 0,5 a 24 horas, y más adecuadamente 1 a 12 horas, a la temperatura anterior tras la adición de los reactivos.

<Método C de Preparación>



15 En las fórmulas, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y M son como se definen anteriormente, respectivamente, y X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representan cada uno un átomo de halógeno.

Etapa C-1

20 Esta etapa es una etapa de conversión de un compuesto b-1 y un compuesto a-3 en un compuesto c-1 por reacción de acoplamiento usando un catalizador de metal de transición.

Esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en la Etapa B-1 del <Método B de Preparación>. Específicamente, esta etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción, la operación de post-reacción, el método de purificación, y similares descritos en el Ejemplo 52 descrito más tarde, y similares.

Etapa C-2

25 Esta etapa es una etapa de conversión de un compuesto a-3 y bis(pinacolato)diboro o similar en un compuesto c-2 por reacción de acoplamiento usando un catalizador de metal de transición.

30 Esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en la Etapa B-2 del <Método B de Preparación>. Específicamente, esta etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción, la operación de post-reacción, el método de purificación, y similares descritos en los Ejemplos 3 y 6 de Preparación descritos más tarde, y similares.

Etapa C-3

Esta etapa es una etapa de conversión de un compuesto b-3 y el compuesto c-2 en un compuesto c-1 por reacción de acoplamiento usando un catalizador de metal de transición.

35 Esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en la Etapa B-3 del <Método B de Preparación>. Específicamente, esta etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción, la operación de post-reacción, el método de purificación, y similares descritos en el Ejemplo 26 descrito más tarde, y similares.

Etapa C-4

Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto c-3 hidrolizando el compuesto c-1 en presencia de una base.

Esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en la Etapa A-2 del <Método A de Preparación>. Específicamente, esta etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción, la operación de post-reacción, el método de purificación, y similares descrito en el Ejemplo 26 descrito más tarde, y similares.

5

Etapa C-5

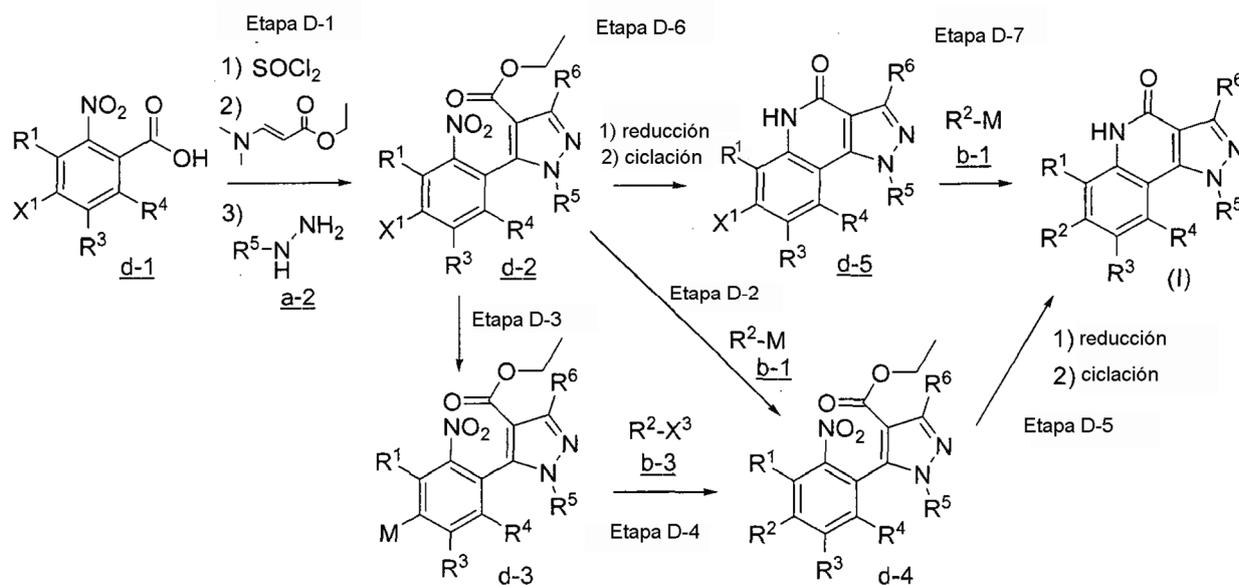
Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto c-4 haciendo reaccionar el compuesto c-3 con amoníaco acuoso usando un agente de condensación. Esta reacción también se puede llevar a cabo en una corriente o atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

10 Esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en la Etapa A-3 del <Método A de Preparación>. Específicamente, esta etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción, la operación de post-reacción, el método de purificación, y similares descritos en los Ejemplos 5, 26, 52, 53, 54 y 55 descritos más tarde, y similares.

Etapa C-6

15 Esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en la Etapa A-4 del <Método A de Preparación>. Específicamente, esta etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción, la operación de post-reacción, el método de purificación, y similares descritos en los Ejemplos 5, 26, 52, 53, 54 y 55 descritos más tarde, y similares.

<Método D de Preparación>



20

En las fórmulas, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y M son como se definen con anterioridad, respectivamente, y X<sup>1</sup> y X<sup>3</sup> representan cada uno un átomo de halógeno.

Etapa D-1

25 Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto d-2 mediante un método conocido haciendo reaccionar un compuesto d-1 con cloruro de tionilo para convertirlo en un derivado de cloruro de ácido correspondiente, y llevando a cabo luego una reacción de condensación con dimetilaminoacrilato de etilo y posteriormente haciéndolo reaccionar con un derivado de hidrazina a-2 para formar un anillo de pirazol. Esta reacción también se puede llevar a cabo en una corriente o atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

30 Específicamente, esta etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción, la operación de post-reacción, el método de purificación, y similares descritos en el Ejemplo 7 de Preparación descrito más tarde, y similares.

35 El compuesto a-2 puede ser un producto disponible comercialmente usado como tal, y también se puede sintetizar por medios conocidos por un experto en la técnica. El compuesto se puede preparar convirtiendo un derivado de cetona correspondiente en una hidrazidamina, y reduciendo con borano, cianoborohidruro de sodio, o similar. El compuesto a-2 también se puede usar como una sal, tal como hidrocloreuro.

El disolvente usado en la etapa de reacción de un compuesto d-1 con cloruro de tionilo para convertirlo en un derivado de cloruro de ácido correspondiente en esta reacción no está limitado en particular a menos que el disolvente pueda disolver el material de partida de la reacción hasta cierto grado y no inhiba la reacción. El disolvente es preferiblemente THF, acetonitrilo, DMF o DMA, más preferiblemente acetonitrilo. El disolvente usado en la siguiente reacción de condensación con dimetilaminoacrilato de etilo no está limitado en particular a menos que pueda disolver el material de partida de la reacción hasta cierto grado y no inhiba la reacción. El disolvente es preferiblemente THF, acetonitrilo, DMF o DMA, más preferiblemente acetonitrilo. El disolvente usado en la reacción subsiguiente de formación del anillo de pirazol con un derivado de hidrazina a-2 no está limitado en particular a menos que pueda disolver el material de partida de la reacción hasta cierto grado y no inhiba la reacción. El disolvente es preferiblemente metanol, etanol, n-butanol, t-butanol, THF, 1,4-dioxano, acetonitrilo, agua o un disolvente mixto de los mismos, más preferiblemente un disolvente mixto de acetonitrilo y agua.

La temperatura de reacción varía habitualmente de acuerdo con el material de partida, el disolvente usado, y adicionalmente el reactivo usado en la reacción. La temperatura de reacción en la etapa de obtención de un cloruro de ácido correspondiente a partir de un compuesto d-1 y cloruro de tionilo es preferiblemente 0°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente (la temperatura interna en la vasija de reacción), más preferiblemente 50°C a 80°C. La temperatura de reacción en la siguiente reacción de condensación con dimetilaminoacrilato de etilo es preferiblemente 0°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente (la temperatura interna en la vasija de reacción), más preferiblemente 20°C a 80°C. La temperatura de reacción en la reacción subsiguiente de formación del anillo de pirazol con un derivado de hidrazina a-2 es preferiblemente temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente (la temperatura interna en la vasija de reacción), más preferiblemente 50°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

El tiempo de reacción varía habitualmente de acuerdo con el material de partida, el disolvente usado, y adicionalmente el reactivo usado en la reacción. El tiempo de reacción en la etapa de obtención de un cloruro de ácido correspondiente por reacción de un compuesto d-1 con cloruro de tionilo es preferiblemente 0,5 a 24 horas, más preferiblemente 1 a 3 horas, a la temperatura anterior tras añadir el reactivo. El tiempo de reacción en la siguiente reacción de condensación con dimetilaminoacrilato de etilo es preferiblemente 0,5 a 24 horas, más preferiblemente 1 a 3 horas, a la temperatura anterior tras añadir el reactivo. El tiempo de reacción en la reacción subsiguiente de formación del anillo de pirazol con un derivado de hidrazina a-2 es preferiblemente 0,5 a 60 horas, más preferiblemente 12 a 24 horas, a la temperatura anterior tras añadir el reactivo.

#### 30 Etapa D-2

Esta etapa es una etapa de conversión de un compuesto b-1 y el compuesto d-2 en un compuesto d-4 por reacción de acoplamiento usando un catalizador de metal de transición.

Esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en la Etapa B-1 del <Método B de Preparación>. Específicamente, esta etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción, la operación de post-reacción, el método de purificación, y similares descritos en los Ejemplos 27 y 43 descritos más tarde, y similares.

#### Etapa D-3

Esta etapa es una etapa de conversión del compuesto d-2 y bis(pinacolato)diboro o similar en un compuesto d-3 por reacción de acoplamiento usando un catalizador de metal de transición.

Esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en la Etapa B-2 del <Método B de Preparación>. Específicamente, esta etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción, la operación de post-reacción, el método de purificación, y similares descritos en los Ejemplos 7 y 9 de Preparación descritos más tarde, y similares.

#### Etapa D-4

45 Esta etapa es una etapa de conversión de un compuesto b-3 y el compuesto d-3 en un compuesto d-4 por reacción de acoplamiento usando un catalizador de metal de transición.

Esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en la Etapa B-3 del <Método B de Preparación>. Específicamente, esta etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción, la operación de post-reacción, el método de purificación, y similares descritos en los Ejemplos 45 y 51 descritos más tarde, y similares.

#### Etapa D-5

55 Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto (I) por un método conocido convirtiendo el grupo nitro del compuesto d-4 en un grupo amino usando un agente reductor, y condensando luego el grupo amino con el éster para llevar a cabo una reacción de ciclación intramolecular. Esta reacción también se puede llevar a cabo en una corriente o atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno o argón. Específicamente, esta etapa se puede llevar a

cabo con referencia a las condiciones de reacción, la operación de post-reacción, el método de purificación, y similares descritos en los Ejemplos 27, 41, 43, 45, 51 y 62 descritos más tarde, y similares.

5 Los ejemplos del agente reductor en esta etapa incluyen hierro, cloruro de estaño (II) e hidrosulfito de sodio. Se prefieren hierro y cloruro de estaño (II), y el hierro es más preferido. La reacción de ciclación intramolecular transcurre por calentamiento sin usar un reactivo en particular.

10 El disolvente usado en la etapa de conversión del grupo nitro del compuesto d-4 en un grupo amino usando un agente reductor en esta reacción no está limitado en particular a menos que el disolvente pueda disolver el material de partida de la reacción hasta cierto grado y no inhiba la reacción. El disolvente es metanol, etanol, n-butanol, t-butanol, acetato de etilo o un disolvente mixto de los mismos, más preferiblemente metanol o etanol. El disolvente usado en la reacción de ciclación intramolecular subsiguiente no está limitado en particular a menos que pueda disolver el material de partida de la reacción hasta cierto grado y no inhiba la reacción. El disolvente es ácido acético, etanol, n-butanol, t-butanol, THF o 1,4-dioxano, preferiblemente ácido acético, etanol, n-butanol o t-butanol, más preferiblemente ácido acético.

15 La temperatura de reacción varía habitualmente de acuerdo con el material de partida, el disolvente usado, y adicionalmente el reactivo usado en la reacción. La temperatura de reacción en la etapa de conversión del grupo nitro del compuesto d-4 en un grupo amino usando un agente reductor es preferiblemente 0°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente (la temperatura interna en la vasija de reacción), más preferiblemente 80°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente (la temperatura interna en la vasija de reacción). La temperatura de reacción en la reacción de ciclación intramolecular subsiguiente es preferiblemente 0°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente (la temperatura interna en la vasija de reacción), más preferiblemente 50°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente (la temperatura interna en la vasija de reacción).

20 El tiempo de reacción varía habitualmente de acuerdo con el material de partida, el disolvente usado, y adicionalmente el reactivo usado en la reacción. El tiempo de reacción en la etapa de conversión del grupo nitro del compuesto d-4 en un grupo amino usando un agente reductor es preferiblemente 0,5 a 24 horas, más preferiblemente 1 a 3 horas, a la temperatura anterior tras añadir el reactivo. El tiempo de reacción en la reacción de ciclación intramolecular subsiguiente es preferiblemente 0,5 a 24 horas, más preferiblemente 1 a 3 horas, a la temperatura anterior tras añadir el reactivo.

#### Etapa D-6

30 Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto d-5 por un método conocido convirtiendo el grupo nitro del compuesto d-2 en un grupo amino usando un agente reductor, y condensando luego el grupo amino con el éster para llevar a cabo una reacción de ciclación intramolecular.

Esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en la Etapa D-5 del <Método D de Preparación>. Específicamente, esta etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción, la operación de post-reacción, el método de purificación, y similares descritos en el Ejemplo 63 descrito más tarde, y similares.

#### 35 Etapa D-7

Esta etapa es una etapa de conversión de un compuesto representado por compuesto b-1 y el compuesto d-5 en un compuesto (I) por reacción de acoplamiento usando un catalizador de metal de transición.

40 Esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en la Etapa B-1 del <Método B de Preparación>. Específicamente, esta etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción, la operación de post-reacción, el método de purificación, y similares descritos en el Ejemplo 63 descrito más tarde, y similares.

Tras terminar la reacción en cada método y cada etapa descritos anteriormente, se puede recoger un compuesto diana para cada etapa a partir de una mezcla de reacción según un método convencional.

45 Por ejemplo, en el caso en el que la mezcla de reacción es completamente un líquido, la mezcla de reacción, según se desee, se devuelve a la temperatura ambiente o se enfría con hielo; un ácido, un álcali, un agente oxidante o un agente reductor se neutraliza adecuadamente; se añade un disolvente orgánico inmiscible como agua y acetato de etilo y que no reaccione con un compuesto diana; y se separa una capa que contiene el compuesto diana. Después, se añade un disolvente inmiscible con la capa obtenida y que no reaccione con el compuesto diana para lavar la capa que contiene el compuesto diana, y la capa se separa. Adicionalmente, si la capa es una capa orgánica, el compuesto diana se puede recoger secando la capa usando un secante tal como sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio anhidro, y separando por destilación el disolvente. Si la capa es una capa acuosa, el compuesto diana se puede recoger desalando eléctricamente la capa, y liofilizando después la capa.

50 Si la mezcla de reacción es completamente un líquido, y si es posible, el compuesto diana se puede recoger solamente separando por destilación las sustancias (por ejemplo, un disolvente y reactivos) distintas de un compuesto diana a presión normal o presión reducida.

Adicionalmente, en el caso en el que un compuesto diana solo se deposita como un sólido, o en el caso en el que la mezcla de reacción es completamente un líquido y solamente un compuesto diana precipita como un sólido en el procedimiento de recogida, el compuesto diana se puede recoger en primer lugar recogiendo mediante un filtro el compuesto diana mediante un método de filtración, lavando el compuesto diana recogido mediante el filtro con un disolvente orgánico o inorgánico apropiado, y secando el compuesto diana, y el compuesto diana se puede recoger adicionalmente tratando el líquido madre de forma similar al caso en el que la mezcla de reacción es completamente un líquido.

Adicionalmente, en el caso en el que esté presente solamente un reactivo o un catalizador como sólido, o en el caso en el que la mezcla de reacción es completamente un líquido, en el que un reactivo o un catalizador solo precipita como un sólido en el procedimiento de recogida, y en el que un compuesto diana se disuelve en una disolución, el compuesto diana se puede recoger en primer lugar separando por filtración el reactivo o el catalizador mediante un método de filtración, lavando el reactivo o catalizador separado por filtración con un disolvente orgánico o inorgánico apropiado, combinando el líquido lavado obtenido con el licor madre, y tratando el líquido mixto obtenido de forma similar al caso en el que la mezcla de reacción es completamente un líquido.

Particularmente en el caso en el que sustancias distintas de un compuesto diana contenidas en la mezcla de reacción no inhiban una reacción de una etapa siguiente, la mezcla de reacción como tal se puede usar en la etapa siguiente sin aislar particularmente el compuesto diana.

A fin de mejorar la pureza del compuesto diana recogido en el método anterior, se puede llevar a cabo de forma adecuada un método de recristalización, diversos tipos de cromatografías y un método de destilación.

En el caso en el que un compuesto diana recogido sea un sólido, la pureza del compuesto diana se puede mejorar habitualmente mediante un método de recristalización. En el método de recristalización, se puede usar un único disolvente o un disolvente mixto de una pluralidad de disolventes que no reaccionan con el compuesto diana. Específicamente, un compuesto diana se disuelve en primer lugar a temperatura ambiente o con calentamiento en un único disolvente o en un disolvente mixto de una pluralidad de disolventes que no reaccionan con el compuesto diana. El compuesto diana se puede recristalizar en el líquido mixto al enfriar el líquido mixto obtenido con agua con hielo o similar, o dejándolo a temperatura ambiente.

En el caso en el que un compuesto diana recogido sea un líquido, la pureza del compuesto diana se puede mejorar mediante diversos tipos de cromatografías. Generalmente se pueden usar geles de sílice débilmente ácidos tales como Silica Gel 60 (malla 70-230 o malla 340-400) obtenido mediante Merck o BW-300 (malla 300) obtenido de Fuji Silysia Chemical Ltd. En el caso en el que un compuesto diana tenga basicidad y muestre una adsorción muy intensa por los geles de sílice anteriores, o en otros casos, se puede usar un gel de sílice revestido con propilamina (malla 200-350) obtenido por Fuji Silysia Chemical Ltd. o similar. En el caso en el que un compuesto diana tenga una bipolaridad, en el caso en el que sea necesaria la elución mediante un disolvente muy polar tal como metanol, o en otros casos, se puede usar NAM-200H o NAM-300H obtenido de NAM Laboratory. Un compuesto diana de pureza mejorada se puede obtener eluyendo el compuesto diana con un único disolvente o una pluralidad de disolventes que no reaccionan con el compuesto diana usando estos geles de sílice, y separando por destilación el disolvente o disolventes.

En el caso en el que un compuesto diana recogido sea un líquido, la pureza del compuesto diana se puede mejorar también mediante un método de destilación. En el método de destilación, el compuesto diana se puede separar por destilación despresurizando un compuesto diana a temperatura ambiente o con calor.

Aunque lo anterior son ejemplos típicos de métodos de producción del compuesto (I) según la presente invención, los compuestos de materias primas y diversos tipos de reactivos en la producción del compuesto según la presente invención pueden formar sales, hidratos o solvatos, y cualesquiera compuestos y reactivos de los mismos dependen de las materias primas de partida, de los disolventes a usar y similares, y no están especialmente limitados en tanto que no inhiban las reacciones. También un disolvente a usar depende de las materias primas de partida, de los reactivos y similares, y por supuesto no está especialmente limitado en tanto que no inhiba las reacciones y disuelva las sustancias de partida hasta cierto grado. En el caso en el que el compuesto (I) según la presente invención se obtenga como un cuerpo libre, el compuesto (I) se puede convertir al estado de sal que el compuesto (I) puede formar, o un hidrato del mismo, mediante un método convencional.

En el caso en el que el compuesto (I) según la presente invención se obtenga como una sal del compuesto (I) o un hidrato del compuesto (I), la sal y el hidrato se pueden convertir en un cuerpo libre del compuesto (I) mediante un método convencional.

Diversos tipos de isómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos, isómeros rotacionales, estereoisómeros y tautómeros) obtenidos para el compuesto (I) según la presente invención se pueden purificar y aislar usando medios de separación habituales, por ejemplo recristalización, un método de sal diastereomérica, un método de resolución enzimática, y diversos tipos de cromatografías (por ejemplo, cromatografía de capa fina, cromatografía en columna y cromatografía de gases).

[Preparación farmacéutica]

5 Un compuesto de la fórmula (I) según la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede preparar farmacéuticamente mediante un método convencional, y se puede obtener la forma de dosificación, por ejemplo una preparación oral (comprimido, gránulo, polvo, cápsula, jarabe o similar), una inyección (para administración intravenosa, para administración intramuscular, para administración subcutánea, para administración intraperitoneal, y para otras), y una preparación externa (preparación endérmica (ungüento, parche, y similar), colirios, gotas nasales, supositorios, y similares).

10 En el caso de producir una preparación sólida oral, a un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según se requiera, se añade un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un colorante o similar, y se puede producir un comprimido, un gránulo, un polvo y una cápsula mediante métodos convencionales. El comprimido, gránulo, polvo, cápsula y similar, según se requiera, pueden estar revestidos con una película.

15 Los ejemplos del excipiente incluyen lactosa, almidón de maíz y celulosa cristalina; los ejemplos del aglutinante incluyen hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metil celulosa; los ejemplos del disgregante incluyen carboximetil celulosa cálcica y croscarmelosa sódica; los ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio y estearato de calcio; los ejemplos del colorante incluyen óxido de titanio; y los ejemplos del agente de revestimiento con película incluyen hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa y metil celulosa, pero estos aditivos por supuestos no están limitados a estos ejemplos.

20 Estas preparaciones sólidas, tales como comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos, pueden contener cada uno habitualmente 0,001 a 99,5% en peso, preferiblemente 0,01 a 90% en peso, o similar, de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En el caso de producir una inyección (para administración intravenosa, para administración intramuscular, para administración subcutánea, para administración intraperitoneal, y para otras), a un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se añaden, según se requiera, un regulador del pH, un agente amortiguador, un agente de suspensión, un solubilizante, un antioxidante, un conservante (antiséptico), un agente isotónico, y similar, y se puede producir una inyección mediante un método convencional. Las preparaciones se pueden liofilizar para obtener preparaciones liofilizadas de tipo disolución extemporáneas.

30 Los ejemplos del regulador del pH y del agente amortiguador incluyen ácidos orgánicos o ácidos inorgánicos y/o sus sales; los ejemplos del agente de suspensión incluyen metil celulosa, Polisorbato 80 y carboximetil celulosa sódica; los ejemplos del solubilizante incluyen Polisorbato 80 y monolaurato de polioxietilén sorbitán; los ejemplos del antioxidante incluyen  $\alpha$ -tocoferol; los ejemplos del conservante incluyen paraoxibenzoato de metilo y paraoxibenzoato de etilo; y los ejemplos del agente isotónico incluyen glucosa, cloruro de sodio y manitol, pero estos aditivos no están por supuesto limitados a estos ejemplos.

35 Estas inyecciones pueden contener cada una habitualmente 0,000001 a 99,5% en peso, preferiblemente 0,00001 a 90% en peso o similar, de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En el caso de producir una preparación externa, se añade una materia prima base a un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y, según se requiera, se añade, por ejemplo, el conservante, un estabilizante, el regulador del pH, el antioxidante, el colorante y similar, y, por ejemplo, se puede producir una preparación endérmica (ungüento, parche, y similar), colirios, gotas nasales, supositorios, y similares, mediante métodos convencionales.

45 Como materias primas base a usar, se pueden usar diversas materias primas usadas habitualmente, por ejemplo, para medicamentos, quasi fármacos y cosméticos. Sus ejemplos específicos incluyen materias primas tales como aceites animales y vegetales, aceites minerales, aceites de ésteres, ceras, emulsionantes, alcoholes superiores, ácidos grasos, aceites de silicona, tensioactivos, fosfolípidos, alcoholes, alcoholes polihidroxilados, polímeros solubles en agua, minerales de arcilla y agua purificada.

Estas preparaciones externas pueden contener cada una habitualmente 0,000001 a 99,5% en peso, preferiblemente 0,00001 a 90% en peso o similar, de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 El compuesto según la presente invención se puede constituir en una sonda química para atrapar una proteína diana de un compuesto de bajo peso molecular fisiológicamente activo. Esto es, el compuesto según la presente invención se puede convertir en una sonda de cromatografía de afinidad, una sonda de fotoafinidad, y similar, introduciendo un grupo marcador, un enlazador o similar en un resto diferente de un resto estructural esencial para desarrollar la actividad del compuesto, mediante la técnica descrita en J. Mass Spectrum. Soc. Jpn., Vol. 51, nº 5, 2003, p. 492-498, documento WO2007/139149, o similar.

55 Los ejemplos del grupo marcador, del enlazador o similar usados en una sonda química incluyen grupos mostrados en el grupo que consiste en los siguientes (1) a (5):

- 5 (1) grupos marcadores de proteínas, tales como grupos marcadores de fotoafinidad (por ejemplo, un grupo benzoilo, un grupo benzofenona, un grupo azido, un grupo carbonil azido, un grupo diaziridina, un grupo enona, un grupo diazo y un grupo nitro), y grupos de quimioafinidad (por ejemplo, grupos cetona cuyo átomo de carbono en alfa se sustituye por un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo, un grupo éster, un grupo alquiltío, una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada, un receptor de Michael de un éster o similar, y un grupo oxirano);
- (2) enlazadores escindibles tales como -S-S-, -O-Si-O-, monosacáridos (un grupo glucosa, un grupo galactosa, y similar), y disacáridos (lactosa y similar), y enlazadores oligopeptídicos escindibles mediante una reacción enzimática;
- 10 (3) biotina y grupos etiqueta de pesca tales como un grupo 3-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4H-3a,4a-diaza-4-bora-s-indacen-3-il)propionilo;
- (4) grupos marcadores radioactivos de  $^{125}\text{I}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$  o similares; grupos marcadores fluorescentes tales como fluoresceína, rodamina, dansilo, umbeliferona, 7-nitrofurazanilo, y grupo 3-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4H-3a,4a-diaza-4-bora-s-indacen-3-il)propionilo; grupos quimioluminiscentes tales como luciferina y luminol; y marcadores capaces de detectar iones de metales pesados tales como iones de metales lantánidos e iones de radio; y
- 15 (5) grupos unidos a portadores sólidos tales como perlas de vidrio, lechos de vidrio, placas de microtitulación, perlas de agarosa, lechos de agarosa, perlas de poliestireno, lechos de poliestireno, perlas de nailon y lechos de nailon.

20 Las sondas preparadas introduciendo grupos marcadores seleccionados del grupo que consiste en los anteriores (1) a (5), o similares, en el compuesto según la presente invención mediante métodos descritos en las bibliografías anteriores o similares se pueden usar como sondas químicas para identificar proteínas marcadas útiles para investigación y similar de nuevas dianas de descubrimiento de fármacos.

### Ejemplos

25 El compuesto (I) según la presente invención se puede producir, por ejemplo, mediante métodos descritos en los siguientes Ejemplos, y los efectos del compuesto se pueden verificar mediante métodos descritos en los siguientes Ejemplos de Ensayo. Sin embargo, éstos son solamente ejemplificaciones, y la presente invención no está limitada a los siguientes ejemplos específicos en ningún caso, y se pueden hacer cambios y modificaciones sin separarse del alcance de la presente invención.

30 Se indica que los compuestos para los que se describen los nombres bibliográficos o similares se produjeron según las bibliografías o similares.

Las abreviaturas usadas en la presente memoria descriptiva son las habituales bien conocidas por los expertos en la técnica. En la presente memoria descriptiva se usarán las siguientes abreviaturas:

Ac: acetilo

BAST: trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre

35 Bn: bencilo

Boc: terc-butoxicarbonilo

BOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio

Bu: butilo

CAN: nitrato de cerio y amonio

40 CDI: 1,1'-carbonildiimidazol

DAST: trifluoruro de dietilaminoazufre

DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DCC: 1,3-diciclohexilcarbodiimida

DCM: diclorometano

45 DDQ: 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

DEAD: azodicarboxilato de dietilo

- DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo
- DIBAL-H: hidruro de diisobutilaluminio
- DIPEA: N,N-diisopropiletilamina
- DMAP: 4-(dimetilamino)piridina
- 5 DME: 1,2-dimetoxietano
- DMF: N,N-dimetilformamida
- DMF-DMA: acetal dimetílico de N,N-dimetilformamida
- DMSO: dimetilsulfóxido
- DTT: ditioneitol
- 10 EDC: hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
- EGTA: ácido etilenglicol tetraacético
- HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
- HBTU: hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio
- HOBT: 1-hidroxibenzotriazol
- 15 IPA: alcohol isopropílico
- KHMDS: bis(trimetilsilil)amiduro de potasio
- KTB: terc-butóxido de potasio
- LAH: hidruro de litio y aluminio
- LDA: diisopropilamiduro de litio
- 20 LHMDS: bis(trimetilsilil)amiduro de litio
- mCPBA: ácido 3-cloroperbenzoico
- m-: meta
- MTBE: t-butilmetiléter
- n-: normal
- 25 NaBH(OAc)<sub>3</sub>: triacetoxiborohidruro de sodio
- NaHMDS: bis(trimetilsilil)amiduro de sodio
- NBS: N-bromosuccinimida
- NCS: N-clorosuccinimida
- NIS: N-yodosuccinimida
- 30 NMP: N-metil-2-pirrolizina
- o-: orto
- p-: para
- Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>: bis(tri-t-butilfosfina)paladio
- Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>: tris(dibencilidenacetona)dipaladio
- 35 Complejo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> DCM: complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II) DCM
- Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>: tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)
- PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>: dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)

PYBOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(piridino)fosfonio

t-: terciario

TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio

TEA: trietilamina

5 Tf: trifluorometanosulfonilo

TFA: ácido trifluoroacético

TFAA: ácido trifluoroacético anhidro

THF: tetrahidrofurano

THP: tetrahidropirano

10 TMEDA: N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina

TMS: trimetilsililo

Tris: trishidroximetilaminometano

Ts: paratoluenosulfonilo

RMN <sup>1</sup>H: espectrometría de resonancia magnética nuclear de protón

15 LC-MS: cromatografía de líquidos-espectrometría de masas

Xantphos: 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantina

Z: benciloxycarbonilo

“Temperatura ambiente” en los siguientes Ejemplos y Ejemplos de Preparación indica habitualmente alrededor de 10°C a alrededor de 35°C. % indica porcentaje en peso excepto que se especifique de otro modo.

20 El desplazamiento químico del espectro de resonancia magnética nuclear de protón se registra en unidades  $\delta$  (ppm) a partir de tetrametilsilano; y la constante de acoplamiento se registra en hercios (Hz). Las abreviaturas de los patrones de desdoblamiento son como siguen: s: singlete, d: doblete, t: triplete, c: cuartete, m: multiplete, s a: singlete ancho y d a: doblete ancho

25 En una reacción que usa un aparato de reacción por microondas en los siguientes Ejemplos y Ejemplos de Preparación, se usó Emrys™ Liberator obtenido de Personal chemistry.

30 Para la resolución óptica de un compuesto, se usó Parallelex Flex™, obtenido de Biotage (columna: una de CHIRALPAK (R) AD-H, IA, IB y IC obtenida de Daicel Corp., y CHIRALCEL (R) OD-H y OJ-H obtenida de Daicel Corp.; tamaño de la columna 2 cm  $\Phi$  x 25 cm). El tiempo de retención en las tablas en los ejemplos significa un valor cuando se usó una de CHIRALPAK (R) AD-H, IA, IB y IC obtenida de Daicel Corp., y CHIRALCEL (R) OD-H y OJ-H obtenido de Daicel Corp. (tamaño de la columna: 0,46 cm  $\Phi$  x 15 cm o 0,46 cm  $\Phi$  x 25 cm), y el caudal se ajustó a 1,00 ml/min. La rotación óptica (+/-) se midió mediante un detector quirral OR-2090 (lámpara de Hg-Xe, 150W) obtenido de JASCO.

35 Con respecto a la cromatografía, en el caso en el que haya una descripción como cromatografía en columna en gel de sílice, se usó una Parallel Prep, obtenida de Yamazen Corp., (columna: Hi-Flash (TM) Column (Silicagel), obtenida de Yamazen Corp., tamaño: una de S (16 x 60 mm), M (20 x 75 mm), L (26 x 100 mm), 2L (26 x 150 mm), y 3L (46 x 130 mm)) o gel de sílice con forma esférica para cromatografía PSQ60B™ obtenido de Fuji Silysia Chemical Ltd., gel de sílice para cromatografía BW-300™ obtenido de Fuji Silysia Chemical Ltd., Wakogel (R) C-200 obtenido de Wako Pure Chemical Industries, Ltd. o Silica Gel 60 (R) (malla 70-230) obtenido de Merck Ltd. Japón.

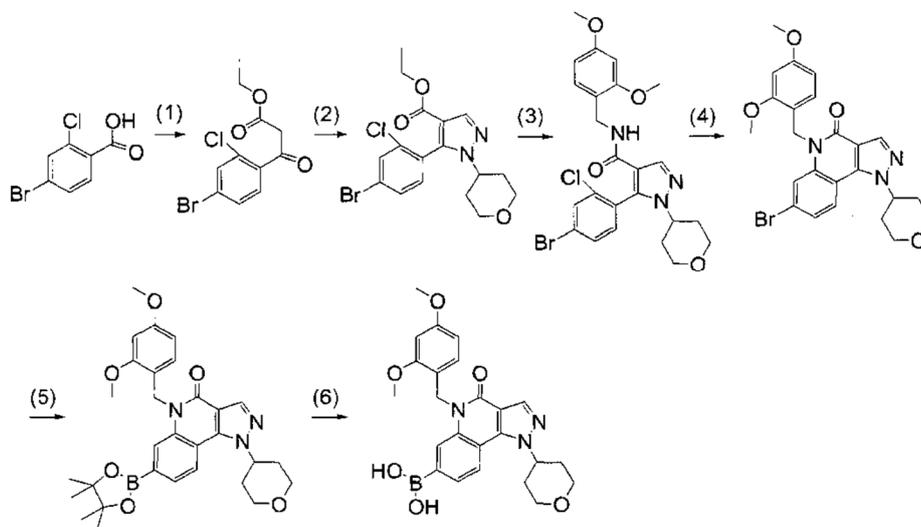
40 En el caso en el que haya una descripción como cromatografía en columna en gel de sílice NH, se usó una Parallel Prep, obtenida de Yamazen Corp., (columna: Hi-Flash (TM) Column (Amino), obtenida de Yamazen Corp., tamaño: una de S (16 x 60 mm), M (20 x 75 mm), L (26 x 100 mm), 2L (26 x 150 mm), y 3L (46 x 130 mm)) o gel de sílice NH (malla 200-350) obtenido de Fuji Silysia Chemical Ltd.

( $\pm$ ) indica un racemato, y (+) y (-) indica el tipo (+) y el tipo (-) de un enantiómero, respectivamente.

45 Los nombres de los siguientes compuestos se usaron como los indicados en “E-notebook” ver. 12 (Perkin Elmer), excepto reactivos usados habitualmente.

### Ejemplo 1 de Preparación

Síntesis de ácido [5-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]borónico



(1) Síntesis de 3-(4-bromo-2-clorofenil)-3-oxopropionato de etilo

- 5 Se suspendió ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (1 g) en DCM (10 ml). Se añadió CDI (960 mg) a la suspensión resultante, y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La disolución se recoge como "Disolución 1". Se suspendió etilmalonato de potasio (1,1 g) en acetonitrilo (20 ml) en otro matraz en una atmósfera de nitrógeno, y se añadió TEA (1,5 ml). La disolución resultante se enfrió hasta 0°C, y se añadió cloruro de magnesio (805 mg) poco a poco, y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y se le añadió en gotas la "Disolución 1" preparada anteriormente. Tras terminar la adición en gotas, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 50°C durante 9 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el DCM se eliminó. El residuo obtenido se enfrió hasta 0°C, y se añadieron acetato de etilo (50 ml) y ácido clorhídrico 2N (20 ml), y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La capa orgánica resultante se repartió. La capa acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se combinó con la capa orgánica, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 0% hasta 10%) para obtener de este modo el compuesto del título (1,2 g).

ESI-MS m/z 307 [M + H]<sup>+</sup>

20 (2) Síntesis de 5-(4-bromo-2-clorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

- Se disolvió 3-(4-bromo-2-clorofenil)-3-oxopropionato de etilo (1,2 g) en DMF-DMA (4,7 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron etanol (23 ml) e hidrocloreuro de (tetrahydro-2H-piran-4-il)hidrazina (n° de CAS 194543-22-1; ChemReach Inc.) (759 mg) al residuo obtenido, y se agitaron a temperatura ambiente durante 15 horas. Después, el resultante se calentó hasta reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y después se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo obtenido, y se repartió. La capa orgánica resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 10% hasta 30% hasta 50%) para obtener de este modo el compuesto del título (1,5 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,15 (t, J = 7,2Hz, 3H), 1,63-1,73 (m, 1H), 1,83-1,91 (m, 1H), 2,22-2,45 (m, 2H), 3,29-3,41 (m, 2H), 3,83-3,93 (m, 1H), 3,99-4,10 (m, 2H), 4,09-4,15 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H).

35 ESI-MS m/z 415 [M + H]<sup>+</sup>

(3) Síntesis de 5-(4-bromo-2-clorofenil)-N-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

- Se añadió 5-(4-bromo-2-clorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,5 g) a etanol (28 ml), y se calentó hasta 60°C para disolverlo. Se añadió una disolución acuosa 5 N de hidróxido de sodio (2,1 ml) a la disolución resultante, y se agitó a 50°C durante 2 horas y media. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y después se añadieron CHCl<sub>3</sub> (100 ml), ácido clorhídrico 5 N (12 ml) y una disolución salina

5 saturada, y se repartió. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en DCM (31 ml), y se añadió CDI (825 mg), y se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min., se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (1,0 ml) a la disolución resultante, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y se repartió. La capa acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se combinó con la capa orgánica resultante, y se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 50% hasta 80%) para obtener de este modo el compuesto del título (1,6 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,57-1,64 (m, 1H), 1,83-1,90 (m, 1H), 2,18-2,29 (m, 1H), 2,33-2,44 (m, 1H), 3,27-3,39 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,97-4,09 (m, 2H), 4,33-4,26 (m, 2H), 5,72-5,81 (m, 1H), 6,37-6,44 (m, 3H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H).

15 ESI-MS m/z 536 [M + H]<sup>+</sup>

(4) Síntesis de 7-bromo-5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-dihidropirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

20 Se disolvió 5-(4-bromo-2-clorofenil)-N-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo-4-carboxamida (1,6 g) en THF (29 ml). La disolución se enfrió hasta 0°C, y se añadió KTB (434 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 26 horas. Se añadieron una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y metanol a la mezcla de reacción, que se extrajo con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron DMF y agua al residuo obtenido. El sólido precipitado se recogió mediante un filtro para obtener de este modo el compuesto del título (1,1 g).

25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,10-2,20 (m, 2H), 2,42-2,55 (m, 2H), 3,67 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,19-4,25 (m, 2H), 4,90-5,00 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 6,36 (dd, J = 8,2 Hz, 4,2 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,32 (s, 1H).

ESI-MS m/z 500 [M + H]<sup>+</sup>

(5) Síntesis de 5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-dihidropirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

30 Se disolvió 7-bromo-5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-dihidropirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona (200 mg) en 1,4-dioxano (10 ml). Se añadieron bis(pinacolato)diboro (132 mg), complejo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> DCM (15 mg) y acetato de potasio (118 mg) a la disolución resultante, y se dejó reaccionar a 130°C durante 2 horas, usando un aparato de reacción por microondas. La mezcla de reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente, y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 30% hasta 100%) para obtener de este modo el compuesto del título (175 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,24 (s, 6H), 1,34 (s, 6H), 2,13-2,22 (m, 2H), 2,42-2,55 (m, 2H), 3,63-3,77 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,19-4,25 (m, 2H), 4,97-5,07 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 6,32 (dd, J = 8,2 Hz, 4,2 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,34 (s, 1H).

40 ESI-MS m/z 546 [M + H]<sup>+</sup>

(6) Síntesis de ácido [5-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]borónico

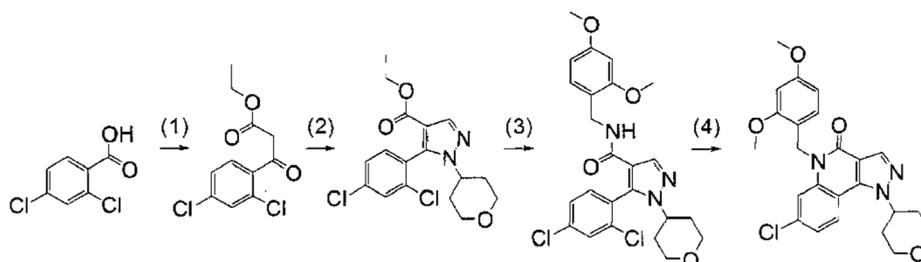
45 Se disolvió 5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-dihidropirazolo[4,3-c]quinolin-5(5H)-ona sintetizada (150 mg) en 1,4-dioxano (10 ml). Se añadió HCl 2 N (1 ml) a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido resultante se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (104 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,13-2,25 (m, 2H), 2,42-2,60 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 4,17-4,29 (m, 2H), 4,98-5,09 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 6,32 (dd, J=8,2 Hz, 4,2 Hz, 1H), 6,46 (d, J=4,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J=10,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,03 (d, J=10,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H).

50 ESI-MS m/z 464 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 2 de Preparación

Síntesis de 7-cloro-5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



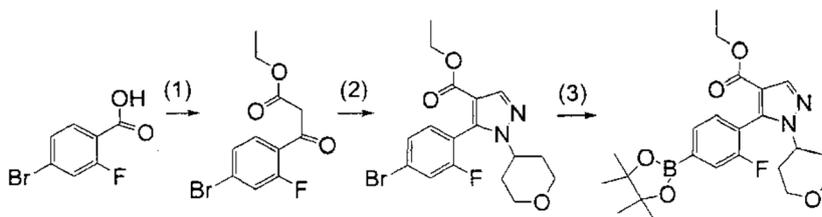
El compuesto del título se obtuvo llevando a cabo las reacciones (1) a (4) de acuerdo con el Ejemplo 1 de Preparación usando, como materias primas, ácido 2,4-diclorobenzoico e hidrocloreto de (tetrahidro-2H-piran-4-il)hidrazina.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2,00-2,09 (m, 2H), 2,10-2,24 (m, 2H), 3,62-3,76 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,95-4,04 (m, 2H), 5,18-5,27 (m, 1H), 5,36 (s a, 2H), 6,34-6,37 (m, 1H), 6,63-6,65 (m, 2H), 7,37-7,42 (m, 2H), 8,27-8,29 (m, 2H).

ESI-MS m/z 454 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 3 de Preparación

- 10 Síntesis de 5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



#### (1) Síntesis de 3-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo

- 15 Se añadió CDI (8,88 g) a una suspensión de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (n° de CAS 112704-79-7) (10 g) en DCM (97 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Esta disolución se denominó "disolución 1".

- 20 En otro matraz, se añadieron secuencialmente TEA (15,9 ml) y cloruro de magnesio (10,9 g) a una suspensión de etilmalonato de potasio (15,5 g) en acetonitrilo (303 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas y 10 minutos. La "disolución 1" preparada anteriormente se añadió gota a gota a la mezcla de reacción durante 25 minutos, y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta la mitad del volumen a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (500 ml), y se añadió ácido clorhídrico 5 N (250 ml) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una hora. La capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 5% hasta 20%) para dar el compuesto del título (12,8 g).

ESI-MS m/z 291 [M + H]<sup>+</sup>

#### (2) Síntesis de 5-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

- 30 Una disolución de 3-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo (25,6 g) en DMF-DMA (129 ml) se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió tolueno (250 ml) al residuo. La disolución se concentró a presión reducida. Se añadió etanol (550 ml) al residuo. La disolución se enfrió en un baño de hielo. Se añadió (tetrahidro-2H-piran-4-il)hidrazina hidrocloreto de (15,4 g) a la disolución. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente durante una hora y después se calentó a reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche y después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió añadiendo acetato de etilo (400 ml) y salmuera (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 10% hasta 25%). El producto purificado bruto resultante se suspendió en una disolución mixta de MTBE (30 ml) y n-heptano (50 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente toda la noche. El sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido resultante se suspendió en una disolución mixta de MTBE (30 ml) y n-heptano

(50 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente toda la noche. El sólido precipitado se recogió mediante filtración. Después de secar, se obtuvo el compuesto del título (22,8 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,13-1,23 (m, 3H), 1,63-1,73 (m, 1H), 1,77-1,87 (m, 1H), 2,27-2,44 (m, 2H), 3,29-3,44 (m, 2H), 3,91-4,11 (m, 3H), 4,11-4,20 (m, 2H), 7,16-7,24 (m, 1H), 7,39-7,49 (m, 2H), 8,05 (d,  $J=0,59$  Hz, 1H).

ESI-MS  $m/z$  419  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

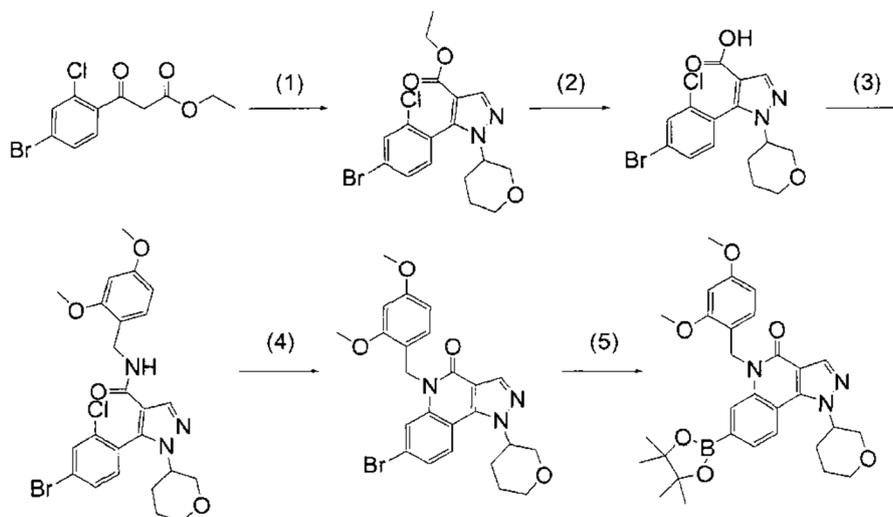
(3) Síntesis de 5-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 5-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2 g), bis(pinacolato)diboro (1,53 g), complejo de  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$  (0,18 g) y acetato de potasio (1,48 g) se secó a presión reducida usando una bomba de vacío durante una hora. Se añadió DMF (20 ml) al residuo seco, y la mezcla se agitó a  $85^\circ\text{C}$  durante seis horas. La mezcla de reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente y después se filtró a través de Celite™. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió añadiendo acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml  $\times$  2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 10% hasta 20%) para dar el compuesto del título (2,18 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,12-1,17 (m, 3H), 1,37 (s, 12H), 1,64-1,72 (m, 1H), 1,81-1,85 (m, 1H), 2,30-2,39 (m, 2H), 3,28-3,36 (m, 2H), 3,94-4,08 (m, 3H), 4,13 (q,  $J=7,0$  Hz, 2H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,61-7,64 (m, 1H), 7,68-7,70 (m, 1H), 8,05 (s, 1H).

#### Ejemplo 4 de Preparación

Síntesis de ( $\pm$ )-5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

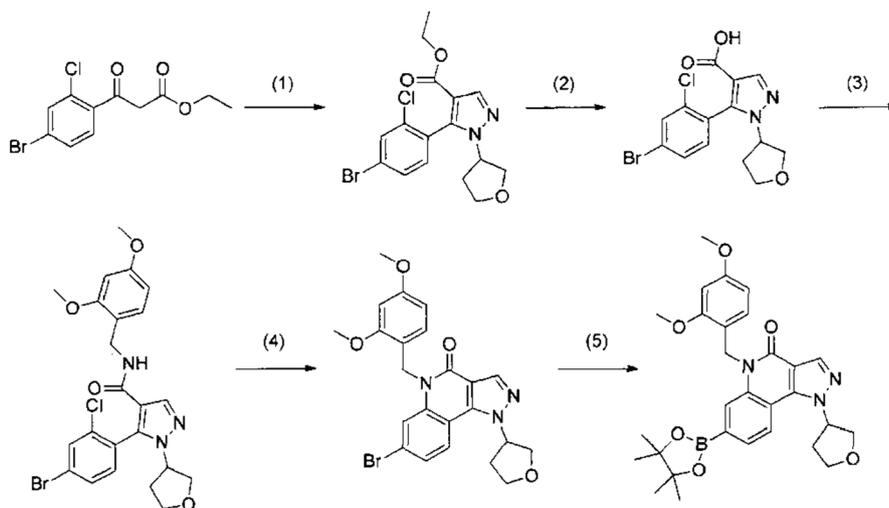


25 El compuesto del título se obtuvo llevando a cabo las reacciones (1) a (5) de acuerdo con el Ejemplo 1 de Preparación usando, como materias primas, 3-(4-bromo-2-clorofenil)-3-oxopropanoato de etilo obtenido en el Ejemplo 1 de Preparación e hidrocloreto de ( $\pm$ )-(tetrahydro-2H-piran-3-il)hidrazina obtenido en el Ejemplo 17 de Preparación.

ESI-MS  $m/z$  546  $[\text{M} + \text{H}]^+$

#### 30 Ejemplo 5 de Preparación

Síntesis de ( $\pm$ )-5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydrofuran-3-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



(1) Síntesis de 5-(4-bromo-2-clorofenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de (±)-etilo

Se disolvió 3-(4-bromo-2-clorofenil)-3-oxopropanoato de etilo obtenido en el Ejemplo 1(1) de Preparación (2,00 g) en DMF-DMA (6,96 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en etanol (40 ml). Se añadió hidrocloreuro de (±)-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazina (998 mg) a la disolución, y la mezcla se calentó a reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 10% hasta 30%) para dar el compuesto del título (1,05 g).

ESI-MS m/z 401 [M + H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de ácido (±)-5-(4-bromo-2-clorofenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

Una mezcla de 5-(4-bromo-2-clorofenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de (±)-etilo (1,05 g) y una disolución acuosa 5 M de hidróxido de sodio (1,58 ml) se agitó en un disolvente mixto de etanol (20 ml) y agua (5 ml) a 60°C durante tres horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 5 M al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el agente desecante se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1 g).

ESI-MS m/z 371 [M + H]<sup>+</sup>

(3) Síntesis de (±)-5-(4-bromo-2-clorofenil)-N-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

Se disolvió ácido (±)-5-(4-bromo-2-clorofenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (1 g) en DCM (20 ml), y se añadió CDI (611 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (0,809 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, seguido de extracción con DCM. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 10% hasta 40%) para dar el compuesto del título (1,26 g).

ESI-MS m/z 522 [M + H]<sup>+</sup>

(4) Síntesis de (±)-7-bromo-5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

Se disolvió (±)-5-(4-bromo-2-clorofenil)-N-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (1,26 g) en THF (25 ml), y se añadió KTB (597 mg) a 0°C. La mezcla se agitó durante 12 horas mientras se calentaba gradualmente hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y se añadió agua, seguido de filtración. El residuo de la filtración se almacenó separadamente. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 10% hasta 70%). La fracción resultante y el residuo de la filtración obtenido anteriormente se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título (488 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,50-2,62 (m, 1H), 2,72-2,82 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,07-4,15 (m, 1H), 4,19-4,32 (m, 2H), 4,35-4,42 (m, 1H), 5,46-5,57 (m, 3H), 6,34 (dd, J=8,6 Hz, 2,2 Hz, 1H), 6,52 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,38 (dd, J=8,6 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J=8,6 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H).

ESI-MS m/z 506 [M + Na]<sup>+</sup>

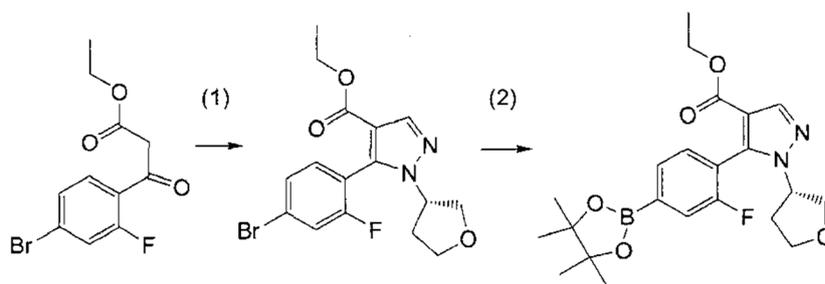
(5) Síntesis de (±)-5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

5 Una mezcla de (±)-7-bromo-5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona (300 mg), bis(pinacolato)diboro (204 mg), complejo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM (13,6 mg) y acetato de potasio (182 mg) se hizo reaccionar en un disolvente mixto de 1,4-dioxano (15 ml) y DMSO (1 ml), usando un reactor de microondas a 130°C durante tres horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a una almohadilla de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (428 mg)

10 como un producto purificado bruto.

ESI-MS m/z 532 [M + H]<sup>+</sup>**Ejemplo 6 de Preparación**

Síntesis de 5-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



15

(1) Síntesis de 5-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución de 3-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo obtenido en el Ejemplo 3(1) de Preparación (45 g) en DMF-DMA (165 ml) se agitó a 50°C durante dos horas y 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió tolueno (200 ml) al residuo, y la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida. Se añadió etanol (950 ml) al residuo, y la mezcla se calentó hasta 50°C. Una disolución de hidrocloreto de (S)-

20 (tetrahidrofuran-3-il)hidrazina (21,6 g) en agua (60 ml) se añadió gota a gota a la disolución durante 35 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó a 50°C durante dos horas y 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró hasta la mitad del volumen a presión reducida. Se añadió agua (200 ml) al residuo, y el etanol se separó por destilación a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (500 ml) al residuo resultante, y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 10% hasta 15%) y después se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NH de trayectoria corta (acetato de etilo/n-heptano, 33%) para dar el compuesto del título (43,1 g).

25

30 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,19 (t, J=7,2 Hz, 3H), 2,19-2,49 (m, 2H), 3,87-4,07 (m, 3H), 4,11-4,25 (m, 3H), 4,58-4,65 (m, 1H), 7,17-7,26 (m, 1H), 7,39-7,47 (m, 2H), 8,06 (s, 1H).

ESI-MS m/z 407 [M+Na]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de 5-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

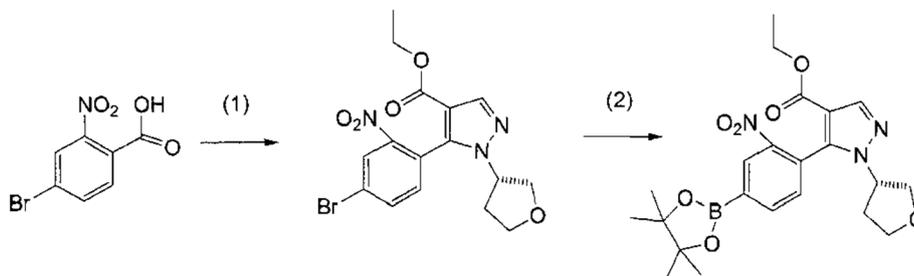
35 Una mezcla de 5-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (43,1 g), bis(pinacolato)diboro (34,3 g), complejo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM (4,59 g) y acetato de potasio (33,1 g) se secó a presión reducida usando una bomba de vacío durante una hora. Una disolución de residuo seco en DMF (430 ml) se agitó a 80°C durante tres horas y 10 minutos. La mezcla de reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente y después se filtró a través de Celite™. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo (430 ml) y salmuera (200 ml) al residuo, seguido de agitación durante cinco minutos. La materia insoluble se separó por filtración a través de Celite™. La capa orgánica se separó del filtrado. La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 10% hasta 15%) para dar el compuesto del título (51,9 g).

40

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,16 (t,  $J=7,2\text{Hz}$ , 3H), 1,37 (s, 12H), 2,15-2,49 (m, 2H), 3,85-4,06 (m, 3H), 4,14 (q,  $J=7,2\text{ Hz}$ , 2H), 4,20 (dd,  $J=15,6, 8,4\text{ Hz}$ , 1H), 4,57-4,66 (m, 1H), 7,30 (t,  $J=7,2\text{ Hz}$ , 0,5H), 7,35 (t,  $J=7,2\text{ Hz}$ , 0,5H), 7,63 (dd,  $J=5,6, 2,0\text{ Hz}$ , 1H), 7,70 (dd,  $J=7,2, 2,0\text{ Hz}$ , 1H), 8,06 (s, 1H).

### Ejemplo 7 de Preparación

- 5 Síntesis de 5-[2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



(1) Síntesis de 5-(4-bromo-2-nitrofenil)-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

10 Se disolvió ácido 4-bromo-2-nitrobenzoico (10 g) en acetonitrilo (50 ml). Se añadió cloruro de tionilo (3,2 ml) a la disolución, y la mezcla se agitó durante tres horas con calentamiento a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió con agua con hielo, y se añadió gota a gota trietilamina (11,3 ml). Posteriormente se añadió gota a gota 3-dimetilaminaacrilato de etilo (6,4 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante tres horas, se disolvió hidrocloreto de (S)-tetrahidrofuran-3-il)hidrazina (6,2 g) en agua (10 ml), y la disolución acuosa se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla de reacción se repartió añadiendo agua (50 ml) y acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (100 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (5 ml) al residuo resultante, que se disolvió con calentamiento a reflujo. La disolución se enfrió con agua con hielo. Después de una hora, el sólido precipitado se recogió mediante filtración para dar el producto purificado bruto (7,5 g). Posteriormente, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió MTBE (10 ml) al residuo resultante, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título (1,5 g).

15  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,13 (td,  $J=7,2\text{ Hz}$ , 1,6 Hz, 3H), 2,15-2,34 (m, 1H), 2,39-2,55 (m, 1H), 3,85-4,14 (m, 5H), 4,21 (q,  $J=7,7\text{ Hz}$ , 1H), 4,47-4,62 (m, 1H), 7,21 (d,  $J=8,2\text{ Hz}$ , 0,5H), 7,26 (d,  $J=8,2\text{ Hz}$ , 0,5H), 7,88 (t,  $J=2,2\text{ Hz}$ , 0,5H), 7,88 (t,  $J=2,2\text{ Hz}$ , 0,5H), 8,02 (s, 1H), 8,35 (d,  $J=2,2\text{ Hz}$ , 0,5H) 8,37 (d,  $J=2,2\text{ Hz}$ , 0,5H).

25 ESI-MS  $m/z$  410  $[\text{M}+\text{H}]^+$

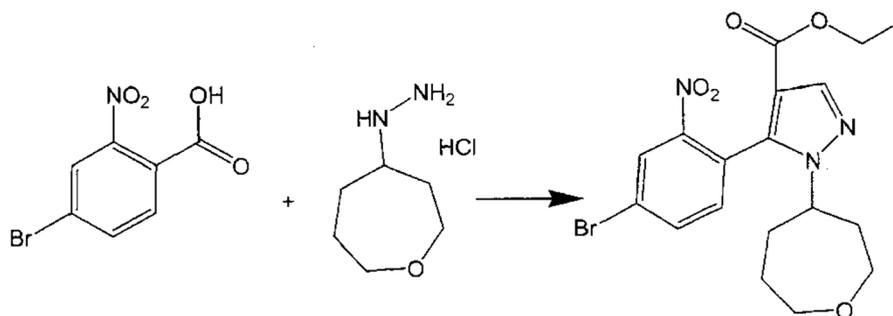
(2) Síntesis de 5-[2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

30 Una mezcla de 5-(4-bromo-2-nitrofenil)-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (650 mg), bis(pinacolato)diboro (483 mg), complejo de  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$  (64,7 mg) y acetato de potasio (467 mg) se secó a presión reducida usando una bomba de vacío durante una hora. Se añadió DMF (6,5 ml) al residuo seco, y la mezcla se agitó a  $80^\circ\text{C}$  durante cuatro horas. La mezcla de reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente y después se filtró a través de Celite™. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 50% hasta 100%) para dar el compuesto del título (417 mg).

35  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,07-1,11 (m, 3H), 1,38 (s, 12H), 2,14-2,31 (m, 1H), 2,41-2,53 (m, 1H), 3,85-4,11 (m, 5H), 4,12-4,24 (m, 1H), 4,49-4,57 (m, 1H), 7,29-7,40 (m, 1H), 8,02-8,03 (m, 1H), 8,13-8,16 (m, 1H), 8,58-8,60 (m, 1H).

### Ejemplo 8 de Preparación

- 40 Síntesis de ( $\pm$ )-5-(4-bromo-2-nitrofenil)-1-(oxepan-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



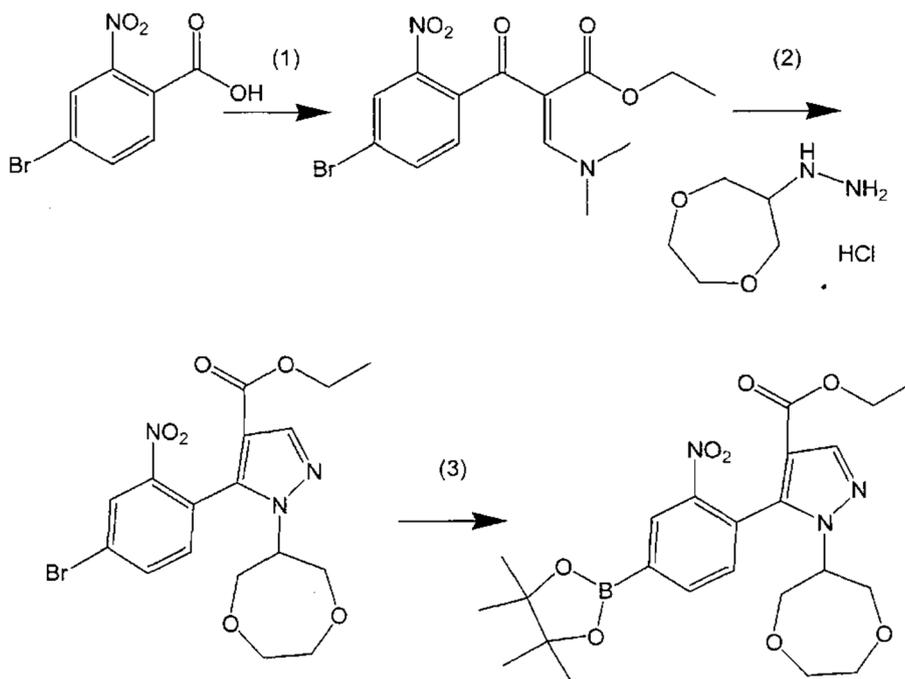
El compuesto del título (369 mg) se obtuvo mediante el mismo método como en el Ejemplo 7 de Preparación a partir de ácido 4-bromo-2-nitrobenzoico (2,5 g) y hidrocloreto de (±)-oxepan-4-ilhidrazina obtenido en el Ejemplo de Preparación 15 (1,69 g).

- 5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,13 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H), 1,48-1,65 (m, 1H), 1,76-1,91 (m, 1H), 1,95-2,21 (m, 2H), 2,27-2,51 (m, 2H), 3,54-3,73 (m, 2H), 3,78-3,88 (m, 2H), 4,02-4,13 (m, 3H), 7,20 (d,  $J=8,0$  Hz, 0,5H), 7,21 (d,  $J=8,0$  Hz, 0,5H), 7,87 (dd,  $J=8,0, 2,0$  Hz, 0,5H), 7,88 (dd,  $J=8,0, 2,0$  Hz, 0,5H), 8,00 (s, 0,5H), 8,01 (s, 0,5H), 8,35 (d,  $J=2,0$  Hz, 0,5H), 8,36 (d,  $J=2,0$  Hz, 0,5H).

ESI-MS  $m/z$  462  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

## 10 Ejemplo 9 de Preparación

Síntesis de 1-(1,4-dioxepan-6-il)-5-[2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



(1) Síntesis de (Z)-2-(4-bromo-2-nitrobenzoil)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo

- 15 Una disolución de ácido 4-bromo-2-nitrobenzoico (2,5 g) en cloruro de tionilo (2,93 ml) se agitó a  $80^\circ\text{C}$  durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió tolueno (3 ml) al residuo, y la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida. Una disolución del cloruro de ácido resultante en acetonitrilo (8 ml) se añadió gota a gota a una disolución de 3-dimetilaminoacrilato de etilo (1,46 g) y TEA (2,83 ml) en acetonitrilo (30 ml) a temperatura ambiente durante 6 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se repartió añadiendo acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/heptano, 33 hasta 66%) para dar el compuesto del título (2,55 g).
- 20

- 25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,91 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,89 (q,  $J=7,2$  Hz, 2H), 7,25 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,74 (d,  $J=8,0, 1,6$  Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,19 (d,  $J=1,6$  Hz, 1H).

ESI-MS m/z 393 [M+Na]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de 5-(4-bromo-2-nitrofenil)-1-(1,4-dioxepan-6-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

5 A una disolución de (Z)-2-(4-bromo-2-nitrobenzoi)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (642 mg) en acetonitrilo (8 ml) se añadió una disolución de hidrocloreto de (1,4-dioxepan-6-il)hidrazina (341 mg) obtenido en el Ejemplo 16 de Preparación en agua (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, y se agitó adicionalmente a 50°C durante 9,5 horas. La mezcla de reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente y se repartió añadiendo acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con la disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con salmuera, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/heptano, 20 hasta 33%) para dar el compuesto del título (408 mg).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,12 (t, J=7,2 Hz, 3H), 3,70-3,83 (m, 2H), 3,87-4,11 (m, 6H), 4,20-4,39 (m, 3H), 7,17 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, J=8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,35 (d, J=2,0 Hz, 1H).

ESI-MS m/z 464 [M+Na]<sup>+</sup>

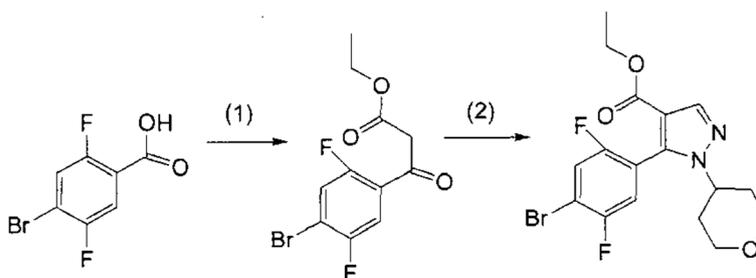
(3) Síntesis de 1-(1,4-dioxepan-6-il)-5-[2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.

15 Una mezcla de 5-(4-bromo-2-nitrofenil)-1-(1,4-dioxepan-6-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (200 mg), bis(pinacolato)diboro (138 mg), complejo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM (19 mg) y acetato de potasio (134 mg) se secó a presión reducida usando una bomba de vacío durante 50 minutos. Una disolución del residuo resultante en DMF (3 ml) se agitó a 80°C durante 2 horas y 20 minutos. Después de se añadió complejo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM (19 mg) a la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron salmuera y acetato de etilo al residuo resultante, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/heptano, 33 hasta 50%) para dar el compuesto del título (183 mg).

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,08 (t, J=6,8 Hz, 3H), 1,38 (s, 12H), 3,69-3,81 (m, 2H), 3,85-4,10 (m, 6H), 4,22-4,38 (m, 3H), 7,28 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,13 (dd, J=7,6,1,2 Hz, 1H), 8,57 (d, J=1,2 Hz, 1H).

**Ejemplo 10 de Preparación**

30 Síntesis de 5-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



(1) Síntesis de 3-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo

35 Se suspendió ácido 4-bromo-2,5-difluorobenzoico (395 mg) en DCM (3,6 ml). Se añadió CDI (378 mg) a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de tres horas. Esta disolución se denominó "disolución 1". En otro matraz, se suspendió etilmalonato de potasio (567 mg) en acetonitrilo (11 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron secuencialmente TEA (0,58 ml) y cloruro de magnesio (397 mg), y la mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente durante alrededor de tres horas. La "disolución 1" preparada anteriormente se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. Después terminar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 20 horas. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la mezcla de reacción, que se enfrió hasta 0°C. Se añadió ácido clorhídrico 5 N (25 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 0% hasta 7%) para dar el compuesto del título (420 mg).

45 ESI-MS m/z 329,331 [M + Na]<sup>+</sup>

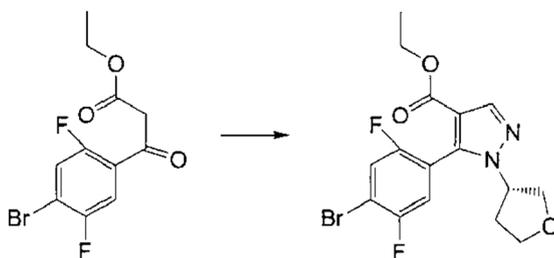
## (2) Síntesis de 5-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se disolvió 3-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo (420 mg) en DMF-DMA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1,5 horas, y se agitó adicionalmente a 45°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron etanol (6 ml) e hidrocloreuro de (tetrahydro-2H-piran-4-il)hidrazina (250 mg) al residuo resultante, y la mezcla se agitó a 90°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se repartió añadiendo acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 14% hasta 35% hasta 52%) para dar el compuesto del título (400 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,21 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,63-1,73 (m, 1H), 1,78-1,87 (m, 1H), 2,27-2,44 (m, 2H), 3,33-3,43 (m, 2H), 3,92-4,22 (m, 5H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,44-7,50 (m, 1H), 8,05 (s, 1H).

**Ejemplo 11-1 de Preparación**

Síntesis de 5-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-1-[(S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

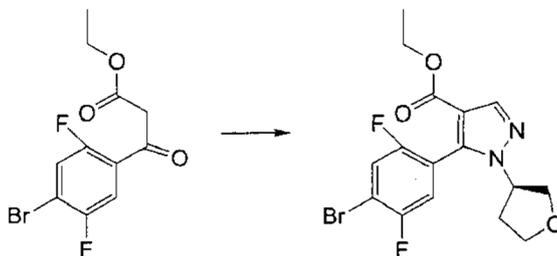


Se disolvió 3-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo obtenido en el Ejemplo 10(1) de Preparación (4 g) en DMF-DMA (18 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió etanol (80 ml) al residuo resultante (5,9 g), seguido de calentamiento hasta 60°C. Se añadió una disolución de hidrocloreuro de (S)-(tetrahydrofuran-3-il)hidrazina (2,17 g) en agua (4,5 ml) a la disolución durante dos minutos, y la mezcla se agitó a 60°C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se repartió añadiendo acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice NH (primera vez: acetato de etilo/n-heptano, 10% hasta 30%, segunda vez: acetato de etilo/n-heptano, 40%) para dar el compuesto del título (4,31 g).

ESI-MS m/z 423 [M + Na]<sup>+</sup>

**Ejemplo 11-2 de Preparación**

Síntesis de 5-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-1-((R)-tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

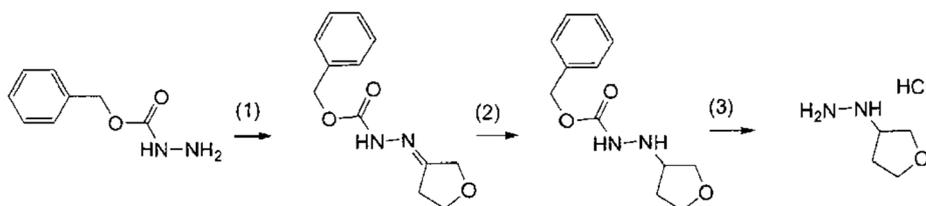


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 11-1 de Preparación a partir de hidrocloreuro de (R)-(tetrahydrofuran-3-il)hidrazina.

ESI-MS m/z 423 [M + Na]<sup>+</sup>

**Ejemplo 12 de Preparación**

Síntesis de hidrocloreuro de (±)-(tetrahydrofuran-3-il)hidrazina (Método A)



## (1) Síntesis de 2-[dihidrofuran-3(2H)-iliden]hidrazincarboxilato de bencilo

Se disolvió 3-oxotetrahidrofurano (5,70 g) en metanol (150 ml), y se añadió carbazato de bencilo (10 g) a la disolución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró. Se obtuvieron 14,8 g de un residuo como un producto purificado bruto. Éste se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

## (2) Síntesis de (±)-2-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazincarboxilato de bencilo

Se suspendió 2-[dihidrofuran-3(2H)-iliden]hidrazincarboxilato de bencilo (14,8 g) en agua (96 ml). Se añadió ácido acético (42,1 ml) a la suspensión a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La suspensión se volvió una disolución. Se añadió cianoborohidruro de sodio (4,0 g) a la disolución en porciones pequeñas. La disolución mixta se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. La mezcla de reacción se neutralizó añadiendo una disolución acuosa 5 N de hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (metanol/acetato de etilo, 5%). Se obtuvo el compuesto del título (13,9 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,73-1,80 (m, 1H), 1,92-2,06 (m, 1H), 3,66-3,82 (m, 3H), 3,82-4,03 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,31-7,40 (m, 5H).

Se encontró que el compuesto del título se puede resolver ópticamente usando HPLC quiral en la siguiente condición. Condición de redisolución óptica [CHIRALPAC (R) OD-H fabricada por Daicel Corporation, etanol al 10%/n-hexano, tiempo de retención = 12,39 min., 13,5 min.]

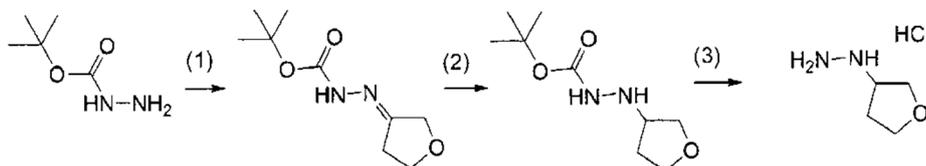
## (3) Síntesis de hidrocloreuro de (±)-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazina

Se disolvió 2-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazincarboxilato de bencilo (32,3 mg) en metanol (3 ml). Se añadió paladio al 10%-carbono (50% húmedo) (17 mg) a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (1 ml). Se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno-1,4-dioxano (3 ml) a la disolución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (4,9 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1,90-2,10 (m, 1H), 2,19-2,32 (m, 1H), 3,53-4,35 (m, 5H).

**Ejemplo 13 de Preparación**

## 30 Síntesis de hidrocloreuro de (±)-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazina (Método B)



## (1) Síntesis de 2-[dihidrofuran-3(2H)-iliden]hidrazincarboxilato de t-butilo

Se disolvió 3-oxotetrahidrofurano (10,38 g) en metanol (200 ml), y se añadió carbazato de t-butilo (17,53 g) a la disolución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título (27,3 g).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,52 (s, 9H), 2,46 (t, J=6,9 Hz, 2H), 4,10 (t, J=6,9 Hz, 2H), 4,33 (s, 2H).

## (2) Síntesis de (±)-2-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazincarboxilato de t-butilo

Se suspendió 2-[dihidrofuran-3(2H)-iliden]hidrazincarboxilato de t-butilo (17,26 g) en agua (130 ml). Se añadió ácido acético (57,2 ml) a la suspensión a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió cianoborohidruro de sodio (5,36 g) a la disolución en porciones pequeñas. La disolución mixta se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. La mezcla de reacción

se neutralizó añadiendo una disolución acuosa 5 N de hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (5% de metanol/acetato de etilo). Se obtuvo el compuesto del título (15,3 g).

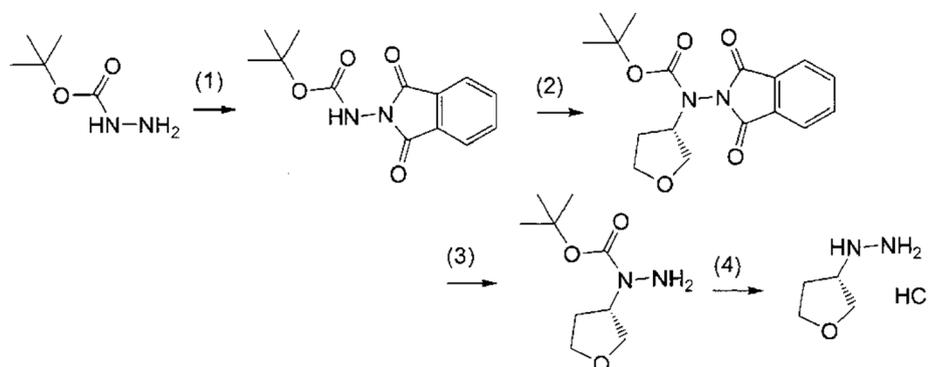
5 (3) Síntesis de hidrocloreuro de (±)-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazina

Se disolvió (±)-2-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazincarboxilato de t-butilo (5 g) en metanol (40 ml). Se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno-1,4-dioxano (40 ml) a la disolución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se trituroó con acetato de etilo, agua y metanol. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título (2,09 g).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1,92-2,02 (m, 1H), 2,19-2,30 (m, 1H), 3,70-3,84 (m, 3H).

**Ejemplo 14 de Preparación**

Síntesis de hidrocloreuro de (S)-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazina



(1) Síntesis de (1,3-dioxoisindolin-2-il)carbamato de t-butilo

15 Una suspensión de anhídrido ftálico (30,0 g) y carbazato de t-butilo (nº de CAS 870-46-2) (26,8 g) en tolueno (600 ml) se puso a reflujo azeotrópicamente usando una trampa Dean-Stark durante 3,25 horas. La materia insoluble se eliminó mediante filtración por calor. El filtrado se concentró hasta alrededor de un tercio del volumen a presión reducida y después se enfrió con hielo. El sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido resultante se disolvió en acetato de etilo (750 ml) y se purificó mediante cromatografía NH de trayectoria corta en columna en gel de sílice (100% de acetato de etilo). La fracción diana se concentró, y el residuo se trituroó entonces con acetato de etilo (20 ml). El sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (16,4 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,52 (s, 9H), 6,55 (s a, 1H), 7,79 (dd, J=5,6, 3,2 Hz, 2H), 7,91 (dd, J=5,6, 3,2 Hz, 2H).

25 (2) Síntesis de (S)-(1,3-dioxoisindolin-2-il)(tetrahidrofuran-3-il)carbamato de t-butilo

Se añadió DEAD (11,5 ml) gota a gota a una disolución de (R)-(-)-3-hidroxitetrahidrofurano (nº de CAS 86087-24-3) (4,84 g), (1,3-dioxoisindolin-2-il)carbamato de t-butilo (12 g) y trifenilfosfina (18,0 g) en THF (160 ml) con enfriamiento con hielo durante cinco minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante tres minutos y después a temperatura ambiente durante siete horas y 40 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 20%) para dar el compuesto del título (12,4 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,29 (s, 6H), 1,53 (s, 3H), 2,12-2,33 (m, 2H), 3,63-3,97 (m, 4H), 4,84-4,94 (m, 0,33H), 5,04-5,14 (m, 0,67H), 7,75-7,84 (m, 2H), 7,87-7,94 (m, 2H).

ESI-MS m/z 355 [M+Na]<sup>+</sup>

35 Análisis de pureza óptica >98% ee [IC, etanol al 10%/n-hexano, tiempo de retención = 9,7 min.]

(3) Síntesis de (S)-1-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazincarboxilato de t-butilo

Se añadió metilhidrazina (3,94 ml) gota a gota a una disolución de (S)-(1,3-dioxoisindolin-2-il)(tetrahidrofuran-3-il)carbamato de t-butilo (12,3 g) en THF (125 ml), con enfriamiento con hielo durante dos minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, a temperatura ambiente durante tres días, y después a 50°C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, y la materia insoluble se eliminó entonces de la mezcla de reacción mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante

cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 10% hasta 14%) para dar el compuesto del título (7,04 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,48 (s, 9H), 2,00-2,11 (m, 2H), 3,67-3,82 (m, 4H), 3,87 (dd,  $J=8,8, 7,2$  Hz, 1H), 3,97 (dd,  $J=15,2, 7,2$  Hz, 1H), 4,67-4,80 (m, 1H).

5 ESI-MS  $m/z$  225  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

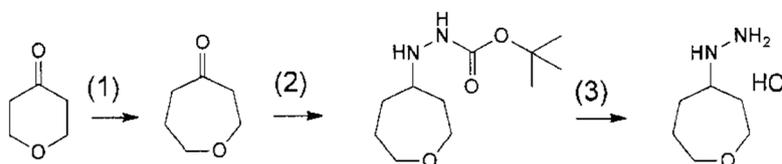
(4) Síntesis de hidrocloreto de (S)-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazina

10 Se disolvió (S)-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazincarboxilato de t-butilo (7,04 g) en una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno-1,4-dioxano (60 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos y después a  $50^\circ\text{C}$  durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con MTBE y etanol. La suspensión se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (4,85 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1,90-2,04 (m, 1H), 2,19-2,32 (m, 1H), 3,70-3,84 (m, 3H), 3,86-4,02 (m, 2H).

### Ejemplo 15 de Preparación

Síntesis de hidrocloreto de ( $\pm$ )-oxepan-4-ilhidrazina



15 (1) Síntesis de oxepan-4-ona

20 Se añadió complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (13,8 ml) a una disolución de tetrahidro-4H-piran-4-ona (n° de CAS 29943-42-8) (10,0 g) en DCM (400 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta  $-25^\circ\text{C}$ . Se añadió trimetilsilil diazometano (disolución 2 M en n-hexano, 55 ml) gota a gota a la mezcla de reacción durante 40 minutos, y la mezcla se agitó entonces a la misma temperatura durante 2,5 horas. Se añadió agua (40 ml) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio:amoníaco acuoso al 28% = 10:1 (55 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 10% hasta 14%) para dar el compuesto del título (3,80 g).

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,82-1,89 (m, 2H), 2,65-2,72 (m, 4H), 3,85-3,94 (m, 4H).

(2) Síntesis de ( $\pm$ )-2-(oxepan-4-il)hidrazincarboxilato de t-butilo

El compuesto del título (4,60 g) se obtuvo mediante el mismo método como en los Ejemplos 13-(1) y 13-(2) de Preparación a partir de oxepan-4-ona (3,80 g) y carbazato de t-butilo (3,61 g). ESI-MS  $m/z$  253  $[\text{M} + \text{Na}]^+$

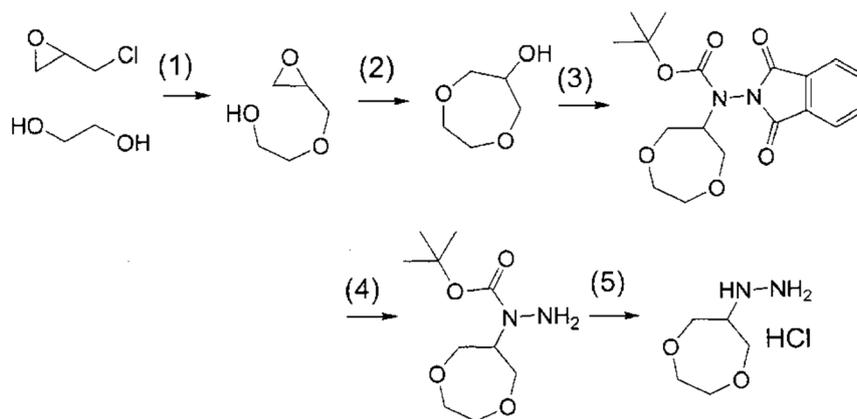
(3) Síntesis de hidrocloreto de ( $\pm$ )-oxepan-4-ilhidrazina

30 El compuesto del título (3,72 g) se obtuvo mediante el mismo método como en el Ejemplo 13-(3) de Preparación a partir de ( $\pm$ )-2-(oxepan-4-il)hidrazincarboxilato de t-butilo (4,60 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1,50-1,82 (m, 4H), 2,02-2,34 (m, 2H), 3,08-3,18 (m, 1H), 3,47-3,57 (m, 2H), 3,61-3,74 (m, 2H).

### Ejemplo 16 de Preparación

35 Síntesis de hidrocloreto de (1,4-dioxepan-6-il)hidrazina



## (1) Síntesis de 2-(oxiran-2-ilmetoxi)etanol

Se añadió epichlorohidrina (31 g) gota a gota a una mezcla de etilenglicol (20,8 g) y complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (0,255 ml) con enfriamiento con hielo durante una hora. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y 10 minutos, y después a 80°C durante una hora. La mezcla de reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una disolución de hidróxido de potasio en polvo enfriada con hielo (20,7 g) en 1,4-dioxano (110 ml) durante 45 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La materia insoluble en la mezcla de reacción se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante destilación para dar una fracción que tiene un punto de ebullición de 58 a 62°C a 0,3 mmHg. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 50% hasta 75%) para dar el compuesto del título (3,11 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,10 (t, J=6,4 Hz, 1H), 2,65 (dd, J=4,8, 2,8 Hz, 1H), 2,82 (t, J=4,8 Hz, 1H), 3,16-3,21 (m, 1H), 3,46 (dd, J=12,0, 6,0 Hz, 1H), 3,57-3,78 (m, 3H), 3,81-3,89 (m, 2H).

## (2) Síntesis de 1,4-dioxepan-6-ol

Una disolución de 2-(oxiran-2-ilmetoxi)etanol (3,11 g) en 1,4-dioxano (200 ml) se añadió gota a gota durante cuatro horas y 20 minutos a una disolución de tetrafluoroborato de litio (415 mg) e hidróxido de litio (69 mg) en 1,4-dioxano (200 ml) calentado a 55°C. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 50 minutos, y después a temperatura ambiente durante 10 minutos. La materia insoluble en la mezcla de reacción se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 40% hasta 50%). Éste se purificó entonces de nuevo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (diétil éter/n-hexano 50% hasta 100%) para dar el compuesto del título (56 mg).

Posteriormente, la fracción que contiene impurezas se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter dietílico, 100%) para dar el compuesto del título (212 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,57 (d a, J=8,8 Hz, 1H), 3,70-3,77 (m, 2H), 3,82-3,91 (m, 6H), 3,96 (s a, 1H).

## (3) Síntesis de 1,4-dioxepan-6-il(1,3-dioxoisindolin-2-il)carbamato de t-butilo

Se añadió DEAD (2,2 M en tolueno, 1,55 ml) gota a gota a una disolución de 1,4-dioxepan-6-ol (265 mg), (1,3-dioxoisindolin-2-il)carbamato de t-butilo (560 mg) obtenido en el Ejemplo 14-(1) de Preparación y trifetilfosfina (840 mg) en THF (10 ml) con enfriamiento con hielo durante 3 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 6 minutos, y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Después de añadir tolueno (2,5 ml) al residuo resultante, el sólido precipitado se eliminó mediante filtración. El filtrado se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 20%) para dar el compuesto del título (713 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,28 (s, 5,4H), 1,50 (s, 3,6H), 3,60-3,72 (m, 4H), 4,02-4,11 (m, 2H), 4,13-4,21 (m, 2H), 4,64-4,71 (m, 0,4H), 4,83-4,92 (m, 0,6H), 7,77-7,83 (m, 2H), 7,89-7,96 (m, 2H).

ESI-MS m/z 385 [M + Na]<sup>+</sup>

## (4) Síntesis de 1-(1,4-dioxepan-6-il)hidrazincarboxilato de t-butilo

Se añadió metilhidrazina (0,21 ml) gota a gota a una disolución de 1,4-dioxepan-6-il(1,3-dioxoisindolin-2-il)carbamato de t-butilo (710 mg) en THF (7 ml) durante 1 minuto. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, y se agitó adicionalmente a 50°C durante 11 horas. Después de que la mezcla de reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente, la materia insoluble se eliminó de la mezcla de reacción mediante

filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. Después de añadir tolueno al residuo, el sólido precipitado se eliminó mediante filtración. El filtrado se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 15% hasta 25%) para dar el compuesto del título (393 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,47 (s, 9H), 3,67-3,88 (m, 6H), 3,94 (d,  $J=6,8$  Hz, 4H), 4,40-4,60 (m, 1H).

5 ESI-MS  $m/z$  255  $[\text{M} + \text{Na}]^+$

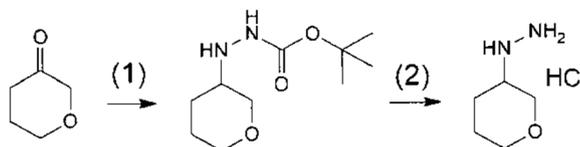
(5) Síntesis de hidrocloreto de (1,4-dioxepan-6-il)hidrazina

Una disolución 4 M de cloruro de hidrógeno-1,4-dioxano (3 ml) se añadió a una disolución de 1-(1,4-dioxepan-6-il)hidrazincarboxilato de *t*-butilo (392 mg) en dioxano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, y se agitó adicionalmente a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (341 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3,38 (quint,  $J=4,4$  Hz, 1H), 3,62-3,74 (m, 4H), 3,80 (dd,  $J=12,8, 4,4$  Hz, 2H), 3,86 (dd,  $J=12,8, 4,4$  Hz, 2H).

### Ejemplo 17 de Preparación

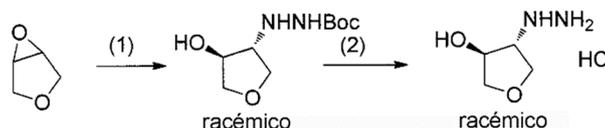
Síntesis de hidrocloreto de ( $\pm$ )-(tetrahidro-2H-piran-3-il)hidrazina



15 El compuesto del título se obtuvo llevando a cabo las reacciones (1) a (2) de acuerdo con el Ejemplo 13 de Preparación usando dihidro-piran-3-ona como materia prima.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1,53-1,64 (m, 1H), 1,72-1,87 (m, 2H), 1,98-2,09 (m, 1H), 3,06-3,15 (m, 1H), 3,59-3,72 (m, 3H), 3,81-3,90 (m, 1H).

### Ejemplo 18 de Preparación

20 Síntesis de hidrocloreto de (3SR,4RS)-4-hidraziniltetrahidrofuran-3-ol



(1) Síntesis de 2-[(3RS,4SR)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il]hidrazincarboxilato de *t*-butilo

25 Se disolvieron 3,4-epoxitetrahidrofuran (3,33 ml) y carbazato de *t*-butilo (6,14 g) en 2-propanol (15 ml), y la disolución se calentó hasta 90°C. Después de tres días, se añadió más carbazato de *t*-butilo (6,3 g). Después de calentar con agitación durante otros dos días, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió xileno al residuo, y la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida. El residuo se repartió añadiendo cloroformo y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NH (acetato de etilo/n-heptano, 50% hasta 100%) para dar el compuesto del título (5,78 g). ESI-MS  $m/z$  241  $[\text{M} + \text{Na}]^+$

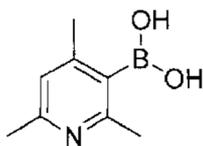
(2) Síntesis de hidrocloreto de (3SR,4RS)-4-hidraziniltetrahidrofuran-3-ol

35 Se añadió una disolución 4 M de cloruro de hidrógeno-1,4-dioxano (50 ml) a una disolución de 2-((3RS,4SR)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)hidrazincarboxilato de *t*-butilo (5,78 g) en metanol (30 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se dejó calentar entonces hasta la temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título (5 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 3,49-3,54 (m, 1H), 3,57-3,63 (m, 1H), 3,65 (dd,  $J=9,67, 2,64$  Hz, 1H), 3,70-3,76 (m, 1H), 3,96-4,08 (m, 2H), 4,28-4,32 (m, 1H).

### Ejemplo 19 de Preparación

Síntesis de ácido (2,4,6-trimetilpiridin-3-il)borónico

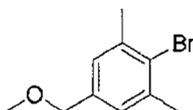


Se añadió 3-bromo-2,4,6-trimetilpiridina (n° de CAS 23079-73-4; Prasenjit Mal etc., Journal of Organic Chemistry, 68(9), p. 3446-3453) (1 g) a THF (20 ml). La disolución se enfrió hasta -78°C, y se añadió n-butil-litio (disolución 1,63 M en n-hexano, 3,37 ml), seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió borato de trimetilo (0,78 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a -78°C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se repartió entre aceite y agua, añadiendo agua y DCM. La capa acuosa se concentró a presión reducida. Se añadieron DCM y etanol al residuo resultante. La materia insoluble se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (242 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2,50 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 7,52 (s, 1H).

### Ejemplo 20 de Preparación

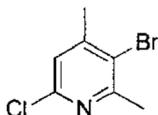
Síntesis de 2-bromo-5-(metoximetil)-1,3-dimetilbenceno



Se disolvió 2-bromomesitileno (5,00 g) en tetracloruro de carbono (50 ml). Se añadieron NBS (4,45 g) y peróxido de benzoílo (182 mg) a la disolución, y la mezcla se agitó a 80°C durante tres horas. La mezcla de reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El sólido recogido mediante filtración se lavó con n-heptano. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (n-heptano). La fracción resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (120 ml). Se añadió metóxido de sodio (disolución al 28% en metanol, 9,35 ml) a la disolución, y la mezcla se agitó a 80°C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo, seguido de extracción con DCM. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 0% hasta 5%). La fracción resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna en gel de sílice NH (n-heptano) para dar el compuesto del título (880 mg). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,41 (s, 6H), 3,38 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 7,05 (s, 2H).

### Ejemplo 21 de Preparación

Síntesis de 3-bromo-6-cloro-2,4-dimetilpiridina

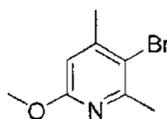


Se añadió 5-bromo-4,6-dimetilpiridin-2-amina (n° de CAS 89856-44-0; Aldrich) (4,00 g) a una disolución mixta de ácido clorhídrico concentrado (24 ml) y agua (24 ml). La disolución se enfrió hasta 0°C, y se añadió nitrito de sodio (3,57 g), seguido de agitación a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadió cloruro de cobre(I) (5,91 g) a la disolución, y la mezcla se agitó a 0°C durante cinco minutos y a temperatura ambiente durante cuatro horas y 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y se añadió una disolución acuosa 5 N de hidróxido de sodio para hacer la mezcla de reacción básica. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, seguido de filtración. La capa orgánica en el filtrado se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 5%) para dar el compuesto del título (1,79 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,39 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 7,06 (s, 1H).

### Ejemplo 22 de Preparación

Síntesis de 3-bromo-6-metoxi-2,4-dimetilpiridina

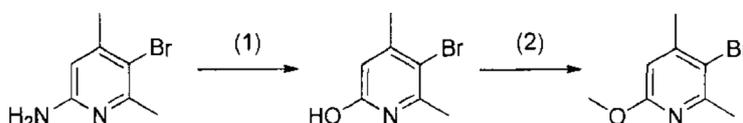


Se añadió 3-bromo-6-cloro-2,4-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo 21 de Preparación (200 mg) a DMF (1 ml). Se añadió metóxido de sodio (disolución al 28% en metanol, 0,741 ml) a la disolución, y la mezcla se agitó a 60°C durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con éter dietílico. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 0% hasta 10%) para dar el compuesto del título (172 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,34 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,46 (s, 1H).

### Ejemplo 23 de Preparación

Síntesis de 3-bromo-6-metoxi-2,4-dimetilpiridina



(1) Síntesis de 5-bromo-4,6-dimetilpiridin-2-ol

Se disolvió 2-amino-5-bromo-4,6-dimetilpiridina (15 g) en una disolución mixta de ácido sulfúrico (14,2 ml) y agua (212 ml). Se añadió una disolución de nitrito de sodio (6,18 g) en agua (31 ml) a la disolución a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el agente desecante se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió MTBE al residuo para precipitar el sólido, seguido de filtración. El residuo de la filtración se lavó con MTBE para dar el compuesto del título (13,7 g).

ESI-MS  $m/z$  204  $[\text{M} + \text{H}]^+$

(2) Síntesis de 3-bromo-6-metoxi-2,4-dimetilpiridina

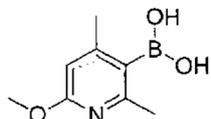
Una mezcla de 5-bromo-4,6-dimetilpiridin-2-ol (7 g), yoduro de metilo (21,6 ml) y carbonato de plata (19,1 g) se agitó en un disolvente de cloroformo (140 ml) a temperatura ambiente durante 36 horas. La mezcla de reacción se sometió a una almohadilla de gel de sílice y se eluyó con un disolvente mixto de (acetato de etilo:n-heptano = 2:8). La disolución resultante se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (6,98 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,32-2,35 (m, 3H), 2,56-2,58 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,43-6,48 (m, 1H).

ESI-MS  $m/z$  216  $[\text{M} + \text{H}]^+$

### Ejemplo 24 de Preparación

Síntesis de ácido (6-metoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)borónico

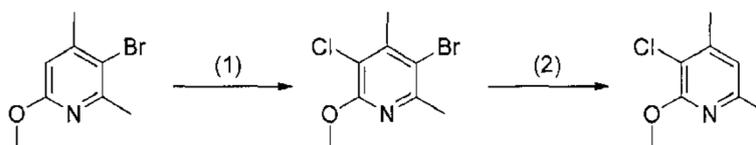


Se añadió 3-bromo-6-metoxi-2,4-dimetilpiridina (150 mg) a THF (3 ml). La disolución se enfrió hasta -78°C, y se añadió n-butil-litio (disolución 1,63 M en n-hexano, 0,468 ml), seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió borato de trimetilo (0,108 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a -78°C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El THF se separó por destilación. El residuo resultante se filtró. El sólido recogido mediante filtración se lavó con agua y n-heptano para dar el compuesto del título (41 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,31 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,77 (s a, 2H), 6,35 (s, 1H).

### Ejemplo 25 de Preparación

Síntesis de 3-cloro-2-metoxi-4,6-dimetilpiridina



## (1) Síntesis de 3-bromo-5-cloro-6-metoxi-2,4-dimetilpiridina

Se añadió 3-bromo-6-metoxi-2,4-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo 22 de Preparación (800 mg) a DMF (4 ml). Se añadió NCS (494 mg) a la disolución, y la mezcla se agitó a 80°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 5% hasta 30%). Se obtuvo el compuesto del título (930 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,51 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,98 (s, 3H).

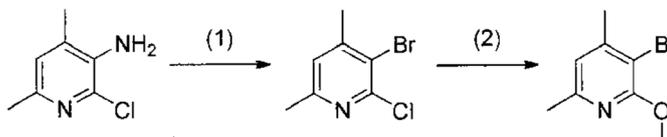
## (2) Síntesis de 3-cloro-2-metoxi-4,6-dimetilpiridina

Se añadió 3-bromo-5-cloro-6-metoxi-2,4-dimetilpiridina (930 mg) a THF (10 ml). La disolución se enfrió hasta -78°C, y se añadió n-butil-litio (disolución 2,6 M en n-hexano, 1,428 ml), seguido de agitación a la misma temperatura durante una hora. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, seguido de extracción con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El agente desecante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 5% hasta 30%) para dar el compuesto del título (300 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,31 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,62 (s, 1H).

**Ejemplo 26 de Preparación**

Síntesis de 3-bromo-2-metoxi-4,6-dimetilpiridina



## (1) Síntesis de 3-bromo-2-cloro-4,6-dimetilpiridina

Se disolvió 2-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-amina (2,85 g) en ácido bromhídrico (15 ml, disolución acuosa al 48%), y la disolución se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente gota a gota una disolución de nitrito de sodio (1,51 g) en agua (2 ml) a la disolución, y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos. Una suspensión de bromuro de cobre(I) (4,18 g) en ácido bromhídrico (5 ml, disolución acuosa al 48%) se añadió gota a gota a la disolución, y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos y después a 60°C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se sometió directamente a una almohadilla de gel de sílice NH y se eluyó con acetato de etilo. La disolución resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NH (acetato de etilo/n-heptano, 0% hasta 30%) para dar el compuesto del título (2,97 g).

ESI-MS m/z 220 [M + H]<sup>+</sup>

## (2) Síntesis de 3-bromo-2-metoxi-4,6-dimetilpiridina

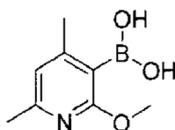
Una mezcla de 3-bromo-2-cloro-4,6-dimetilpiridina (2,97 g) y metóxido de sodio (11,0 ml, disolución al 28% en metanol) se agitó en un disolvente de DMF (30 ml) a 80°C durante 36 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con éter dietílico. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 0% hasta 10%) para dar el compuesto del título (2,33 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,33-2,34 (m, 3H), 2,36-2,38 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,61-6,64 (m, 1H).

ESI-MS m/z 216 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 27 de Preparación**

Síntesis de ácido (2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)borónico

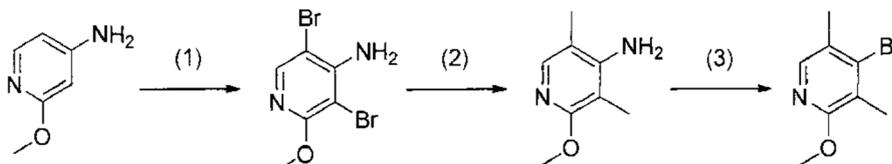


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 24 de Preparación usando 3-bromo-2-metoxi-4,6-dimetilpiridina.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,37-2,42 (s, 3H), 2,47-2,52 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 5,91 (s, 2H), 6,60-6,67 (s, 1H).

## 5 Ejemplo 28 de Preparación

Síntesis de 4-bromo-2-metoxi-3,5-dimetilpiridina



### (1) Síntesis de 3,5-dibromo-2-metoxipiridin-4-amina

10 Una mezcla de 2-metoxi-piridin-4-ilamina (15 g) y NBS (47,3 g) se agitó en un disolvente de ácido acético (150 ml) a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo una disolución acuosa 5 M de hidróxido de sodio (200 ml) a  $0^\circ\text{C}$ , seguido de extracción con éter dietílico. La capa orgánica se purificó directamente mediante una almohadilla de gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 10%) para dar el compuesto del título (32,4 g).

ESI-MS m/z 283 [M + H]<sup>+</sup>

### 15 (2) Síntesis de 2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-amina

20 Una mezcla de 3,5-dibromo-2-metoxipiridin-4-amina (16 g), trimetilboroxina (19,8 ml), complejo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM (4,15 g) y carbonato de potasio (23,5 g) se calentó a reflujo en un disolvente mixto de 1,4-dioxano (320 ml) y agua (32 ml) durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se añadieron agua y acetato de etilo al residuo, seguido de filtración a través de Celite™. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se sometió a una almohadilla de gel de sílice (gel de sílice NH) y se eluyó con acetato de etilo. Se añadió gel de sílice NH (30 g) a la disolución resultante, y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NH (acetato de etilo/n-heptano, 0% hasta 30%) para dar el compuesto del título (4,43 g).

ESI-MS m/z 153 [M + H]<sup>+</sup>

### 25 (3) Síntesis de 4-bromo-2-metoxi-3,5-dimetilpiridina

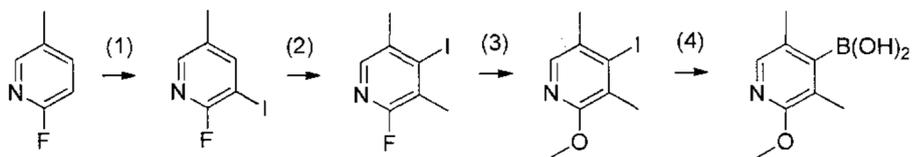
30 Una mezcla de bromuro de cobre(I) (12,1 g) y nitrito de t-butilo (7,07 ml) se agitó en un disolvente de acetonitrilo (80 ml) a  $70^\circ\text{C}$  durante 10 minutos. Se añadió gota a gota una disolución de 2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-amina (3,9 g) en acetonitrilo (40 ml) a la mezcla de reacción a la misma temperatura, y la mezcla se agitó a  $70^\circ\text{C}$  durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite™, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NH (n-heptano, 100%, después almohadilla de gel de sílice NH, n-heptano, 100%) para dar el compuesto del título (4,3 g).

35  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,28-2,29 (m, 3H), 2,29-2,31 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 7,77-7,84 (m, 1H).

ESI-MS m/z 216 [M+H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 29 de Preparación

Síntesis de ácido (2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)borónico



## (1) Síntesis de 2-fluoro-3-yodo-5-metilpiridina

Se añadió diisopropilamina (92 ml) a THF (1,2 l), y la mezcla se enfrió hasta  $-18^{\circ}\text{C}$  en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una disolución 2,69 M de n-butil-litio en hexano (224 ml) a la disolución. Después terminar la adición gota a gota, la mezcla se calentó hasta  $-5^{\circ}\text{C}$  con agitación durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta  $-73^{\circ}\text{C}$ . Se añadió gota a gota una disolución de 2-fluoro-5-metilpiridina (61 g) en THF (240 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a  $-75^{\circ}\text{C}$  durante 3,5 horas. Se añadió gota a gota una disolución de yodo (139 g) en THF (24 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a  $-75^{\circ}\text{C}$  durante una hora y 55 minutos. Después de terminar la reacción, se añadió agua (220 ml) a la mezcla de reacción a la misma temperatura. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante cinco minutos. La mezcla de reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente, y después se añadió agua (1,2 l). Se añadieron a la mezcla una disolución de tiosulfato de sodio pentahidratado (136 g) en agua (300 ml) y agua (300 ml), seguido de agitación durante 10 minutos. La mezcla se extrajo con MTBE (1,2 l). La capa orgánica se lavó con salmuera (500 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con MTBE (1 l). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió n-heptano al residuo, seguido de enfriamiento. El sólido precipitado se recogió mediante filtración. El residuo se lavó con n-heptano. El filtrado se enfrió, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. Esta operación se repitió cinco veces para dar el compuesto del título (109,69 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,29-2,31 (m, 3H), 7,93-8,14 (m, 2H).

ESI-MS m/z 238  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## (2) Síntesis de 2-fluoro-4-yodo-3,5-dimetilpiridina

Se añadió diisopropilamina (88 ml) a THF (1,2 l), y la mezcla se enfrió hasta  $-18^{\circ}\text{C}$  en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una disolución 2,69 M de n-butil-litio en hexano (215 ml) a la disolución. Después terminar la adición gota a gota, la mezcla se calentó hasta  $-5^{\circ}\text{C}$  con agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta  $-72^{\circ}\text{C}$ . Se añadió gota a gota una disolución de 2-fluoro-3-yodo-5-metilpiridina (109,69 g) en THF (240 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a  $-74^{\circ}\text{C}$  durante 1,5 horas. Se añadió gota a gota una disolución de yoduro de metilo (36 ml) en THF (160 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta  $-74^{\circ}\text{C}$  durante dos horas. Después de terminar la reacción, se añadió agua (200 ml) a la mezcla de reacción a la misma temperatura. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante dos minutos. La mezcla de reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente, y después se añadió agua (1,2 l). La disolución mixta se agitó durante tres minutos. Se añadió más agua (300 ml). La mezcla se extrajo con MTBE (1,2 l). La capa orgánica se lavó con salmuera (500 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con MTBE (1 l). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió n-heptano (100 ml) al residuo, seguido de enfriamiento. El sólido precipitado se recogió mediante filtración. El residuo se lavó con n-heptano. El filtrado se enfrió, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. Esta operación se repitió dos veces para dar el compuesto del título (86,9 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,39-2,40 (m, 6H), 7,80-7,82 (m, 1H).

ESI-MS m/z 252  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## (3) Síntesis de 4-yodo-2-metoxi-3,5-dimetilpiridina

Una disolución al 28% de metóxido de sodio en metanol (185 ml) se añadió a 2-fluoro-4-yodo-3,5-dimetilpiridina (97,4 g) en THF (954 ml) a  $20^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se agitó a  $55^{\circ}\text{C}$  hasta  $65^{\circ}\text{C}$  durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se repartió añadiendo MTBE (1 l) y agua (1 l). La capa orgánica se lavó con salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con MTBE (500 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió n-heptano (50 ml) al residuo, y la mezcla se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante una hora. El sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con n-heptano enfriado (10 ml). Se obtuvo el compuesto del título (42,6 g). El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió n-heptano (5 ml) al residuo, y la mezcla se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. El sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con n-heptano enfriado (2 ml). Se obtuvo el compuesto del título (20,2 g). El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió n-heptano (5 ml) al residuo, y la mezcla se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. El sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con n-heptano enfriado (2 ml). Se obtuvo el compuesto del título (10,7 g). Se obtuvo el compuesto del título combinado (73,5 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,33-2,34 (m, 3H), 2,36-2,38 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,76 (s, 1H).

ESI-MS  $m/z$  264  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(4) Síntesis de ácido (2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)borónico

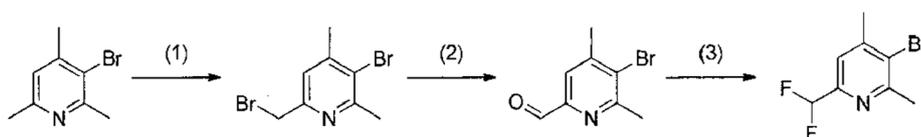
5 Se enfrió 4-yodo-2-metoxi-3,5-dimetilpiridina (2,0 g) en THF (40 ml) hasta  $-78^\circ\text{C}$ . Se añadió gota a gota una disolución 2,69 M de n-butil-litio en hexano (6,5 ml) a la disolución durante 10 minutos. La mezcla se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 20 minutos. Se añadió borato de triisopropilo (5,26 ml) gota a gota a la mezcla durante cinco minutos. La mezcla se agitó con calentamiento hasta  $20^\circ\text{C}$  durante 1,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa acuosa se neutralizó con ácido cítrico. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró entonces a presión reducida. El residuo se trituró añadiendo MTBE. El sólido precipitado se recogió mediante filtración. Este sólido se denominó primera cosecha. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trituró añadiendo MTBE. El compuesto del título precipitado (551 mg) se recogió mediante filtración. La primera cosecha se suspendió en acetato de etilo. La trituración se realizó añadiendo una pequeña cantidad de MTBE. El compuesto del título precipitado (553,3 mg) se recogió mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trituró añadiendo MTBE. El compuesto del título precipitado (121,1 mg) se recogió mediante filtración. Se obtuvo el compuesto del título combinado (1,23 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,19-2,20 (m, 3H), 2,23-2,24 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,94 (s a, 2H), 7,74 (s, 1H).

ESI-MS  $m/z$  182  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Ejemplo 30 de Preparación**

20 Síntesis de 3-bromo-6-(difluorometil)-2,4-dimetilpiridina



(1) Síntesis de 3-bromo-6-(bromometil)-2,4-dimetilpiridina

25 Una mezcla de 3-bromo-2,4,6-trimetilpiridina (15,6 g), NBS (13,9 g) y peróxido de benzoilo (567 mg) se calentó a reflujo en un disolvente de tetracloruro de carbono (300 ml) durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se filtró, y el residuo de la filtración se lavó con tetracloruro de carbono. El filtrado resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 0% hasta 10%) para dar el compuesto del título (8,00 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,39-2,42 (m, 3H), 2,66-2,69 (m, 3H), 4,44 (s, 2H), 7,15 (s, 1H).

(2) Síntesis de 5-bromo-4,6-dimetilpicolinaldehído

30 Se añadió metóxido de sodio (1,16 g) a una disolución de 2-nitropropano (1,96 ml) en metanol (40 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Se añadió 3-bromo-6-(bromometil)-2,4-dimetilpiridina (2,00 g) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a  $50^\circ\text{C}$  durante cinco horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 0% hasta 50%) para dar el compuesto del título (565 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,42-2,55 (m, 3H), 2,72-2,85 (m, 3H), 7,60-7,70 (m, 1H), 10,00 (s, 1H).

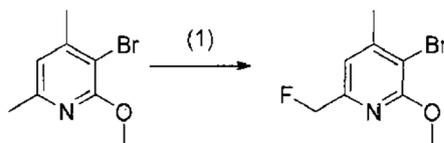
(3) Síntesis de 3-bromo-6-(difluorometil)-2,4-dimetilpiridina

40 Se añadió BAST (1,07 ml) a una disolución de 5-bromo-4,6-dimetilpicolinaldehído (565 mg) en DCM (10 ml) a  $0^\circ\text{C}$ , y la mezcla se agitó mientras se calentaba gradualmente hasta la temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, seguido de extracción con DCM. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 0% hasta 50%) para dar el compuesto del título (415 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,47 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 6,39-6,70 (m, 1H), 7,33 (s, 1H).

**Ejemplo 31 de Preparación**

45 Síntesis de 3-bromo-(6-fluorometil)-2-metoxi-4-metilpiridina

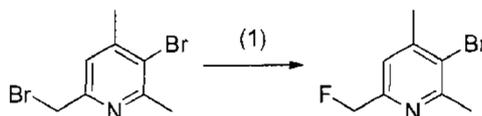


## (1) Síntesis de 3-bromo-6-(fluorometil)-2-metoxi-4-metilpiridina

Una mezcla de 3-bromo-2-metoxi-4,6-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo 26(2) de Preparación (300 mg), NBS (247 mg) y peróxido de benzoilo (10,1 mg) se calentó a reflujo en un disolvente de tetracloruro de carbono (6 ml) durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se filtró. El filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en TBAF (5,55 ml, disolución 1 M en THF), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 0% hasta 5%) y subsiguientemente mediante cromatografía en columna en gel de sílice NH (acetato de etilo/n-heptano, 0% hasta 5%) para dar el compuesto del título (136 mg).

ESI-MS m/z 234 [M + H]<sup>+</sup>**Ejemplo 32 de Preparación**

Síntesis de 3-bromo-6-(fluorometil)-2,4-dimetilpiridina



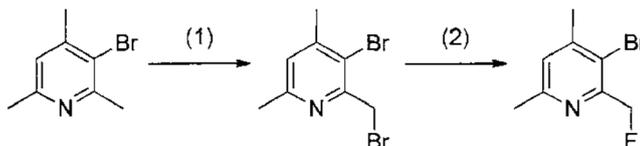
## (1) Síntesis de 3-bromo-6-(fluorometil)-2,4-dimetilpiridina

Una mezcla de 3-bromo-6-(bromometil)-2,4-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo 30(1) de Preparación (2,00 g) y TBAF (35,8 ml, disolución 1 M en THF) se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 0% hasta 50%) para dar el compuesto del título (572 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,44 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 5,28-5,47 (m, 2H), 7,14-7,19 (m, 1H).

**Ejemplo 33 de Preparación**

Síntesis de 3-bromo-2-(fluorometil)-4,6-dimetilpiridina



## (1) Síntesis de 3-bromo-2-(bromometil)-4,6-dimetilpiridina

Una mezcla de 3-bromo-2,4,6-trimetilpiridina (15,6 g), NBS (13,9 g) y peróxido de benzoilo (567 mg) se calentó a reflujo en un disolvente de tetracloruro de carbono (300 ml) durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se filtró, y el residuo de la filtración se lavó con tetracloruro de carbono. El filtrado resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 0% hasta 10%) para dar el compuesto del título (3,51 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,37-2,41 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 4,72 (s, 2H), 6,97 (s, 1H).

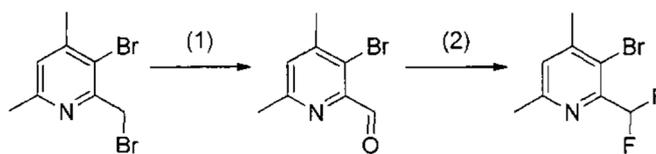
## (2) Síntesis de 3-bromo-2-(fluorometil)-4,6-dimetilpiridina

Una mezcla de 3-bromo-2-(bromometil)-4,6-dimetilpiridina (1,00 g) y TBAF (17,9 ml, disolución 1 M en THF) se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 0% hasta 30%) para dar el compuesto del título (651 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,40 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 5,49-5,67 (m, 2H), 7,05 (s, 1H).

**Ejemplo 34 de Preparación**

Síntesis de 3-bromo-2-(difluorometil)-4,6-dimetilpiridina



## (1) Síntesis de 3-bromo-4,6-dimetilpicinaldehído

Se añadió metóxido de sodio (581 mg) a una disolución de 2-nitropropano (0,982 ml) en metanol (20 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Se añadió 3-bromo-2-(bromometil)-4,6-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo 33(1) de Preparación (1,00 g) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a 50°C durante cinco horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 0% hasta 50%) para dar el compuesto del título (467 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,45-2,48 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 7,23-7,25 (m, 1H), 10,32 (s, 1H).

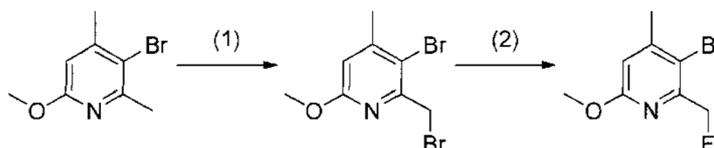
## (2) Síntesis de 3-bromo-2-(difluorometil)-4,6-dimetilpiridina

Se añadió BAST (0,884 ml) a una disolución de 3-bromo-4,6-dimetilpicinaldehído (467 mg) en DCM (10 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó mientras se calentaba gradualmente hasta la temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, seguido de extracción con DCM. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 0% hasta 50%) para dar el compuesto del título (362 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,43 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 6,81-7,10 (m, 1H), 7,16 (s, 1H).

**Ejemplo 35 de Preparación**

Síntesis de 3-bromo-2-(fluorometil)-6-metoxi-4-metilpiridina



## (1) Síntesis de 3-bromo-2-(bromometil)-6-metoxi-4-metilpiridina

Una mezcla de 3-bromo-6-metoxi-2,4-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo 22 de Preparación (200 mg), NBS (165 mg) y peróxido de benzoilo (6,73 mg) se calentó a reflujo en un disolvente de tetracloruro de carbono (4 ml) durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se filtró. El filtrado resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 0% hasta 5%) para dar el compuesto del título (126 mg).

ESI-MS m/z 296 [M + H]<sup>+</sup>

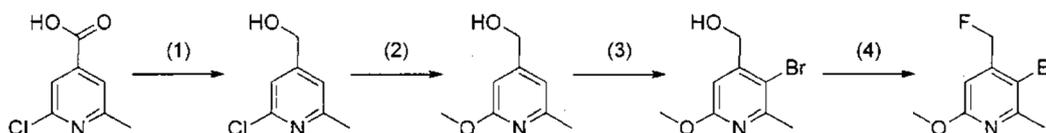
## (2) Síntesis de 3-bromo-2-(fluorometil)-6-metoxi-4-metilpiridina

Una mezcla de 3-bromo-2-(bromometil)-6-metoxi-4-metilpiridina (126 mg) y TBAF (1,71 ml, disolución 1 M en THF) se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 0% hasta 10%) para dar el compuesto del título (37 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,35-2,42 (m, 3H), 3,89-3,97 (m, 3H), 5,42-5,59 (m, 2H), 6,65 (s, 1H). ESI-MS m/z 234 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 36 de Preparación**

Síntesis de 3-bromo-4-(fluorometil)-6-metoxi-2-metilpiridina



## (1) Síntesis de (2-cloro-6-metilpiridin-4-il)metanol

5 Se añadió complejo de borano-THF (16,5 ml, disolución 1,06 M en THF) a una disolución de ácido 2-cloro-6-metilpiridin-4-carboxílico (2 g) en THF (10 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas. Se añadió ácido clorhídrico 5 M a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó añadiendo una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 10% hasta 50%) para dar el compuesto del título (1,75 g).

ESI-MS m/z 158 [M + H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de (2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)metanol

10 Se añadió metóxido de sodio (11,3 ml, disolución al 28% en metanol) a una disolución de (2-cloro-6-metilpiridin-4-il)metanol (1,75 g) en DMF (18 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 12 horas. Subsiguientemente, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante siete horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 10% hasta 70%) para dar el compuesto del título (1,1 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,76 (t, J=6,1 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,64 (d, J=6,1 Hz, 2H), 6,50-6,56 (m, 1H), 6,68-6,73 (m, 1H).

(3) Síntesis de (3-bromo-6-metoxi-2-metilpiridin-4-il)metanol

20 Una mezcla de (2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)metanol (1,1 g) y NBS (1,34 g) se agitó en un disolvente de ácido acético (22 ml) a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió una disolución acuosa 5 M de hidróxido de sodio a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 10% hasta 50%) para dar el compuesto del título (1,32 g).

ESI-MS m/z 234 [M + H]<sup>+</sup>

25 (4) Síntesis de 3-bromo-4-(fluorometil)-6-metoxi-2-metilpiridina

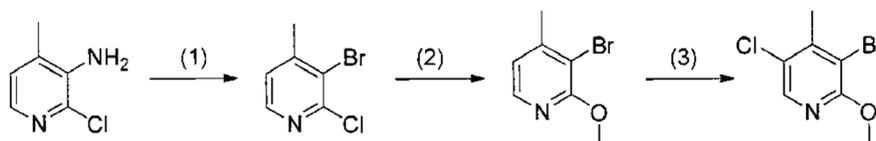
30 Se añadió BAST (0,89 ml) a una disolución de (3-bromo-6-metoxi-2-metilpiridin-4-il)metanol (800 mg) en DCM (16 ml) a -60°C, y la mezcla se agitó mientras se calentaba gradualmente hasta la temperatura ambiente durante dos horas, y se agitó a temperatura ambiente durante otra hora. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, seguido de extracción con DCM. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 0% hasta 10%, después gel de sílice NH, acetato de etilo/n-heptano, 0% hasta 5%) para dar el compuesto del título (632 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,57 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 5,29-5,47 (m, 2H), 6,70 (s, 1H).

ESI-MS m/z 234 [M + H]<sup>+</sup>

### 35 Ejemplo 37 de Preparación

Síntesis de 3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilpiridina



(1) Síntesis de 3-bromo-2-cloro-4-metilpiridina

40 Se añadió 3-amino-2-cloro-4-metilpiridina (2 g) a un disolvente mixto de una disolución acuosa al 48% de bromuro de hidrógeno (17 ml) y agua (12 ml). Se añadió nitrito de sodio (2,5 g) a la disolución a 0°C. Posteriormente se añadió bromo (2,2 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se repartió añadiendo una disolución acuosa 5 N de hidróxido de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,7 g).

45 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,51 (s, 3H), 7,01-7,24 (m, 1H), 8,06-8,35 (m, 1H).

(2) Síntesis de 3-bromo-2-metoxi-4-metilpiridina

5 Se añadió 3-bromo-2-cloro-4-metilpiridina (1 g) a DMF (5,6 ml). Se añadió metóxido de sodio (disolución al 28% en metanol, 4,6 ml) a la disolución, y la mezcla se agitó a 100°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se repartió añadiendo acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 5% hasta 30%) para dar el compuesto del título (1,1 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,40 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 6,77 (d,  $J=5,1$  Hz, 1H), 7,94 (d,  $J=5,1$  Hz, 1H).

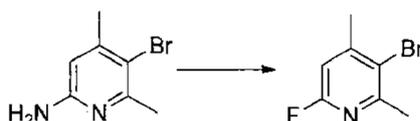
(3) Síntesis de 3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilpiridina

10 Se añadió 3-bromo-2-metoxi-4-metilpiridina (100 mg) a DMF (575  $\mu\text{l}$ ). Se añadió NCS (72,5 mg) a la disolución, y la mezcla se agitó a 80°C durante tres horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 5% hasta 30%) para dar el compuesto del título (100 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,51 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 8,02 (s, 1H).

### Ejemplo 38 de Preparación

15 Síntesis de 3-bromo-6-fluoro-2,4-dimetilpiridina

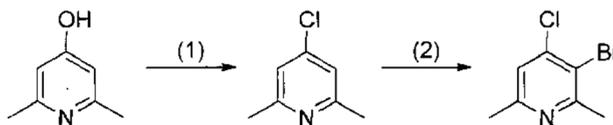


20 Se suspendió 2-amino-5-bromo-4,6-dimetilpiridina (2 g) en ácido fluorobórico (disolución acuosa al 48%, 7,5 ml). Se añadió nitrito de sodio (890 mg) disuelto en agua (3 ml) a la disolución a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se suspendió en n-heptano (100 ml). La disolución se agitó con calentamiento a reflujo durante dos horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido resultante se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (500 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,43 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 6,67 (s, 1H).

### Ejemplo 39 de Preparación

25 Síntesis de 3-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridina



(1) Síntesis de 4-cloro-2,6-dimetilpiridina

30 Se añadió 2,6-dimetil-4-hidroxipiridina (1 g) a cloruro de fosforilo (5 ml). La disolución se agitó a 100°C durante seis horas. La mezcla de reacción se repartió añadiendo agua, una disolución acuosa 5 N de hidróxido de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,15 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,51 (s, 6H), 6,99 (s, 2H).

(2) Síntesis de 3-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridina

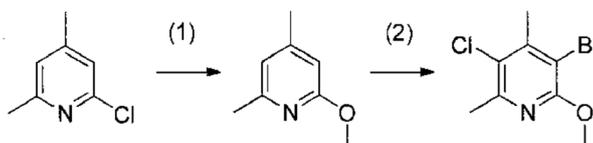
35 Se añadió 4-cloro-2,6-dimetilpiridina (1,5 g) a un disolvente mixto de ácido trifluoroacético (3 ml) y ácido sulfúrico concentrado (6 ml). Se añadió NBS (2,2 g) a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió una disolución acuosa 5 N de hidróxido de sodio a la mezcla de reacción, seguido de separación con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 5% hasta 30%) para dar el compuesto del título (500 mg).

40  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,46 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 7,11 (s, 1H).

ESI-MS  $m/z$  222  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Ejemplo 40 de Preparación**

Síntesis de 3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4,6-dimetilpiridina



(1) Síntesis de 2-metoxi-4,6-dimetilpiridina

- 5 Se añadió 2-cloro-4,6-dimetilpiridina (número de CAS: 30838-93-8) (400 mg) a DMF (3,3 ml). Se añadió metóxido de sodio (disolución al 28% en metanol, 2,6 ml) a la disolución, y la mezcla se agitó a 100°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se repartió añadiendo acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (380 mg) como una disolución al 50% en DMF.

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,24 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,35 (s, 1H), 6,56 (s, 1H).

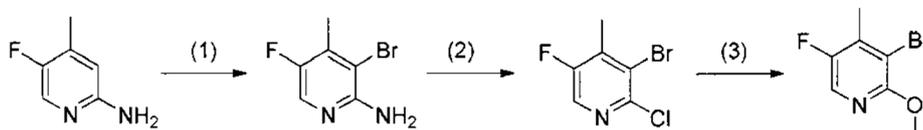
(2) Síntesis de 3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4,6-dimetilpiridina

- 15 Se añadió 2-metoxi-4,6-dimetilpiridina (380 mg) a DMF (3 ml). Se añadió NCS (407 mg) a la disolución, y la mezcla se agitó a 80°C durante una hora. Después, se añadió NBS (542 mg) a la disolución, seguido de agitación durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 5% hasta 30%) para dar el compuesto del título (600 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,50 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 3,97 (s, 3H).

ESI-MS m/z 252 [M+H]<sup>+</sup>**Ejemplo 41 de Preparación**

20 Síntesis de 3-bromo-5-fluoro-2-metoxi-4-metilpiridina



(1) Síntesis de 3-bromo-5-fluoro-4-metilpiridil-2-amina

- 25 Se añadió 5-fluoro-4-metilpiridil-2-amina (2 g) a acetonitrilo (14 ml). Se añadió NBS (3,1 g) a la disolución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 5% hasta 30%) para dar el compuesto del título (2,4 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,33 (s, 3H), 4,82 (s a, 2H), 7,84 (s, 1H).

ESI-MS m/z 207 [M+H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de 3-bromo-2-cloro-5-fluoro-4-metilpiridina

- 30 Se añadió 3-bromo-5-fluoro-4-metilpiridil-2-amina (2,4 g) a un disolvente mixto de ácido clorhídrico concentrado (11 ml) y agua (11 ml). Se añadieron nitrito de sodio (2,1 g) y cloruro de cobre(I) (3,5 g) a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadieron una disolución acuosa 5 N de hidróxido de sodio y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la materia insoluble se eliminó mediante filtración a través de un filtro de vidrio. El filtrado se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 5% hasta 30%) para dar el compuesto del título (340 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,44 (s, 3H), 8,16 (s, 1H).

ESI-MS m/z 226 [M+H]<sup>+</sup>

40 (3) Síntesis de 3-bromo-5-fluoro-2-metoxi-4-metilpiridina

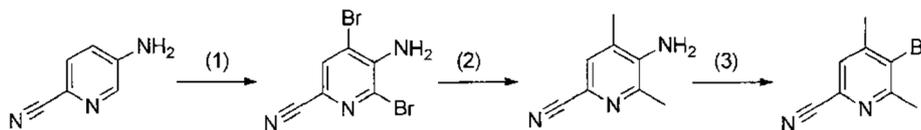
Se añadió 3-bromo-2-cloro-5-fluoro-4-metilpiridina (340 mg) a DMF (1,8 ml). Se añadió metóxido de sodio (disolución al 28% en metanol, 5,4 ml) a la disolución, y la mezcla se agitó a 80°C durante dos horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título (240 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,38 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,86 (s, 1H).

5 ESI-MS m/z 222 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 42 de Preparación

Síntesis de 5-bromo-4,6-dimetilpicolinonitrilo



(1) Síntesis de 5-amino-4,6-dibromopicolinonitrilo

10 Se añadió 5-amino-2-cianopiridina (2 g) a una disolución acuosa al 48% de bromuro de hidrógeno (14 ml). Se añadió bromo (2,2 ml) a la disolución a 0°C. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante seis horas. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título (4,5 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5,09 (s a, 2H), 7,69 (s, 1H).

ESI-MS m/z 278 [M + H]<sup>+</sup>

15 (2) Síntesis de 5-amino-4,6-dimetilpicolinonitrilo

Se disolvió 4,6-dibromo-5-amino-2-cianopiridina (1 g) en un disolvente mixto de 1,4-dioxano (10 ml) y agua (1 ml). Se añadieron trimetilboroxina (1,3 g), complejo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM (264 mg) y carbonato de potasio (1,5 mg) a la disolución, y la mezcla se hizo reaccionar usando un reactor de microondas a 140°C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente, y después se repartió añadiendo acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 0% hasta 100%) para dar el compuesto del título (390 mg).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,18 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 4,05 (s a, 2H), 7,28 (s, 1H).

25 (3) Síntesis de 5-bromo-4,6-dimetilpicolinonitrilo

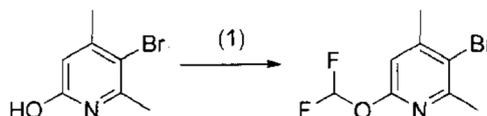
Se añadió 5-amino-4,6-dimetilpicolinonitrilo (390 mg) a bromuro de hidrógeno acuoso (2,9 ml). Se añadieron bromo (164  $\mu\text{l}$ ) y nitrito de sodio (467 mg) a la disolución a 0°C. La disolución se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante cuatro horas. Se añadió una disolución acuosa 5 N de hidróxido de sodio a la mezcla de reacción, seguido de separación con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó usando sulfato de magnesio. El agente desecante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 0% hasta 30%) para dar el compuesto del título (300 mg).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,47 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 7,40 (s, 1H).

ESI-MS m/z 213 [M+H]<sup>+</sup>

### 35 Ejemplo 43 de Preparación

Síntesis de 3-bromo-6-(difluorometoxi)-2,4-dimetilpiridina



(1) Síntesis de 3-bromo-6-(difluorometoxi)-2,4-dimetilpiridina

40 Una mezcla de 5-bromo-4,6-dimetilpiridin-2-ol obtenido en el Ejemplo 23(1) de Preparación (500 mg), ácido 2-(fluorosulfonyl)difluoroacético (0,307 ml) y sulfato de sodio (70,3 mg) se agitó en un disolvente de acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se concentró entonces a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo,

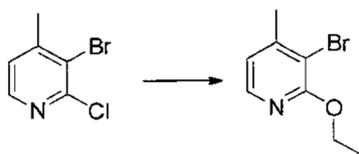
y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 0% hasta 10%) para dar el compuesto del título (68,6 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,38-2,41 (m, 3H), 2,57-2,60 (m, 3H), 6,61-6,64 (m, 1H), 7,25-7,63 (m, 1H).

ESI-MS m/z 252 [M+H]<sup>+</sup>

## 5 Ejemplo 44 de Preparación

Síntesis de 3-bromo-2-etoxi-4-metilpiridina

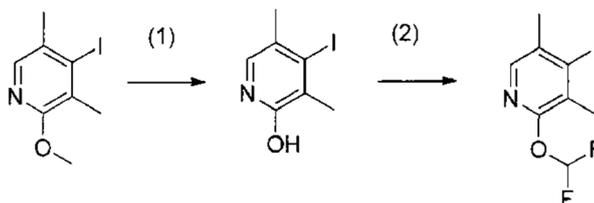


Se añadió 3-bromo-2-cloro-4-metilpiridina obtenida en el Ejemplo 37(1) de Preparación (1 g) a un disolvente mixto de etanol (2 ml) y DMF (5,6 ml). Se añadió hidruro de sodio (dispersión oleosa al 60%, 58 mg) a la disolución, y la mezcla se agitó a 100°C durante cinco horas. La mezcla de reacción se repartió añadiendo acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 5% hasta 30%) para dar el compuesto del título (disolución al 40% en n-heptano, 250 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,43 (t, J=7,0 Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 4,41 (q, J=7,0 Hz, 2H), 6,57-6,88 (m, 1H), 7,80-8,04 (m, 1H).

## Ejemplo 45 de Preparación

Síntesis de 2-(difluorometoxi)-4-yodo-3,5-dimetilpiridina



(1) Síntesis de 4-yodo-3,5-dimetilpiridin-2-ol

Se añadieron 4-yodo-2-metoxi-3,5-metilpiridina obtenida en el Ejemplo 29(3) de Preparación (3 g) y yoduro de sodio (4,27 g) a acetonitrilo (132 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió clorotrimetilsilano (3,61 ml) a la disolución mixta, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después a 70°C durante cinco horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y después se añadieron agua y cloroformo. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título (2,33 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2,10 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 7,15 (s, 1H), 11,59 (s, 1H).

ESI-MS m/z 250 [M+H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de 2-(difluorometoxi)-4-yodo-3,5-dimetilpiridina

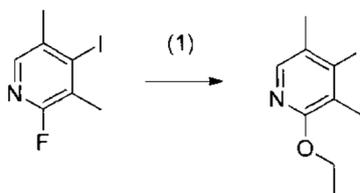
Se añadieron 4-yodo-3,5-dimetilpiridin-2-ol (350 mg), ácido 2-(fluorosulfonyl)difluoroacético (0,17 ml), y sulfato de sodio (39,9 mg) a acetonitrilo (5,7 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (378,6 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,39 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 7,42 (t, J=72,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H).

ESI-MS m/z 300 [M+H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 46 de Preparación

Síntesis de 2-etoxi-4-yodo-3,5-dimetilpiridina



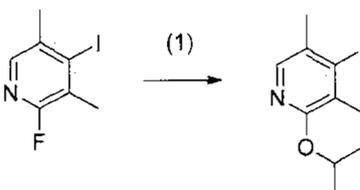
5 Una disolución al 20% de etóxido de sodio en etanol (1,23 ml) se añadió a una disolución de 2-fluoro-4-yodo-3,5-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo 29(2) de Preparación (400 mg) en THF (5 ml), y la disolución mixta se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y después se añadieron MTBE (20 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con MTBE. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (423,8 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,38 (t, J=7,0 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 4,33 (q, J=7,0 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H).

10 ESI-MS m/z 278 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 47 de Preparación

Síntesis de 4-yodo-2-isopropiloxi-3,5-dimetilpiridina



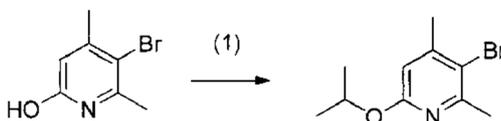
15 Se añadió hidruro de sodio (dispersión oleosa al 60%, 191 mg) a una disolución de IPA (0,77 ml) en THF (5 ml). Después de que se detuvo la espumación, se añadió una disolución de 2-fluoro-4-yodo-3,5-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo 29 de Preparación (500 mg) en THF (5 ml) a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla se agitó a 50°C durante dos horas, y la mezcla de reacción se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y después se añadieron MTBE (20 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con MTBE. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (490 mg).

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,33 (d, J=6,3 Hz, 6H), 2,31-2,32 (m, 3H), 2,34-2,35 (m, 3H), 5,21-5,27 (m, 1H), 7,73-7,75 (m, 1H).

ESI-MS m/z 292 [M+H]<sup>+</sup>

### 25 Ejemplo 48 de Preparación

Síntesis de 3-bromo-6-isopropiloxi-2,4-dimetilpiridina

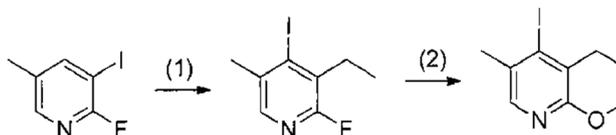


30 Se añadió KTB (222 mg) a una suspensión de 5-bromo-4,6-dimetilpiridin-2-ol obtenido en el Ejemplo 23(1) de Preparación (400 mg) en DME (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron carbonato de potasio (192 mg) y 2-yodopropano (572 mg) a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó a reflujo toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y la materia insoluble se eliminó mediante filtración y se lavó con DME. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió cloroformo al residuo. La disolución se lavó con una disolución acuosa 0,1 N de ácido clorhídrico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 10% hasta 50%) para dar el compuesto del título (133,9 mg).

35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,31 (d, J=6,25 Hz, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 5,17-5,27 (m, 1H), 6,37-6,46 (m, 1H).

ESI-MS m/z 244 [M+H]<sup>+</sup>**Ejemplo 49 de Preparación**

Síntesis de 3-etil-4-yodo-2-metoxi-5-metilpiridina



## 5 (1) Síntesis de 3-etil-2-fluoro-4-yodo-5-metilpiridina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con los Ejemplos 29(2) y 29(3) de Preparación, usando 2-fluoro-3-yodo-5-metilpiridina y yoduro de etilo como materias primas. Sin embargo, la temperatura se elevó gradualmente hasta -17°C tras añadir yoduro de etilo. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,11-1,22 (m, 3H), 2,35-2,45 (m, 3H), 2,80-2,91 (m, 2H), 7,81 (s, 1H)

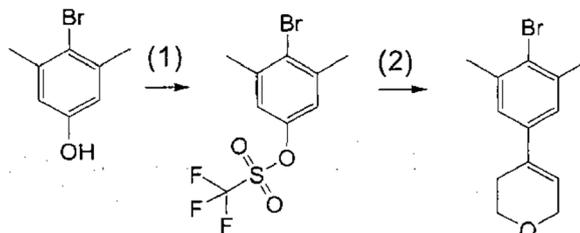
## 10 (2) Síntesis de 3-etil-4-yodo-2-metoxi-5-metilpiridina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 29(3) de Preparación, usando 3-etil-2-fluoro-4-yodo-5-metilpiridina.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,04-1,13 (m, 3H), 2,29-2,37 (m, 3H), 2,83 (q, J=7,42 Hz, 2H), 3,89-3,93 (m, 3H), 7,76 (s, 1H)

15 **Ejemplo 50 de Preparación**

Síntesis de 4-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidro-2H-pirano



## (1) Síntesis de trifluorometanosulfonato de 4-bromo-3,5-dimetilfenilo

Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (2,0 ml) a una disolución de 4-bromo-3,5-dimetilfenol (nº de CAS 7463-51-6) (2,0 g) y TEA (1,94 ml) en DCM (20 ml) con enfriamiento con hielo durante tres minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron hielo y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 N, con agua, con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 5%) para dar el compuesto del título (3,20 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,45 (s, 6H), 7,01 (s, 2H).

## (2) Síntesis de 4-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidro-2H-pirano

Se añadieron carbonato de potasio (1,99 g) y complejo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM (196 mg) a una disolución de trifluorometanosulfonato de 4-bromo-3,5-dimetilfenilo (1,6 g) y éster pinacólico del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico (nº de CAS 287944-16-5) (1,11 g) en DMF (16 ml). La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se concentró entonces a presión reducida. Se añadieron MTBE, agua y salmuera al residuo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 2%) para dar el compuesto del título (747 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,42 (s, 6H), 2,45-2,51 (m, 2H), 3,92 (t, J=5,6 Hz, 2H), 4,30 (dd, J=6,0,2,8 Hz, 2H), 6,08-6,12 (m, 1H), 7,09 (s, 2H).

ESI-MS m/z 267,269 [M+H]<sup>+</sup>**Ejemplo 51 de Preparación**

## Síntesis de 3-bromo-6-etoxi-2,4-dimetilpiridina



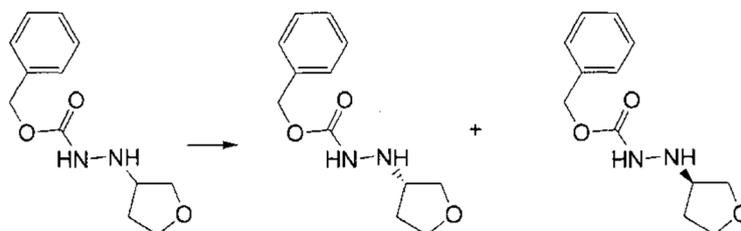
5 Una mezcla de 5-bromo-4,6-dimetilpiridin-2-ol obtenido en el Ejemplo 23(1) de Preparación (50 mg), yoduro de etilo (2,0 ml) y carbonato de plata (1,4 g) se agitó en un disolvente de cloroformo (10 ml) a temperatura ambiente durante 36 horas. La mezcla de reacción se sometió a una almohadilla de gel de sílice y se eluyó con un disolvente mixto de (acetato de etilo/n-heptano, 10%). La disolución resultante se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (550 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,36 (t,  $J=7,0$  Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,27 (q,  $J=7,0$  Hz, 2H), 6,44 (s, 1H)

10 ESI-MS  $m/z$  232  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Ejemplo 52 de Preparación**

Síntesis de (-)-2-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazincarboxilato de bencilo y (+)-2-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazincarboxilato de bencilo

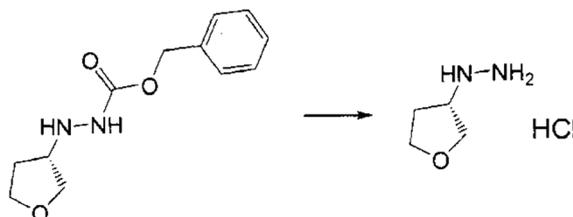


15 Una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) se añadió a una disolución de ( $\pm$ )-2-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazincarboxilato de bencilo obtenido en el Ejemplo 12-(2) de Preparación (11,5 g) en MTBE (110 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, y la capa orgánica se separó entonces. La capa orgánica resultante se lavó secuencialmente con bicarbonato de sodio saturado y con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el agente desecante se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/hexano, 25 hasta 50%), y la fracción diana se concentró. Se añadieron éter dietílico (30 ml) y hexano (15 ml) al residuo. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó a presión reducida para dar ( $\pm$ )-2-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazincarboxilato de bencilo puro (6,17 g).

25 Este producto se disolvió en etanol y se filtró a través de un filtro millipore. El filtrado resultante se resolvió ópticamente bajo dos condiciones. Condición 1: OD-H (20 mm  $\Phi$  x 250 mm l), IPA al 20%-hexano, 25 ml/min. Condición 2: AD-H (20 mm  $\Phi$  x 250 mm l), IPA al 20%-hexano, 24 ml/min. La fracción diana se concentró para dar el compuesto del título con un tiempo de retención corto y una rotación óptica (-) (2,60 g, >99% ee [OD-H, IPA al 20%/hexano, tiempo de retención = 11,2 min.]), y el compuesto del título con un tiempo de retención largo y una rotación óptica (+) (2,59 g, 97,2% ee [OD-H, IPA al 20%/hexano, tiempo de retención = 12,4 min.]).

**Ejemplo 53 de Preparación**

Síntesis de hidrocloreto de (S)-2-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazina



35 Se disolvió (-)-2-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazincarboxilato de bencilo (50 g) en metanol (500 ml), y se añadieron dicarbonato de di-*t*-butilo (92,4 g) y paladio carbono (50% húmedo) (5 g). La mezcla se agitó a 25°C y 15 psi durante 48 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en éter diisopropílico (300 ml). Después de enfriar a 0°C, se añadió ácido clorhídrico/éter diisopropílico (500 ml) a la disolución. La mezcla se agitó a 10°C durante 14 horas. El sólido precipitado se recogió mediante filtración. Se llevó a cabo nueve veces la misma operación a partir de (-)-2-

(tetrahidrofuran-3-il)hidrazincarboxilato de bencilo (70 g), y se llevó a cabo una vez la misma operación a partir de (-)-2-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazincarboxilato de bencilo (50 g). El sólido resultante se trituro con DCM/etanol (10/1) (1 l) durante dos horas. El sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido resultante se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (235 g).

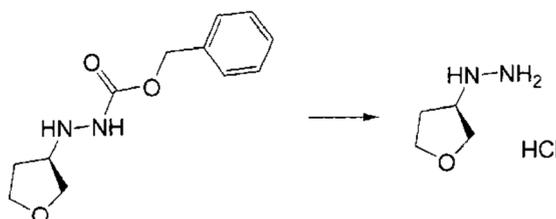
5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1,87-2,09 (m, 2H), 3,55-3,71 (m, 2H), 3,71-3,84 (m, 3H).

Tanto la rotación óptica del derivado Z del compuesto del título como la rotación óptica del derivado Z del hidrocloreto de (S)-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazina obtenido en el Ejemplo 14 de Preparación son negativas. Los tiempos de retención de ambos compuestos fueron idénticos según el análisis mediante HPLC quiral.

10 Se confirmó que la configuración absoluta del compuesto del título resultante era una forma (S) según cristalografía de rayos X. El resultado se muestra en la Figura 1 como su representación ORTEP (parámetro crítico = -0,05).

### Ejemplo 54 de Preparación

Síntesis de hidrocloreto de (R)-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazina

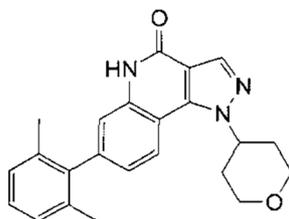


15 El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo método como en el Ejemplo 53 de Preparación a partir de (+)-2-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazincarboxilato de bencilo.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1,85-2,07 (m, 2H), 3,55-3,71 (m, 2H), 3,71-3,80 (m, 3H).

### Ejemplo 1

Síntesis de 7-(2,6-dimetilfenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



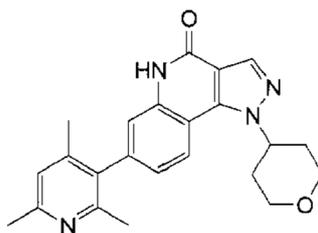
20 Se disolvió 7-cloro-5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona obtenida en el Ejemplo 2 de Preparación (100 mg) en DMF (3,3 ml). Se añadieron ácido 2,6-dimetilfenilborónico (33 mg), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (13 mg), carbonato de potasio (91 mg) y agua (0,7 ml) a la disolución, y la mezcla se hizo reaccionar usando un reactor de microondas a 150°C durante dos horas. La mezcla de reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 30% hasta 50% hasta 80%) para dar 5-(2,4-dimetoxibencil)-7-(2,6-dimetilfenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona (80 mg). La 5-(2,4-dimetoxibencil)-7-(2,6-dimetilfenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona (75 mg) se disolvió en TFA (1 ml), y la mezcla se agitó a 65°C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se neutralizó añadiendo una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La disolución acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 50% hasta 70% hasta 80%) para dar el compuesto del título (10 mg).

35  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2,06 (s, 6H), 2,18-2,22 (m, 2H), 2,42-2,60 (m, 2H), 3,69-3,78 (m, 2H), 4,19-4,26 (m, 2H), 5,00-5,10 (m, 1H), 7,09-7,26 (m, 5H), 8,03 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,83 (s, 1H).

ESI-MS m/z 374 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 2

Síntesis de 7-(2,4,6-trimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



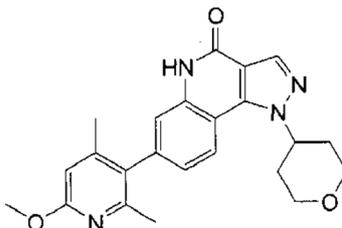
El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo método como en el Ejemplo 1 a partir de 7-cloro-5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona obtenida en el Ejemplo 2 de Preparación y ácido (2,4,6-trimetilpiridin-3-il)borónico obtenido en el Ejemplo 19 de Preparación.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,05 (s, 3H), 2,17-2,21 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,48-2,60 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 3,67-3,76 (m, 2H), 4,20-4,28 (m, 2H), 5,01-5,11 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,13 (dd,  $J=8,2$  Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,27 (d,  $J=1,6$  Hz, 1H), 8,05 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

ESI-MS  $m/z$  389  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### Ejemplo 3

- 10 Síntesis de 7-(6-metoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



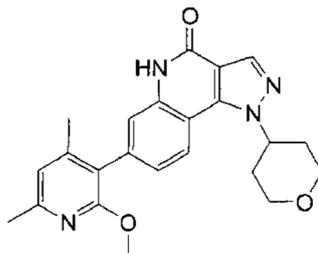
- 15 Se disolvió 7-bromo-5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona obtenida en el Ejemplo 1(4) de Preparación (41 mg) en DMF (2 ml). Se añadieron ácido (6-metoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)borónico obtenido en el Ejemplo 24 de Preparación (15 mg),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (4,8 mg), carbonato de cesio (54 mg) y agua (0,5 ml) a la disolución, y la mezcla se hizo reaccionar usando un reactor de microondas a  $150^\circ\text{C}$  durante dos horas. La mezcla de reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en TFA (1 ml), y la mezcla se agitó a  $65^\circ\text{C}$  durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se neutralizó añadiendo una disolución acuosa 5 N de hidróxido de sodio. La disolución acuosa se extrajo con DCM.
- 20 La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 50% hasta 100%) para dar el compuesto del título (3,7 mg).

- 25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,03 (s, 3H), 2,17-2,21 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,48-2,60 (m, 2H), 3,67-3,76 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,20-4,28 (m, 2H), 5,01-5,11 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,13 (dd,  $J=8,2$  Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,19 (d,  $J=1,6$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

ESI-MS  $m/z$  405  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### Ejemplo 4

- 30 Síntesis de 7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



- 30 Se disolvió 5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona (100 mg) obtenida en el Ejemplo 1(5) de Preparación en 1,4-dioxano (4 ml). Se añadieron 3-cloro-2-metoxi-4,6-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo 25 de Preparación (47,2 mg), [(t-

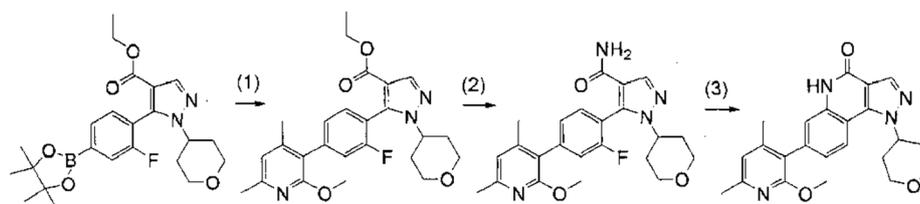
Bu<sub>2</sub>P(OH)]<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (4,6 mg), carbonato de cesio (119 mg) y agua (1 ml) a la disolución, y la mezcla se hizo reaccionar usando un reactor de microondas a 130°C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El agente desecante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 50% hasta 100%) para dar una mezcla 1:1 de 5-(2,4-dimetoxibencil)-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona y 5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona (76 mg). La mezcla (76 mg) se disolvió en TFA (1,5 ml), y la mezcla se agitó a 65°C durante tres horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron DCM y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al residuo resultante, seguido de extracción con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El agente desecante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 50% hasta 100%) para dar el compuesto del título (22 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,10 (s, 3H), 2,15-2,23 (m, 2H), 2,47-2,59 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 3,65-3,73 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,20-4,26 (m, 2H), 5,01-5,10 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,20 (dd, J=8,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 10,01 (s, 1H).

ESI-MS m/z 405 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 5

Síntesis de 7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



(1) Síntesis de 5-[2-fluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se añadieron agua (5 ml), 3-bromo-2-metoxi-4,6-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo 26 de Preparación (784 mg), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (380 mg) y carbonato de cesio (2,36 g) a una disolución de 5-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo 3 de Preparación (2,04 g) en 1,4-dioxano (20 ml), y la mezcla de reacción se hizo reaccionar a 110°C durante dos horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente y después se filtró a través de Celite™. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) al residuo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NH (acetato de etilo/n-heptano, 10% hasta 23%). El compuesto del título obtenido mediante el mismo método (578 mg) se combinó, y el producto combinado se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 50% hasta 70%) para dar el compuesto del título (2,07 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,11-1,18 (m, 3H), 1,72-1,80 (m, 1H), 1,85-1,92 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,30-2,48 (m, 5H), 3,35-3,46 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,03-4,18 (m, 5H), 6,71-6,73 (m, 1H), 7,08-7,15 (m, 2H), 7,30-7,35 (m, 1H), 8,09-8,10 (m, 1H).

ESI-MS m/z 454 [M+H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de 5-[2-fluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

Se añadió 5-[2-fluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,06 g) a etanol (30 ml). Después de agitar la suspensión a 60°C durante tres minutos, se añadió una disolución acuosa 5 N de hidróxido de sodio (3,6 ml), y la mezcla se agitó a 60°C hasta 70°C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se añadieron cloroformo (20 ml) y ácido clorhídrico 5 N (6 ml) al residuo. El sólido precipitado se recogió mediante filtración. Se añadió tolueno al sólido resultante, y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DMF (15 ml). Se añadió CDI (935 mg) a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió amoniaco acuoso al 28% (1,4 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se repartió añadiendo cloroformo (100 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo

con cloroformo (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). Los lavados se extrajeron con cloroformo (5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trituró añadiendo MTBE (5 ml). El sólido precipitado se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título (1,5 g).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,68-1,78 (m, 1H), 1,86-1,95 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,29-2,45 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 3,32-3,47 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,00-4,15 (m, 3H), 5,29 (s a, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,14-7,26 (m, 2H), 7,37-7,43 (m, 1H), 8,07 (s, 1H).

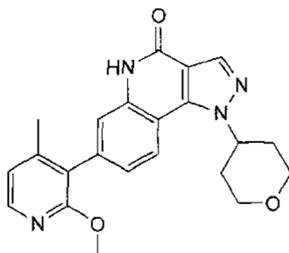
ESI-MS m/z 447 [M+Na]<sup>+</sup>

#### 10 (3) Síntesis de 7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

Se añadió KTB (655 mg) a una disolución de 5-[2-fluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo-4-carboxamida (1,52 g) en NMP (15 ml), y la mezcla se agitó a 90°C durante 30 minutos. Se añadió KTB (40 mg) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a 90°C durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió KTB (40 mg) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a 90°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua (3 ml) a la mezcla de reacción. El sólido precipitó. Después de agitar durante una hora directamente, el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El residuo se lavó con agua (1 ml). El sólido resultante se suspendió en 1-propanol/agua (9/1) (2 ml) y se disolvió calentando a reflujo. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente durante una hora. El sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido resultante se secó a presión reducida a 50°C para dar el compuesto del título (872 mg). Los datos instrumentales fueron idénticos a aquellos del compuesto del título sintetizado en el Ejemplo 4.

#### Ejemplo 6

Síntesis de 7-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

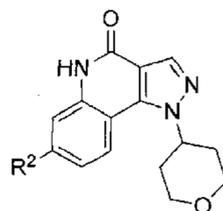


Se disolvió 5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona (100 mg) obtenida en el Ejemplo 1(5) de Preparación en 1,4-dioxano (4 ml). Se añadieron 3-bromo-2-metoxi-4-metilpiridina obtenida en el Ejemplo 37 de Preparación (2) (55,6 mg),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (10,6 mg), carbonato de cesio (179 mg) y agua (1 ml) a la disolución, y la mezcla se hizo reaccionar usando un reactor de microondas a 130°C durante tres horas. La mezcla de reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente y después se repartió añadiendo acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio. El agente desecante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 30% hasta 50% hasta 80%) para dar 5-(2,4-dimetoxibencil)-7-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona (78 mg). La 5-(2,4-dimetoxibencil)-7-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona (78 mg) se disolvió en TFA (1 ml), y la mezcla se agitó a 65°C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se neutralizó añadiendo una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La disolución acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 50% hasta 70% hasta 80% hasta 100%) para dar el compuesto del título (30 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,15 (s, 3H), 2,15-2,24 (m, 2H), 2,45-2,59 (m, 2H), 3,70 (t, J=12,0 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,20-4,27 (m, 2H), 5,02-5,11 (m, 1H), 6,89 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,21 (dd, J=8,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J=8,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,57 (s a, 1H).

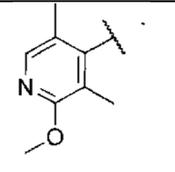
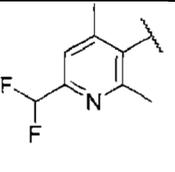
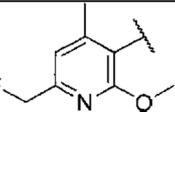
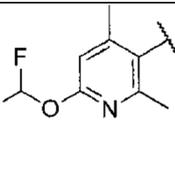
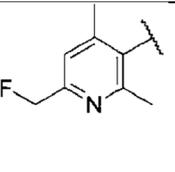
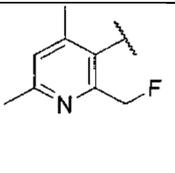
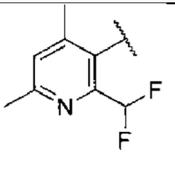
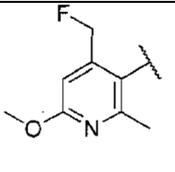
ESI-MS m/z 391 [M+H]<sup>+</sup>

45 Los compuestos de los Ejemplos 7 a 22 se sintetizaron como en el Ejemplo 6.



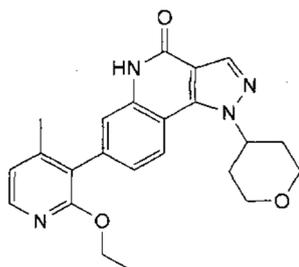
[Tabla 1]

Ejemplo	R <sup>2</sup>	RMN, Masa
7		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 2.06 (s, 6H), 2.18-2.24 (m, 2H), 2.49-2.60 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.70-3.82 (m, 2H), 4.22-4.30 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.97-5.13 (m, 1H), 7.13 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 7.19 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.01 (s, 1H). ESI-MS m/z 418 [M+H] <sup>+</sup>
8		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 2.12 (s, 3H), 2.15-2.24 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.47-2.61 (m, 2H), 3.64-3.77 (m, 2H), 4.21-4.30 (m, 2H), 5.02-5.13 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.12 (dd, J=8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 11.34 (s a, 1H). ESI-MS m/z 393 [M+H] <sup>+</sup>
9		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 2.16-2.24 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.47-2.60 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 3.65-3.77 (m, 2H), 4.21-4.28 (m, 2H), 5.01-5.12 (m, 1H), 7.18 (dd, J=8.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.36 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 10.86 (s a, 1H). ESI-MS m/z 409 [M+H] <sup>+</sup>
10		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 2.15-2.24 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.46-2.59 (m, 2H), 3.74-3.76 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.20-4.27 (m, 2H), 5.01-5.11 (m, 1H), 7.17 (dd, J=8.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.22 (s a, 1H). ESI-MS m/z 425 [M+H] <sup>+</sup>
11		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 2.15-2.23 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.48-2.59 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 3.63-3.75 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.20-4.27 (m, 2H), 5.01-5.11 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.44 (s a, 1H). ESI-MS m/z 439 [M+H] <sup>+</sup>
12		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 2.11 (s, 3H), 2.15-2.24 (m, 2H), 2.46-2.59 (m, 2H), 3.64-3.76 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.20-4.29 (m, 2H), 5.00-5.12 (m, 1H), 7.19 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.05 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.35 (s, 1H). ESI-MS m/z 409 [M+H] <sup>+</sup>
13		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 2.15 (s, 3H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.48-2.62 (m, 2H), 3.65-3.77 (m, 2H), 4.20-4.27 (m, 2H), 5.01-5.11 (m, 1H), 7.11 (dd, J=8.4 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 10.45 (s, 1H). ESI-MS m/z 400 [M+H] <sup>+</sup>
14		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 2.15-2.24 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.47-2.59 (m, 2H), 3.64-3.76 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.20-4.28 (m, 2H), 5.02-5.11 (m, 1H), 7.20 (dd, J=8.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.36 (s, 1H). ESI-MS m/z 422 [M+H] <sup>+</sup>

15		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 1.94 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.15-2.26 (m, 2H), 2.47-2.61 (m, 2H), 3.66-3.76 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.20-4.29 (m, 2H), 5.01-5.11 (m, 1H), 7.09 (dd, J=8.3 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 10.26 (s a, 1H). ESI-MS m/z 405 [M+H] <sup>+</sup>
16		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 2.16 (s, 3H), 2.17-2.26 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.47-2.61 (m, 2H), 3.66-3.76 (m, 2H), 4.20-4.29 (m, 2H), 5.01-5.11 (m, 1H), 6.50-6.80 (m, 1H), 7.13 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 10.28 (s a, 1H). ESI-MS m/z 425 [M+H] <sup>+</sup>
17		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 2.13-2.24 (m, 5H), 2.46-2.60 (m, 2H), 3.64-3.75 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.18-4.28 (m, 2H), 4.99-5.11 (m, 1H), 5.32-5.50 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.16 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.3 Hz, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.91 (s, 1H). ESI-MS m/z 423 [M+H] <sup>+</sup>
18		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 2.08 (s, 3H), 2.15-2.26 (m, 5H), 2.47-2.60 (m, 2H), 3.66-3.76 (m, 2H), 4.20-4.29 (m, 2H), 5.00-5.10 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.11 (dd, J=8.4 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.37-7.76 (m, 1H), 8.06 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.71 (s a, 1H). ESI-MS m/z 441 [M+H] <sup>+</sup>
19		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 2.13 (s, 3H), 2.17-2.26 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.47-2.62 (m, 2H), 3.65-3.77 (m, 2H), 4.20-4.30 (m, 2H), 5.01-5.13 (m, 1H), 5.43-5.58 (m, 2H), 7.14 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 10.24 (s a, 1H). ESI-MS m/z 407 [M+H] <sup>+</sup>
20		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 2.12 (s, 3H), 2.16-2.24 (m, 2H), 2.46-2.60 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 3.66-3.76 (m, 2H), 4.20-4.29 (m, 2H), 5.01-5.11 (m, 1H), 5.11-5.26 (m, 2H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.30 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.39 (s a, 1H). ESI-MS m/z 407 [M+H] <sup>+</sup>
21		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 2.12 (s, 3H), 2.16-2.24 (m, 2H), 2.47-2.60 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 3.66-3.75 (m, 2H), 4.21-4.28 (m, 2H), 5.01-5.10 (m, 1H), 6.29-6.57 (m, 1H), 7.18 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.25-7.26 (m, 1H), 8.05 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.58 (s, 1H). ESI-MS m/z 425 [M+H] <sup>+</sup>
22		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 2.15-2.24 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.47-2.60 (m, 2H), 3.66-3.76 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.19-4.30 (m, 2H), 4.98-5.14 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 7.14 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.91 (s a, 1H). ESI-MS m/z 423 [M+H] <sup>+</sup>

**Ejemplo 23**

Síntesis de 7-(2-etoxi-4-metilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

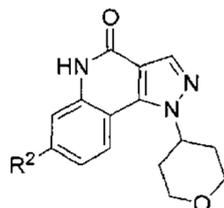


5 Se disolvió ácido [5-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]borónico obtenido en el Ejemplo 1 de Preparación (70 mg) en 1,4-dioxano (4 ml). Se añadieron 3-bromo-2-etoxi-4-metilpiridina obtenida en el Ejemplo 44 de Preparación (49 mg), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (8,7 mg), carbonato de cesio (148 mg) y agua (1 ml) a la disolución, y la mezcla se hizo reaccionar usando un reactor de microondas a 130°C durante dos horas. La mezcla de reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente y después se repartió añadiendo acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio. El agente desecante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 30% hasta 50% hasta 80%) para dar 5-(2,4-dimetoxibencil)-7-(2-etoxi-4-metilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona (55 mg). La 5-(2,4-dimetoxibencil)-7-(2-etoxi-4-metilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona (55 mg) se disolvió en TFA (1 ml), y la mezcla se agitó a 65°C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se neutralizó añadiendo una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La disolución acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 50% hasta 70% hasta 80% hasta 100%) para dar el compuesto del título (17 mg).

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,25 (t, J=7,5 Hz, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,15-2,25 (m, 2H), 2,46-2,60 (m, 2H), 3,65-3,77 (m, 2H), 4,20-4,29 (m, 2H), 4,35 (q, J=7,5 Hz, 2H), 5,03-5,12 (m, 1H), 6,86 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, J=1,6 Hz, 8,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 10,51 (s a, 1H).

ESI-MS m/z 405 [M+H]<sup>+</sup>

El compuesto del Ejemplo 24 se sintetizó como en el Ejemplo 23.



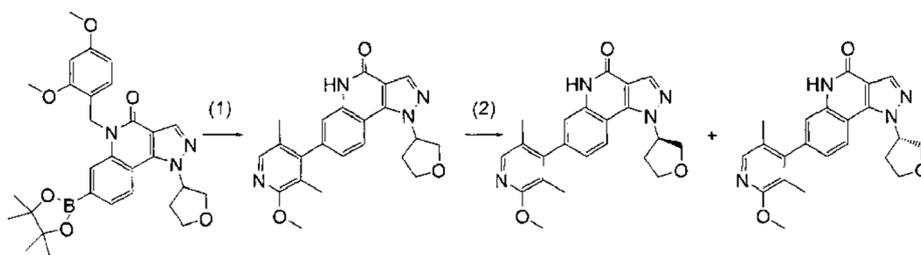
25

[Tabla 2]

Ejemplo	R <sup>2</sup>	RMN, Masa
24		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 2.10 (s, 3H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.47-2.60 (m, 2H), 3.66-3.76 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.19-4.29 (m, 2H), 5.00-5.19 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 7.16-7.23 (m, 2H), 8.04 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.45 (s a, 1H). ESI-MS m/z 423 [M+H] <sup>+</sup>

### Ejemplo 25

Síntesis de (+)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona y (-)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



(1) Síntesis de (±)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

Una mezcla de (±)-5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona obtenida en el Ejemplo 5 de Preparación (219 mg), 4-bromo-2-metoxi-3,5-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo 28 de Preparación (134 mg), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (23,8 mg) y carbonato de cesio (403 mg) se hizo reaccionar en un disolvente mixto de 1,4-dioxano (8 ml) y agua (2 ml) usando un reactor de microondas a 130°C durante 70 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se purificó directamente mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 10% hasta 90%). El producto de acoplamiento resultante se disolvió en TFA (4 ml), y la mezcla se agitó a 70°C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM, 100%, después acetato de etilo/n-heptano, 50% hasta 100%) para dar el compuesto del título (78 mg).

15 ESI-MS m/z 391 [M+H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de (+)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona y (-)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

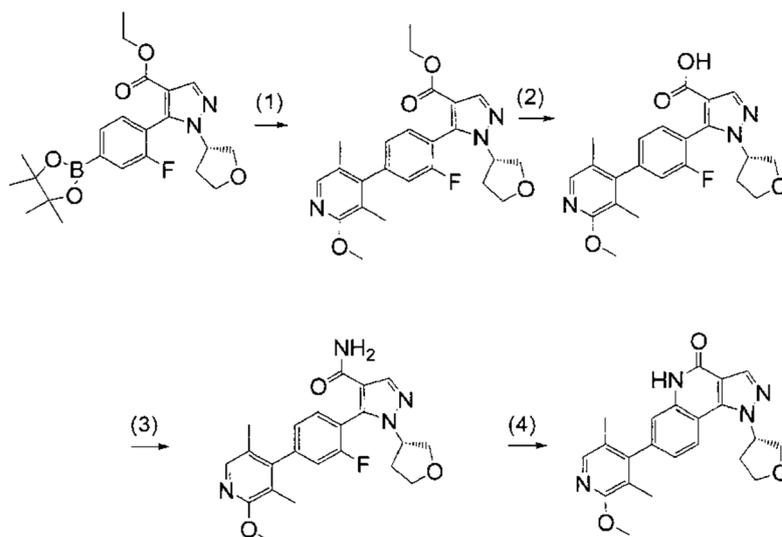
Se analizó (±)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona mediante una columna quiral [AD-H (0,46 cm Φ x 15 cm), fase móvil; 100% de etanol] para identificar la forma (+) a 7,8 min. y la forma (-) a 9,7 min. y confirmar que es posible la resolución óptica. Se disolvió (±)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona (78 mg) en un disolvente mixto de etanol (12 ml) y metanol (12 ml), y la disolución se filtró a través de un tapón de algodón. El filtrado se resolvió ópticamente mediante cromatografía en columna quiral [columna quiral: columna AD-H, disolvente de elución: 100% de etanol, caudal: 10 ml/min., tiempo de elución: 80 minutos/elución, inyección: 2 ml/inyección, tiempo de retención corto: forma (+), tiempo de retención largo: forma (-)] para dar 26,4 mg de una forma (+) y 25,2 mg de una forma (-) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,92-1,94 (m, 3H), 1,94-1,96 (m, 3H), 2,55-2,66 (m, 1H), 2,76-2,86 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,09-4,16 (m, 1H), 4,24-4,37 (m, 2H), 4,39-4,45 (m, 1H), 5,61-5,68 (m, 1H), 7,04 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=1,5 Hz, 8,3 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,13 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,86 (s, 1H).

30 ESI-MS m/z 391 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 26

Síntesis de (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-11-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



(1) Síntesis de 5-[2-fluoro-4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)fenil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se añadieron agua (170 ml), 4-yodo-2-metoxi-3,5-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo 29(3) de Preparación (35,6 g), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (6,52 g) y carbonato de cesio (110 g) a una disolución de 5-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo 6 de Preparación (51,9 g) en 1,4-dioxano (500 ml), y la mezcla de reacción se hizo reaccionar a 110°C durante seis horas. La mezcla de reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente, y después la capa orgánica se separó. La capa orgánica se concentró a presión reducida. La capa acuosa, acetato de etilo (700 ml) y agua (100 ml) se añadieron al residuo resultante, y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua y con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NH (acetato de etilo/n-heptano, 5% hasta 14%). Después el producto se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna en gel de sílice NH (acetato de etilo/n-heptano, 2% hasta 10%) para dar el compuesto del título (43,5 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,16 (t, J=7,2 Hz, 1,5H), 1,17 (t, J=7,2 Hz, 1,5H), 1,97 (s, 1,5H), 1,98 (s, 1,5H), 1,99 (s, 1,5H), 2,00 (s, 1,5H), 2,25-2,55 (m, 2H), 3,92-4,27 (m, 6H), 3,99 (s, 1,5H), 4,00 (s, 1,5H), 4,65-4,75 (m, 1H), 7,01 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,39 (t, J=7,2 Hz, 0,5H), 7,45 (t, J=7,2 Hz, 0,5H), 7,93 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).

ESI-MS m/z 440 [M+H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de ácido 5-[2-fluoro-4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)fenil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxílico

Se añadió una disolución acuosa 5 N de hidróxido de sodio (79 ml) a una disolución de 5-[2-fluoro-4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)fenil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (43,2 g) en etanol (574 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante dos horas y 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró hasta la mitad del volumen a presión reducida. Se añadió agua (300 ml) al residuo, y el etanol se separó por destilación a presión reducida. Se añadió MTBE (130 ml) al residuo resultante, y la capa acuosa se separó. La capa orgánica se extrajo con agua (30 ml). Las capas acuosas combinadas se hicieron ácidas con ácido clorhídrico 5 N (78 ml) con enfriamiento con hielo y se extrajeron con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (39,0 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,91 (s, 1,5H), 1,94 (s, 1,5H), 1,98 (s, 1,5H), 2,01 (s, 1,5H), 2,25-2,56 (m, 2H), 3,92-4,17 (m, 3H), 3,96 (s, 1,5H), 4,00 (s, 1,5H), 4,23 (dd, J=16,0, 8,0 Hz, 1H), 4,65-4,77 (m, 1H), 6,99 (d a, J=10,0 Hz, 1H), 7,03 (dr d, J=7,6 Hz, 1H), 7,38 (t, J=7,6 Hz, 0,5H), 7,44 (t, J=7,6 Hz, 0,5H), 7,90 (s, 0,5H), 7,94 (s, 0,5H), 8,14 (s, 1H).

ESI-MS m/z 434 [M+Na]<sup>+</sup>

(3) Síntesis de 5-[2-fluoro-4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)fenil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida

Se añadió de una vez CDI (21,4 g) a una disolución de ácido 5-[2-fluoro-4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)fenil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (38,7 g) en DMF (290 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 95 minutos. Se añadió amoníaco acuoso al 28% (95 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos. Se añadió de nuevo amoníaco acuoso al 28% (95 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron cloroformo (250 ml) y agua (80 ml) al residuo resultante, y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se volvió a extraer con cloroformo (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (60 ml x 3) y con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se hizo pasar a través de una almohadilla de sílice (gel de sílice NH). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (37,2 g).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,98 (s a, 6H), 2,24-2,60 (m, 2H), 3,90-4,20 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,23 (dd, J=16,0, 8,0 Hz, 1H), 4,62-4,71 (m, 1H), 5,32 (s a, 2H), 7,05 (d a, J=10,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, J=7,6,1,2 Hz, 1H), 7,42-7,56 (m, 1H), 7,94 (s a, 1H), 8,03 (s, 1H).

ESI-MS m/z 411 [M+H]<sup>+</sup>

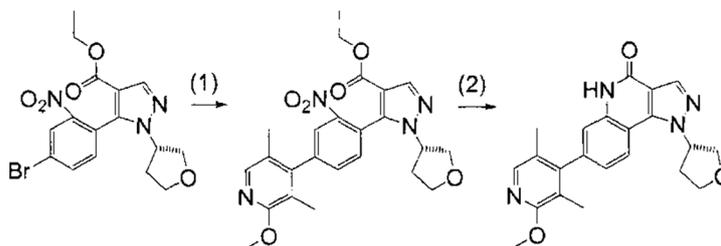
(4) Síntesis de (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

Se añadió de una vez hidróxido de sodio en polvo (9,43 g) a una disolución de 5-[2-fluoro-4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)fenil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (37,2 g) en DMSO (186 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 50 minutos, y después a 70°C durante 45 minutos. Con enfriamiento con agua, se añadió gota a gota agua (600 ml) a la mezcla de reacción, y después se añadió gota a gota ácido acético (13,5 ml). El polvo precipitado se recogió mediante filtración. Lo recogido se lavó con agua y con MTBE y después se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (34,0 g).

[0366] La RMN <sup>1</sup>H y la ESI-MS del compuesto del título fueron idénticas a aquellas del Ejemplo 25. El compuesto del título mostró una rotación óptica (-), y tuvo > 99% ee de pureza óptica [AD-H, 100% de etanol, tiempo de retención: 9,7 min.].

### Ejemplo 27

25 Síntesis de (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



(1) Síntesis de 5-[4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-2-nitrofenil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se disolvió 5-(4-bromo-2-nitrofenil)-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo 7(1) de Preparación (1,5 g) en tolueno (50 ml). Se añadieron ácido (2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)borónico (728 mg) obtenido en el Ejemplo 29 de Preparación, bis(trifenilfosfina)dichloropaldio(II) (128 mg), carbonato de sodio (1,16 g) y agua (10 ml) a la disolución, y la mezcla se hizo reaccionar a 100°C durante cuatro horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml), y la mezcla de reacción se filtró a través de Celite™. El filtrado se repartió añadiendo acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió etanol (2 ml) al residuo resultante, que se disolvió con calentamiento a reflujo. La disolución se enfrió con agua con hielo. Después de una hora, el sólido precipitado se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título (750 mg). El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió etanol (1 ml) al residuo resultante, que se disolvió con calentamiento a reflujo. La disolución se enfrió con agua con hielo. Después de una hora, el sólido precipitado se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título (450 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,07-1,14 (m, 3H), 1,98 (d, J=3,9 Hz, 3H), 2,01 (d, J=3,9 Hz, 3H), 2,21-2,40 (m, 1H), 2,47-2,58 (m, 1H), 3,92-4,00 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,02-4,18 (m, 4H), 4,23 (q, J=7,7 Hz, 1H), 4,56-4,66 (m, 1H), 7,43 (d, J=8,2 Hz, 0,67H), 7,48 (d, J=8,2 Hz, 0,33H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,96-8,02 (m, 2H), 8,08 (s, 1H).

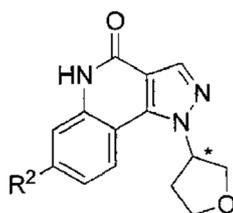
ESI-MS m/z 467 [M+H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

5 Se suspendió 5-[4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-2-nitrofenil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,1 g) en etanol (13 ml). Se añadieron polvo de hierro (280 mg) y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (3 ml) a la disolución, y la mezcla se agitó a 100°C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se filtró a través de Celite™. El filtrado se repartió añadiendo acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en ácido acético (2 ml), seguido de agitación a 50°C. Después de cuatro horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió agua (20 ml). El sólido precipitado se recogió mediante filtración. Se añadieron 1-propanol (10 ml) y agua (1,5 ml) al sólido resultante, que se disolvió con calentamiento a reflujo. La disolución se enfrió con agua con hielo. Después de una hora, el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con MTBE (5 ml) para dar el compuesto del título (780 mg).

10

Los compuestos de los Ejemplos 28 a 32 se sintetizaron como en el Ejemplo 25.



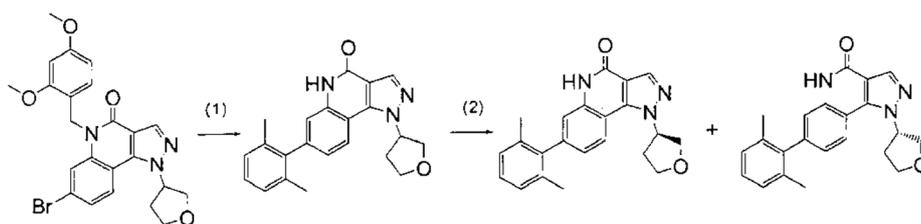
[Tabla 3]

Ejemplo	R <sup>2</sup>	RMN, Masa
Columna quiral		
Fase móvil		
Rotación óptica (+/-)		
Tiempo de retención (min)		
Ejemplo 28		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 2.10 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.54-2.65 (m, 1H), 2.75-2.84 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.08-4.16 (m, 1H), 4.22-4.28 (m, 1H), 4.28-4.36 (m, 1H), 4.38-4.44 (m, 1H), 5.59-5.69 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.18 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.60 (s a, 1H). ESI-MS m/z 391 [M+H] <sup>+</sup>
OD-H		
100% etanol		
(+):7,0		
(-):6,0		
Ejemplo 29		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 2.03 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.55-2.67 (m, 1H), 2.76-2.86 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.09-4.17 (m, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H), 4.30-4.37 (m, 1H), 4.39-4.46 (m, 1H), 5.62-5.69 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.12 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.00 (s a, 1H). ESI-MS m/z 391 [M+H] <sup>+</sup>
OD-H		
100% etanol		
(+): 8,5		
(-): 6,2		
Ejemplo 30		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 2.10 (s, 3H), 2.56-2.67 (m, 1H), 2.76-2.86

IA 100% etanol (+): 9,0 (-): 9,7		(m, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.08-4.17 (m, 1H), 4.23-4.37 (m, 2H), 4.39-4.46 (m, 1H), 5.01-5.20 (m, 2H), 5.61-5.69 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.15-7.22 (m, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 8.11 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.11-10.25 (m, 1H).  ESI-MS m/z 409 [M+H] <sup>+</sup>
Ejemplo 31 AD-H 100% etanol (+): 6,0 (-): 7,1		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 2.17 (s, 3H), 2.54-2.65 (m, 1H), 2.76-2.85 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.08-4.16 (m, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H), 4.29-4.36 (m, 1H), 4.38-4.44 (m, 1H), 5.33-5.49 (m, 2H), 5.61-5.68 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.41 (s a, 1H).  ESI-MS m/z 409 [M+H] <sup>+</sup>
Ejemplo 32 AD-H 100% etanol (+): 5,8 (-): 7,5		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 2.15 (s, 3H), 2.54-2.66 (m, 1H), 2.76-2.85 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.12 (td, J=8.4 Hz, 4.7 Hz, 1H), 4.27 (q, J=7.8 Hz, 1H), 4.33 (dd, J=7.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.42 (dd, J=8.4 Hz, 3.4 Hz, 1H), 5.61-5.69 (m, 1H), 6.89 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.4 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.08-8.14 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 10.49 (s a, 1H).  ESI-MS m/z 377 [M+H] <sup>+</sup>

**Ejemplo 33**

Síntesis de (+)-7-(2,6-dimetilfenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona y (-)-7-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



5

El compuesto del título se obtuvo llevando a cabo las reacciones (1) a (2) mediante el mismo método como en el Ejemplo 25, usando (±)-7-bromo-5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona obtenida en el Ejemplo 5(4) de Preparación y ácido 2,6-dimetilfenilborónico como materias primas. La resolución óptica de (2), en las condiciones de columna quiral: IB, fase móvil: 100% de etanol, y caudal: 1,00 ml/min., identificó la forma (-) a 4,0 min., y la forma (+) a 4,4 min. De este modo, la resolución óptica se realizó usando una columna IB para resolución óptica en las condiciones de fase móvil: 100% de etanol, caudal: 10,0 ml/min., tiempo de elución: 60 min./pasada e inyección: 1,5 ml/pasada y se obtuvieron la forma (-) de un tiempo de retención corto y la forma (+) de un tiempo de retención largo.

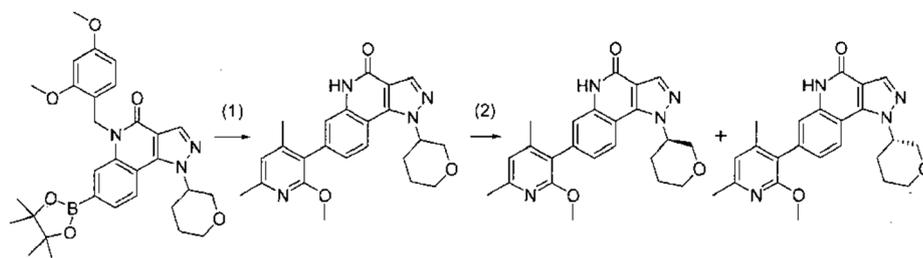
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,06 (s, 6H), 2,60-2,64 (m, 1H), 2,79-2,83 (m, 1H), 4,12-4,13 (m, 1H), 4,24-4,37 (m, 2H), 4,40-4,45 (m, 1H), 5,62-5,70 (m, 1H), 7,10-7,19 (m, 4H), 7,21-7,24 (m, 1H), 8,10-8,12 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,57 (s a, 1H).

15

ESI-MS m/z 360 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 34**

Síntesis de (+)-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona y (-)-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

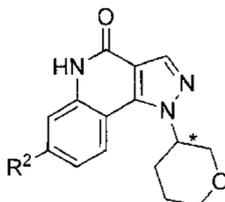


5 El compuesto del título se obtuvo llevando a cabo las reacciones (1) a (2) mediante el mismo método como en el Ejemplo 25, usando (±)-5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona obtenida en el Ejemplo 4 de Preparación y 3-bromo-2-metoxi-4,6-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo 26 de Preparación como materias primas. La resolución óptica de (2) en las condiciones de columna quiral: OD-H, fase móvil: 100% de etanol, y caudal: 1,00 ml/min. identificó la forma (+) a 4,8 min. y la forma (-) a 5,2 min. De este modo, la resolución óptica se realizó usando una columna OD-H para resolución óptica y usando un disolvente de elución de 100% de etanol, y se obtuvieron la forma (+) de un tiempo de retención corto y la forma (-) de un tiempo de retención largo.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,92-2,00 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,38-2,54 (m, 5H), 3,53-3,61 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,88-3,95 (m, 1H), 4,04-4,10 (m, 1H), 4,28-4,35 (m, 1H), 4,95-5,05 (m, 1H), 6,72-6,75 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,22 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,63 (s, 1H).

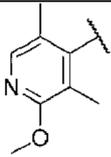
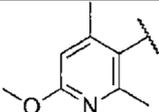
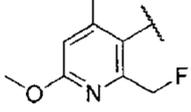
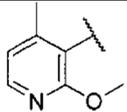
15 ESI-MS m/z 405 [M+H]<sup>+</sup>

Los compuestos de los Ejemplos 35 a 39 se sintetizaron como en el Ejemplo 34.



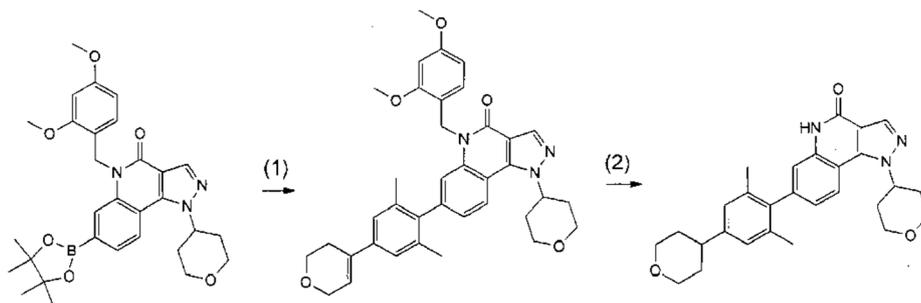
[Tabla 4]

Ejemplo	R <sup>2</sup>	RMN, Masa
Columna quiral		
Fase móvil		
Rotación óptica (+/-)		
Tiempo de retención (min)		
Ejemplo 35		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 1.93-2.02 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.37-2.55 (m, 2H), 3.53-3.62 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.88-3.96 (m, 1H), 4.04-4.11 (m, 1H), 4.27-4.35 (m, 1H), 4.95-5.05 (m, 1H), 5.33-5.48 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H), 8.11 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.35 (s, 1H). ESI-MS m/z 423 [M+H] <sup>+</sup>
AD-H		
100% etanol		
(+): 5,8		
(-): 6,4		

Ejemplo 36		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 1.91-2.04 (m, 8H), 2.39-2.56 (m, 2H), 3.54-3.62 (m, 1H), 3.89-3.97 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.04-4.14 (m, 1H), 4.28-4.36 (m, 1H), 4.96-5.06 (m, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.14 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.83 (s a, 1H).  ESI-MS m/z 405 [M+H] <sup>+</sup>
OD-H 100% etanol (+): 4,6 (-): 5,1		
Ejemplo 37		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 1.94-2.00 (m, 2H), 2.02 (d, J=0.6 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.40-2.53 (m, 2H), 3.52-3.62 (m, 1H), 3.89-3.95 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.05-4.11 (m, 1H), 4.28-4.35 (m, 1H), 4.96-5.05 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.09 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.01 (s a, 1H).  ESI-MS m/z 405 [M+H] <sup>+</sup>
AD-H 100% etanol (+): 8,0 (-): 10,7		
Ejemplo 38		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 1.92-2.03 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.39-2.54 (m, 2H), 3.53-3.62 (m, 1H), 3.89-3.97 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.05-4.13 (m, 1H), 4.26-4.37 (m, 1H), 4.95-5.20 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 7.17-7.23 (m, 2H), 8.12 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.56-9.67 (m, 1H).  ESI-MS m/z 423 [M+H] <sup>+</sup>
OD-H 100% etanol (+): 5,2 (-): 5,8		
Ejemplo 39		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 1.93-2.01 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.38-2.53 (m, 2H), 3.53-3.61 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88-3.95 (m, 1H), 4.04-4.11 (m, 1H), 4.27-4.35 (m, 1H), 4.95-5.04 (m, 1H), 6.88 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.2 Hz, 1.5 Hz, 1H), 8.08-8.14 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 9.06 (s a, 1H).  ESI-MS m/z 391 [M+H] <sup>+</sup>
AD-H 100% etanol (+): 6,0 (-): 6,6		

### Ejemplo 40

Síntesis de 7-[2,6-dimetil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



5

(1) Síntesis de 7-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2,6-dimetilfenil]-5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

Se añadieron agua (0,2 ml), 4-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidro-2H-pirano (44,1 mg) obtenido en el Ejemplo 50 de Preparación, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (12,7 mg) y carbonato de cesio (108 mg) a una disolución de 5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona obtenida en el Ejemplo 1(5) de Preparación (60 mg) en 1,4-dioxano (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100°C toda la noche. Después de devolver la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NH (acetato de etilo/n-heptano, 20 hasta 50%) para dar el compuesto del título (44 mg).

ESI-MS m/z 606 [M+H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de 7-[2,6-dimetil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

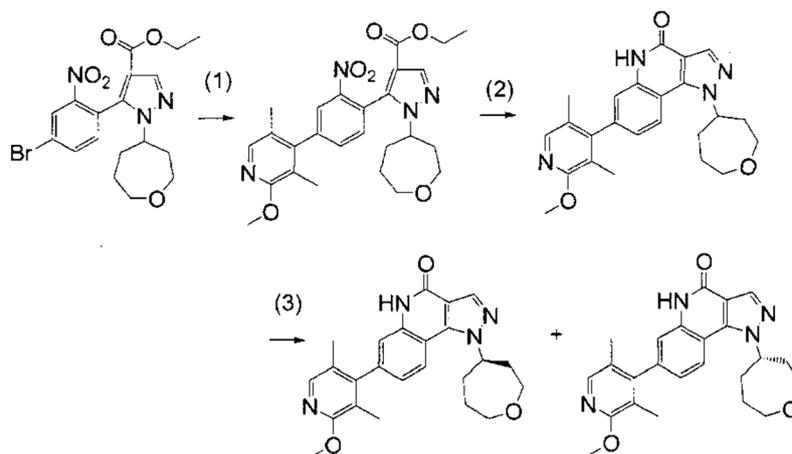
Se añadió paladio al 10%-carbono (50% húmedo, 15 mg) a una disolución de 7-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2,6-dimetilfenil]-5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona (44 mg) en etanol (2 ml)-THF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas y 35 minutos en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se eliminó de la mezcla de reacción mediante filtración, y el filtrado se concentró entonces a presión reducida. Se añadió TFA (1,5 ml) al residuo resultante. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se concentró entonces a presión reducida. Se añadieron cloroformo y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al residuo, y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se volvió a extraer con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (100% de cloroformo, después 100% de acetato de etilo). La fracción diana se recogió y se concentró. Se añadieron acetato de etilo y MTBE al residuo resultante. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (14,8 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,79-1,95 (m, 4H), 2,07 (s, 6H), 2,20 (d, J=12,8 Hz, 2H), 2,53 (ddd, J=15,6, 11,6, 4,0 Hz, 2H), 2,72-2,81 (m, 1H), 3,56 (td, J=10,8,2,8 Hz, 2H), 3,71 (t, J=10,4 Hz, 2H), 4, 12 (dd, J=10,4, 2,8 Hz, 2H), 4,24 (d, J=10,8 Hz, 2H), 5,03-5,11 (m, 1H), 7,03 (s, 2H), 7,13 (dd, J=8,0,1,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,26 (s a, 1H).

ESI-MS m/z 458 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 41

Síntesis de (+)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(oxepan-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona y (-)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(oxepan-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



(1) Síntesis de (±)-5-[4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-2-nitrofenil]-1-(oxepan-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título (80 mg) se obtuvo mediante el mismo método como en el Ejemplo 27-(1) a partir de (±)-5-(4-bromo-2-nitrofenil)-1-(oxepan-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo 8 de Preparación (85 mg) y ácido (2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)borónico obtenido en el Ejemplo 29 de Preparación (42,1 mg).

ESI-MS m/z 495 [M+H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de (±)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(oxepan-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

El compuesto del título (53 mg) se obtuvo mediante el mismo método como en el Ejemplo 45-(2) a partir de (±)-5-[4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-2-nitrofenil]-1-(oxepan-4-il)-1H-pirazolo-4-carboxilato de etilo (80 mg).

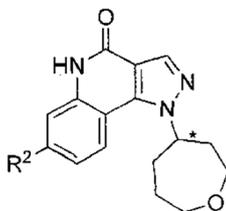
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,90-2,05 (m, 2H), 1,94, 1,95, 1,96 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 2,33-2,70 (m, 4H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,92-4,08 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 5,20-5,29 (m, 1H), 7,08 (dd, J=8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,11 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 10,30 (s a, 1H).

ESI-MS m/z 419 [M+H]<sup>+</sup>

(3) Síntesis de (+)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(oxepan-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona y (-)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(oxepan-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

Se disolvió 7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(oxepan-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona (53 mg) en etanol (5 ml), y la disolución se filtró a través de un filtro millipore. El filtrado se resolvió ópticamente mediante CIRALCEL(R) OD-H fabricado por DAICEL Corporation (20 mm de diámetro x 250 mm de longitud) en la condición de 100% de etanol y 10 ml/min. Se obtuvieron el compuesto del título con un tiempo de retención de 11 minutos y una rotación óptica (+) (15,9 mg, >98% ee [CIRALCEL (R) OD-H (0,46 cm Φ x 25 cm), 20% de etanol/hexano, tiempo de retención = 7,3 min.]) y el compuesto del título con un tiempo de retención de 12 minutos y una rotación óptica (-) (16,7 mg, >98% ee [CIRALCEL (R) OD-H (0,46 cm Φ x 25 cm), 20% de etanol/hexano, tiempo de retención = 7,9 min.]).

El compuesto del Ejemplo 42 se sintetizó como en el Ejemplo 41.



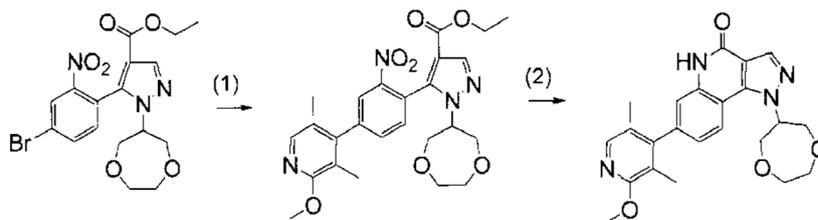
[Tabla 5]

Ejemplo	R <sup>2</sup>	RMN, Masa
Columna quiral		
Fase móvil		
Rotación óptica (+/-)		
Tiempo de retención (min)		
Ejemplo 42		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 1.90-2.05 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.31-2.68 (m, 4H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.92-4.07 (m, 3H), 5.19-5.28 (m, 1H), 6.71 (s, 2H), 7.12 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.62 (s a, 1H). ESI-MS m/z 418 [M+H] <sup>+</sup>
IA		
100%IPA		
(+): 8,3		
(-): 9,4		

20

### Ejemplo 43

Síntesis de 1-(1,4-dioxepan-6-il)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



(1) Síntesis de 1-(1,4-dioxepan-6-il)-5-[4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-2-nitrofenil]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se añadieron agua (0,2 ml), ácido (2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)borónico (39,5 mg) obtenido en el Ejemplo 29 de Preparación, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10,5 mg) y carbonato de cesio (178 mg) a una disolución de 5-(4-bromo-2-nitrofenil)-1-(1,4-dioxepan-6-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (80 mg) obtenido en el Ejemplo 9-(2) de Preparación en 1,4-dioxano (1,3 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 6,75 horas. Se añadió ácido (2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)borónico (15 mg) a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2,5 horas. Después de que la mezcla de reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gel de sílice, acetato de etilo/n-heptano, 20 hasta 33%) para dar el compuesto del título (64 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,09 (t, J=7,2 Hz, 1,5H), 1,11 (t, J=7,2 Hz, 1,5H), 1,98 (s, 1,5H), 1,99 (s, 1,5H), 2,01 (s, 1,5H), 2,02 (s, 1,5H), 3,73-3,87 (m, 2H), 3,90-4,02 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,03-4,17 (m, 4H), 4,30-4,40 (m, 2H), 4,41-4,49 (m, 1H), 7,39 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,95-8,01 (m, 2H), 8,11 (s, 1H).

ESI-MS m/z 519 [M + Na]<sup>+</sup>

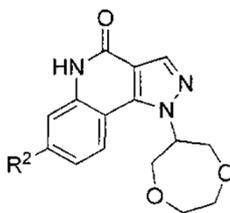
(2) Síntesis de 1-(1,4-dioxepan-6-il)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

Se añadió polvo de hierro (28,8 mg) a una disolución de 1-(1,4-dioxepan-6-il)-5-[4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-2-nitrofenil]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (64 mg) en ácido acético (2 ml)-agua (0,1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2,5 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente, y se añadió acetato de etilo (10 ml) a la mezcla de reacción. La materia insoluble se eliminó mediante filtración a través de Celite™. El filtrado se concentró a presión reducida. Se lavó secuencialmente una disolución del residuo en acetato de etilo con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El filtrado se hizo pasar a través de una almohadilla de gel de sílice NH. La disolución resultante se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo (0,3 ml) y MTBE (0,3 ml) al residuo. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título (29,1 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,93 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 3,90-4,07 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 4,38 (dd, J=12,0, 6,0 Hz, 2H), 4,40 (dd, J=12,0, 6,8 Hz, 2H), 5,50 (tt, J=6,8, 6,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,13 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 10,23 (s a, 1H).

ESI-MS m/z 421 [M+H]<sup>+</sup>

El compuesto del Ejemplo 44 se sintetizó como en el Ejemplo 43.

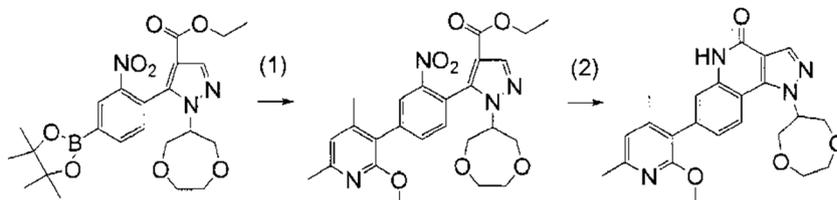


[Tabla 6]

Nº	R <sup>2</sup>	Masa, RMN
44		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 2,05 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 3,91-4,07 (m, 4H), 4,38 (dd, J=12,8,6,0 Hz, 2H), 4,44 (dd, J=12,8, 6,8 Hz, 2H), 5,51 (tt, J=6,8, 6,0 Hz, 1H), 6,71 (s, 2H), 7,12 (dd, J=8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,24 (s a, 1H), 8,08 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 10,43 (s a, 1H). ESI-MS m/z 420 [M+H] <sup>+</sup>

**Ejemplo 45**

Síntesis de 1-(1,4-dioxepan-6-il)-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



## 5 (1) Síntesis de 1-(1,4-dioxepan-6-il)-5-{4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-2-nitrofenil}-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se añadieron agua (0,3 ml), 3-bromo-2-metoxi-4,6-dimetilpiridina (32,5 mg) obtenida en el Ejemplo 26 de Preparación, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (7,2 mg) y carbonato de cesio (122 mg) a una disolución de 1-(1,4-dioxepan-6-il)-5-[2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (61 mg) en 1,4-dioxano (1,2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 4 horas. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (7,2 mg) a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 1 hora y 10 minutos. La mezcla de reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente y se repartió añadiendo acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó secuencialmente con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 15 hasta 20%) para dar el compuesto del título (15 mg).

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,06 (t, J=7,2 Hz, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,74-3,88 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,91-4,16 (m, 6H), 4,28-4,37 (m, 2H), 4,47-4,55 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,29 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, J=7,6, 1,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H).

ESI-MS m/z 519[M+Na]<sup>+</sup>

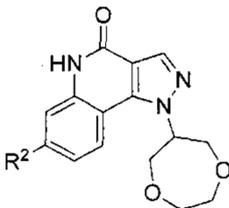
## 20 (2) Síntesis de 1-(1,4-dioxepan-6-il)-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

Se añadió polvo de hierro (17 mg) a una disolución de 1-(1,4-dioxepan-6-il)-5-{4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-2-nitrofenil}-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (15 mg) en ácido acético (1 ml)-agua (0,05 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 4,25 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente, y se añadió acetato de etilo (5 ml) a la mezcla de reacción. La materia insoluble se eliminó mediante filtración a través de Celite™. El filtrado se concentró a presión reducida. Una disolución del residuo en acetato de etilo se lavó secuencialmente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (gel de sílice, acetato de etilo/n-heptano, 66%) para dar el compuesto del título (1,5 mg).

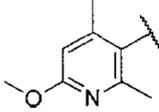
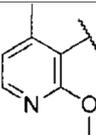
30 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,09 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,91-3,99 (m, 2H), 4,00-4,08 (m, 2H), 4,36 (dd, J=12,8,6,4 Hz, 2H), 4,42 (dd, J=12,8,6,4 Hz, 2H), 5,49 (tt, J=6,8, 6,4 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 8,08 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,17 (s, 1H).

ESI-MS m/z 421 [M+H]<sup>+</sup>

Los compuestos de los Ejemplos 46 y 47 se sintetizaron como en el Ejemplo 45.

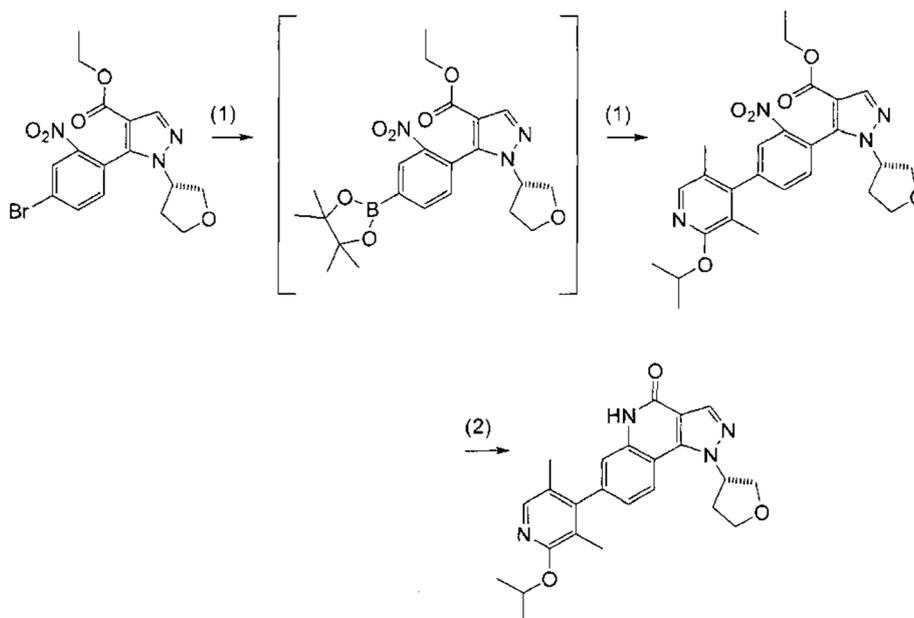


[Tabla 7]

Nº	R <sup>2</sup>	RMN, Masa
46		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 2.02 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.91-3.99 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.00-4.07 (m, 2H), 4.38 (ddd, J=13.2, 6.4, 2.4 Hz, 2H), 4.44 (dd, J=13.2, 6.4 Hz, 2H), 5.50 (tt, J=6.8,6.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.12 (dd, J=8.0,1.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.78 (s a, 1H).  ESI-MS m/z 421 [M+H] <sup>+</sup>
47		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 2.14 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.91-3.99 (m, 2H), 4.00-4.07 (m, 2H), 4.37 (dd, J=12.8, 6.4 Hz, 2H), 4.43 (dd, J=12.8, 6.4 Hz, 2H), 5.50 (tt, J=6.4, 6.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 8.08-8.13 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 9.29 (s a, 1H).  ESI-MS m/z 407 [M+H] <sup>+</sup>

**Ejemplo 48**

Síntesis de (S)-7-(2-isopropiloxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



5

(1) Síntesis de 5-[4-(2-isopropiloxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-2-nitrofenil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se convirtió 5-(4-bromo-2-nitrofenil)-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo 7(1) de Preparación (200 mg) en 5-[2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo mediante el mismo método como en el Ejemplo 7(2) de Preparación. Se añadieron una disolución de 4-yodo-2-isopropiloxi-3,5-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo 47 de Preparación (142 mg) en DMF (0,5 ml) y agua (0,5 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a 110°C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se repartió añadiendo acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 50% hasta 100%) para dar el compuesto del título (138,1 mg).

15

ESI-MS m/z 517 [M+Na]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de (S)-7-(2-isopropiloxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

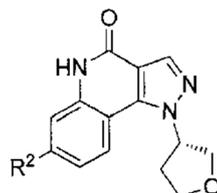
El compuesto del título (67,1 mg) se obtuvo mediante el mismo método como en el Ejemplo 45(2) a partir de 5-[4-(2-isopropiloxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-2-nitrofenil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (138,1 mg).

20

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,37-1,41 (m, 6H), 1,91 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 2,59-2,64 (m, 1H), 2,79-2,83 (m, 1H), 4,12-4,29 (m, 1H), 4,23-4,27 (m, 2H), 4,39-4,46 (m, 1H), 5,29-5,40 (m, 1H), 5,62-5,69 (m, 1H), 7,07-7,09 (m, 1H), 7,19-7,20 (m, 1H), 7,90-7,92 (m, 1H), 8,13 (d, J=8,40 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,18 (s, 1H).

ESI-MS m/z 419 [M+H]<sup>+</sup>

- 5 Los compuestos de los Ejemplos 49 y 50 se sintetizaron como en el Ejemplo 48.

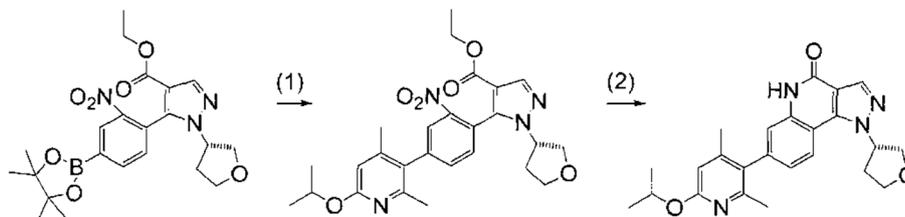


[Tabla 8]

Nº	R <sup>2</sup>	RMN, Masa
49		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 2.01 (s, 6H), 2.59-2.64 (m, 1H), 2.70-2.90 (m, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 4.25-4.35 (m, 2H), 4.40-4.45 (m, 1H), 5.60-5.63 (m, 1H), 6.99-7.10 (m, 2H), 7.52 (t, J=72.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.14-8.17 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.01 (s a, 1H). ESI-MS m/z 449 [M+Na] <sup>+</sup>
50		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 1, 43 (t, J=7.13 Hz, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.55-2.68 (m, 1H), 2.76-2.87 (m, 1H), 4.12-4.20 (m, 1H), 4.23-4.37 (m, 2H), 4.38-4.46 (m, 3H), 5.57-5.72 (m, 1H), 7.07-7.09 (m, 1H), 7.17-7.18 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.12-8.14 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.07 (s a, 1H). ESI-MS m/z 405 [M+H] <sup>+</sup>

### Ejemplo 51

- 10 Síntesis de (S)-7-(6-isopropiloxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



(1) Síntesis de 5-[4-(6-isopropiloxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-2-nitrofenil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

- 15 Se disolvió 5-[2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo 7-(2) de Preparación (70 mg) en una disolución mixta de 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml), y se añadieron 3-bromo-6-isopropiloxi-2,4-dimetilpiridina (41,1 mg), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (17,7 mg) y carbonato de cesio (150 mg). La mezcla de reacción se agitó a 110°C toda la noche. Después de devolver la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 10 hasta 50% hasta 100%) para dar el compuesto del título (66,5 mg).

- 20 ESI-MS m/z 495 [M+H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de (S)-7-(6-isopropiloxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

- 25 Una disolución de 5-[4-(6-isopropiloxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-2-nitrofenil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (65,1 mg) en ácido acético (1,5 ml)-agua (0,15 ml) se agitó a 80°C durante 15 minutos. Se añadió polvo de hierro (45,1 mg) a la disolución, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante dos horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente, y se añadió acetato de etilo (5 ml) a la mezcla de reacción. La materia insoluble se eliminó mediante filtración a través de Celite™. El filtrado

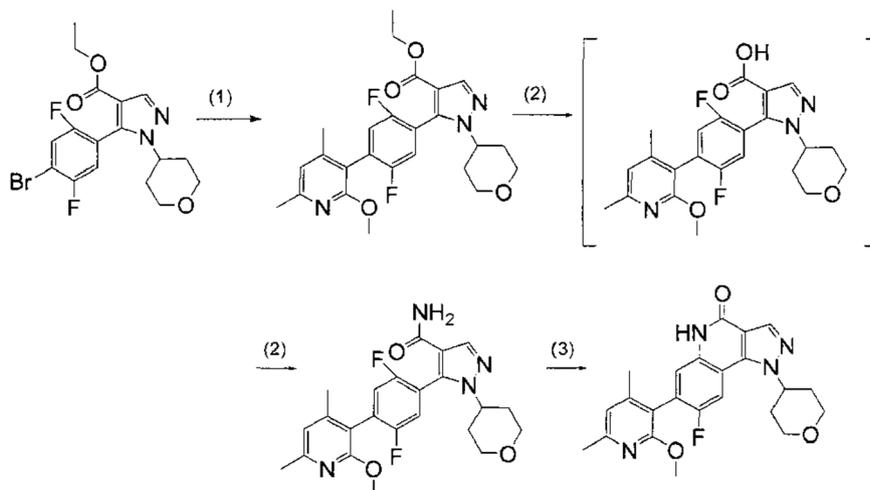
se concentró a presión reducida. Una disolución del residuo en acetato de etilo se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió y se trituró añadiendo MTBE. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título (35,1 mg).

- 5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,38 (d,  $J=6,25$  Hz, 6H), 2,01 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,55-2,67 (m, 1H), 2,76-2,87 (m, 1H), 4,12-4,14 (m, 1H), 4,23-4,37 (m, 2H), 4,39-4,45 (m, 1H), 5,30-5,35 (m, 1H), 5,61-5,69 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 7,11-7,13 (m, 1H), 7,16-7,17 (m, 1H), 8,09-8,11 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,58 (s, 1H).

ESI-MS  $m/z$  419  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### Ejemplo 52

- 10 Síntesis de 8-fluoro-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



(1) Síntesis de 5-[2,5-difluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

- 15 Se añadieron  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (50 mg), carbonato de cesio (282 mg) y agua (0,5 ml) a una disolución mixta de 5-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo 10 de Preparación (180 mg), ácido (2-etoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)borónico obtenido en el Ejemplo 27 de Preparación (90 mg) y 1,4-dioxano (2 ml), y la mezcla se agitó a  $110^\circ\text{C}$  durante seis horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y salmuera, y la mezcla se filtró a través de un tapón de algodón. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 25% hasta 46% hasta 53%) para dar el compuesto del título (157 mg).

ESI-MS  $m/z$  494  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

- 25 (2) Síntesis de 5-[2,5-difluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

Se añadió una disolución acuosa 5 N de hidróxido de sodio (0,3 ml) a una disolución de 5-[2,5-difluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (157 mg) en etanol (3 ml), y la mezcla se agitó a  $55^\circ\text{C}$  durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió añadiendo cloroformo, ácido clorhídrico 5 N y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar ácido 5-[2,5-difluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetil-piridin-3-il)fenil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (155 mg) como un producto purificado bruto. El ácido carboxílico (155 mg) se disolvió en DMF (1 ml) y THF (3 ml). Después se añadió CDI (108 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 1,5 horas. Se añadió una disolución acuosa al 28% de amoníaco (0,35 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió añadiendo acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se solidificó añadiendo n-heptano/MTBE (1/9) para dar el compuesto del título (82 mg). El compuesto del título se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

ESI-MS m/z 465 [M+Na]<sup>+</sup>

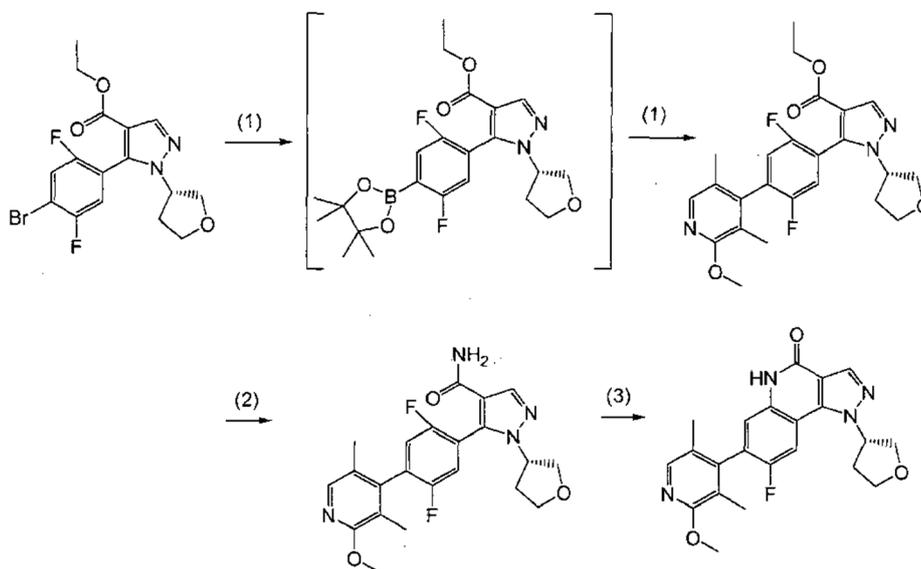
(3) Síntesis de 8-fluoro-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

5 Se añadió KTB (41 mg) a una disolución de 5-(2,5-difluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (81 mg) en NMP (0,4 ml), y la mezcla se calentó hasta 90°C. Después de una hora, se añadió más KTB (20 mg), seguido de agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, seguido de adición de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 ml) y agua (1 ml). El sólido generado se separó por filtración, se lavó con agua (2 ml) y se secó a presión reducida a 60°C para dar el compuesto del título (57 mg).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,11 (s, 3H), 2,14-2,24 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,42-2,63 (m, 2H), 3,65-3,79 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,20-4,28 (m, 2H), 4,93-5,03 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,35 (d, J=6,44 Hz, 1H), 7,71 (d, J=10,35 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 10,93 (s a, 1H). ESI-MS m/z 423 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 53**

Síntesis de (S)-8-fluoro-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



15 (1) Síntesis de 5-(2,5-difluoro-4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)fenil)-1-[(S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

20 Se añadieron 5-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-1-((S)-tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo 11-1 de Preparación (4,31 g), bis(pinacolato)diboro (3,27 g), acetato de potasio (3,16 g) y complejo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM (439 mg) a DMF (41,6 ml), y la mezcla se agitó a 95°C en una atmósfera de nitrógeno. Después de dos horas, la mezcla de reacción se agitó a 105°C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de Celite™. El filtrado se concentró a presión reducida, se añadieron salmuera y acetato de etilo al residuo, y la mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente durante cinco minutos.

25 La mezcla se filtró de nuevo a través de Celite™, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró a través de Celite™. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo, 20% hasta 30% hasta 80%) para dar 5-(2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-((S)-tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,95 g). El 5-(2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-((S)-tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo resultante (900 mg), 4-yodo-2-metoxi-3,5-dimetilpiridina obtenido en el Ejemplo de Preparación 29(3) (634 mg), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (116 mg) y carbonato de cesio (1,96 g) se añadieron a un disolvente mixto de 1,4-dioxano (9,3 ml) y agua (3,1 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se repartió añadiendo acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NH (acetato de etilo/n-heptano, primera vez: 15% hasta 36% hasta 47%, segunda vez: 10% hasta 30% hasta 35%) para dar el compuesto del título (280 mg).

35

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,17-1,23 (m, 3H), 1,99-2,06 (m, 6H), 2,26-2,55 (m, 2H), 3,92-4,29 (m, 9H), 4,65-4,75 (m, 1H), 6,95-7,03 (m, 1H), 7,14-7,25 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).

ESI-MS m/z 480 [M+Na]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de 5-(2,5-difluoro-4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)fenil)-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida

Se añadió hidróxido de sodio 5 N (0,5 ml) a una disolución de 5-[2,5-difluoro-4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)fenil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (280 mg) en etanol (3,6 ml), y la mezcla se agitó a 65°C durante tres horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadieron cloroformo y salmuera, y la mezcla se ajustó hasta pH 6 con ácido clorhídrico 5 N y con disolución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el agente desecante se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar ácido 5-(2,5-difluoro-4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)fenil)-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (238 mg) como un producto purificado bruto. Se añadió CDI (121 mg) a una disolución del ácido carboxílico (238 mg) en DMF (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió una disolución acuosa al 28% de amoníaco (0,6 ml) a la mezcla de reacción, seguido de agitación toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió añadiendo cloroformo y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el agente desecante se eliminó mediante filtración. El filtrado se hizo pasar a través de una almohadilla de gel de sílice (gel de sílice NH; eluyendo con acetato de etilo), y el filtrado resultante se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (186 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,95-2,10 (m, 6H), 2,25-2,57 (m, 2H), 3,91-4,29 (m, 7H), 4,69 (s a, 1H), 5,24-5,57 (m, 2H), 7,01 (dd,  $J=8,79$ , 5,66 Hz, 1H), 7,17-7,26 (m, 1H), 7,94-7,99 (m, 2H).

ESI-MS  $m/z$  451  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(3) Síntesis de (S)-8-fluoro-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

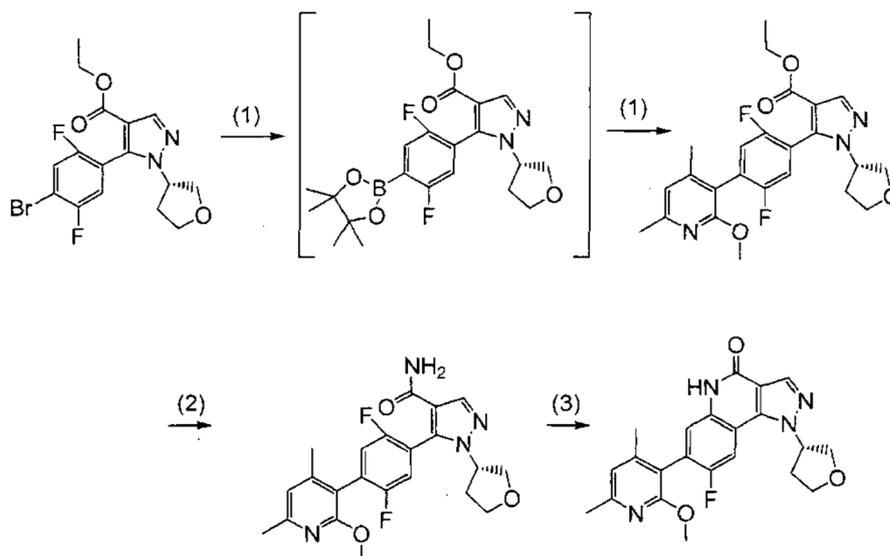
Se añadió hidróxido de sodio (polvo, 82 mg) a una disolución de 5-(2,5-difluoro-4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)fenil)-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (186 mg) en DMSO (1,5 ml), y la mezcla se agitó a 75°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se añadió y agua (5,5 ml) con agitación. Se añadió más ácido acético (0,12 ml), seguido de agitación durante 30 minutos. El sólido generado se filtró, se lavó con agua (5 ml), y después se secó a presión reducida a 60°C durante una hora para dar el compuesto del título (155 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,98 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,55-2,72 (m, 1H), 2,73-2,86 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,13 (td,  $J=8,40$ , 4,69 Hz, 1H), 4,20-4,39 (m, 2H), 4,43 (dt,  $J=9,57$ , 3,03 Hz, 1H), 5,52-5,62 (m, 1H), 7,23 (d,  $J=6,25$  Hz, 1H), 7,84 (d,  $J=9,96$  Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 10,82 (s a, 1H).

ESI-MS  $m/z$  409  $[\text{M}+1]^+$

### Ejemplo 54

Síntesis de (S)-8-fluoro-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



(1) Síntesis de 5-(2,5-difluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil)-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se añadieron 5-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-1-[(S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (4,31 g), bis(pinacolato)diboro (3,27 g), acetato de potasio (3,16 g), complejo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM (439 mg) a DMF (41,6 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 95°C en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar la mezcla de reacción durante alrededor de 2 horas, la mezcla de reacción se agitó a 105°C durante alrededor de 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se filtró a través de Celite™. El filtrado se concentró a presión reducida, y después de que se añadieron salmuera y acetato de etilo al residuo, la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se filtró de nuevo a través de Celite™, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró a través de Celite™. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (heptano/acetato de etilo, 20% hasta 30% hasta 80%) para dar 5-(2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-[(S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,95 g). Se añadieron 5-(2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-[(S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (812 mg), 3-bromo-2-metoxi-4,6-dimetilpiridina (490 mg), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (130 mg) y carbonato de cesio (1,77 g) a un disolvente mixto de 1,4-dioxano (9,00 ml) y agua (3,00 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se repartió añadiendo acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NH (acetato de etilo/n-heptano, 11% hasta 30% hasta 50%) para dar el compuesto del título (397 mg). El compuesto del título se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

ESI-MS m/z 480 [M+Na]<sup>+</sup>

20 (2) Síntesis de 5-(2,5-difluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil)-1-[(S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida

Una disolución acuosa 5 N de hidróxido de sodio (0,8 ml) se añadió a una disolución de 5-(2,5-difluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil)-1-[(S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (397 mg) en etanol (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadieron cloroformo y salmuera, y la mezcla se ajustó hasta pH 6 con ácido clorhídrico 5 N y con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el agente desecante se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar ácido 5-(2,5-difluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil)-1-[(S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (457 mg) como un bruto. Se añadió CDI (211 mg) a una disolución del ácido carboxílico (457 mg) en DMF (6 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 75 minutos, se añadió una disolución acuosa al 28% de amoníaco (0,88 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió añadiendo acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el agente desecante se eliminó mediante filtración. Después de que el filtrado se concentró a presión reducida, el sólido precipitado se eliminó mediante filtración, y se lavó con diclorometano y acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 60% hasta 80% hasta 85%) para dar el compuesto del título (199 mg). Este compuesto del título se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

ESI-MS m/z 451 [M+Na]<sup>+</sup>

40 (3) Síntesis de (S)-8-fluoro-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

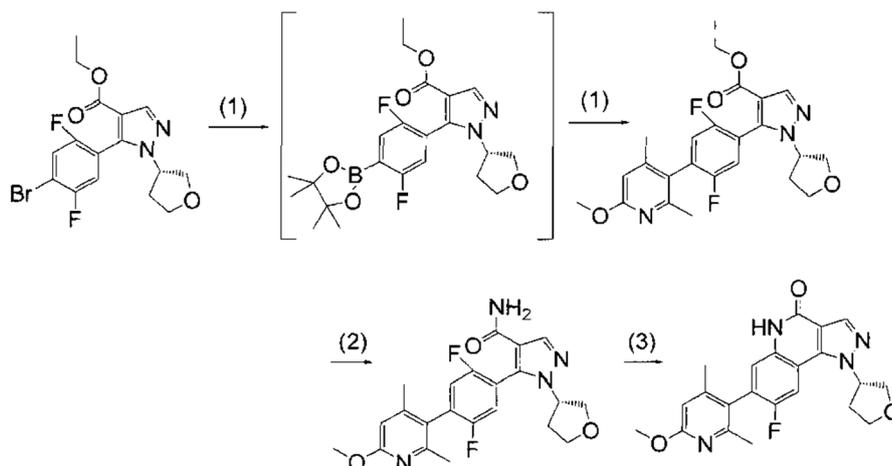
Se añadió hidróxido de sodio (polvo, 74 mg) a una disolución de 5-(2,5-difluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil)-1-[(S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (199 mg) en DMSO (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 1,5 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadieron agua, ácido acético (0,106 ml) y acetato de etilo a la mezcla de reacción, con agitación. Después de que el sólido precipitado se filtró, la capa orgánica se lavó con agua, con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el agente desecante se eliminó mediante filtración. Después de que el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 55% hasta 90% hasta 96%), y el bruto resultante se solidificó añadiendo n-heptano/MTBE para dar el compuesto del título (33 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,11 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,56-2,67 (m, 1H), 2,71-2,84 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,07-4,40 (m, 4H), 5,49-5,62 (m, 1H), 6,68-6,78 (m, 1H), 7,24-7,31 (m, 1H), 7,74-7,84 (m, 1H), 8,25-8,32 (m, 1H), 10,16 (s a, 1H).

ESI-MS m/z 409 [M+1]<sup>+</sup>

## 55 Ejemplo 55

Síntesis de (S)-8-fluoro-7-(6-metoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



(1) Síntesis de 5-(2,5-difluoro-4-(6-metoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)fenil)-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 5-[2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 53 (430 mg), 3-bromo-6-metoxi-2,4-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo 23 de Preparación (223 mg), hidrogenofluoruro de potasio (254 mg), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (90 mg) y fosfato de tripotasio n-hidratado (400 mg) en DME (8 ml) y agua (2 ml) se calentó a reflujo a 110°C durante siete horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se repartió añadiendo acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NH (acetato de etilo/n-heptano: 16% hasta 37% hasta 46%) y cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano: 28% hasta 49% hasta 54%) para dar el compuesto del título (144 mg). Este compuesto se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

ESI-MS m/z 458 [M + H]<sup>+</sup>

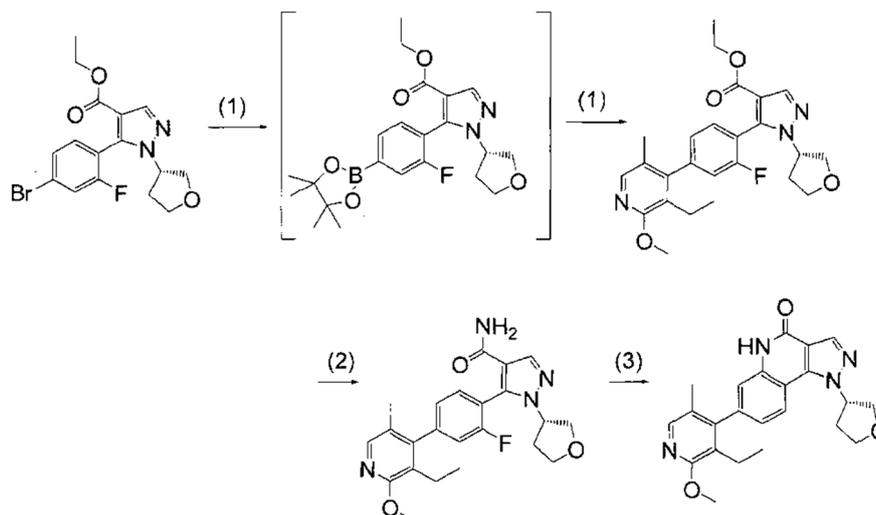
Las reacciones de (2) a (3) se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo 53. Sin embargo, en la reacción (3), el compuesto del título obtenido como un producto purificado bruto se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 60% hasta 95%) y después se purificó mediante solidificación en MTBE para dar el compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,02-2,10 (m, 3H), 2,23-2,27 (m, 3H), 2,56-2,69 (m, 1H), 2,72-2,87 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,13 (td, J=8,44, 4,59 Hz, 1H), 4,20-4,37 (m, 2H), 4,43 (dd, J=9,86, 3,22 Hz, 1H), 5,51-5,63 (m, 1H), 6,57 (d, J=0,59 Hz, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,82 (d, J=10,15 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,38 (s a, 1H).

ESI-MS m/z 409 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 56

Síntesis de (S)-7-(3-etil-2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazo[4,3-c]quinolin-4-(5H)-ona



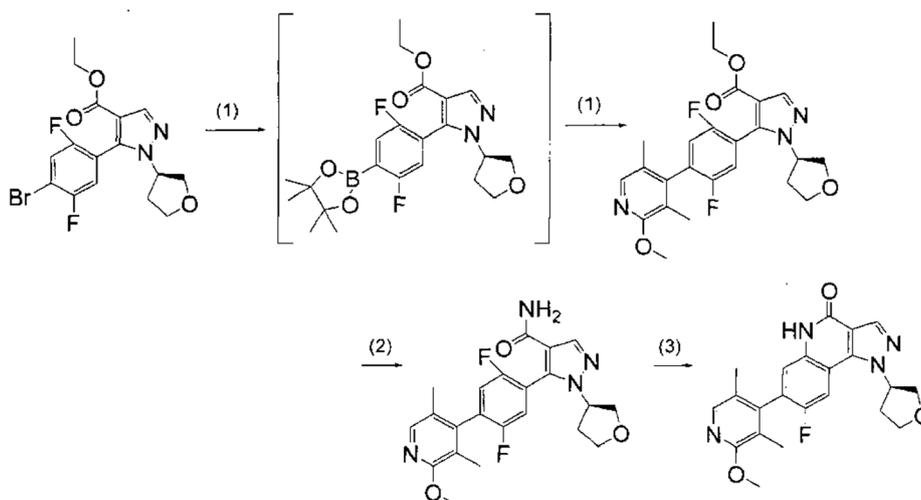
El compuesto del título se obtuvo llevando a cabo las reacciones (1) a (3) de acuerdo con el Ejemplo 53 usando 5-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo 6(1) de Preparación y 3-etil-4-yodo-2-metoxi-5-metilpiridina obtenida en el Ejemplo de Preparación 49.

5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,94-1,06 (m, 3H), 1,88-1,96 (m, 3H), 2,35 (q,  $J=7,48$  Hz, 2H), 2,55-2,69 (m, 1H), 2,75-2,88 (m, 1H), 3,96-4,05 (m, 3H), 4,08-4,19 (m, 1H), 4,22-4,38 (m, 2H), 4,38-4,48 (m, 1H), 5,60-5,72 (m, 1H), 7,09 (dd,  $J=8,30, 1,66$  Hz, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,93-7,95 (m, 1H), 8,12 (d,  $J=8,20$  Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 10,38 (s a, 1H).

ESI-MS  $m/z$  405  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### Ejemplo 57

10 Síntesis de (R)-8-fluoro-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-(5H)-ona

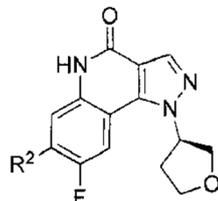


15 El compuesto del título se obtuvo llevando a cabo las reacciones (1) a (3) de acuerdo con el Ejemplo 53 usando 5-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-1-((R)-tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo 11-2 de Preparación y 4-yodo-2-metoxi-3,5-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo 29(3) de Preparación. Sin embargo, en la reacción (3), el compuesto del título obtenido como un producto purificado bruto se purificó lavando con 1-propanol.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,98 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,56-2,71 (m, 1H), 2,73-2,89 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,13 (td,  $J=8,40, 4,69$  Hz, 1H), 4,18-4,38 (m, 2H), 4,40-4,48 (m, 1H), 5,51-5,64 (m, 1H), 7,21-7,30 (m, 1H), 7,84 (d,  $J=10,15$  Hz, 1H), 7,98 (d,  $J=0,78$  Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 11,05 (s a, 1H).

20 ESI-MS  $m/z$  409  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Los compuestos de los Ejemplos 58 y 59 se sintetizaron como en el Ejemplo 57.

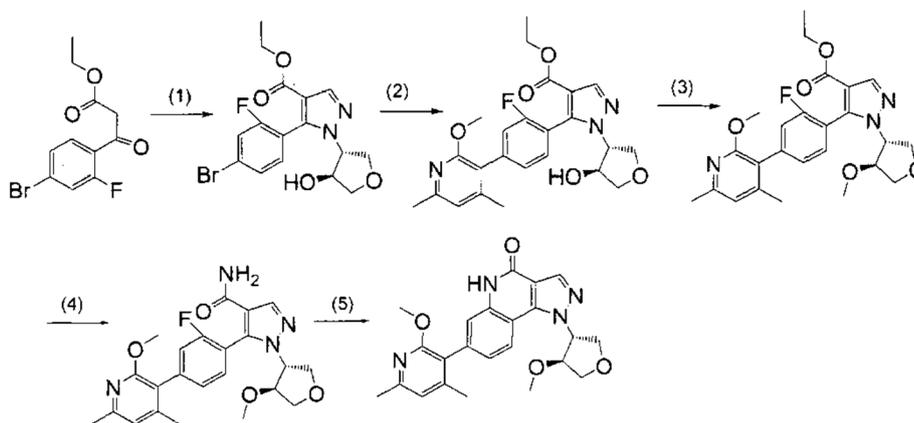


[Tabla 9]

Nº	R <sup>2</sup>	RMN, Masa
58		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 2.11 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.56-2.69 (m, 1H), 2.71-2.87 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.12 (td, J=8.40,4.69 Hz, 1H), 4.21-4.36 (m, 1H), 4.38-4.47 (m, 1H), 5.50-5.61 (m, 1H), 6.73-6.78 (m, 1H), 7.36 (d, J=6.44 Hz, 1H), 7.79 (d, J=10.15 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 11.05 (d, J=8.01 Hz, 1H). ESI-MS m/z 409 [M+H] <sup>+</sup>
59		<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 2.06 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.57-2.70 (m, 1H), 2.74-2.85 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.13 (td, J=8.35, 4.59 Hz, 1H), 4.22-4.37 (m, 2H), 4.43 (dd, J=9.57, 3.32 Hz, 1H), 5.54-5.62 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.30 (d, J=6.64 Hz, 1H), 7.82 (d, J=9.96 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 10.96 (s a, 1H). ESI-MS m/z 409 [M+H] <sup>+</sup>

**Ejemplo 60**

5 Síntesis de 7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-[(3RS,4SR)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4-(5H)-ona



(1) Síntesis de 5-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-[(3RS,4SR)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 7 de Preparación usando hidrocloreto de (3SR,4RS)-4-hidraziniltetrahidrofuran-3-ol obtenido en el Ejemplo 18 de Preparación en lugar de hidrocloreto de (S)-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazina.

ESI-MS m/z 421 [M + Na]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de 5-(2-fluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil)-1-[(3RS,4SR)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

15 Se añadieron 5-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-[(3RS,4SR)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,8 g), bis(pinacolato)diboro (2,90 g), acetato de potasio (2,80 g) y complejo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM (480 mg) a DMF (38,3 ml), y la mezcla se agitó a 90°C en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar la mezcla de reacción durante alrededor de dos horas, se añadieron una disolución de 3-bromo-2-metoxi-4,6-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo 26 de Preparación (3,09 g) en DMF (15 ml), y agua (22 ml), y la mezcla se calentó hasta 120°C y se agitó  
20 adicionalmente durante alrededor de cinco horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, y el residuo se hizo pasar a través de una almohadilla de gel de sílice (gel de sílice NH, eluyendo con acetato de etilo). El filtrado se concentró hasta alrededor de 200 ml, y después se repartió añadiendo salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NH (acetato de etilo/n-heptano, 70% hasta 90%) para dar el compuesto del título (2,26 g).

25 ESI-MS m/z 456 [M + H]<sup>+</sup>

(3) Síntesis de 5-(2-fluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil)-1-[(3RS,4SR)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió hidruro de sodio (dispersión oleosa al 60%, 86 mg) a una disolución de 5-(2-fluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil)-1-[(3RS,4SR)-4-hidroxitetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (612 mg) en THF (5 ml) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante tres minutos. Se añadió yoduro de metilo (0,142 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante cinco minutos, y después se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante otras dos horas. Una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 27% hasta 48%) para dar el compuesto del título (379 mg).

10 ESI-MS m/z 492 [M + Na]<sup>+</sup>

(4) Síntesis de 5-(2-fluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil)-1-[(3RS,4SR)-4-metoxitetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 53(2).

ESI-MS m/z 463 [M + Na]<sup>+</sup>

15 (5) Síntesis de 7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-[(3RS,4SR)-4-metoxitetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

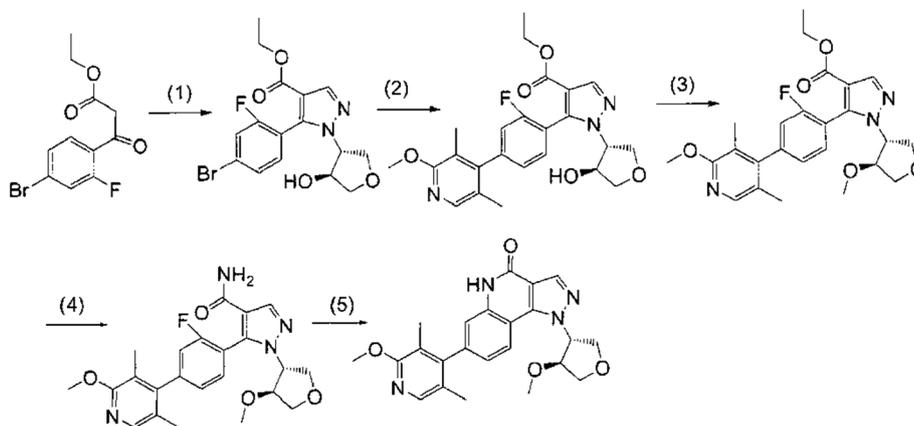
El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 53. Sin embargo, el compuesto del título obtenido como un producto purificado bruto se purificó lavando con MTBE.

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,10 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,10 (dd, J=10,15, 2,15 Hz, 1H), 4,24-4,37 (m, 2H), 4,47 (dd, J=9,47, 6,35 Hz, 1H), 4,64-4,70 (m, 1H), 5,47-5,51 (m, 1H), 6,73-6,74 (m, 1H), 7,17-7,23 (m, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 8,16 (d, J=8,40 Hz, 1H), 8,27-8,32 (m, 1H), 10,11 (s, 1H).

ESI-MS m/z 421 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 61

25 Síntesis de 7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-[(3RS,4SR)-4-metoxitetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



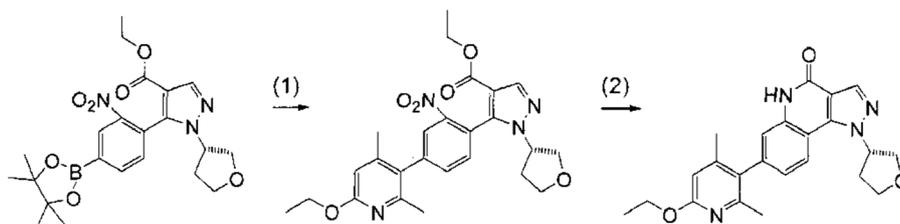
El compuesto del título se obtuvo llevando a cabo las reacciones (1) a (5) de acuerdo con el Ejemplo 60, usando 4-yodo-2-metoxi-3,5-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo 29(3) de Preparación.

30 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,89-2,00 (m, 6H), 3,42 (d, J=0,59 Hz, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,07-4,16 (m, 1H), 4,25-4,39 (m, 2H), 4,48 (dd, J=9,47, 6,35 Hz, 1H), 4,68 (dd, J=4,69, 1,95 Hz, 1H), 5,50 (ddd, J=6,20, 4,25, 1,86 Hz, 1H), 7,06-7,14 (m, 1H), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,22 (d, J=8,40 Hz, 1H), 8,29-8,34 (m, 1H), 10,11 (s, 1H).

ESI-MS m/z 421 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 62

Síntesis de (S)-7-(6-etoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



(1) Síntesis de 5-[4-(6-etoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-2-nitrofenil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se disolvió 5-[2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo 7-(2) de Preparación (200 mg) en una disolución mixta de 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml). Se añadieron 3-bromo-6-etoxi-2,4-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo 51 de Preparación (121 mg), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (25 mg) y carbonato de cesio (428 mg), y la mezcla se hizo reaccionar usando un reactor de microondas a 130°C durante tres horas. La mezcla de reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano, 30% hasta 100%) para dar el compuesto del título (97 mg).

ESI-MS m/z 481 [M + H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de (S)-7-(6-etoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

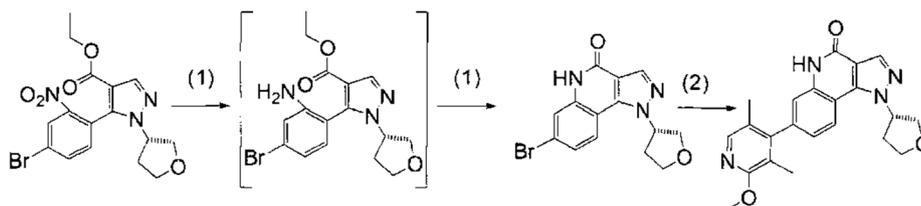
Se disolvió 5-[4-(6-etoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-2-nitrofenil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (97 mg) en ácido acético (1 ml). Se añadió polvo de hierro (56 mg) a la disolución, y la mezcla se agitó a 90°C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente, y se añadió agua (2 ml) a la mezcla de reacción. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El sólido resultante se disolvió en etanol (1 ml) a 90°C. La disolución se enfrió con hielo, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido resultante se lavó con MTBE para dar el compuesto del título (16 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,43 (t, J=7,0 Hz, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,55-2,67 (m, 1H), 2,76-2,87 (m, 1H), 4,07-4,17 (m, 2H), 4,23-4,47 (m, 4H), 5,62-5,70 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,12 (dd, J=8,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J=8,6 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 11,02 (s a, 1H).

ESI-MS m/z 405 [M+H]<sup>+</sup>

### 25 Ejemplo 63

Síntesis de (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



(1) Síntesis de (S)-7-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

Se añadió hidrosulfito de sodio (265 mg) a una disolución de 5-(4-bromo-2-nitrofenil)-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo 7(1) de Preparación (100 mg) en THF (1 ml) y agua (0,5 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 46 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y después se añadió ácido clorhídrico 5 N (0,25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Después de enfriar a 0°C, se añadió una disolución acuosa 5 N de hidróxido de sodio (0,25 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con acetato de isopropilo. La capa orgánica se lavó con agua y con salmuera y después se concentró a presión reducida. Se obtuvo 5-(2-amino-4-bromofenil)-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazolo-4-carboxilato de etilo (71 mg) como un producto purificado bruto. Éste se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. El 5-(2-amino-4-bromofenil)-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazolo-4-carboxilato de etilo (50 mg) obtenido como un producto purificado bruto se añadió a ácido acético (1 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante dos horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió agua (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con etanol (1 ml) y después se secó a presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título (42 mg).

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2,41-2,56 (m, 2H), 3,89-4,03 (m, 2H), 4,10-4,19 (m, 2H), 5,78 (m, 1H), 7,41-7,44 (m, 1H), 7,64-7,65 (m, 1H), 8,16-8,18 (m, 2H), 11,53 (s, 1H).

ESI-MS m/z 336 [M+H]<sup>+</sup>

(2) Síntesis de (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

- 5 Se añadieron (S)-7-bromo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona (100 mg), ácido (2-metoxi-3,5-dimetil-piridin-4-il)borónico (65 mg) obtenido en el Ejemplo 29(4) de Preparación y carbonato de cesio (293 mg) a una disolución mixta de DMF (5 ml) y agua (1 ml) a temperatura ambiente. Se añadió  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (10,5 mg) a la mezcla en una corriente de gas nitrógeno. La mezcla se agitó a 80°C durante una hora y a 100°C durante 4,5 horas.
- 10 Después de enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió agua (5 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de isopropilo. La capa orgánica se lavó con agua y con salmuera, y después se concentró a presión reducida. Se obtuvo un producto purificado bruto (64,7 mg) como el compuesto del título. Los datos instrumentales de este compuesto fueron idénticos a aquellos de la forma (-) del Ejemplo 25.

[Ejemplos de ensayo farmacológicos]

Un ejemplo de ensayo de actividad inhibidora de PDE9

- 15 1) Preparación de una proteína PDE9 recombinante humana

Se amplificó un fragmento de ADNc de hSPDE9A 1 que se basa en una secuencia base (nº de Acceso: AF048837) de la hSPDE9A1 registrada en la base de datos de GenBank, y usando las siguientes secuencias (Hokkaido System Science Co., Ltd.) como un cebador y la genoteca de ADNc de hipocampo humano (Clontech Laboratories, Inc.) como un ADN molde, y usando ADN polimerasa de Pfu50 (Invitrogen Corp.), y mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de la siguiente condición.

20

Un cebador de hPDE9-1: AGGATGGGATCCGGCTCCTCCA (SEC No. 1)

Un cebador de hPDE9A-3: CAGGCACAGTCTCCTTCACTG (SEC No. 2)

La condición de PCR: [96°C, 5 min.] x 1 ciclo, [(96°C, 10 s), (57°C, 5 s), (72°C, 2 min.)] x 30 ciclos

- 25 El fragmento de ADNc de hSPDE9A 1 obtenido se incorporó en un vector de clonación TOPO-TA (Invitrogen Corp.), y se comprobó la secuencia base; y después, el resultante se transfectó en un vector etiquetado con His pcDNA 3.1/myc (Invitrogen Corp.) para obtener de ese modo un vector de expresión de PDE9 humana para células de mamífero. El vector de expresión de PDE9 humana para células de mamífero se transfectó con expresión transitoria a una célula HEK293 usando un reactivo LIPOFETAMINE 2000 (Gibco). Se confirmó mediante el método de transferencia Western que la PDE9A se expresó en la célula HEK293, y después, el fragmento de ADNc de PDE9A
- 30 1 humano se transfectó en un vector pYNG (Katakura Industries Co., Ltd.) para obtener de ese modo un vector de expresión para células de insecto. Un sobrenadante de gusano de seda homogeneizado, en el que se expresó una gran cantidad de PDE9, se purificó mediante una columna de Ni equilibrada usando un tampón A (20 mmoles/l de Tris-HCl, pH: 8,0, 1 mmol/l de DTT, 10 mmoles/l de imidazol). Después de 1 hora de mezclado del sobrenadante y la columna de Ni, se llevó a cabo la limpieza usando un tampón B (20 mmoles/l de Tris-HCl, pH: 8,0, 1 mmol/l de DTT), se llevó a cabo la elución usando un tampón C (20 mmoles/l de Tris-HCl, pH: 8,0, 1 mmol/l de DTT, 100 mmoles/l de imidazol). Se recogió de forma preparativa una fracción de elución para obtener de ese modo una disolución de la enzima PDE9.
- 35

2) Medida de la acción inhibidora de PDE9

- 40 A 100  $\mu\text{l}$  de tampón D (40 mmoles/l de Tris-HCl, pH: 7,4, 10 mmoles/l de  $\text{MgCl}_2$ , 1 mM de DTT, 2  $\mu\text{M}$  de cGMP), se añadieron con enfriamiento de hielo disolución que contiene [ $^3\text{H}$ ]-cGMP (0,5  $\mu\text{Ci/ml}$ ), 10  $\mu\text{l}$  de una disolución de compuesto para evaluación (una disolución en la que un compuesto se disolvió en DMSO y se diluyó de manera que la concentración de DMSO fue 5%) y 90  $\mu\text{l}$  de una disolución preparada diluyendo la disolución de la enzima de PDE9 preparada en lo anterior con un tampón E (40 mmoles/l de Tris-HCl, pH: 7,4, 10 mmoles/l de  $\text{MgCl}_2$ , 1 mM de DTT, 1 mmol/l de EGTA). La disolución mixta resultante se incubó a 30°C durante 10 min., y después se calentó
- 45 durante 2 min. en agua hirviendo para detener la reacción enzimática de la PDE9. Después, el resultante se devolvió a la temperatura ambiente; se le añadieron 50  $\mu\text{l}$  de 5'-nucleotidasa (Biomol GmbH, 10 unidades/ml); y el resultante se incubó a 30°C durante 10 min. para convertir de ese modo [ $^3\text{H}$ ]-5'-GMP formado en la reacción previa en [ $^3\text{H}$ ]-guanosina. Al líquido de reacción resultante se añadieron 500  $\mu\text{l}$  de una resina de intercambio aniónico (resina Bio-Rad AG1-X2, tamaño de malla: 200-400,  $\text{H}_2\text{O}$ :resina = 2:1), y se dejó reposar durante 10 min., y después se
- 50 centrifugó (2.000 rpm, 10 min.); y un sobrenadante en el que estaba presente la [ $^3\text{H}$ ]-guanosina se transfirió a una LumaPlate (PerkinElmer, Inc.), y se midió la radioactividad mediante un contador de centelleo y luminiscencia de microplaca TopCount NXT (PerkinElmer, Inc.).

## ES 2 568 015 T3

El porcentaje de inhibición del compuesto de evaluación se calculó usando la siguiente expresión, siendo la radioactividad de un control que no contiene compuesto de evaluación (A), siendo la radioactividad un blanco que no contiene enzima (B), y siendo la radioactividad del compuesto de evaluación (C).

$$\text{Porcentaje de inhibición} = 100 - \frac{C - B}{A - B} \times 100\%$$

- 5 El valor de IC<sub>50</sub> para PDE9 del compuesto de evaluación se determinó a partir del porcentaje de inhibición para diversas concentraciones. En la Tabla 10 se muestra el valor de IC<sub>50</sub> en cada compuesto de evaluación.

[Tabla 10]

Ejemplo	PDE9 IC <sub>50</sub> (μM)	Ejemplo	PDE9 IC <sub>50</sub> (μM)	Ejemplo	PDE9 IC <sub>50</sub> (μM)
1	0.0243	28 (-)	0.00836	41 (-)	0.0121
2	0.025	28 (+)	0.0296	41 (+)	0.00591
3	0.014	29 (-)	0.0307	42 (-)	0.022
4	0.00437	29 (+)	0.137	42 (+)	0.00881
6	0.00686	30 (-)	0.0708	43	0.0105
7	0.0092	30 (+)	0.225	44	0.0121
8	0.0252	31 (-)	0.00742	45	0.00333
9	0.0217	31 (+)	0.0201	46	0.0181
10	0.0208	32 (-)	0.0122	47	0.00567
11	0.0113	32 (+)	0.0707	48	0.00835
12	0.0197	33 (-)	0.0279	49	0.0122
13	0.0367	33 (+)	0.113	50	0.00651
14	0.0212	34 (-)	0.00336	51	0.00487
15	0.00887	34 (+)	0.00388	52	0.00477
16	0.00632	35 (-)	0.00296	53	0.0101
17	0.00608	35 (+)	0.00262	54	0.00871
18	0.0093	36 (-)	0.0081	55	0.0175
19	0.013	36 (+)	0.00898	56	0.0101
20	0.0289	37 (-)	0.0101	57	0.0439
21	0.0539	37 (+)	0.0109	58	0.0117
22	0.0523	38 (-)	0.0124	59	0.0715
23	0.00951	38 (+)	0.0171	60	0.0311
24	0.0187	39 (-)	0.00408	61	0.0775
25 (-)S	0.00943	39 (+)	0.00507	62	0.0111
25 (+)R	0.041	40	0.00321		

### 3) Efecto sobre cGMP de fluido cerebroespinal de roedor

- 10 El compuesto de ensayo se administró a ratones macho ICR (Charles River Laboratories Japan, Inc.), ratas macho Sprague-Dawley (SD) (Charles River Laboratories Japan, Inc.) o ratas macho Long-Evans (LE) (Institute for Animal Reproduction), y el fluido cerebroespinal se recogió entonces bajo anestesia con pentobarbital y se almacenó a -

20°C. cGMP en el fluido cerebroespinal se midió según el procedimiento de EIA con acetilación del kit de EIA para cGMP (GE Healthcare), o el procedimiento sin acetilación del kit de EIA para cGMP (Cayman). El resultado fue un incremento (C) en la cantidad de cGMP del grupo (B) al que se le administró el compuesto de ensayo con respecto a la cantidad de cGMP del grupo (A) al que se le administró vehículo, y se calculó usando la siguiente fórmula.

5 
$$\text{Incremento de cGMP (C)} = [(B) - (A)] / (A) \times 100 (\%)$$

Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

[Tabla 11]

Ejemplo	(+/-) o (R/S)	% de incremento de cGMP del fluido cerebroespinal (CSF) a partir del control de vehículo	especie	dosis (mg/kg, p.o.)	Tiempo de muestreo (h)
2		110	ratón	10	0.5
3		186	rata(SD)	10	2
4		246	rata(LE)	30	1
6		120	rata(SD)	10	1
12		91	rata(SD)	3	1
15		203	rata(LE)	30	1
18		123	rata(SD)	3	1
24		149	rata(SD)	10	1
26	S	274	rata(LE)	10	1
28	(-)	257	rata(SD)	3	1
29	(-)	238	rata(LE)	30	1
32	(-)	72	rata(SD)	10	1
43		292	rata(LE)	10	1
51		189	rata(LE)	10	1
53		202	rata(LE)	10	1
54		282	rata(LE)	10	1
55		323	rata(LE)	10	1
62		155	rata(LE)	3	1

4) Efecto sobre cGMP de hipocampo de roedor

10 El compuesto de ensayo se administró a ratas macho Sprague-Dawley (Charles River Laboratories Japan, Inc.) o ratas macho Long-Evans (Institute for Animal Reproduction), y entonces los animales se sacrificaron con microondas bajo anestesia con pentobarbital, y se extrajo el hipocampo. Tras medir el peso húmedo, el hipocampo se congeló con nitrógeno líquido y se almacenó a -80°C. En la medida de cGMP en el hipocampo, se añadió una disolución 0,5 M de ácido perclórico/1 mM de EDTA, a 5% (p/v) basado en el peso húmedo, y la mezcla se homogeneizó. Tras la homogeneización, el homogenado se centrifugó (10000 rpm, 15 min.), y se recogió el sobrenadante. El sobrenadante recogido se neutralizó con una disolución 2 M de bicarbonato potásico y se centrifugó (13000 rpm, 10 min.). La concentración de cGMP en el sobrenadante se midió según el procedimiento de EIA sin acetilación del kit de EIA para cGMP (GE Healthcare). El resultado fue un incremento (C) en la cantidad de cGMP del grupo (B) al que se le administró el compuesto de ensayo con respecto a la cantidad de cGMP del grupo (A) al que se le administró vehículo, y se calculó usando la siguiente fórmula.

15

20

$$\text{Incremento de cGMP (C)} = [(B) - (A)] / (A) \times 100 (\%)$$

Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

[Tabla 12]

Ejemplo	(+/-) o (R/S)	% de incremento de cGMP del hipocampo a partir del control de vehículo	especie	dosis (mg/kg, p.o.)	Tiempo de muestreo (h)
3		32	rata(SD)	10	4
4		25	rata(LE)	30	1
15		33	rata(LE)	30	1
26	S	58	rata(LE)	10	1
29	(-)	34	rata(LE)	30	1
43		33	rata(LE)	10	1
51		17	rata(LE)	10	1
53		27	rata(LE)	10	1
54		23	rata(LE)	10	1
55		17	rata(LE)	10	1

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Eisai R&D Management Co., Ltd.

5 <120> Derivados de pirazoloquinolina

<130> ECL11-020

<150> US 61/544860

<151> 2011-10-07

<150> US 61/550623

10 <151> 2011-10-24

<150> US 61/558110

<151> 2011-11-10

<150> US 61/580903

<151> 2011-12-28

15 <160> 2

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 22

<212> ADN

20 <213> Artificial

<220>

<223> hPDE9-1

<400> 1

aggatgggat ccggctcctc ca 22

25 <210> 2

ES 2 568 015 T3

<211> 21

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

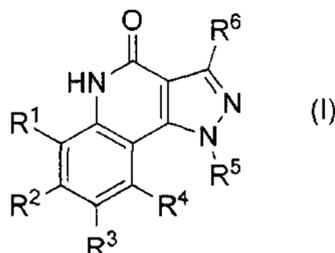
5 <223> hPDE9A-3

<400> 2

caggcacagt ctccttcact g 21

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo, representado por la fórmula (I):



en la que

5           R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno;

R<sup>2</sup> es un grupo anular aromático seleccionado del grupo que consiste en un grupo fenilo, un grupo piridinilo, y un grupo pirimidinilo, en el que los dos átomos en el anillo aromático que están adyacentes al átomo de carbono unido al anillo de pirazolo[4,3-c]quinolina tienen cada uno independientemente un sustituyente seleccionado del Grupo A1, y los otros átomos en el anillo aromático tienen opcionalmente, de manera independiente, un sustituyente seleccionado del Grupo B1;

10

R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno, o un átomo de flúor;

R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno;

R<sup>5</sup> es un grupo oxepanilo, un grupo dioxepanilo, un grupo tetrahidropiranilo, o un grupo tetrahidrofuranilo que tiene opcionalmente un grupo metoxi;

15           R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno;

el Grupo A1 consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-6 que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno, y un grupo alcoxi de C1-6; y

el Grupo B1 consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo de C1-6 que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi de C1-6-alquilo de C1-6, un grupo alcoxi de C1-6 que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno, y un grupo tetrahidropiranilo,

20

con la condición de que, cuando R<sup>2</sup> es un grupo 3-piridinilo, el sustituyente en la posición 4 sea un átomo de halógeno o un grupo alquilo de C1-6 que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno.

2. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que

25           R<sup>2</sup> es un grupo anular aromático seleccionado del grupo que consiste en un grupo fenilo, un grupo 3-piridinilo, un grupo 4-piridinilo y un grupo 5-pirimidinilo, en el que los dos átomos en el anillo aromático que están adyacentes al átomo de carbono unido al anillo de pirazolo[4,3-c]quinolina tienen cada uno independientemente un sustituyente seleccionado del Grupo A2, y los otros átomos en el anillo aromático tienen opcionalmente, de manera independiente, un sustituyente seleccionado del Grupo B2;

30           R<sup>5</sup> es un grupo 4-oxepanilo, un grupo 1,4-dioxepan-6-ilo, un grupo 3,4,5,6-tetrahidro-2H-3-piranilo, un grupo 3,4,5,6-tetrahidro-2H-4-piranilo, o un grupo 3-tetrahidrofuranilo;

el Grupo A2 consiste en un átomo de cloro, y un grupo metilo que tiene opcionalmente 1 a 2 átomos de flúor, un grupo etilo, un grupo metoxi y un grupo etoxi; y

el Grupo B2 consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo ciano, un grupo metilo que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de flúor, un grupo etilo, un grupo metoximetilo, un grupo metoxi que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de flúor, un grupo etoxi, un grupo isopropiloxi y un grupo 3,4,5,6-tetrahidro-2H-4-piranilo.

35

3. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 2, en el que R<sup>3</sup> es un átomo de flúor.

4. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que

40           R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno; y

R<sup>5</sup> es un grupo tetrahidropiraniolo, o un grupo tetrahidrofuranilo que tiene opcionalmente un grupo metoxi.

5. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 2, en el que

R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno; y

5 R<sup>5</sup> es un grupo 3,4,5,6-tetrahidro-2H-3-piraniolo, un grupo 3,4,5,6-tetrahidro-2H-4-piraniolo, o un grupo 3-tetrahidrofuranilo.

6. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que

10 R<sup>2</sup> es un grupo anular aromático seleccionado del grupo que consiste en un grupo fenilo, un grupo 3-piridinilo y un grupo 4-piridinilo, en el que los dos átomos en el anillo aromático que están adyacentes al átomo de carbono unido al anillo de pirazolo[4,3-c]quinolina tienen cada uno independientemente un sustituyente seleccionado del Grupo A3, y los otros átomos en el anillo aromático tienen opcionalmente, de manera independiente, un sustituyente seleccionado del Grupo B3;

R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno;

R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno;

R<sup>5</sup> es un grupo 3,4,5,6-tetrahidro-2H-4-piraniolo, o un grupo 3-tetrahidrofuranilo;

15 el Grupo A3 consiste en un grupo metilo y un grupo metoxi; y

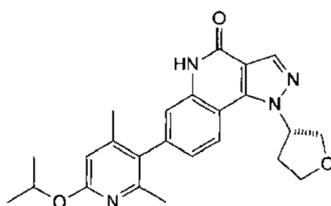
el Grupo B3 consiste en un grupo metilo, un grupo metoxi y un grupo metoximetilo.

7. Un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, seleccionado del siguiente grupo:

- 20 1) 7-(6-metoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,  
 2) 7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,  
 3) (S)-7-(6-isopropiloxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,  
 4) 8-fluoro-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,  
 5) 1-(1,4-dioxepan-6-il)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,  
 25 6) 1-(1,4-dioxepan-6-il)-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,  
 7) (S)-8-fluoro-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,  
 8) 7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,  
 9) (-)-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,  
 30 10) (-)-7-(6-metoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,  
 11) (S)-8-fluoro-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,  
 12) (S)-7-(6-etoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,  
 35 13) (S)-8-fluoro-7-(6-metoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona, y  
 14) (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona.

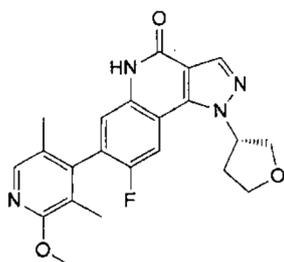
8. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 7, que es 7-(6-isopropiloxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona.

40 9. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 7, que es (S)-7-(6-isopropiloxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



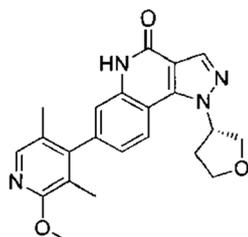
10. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 7, que es 8-fluoro-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona.

5 11. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 7, que es (S)-8-fluoro-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona:

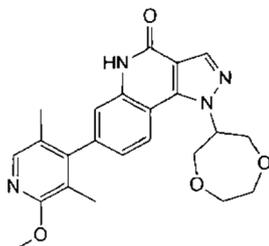


12. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 7, que es 7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona.

10 13. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 7, que es (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona:



14. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 7 que es 1-(1,4-dioxepan-6-il)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona:



15 15. Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 1.

16. La composición farmacéutica según la reivindicación 15, para uso como un inhibidor de PDE9.

17. La composición farmacéutica según la reivindicación 15, para uso en un método para la concentración intracerebral de cGMP.

20 18. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, para uso para mejorar la alteración cognitiva en enfermedad de Alzheimer.

Fig. 1

