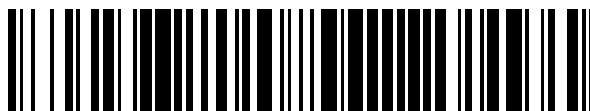


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 827**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2007** **E 12160548 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016** **EP 2468748**

54 Título: **Las pirazoloquinolonas son potentes inhibidores de PARP**

30 Prioridad:

15.02.2006 US 773513 P

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

27.10.2016

73 Titular/es:

**ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US**

72 Inventor/es:

**PENNING, THOMAS D.;
ZHU, GUI-DONG;
GANDHI, VIRAJKUMAR B.;
GONG, JIANCHUN y
GIRANDA, VINCENT L.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 587 827 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

Las pirazoloquinolonas son potentes inhibidores de PARP

- 5 Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud de patente provisoria de los EE.UU N° 60/773,513, presentada el 15 de febrero de 2006.

Área técnica

- 10 La presente invención se refiere a pirazoloquinolonas, que se pueden usar como inhibidores de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa.

Antecedentes

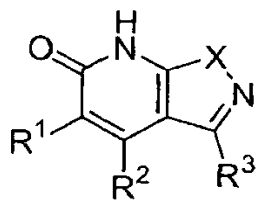
- 15 La poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) o poli(ADP-ribosa)sintasa (PARS) tiene un papel fundamental a la hora de facilitar la reparación del ADN, el control de la transcripción del ARN, la mediación de la muerte celular y la regulación de la respuesta inmunitaria. Estas acciones hacen de los inhibidores de PARP objetivos para un amplio espectro de trastornos. Los inhibidores de PARP han demostrado ser eficaces en numerosos modelos de enfermedad, particularmente en modelos de lesión por isquemia-reperusión, enfermedad inflamatoria, enfermedades degenerativas, protección contra efectos adversos de compuestos citotóxicos y potenciación de la
- 20 terapia anticancerígena con citotóxicos. PARP también ha sido señalada en la infección retroviral y por lo tanto sus inhibidores pueden tener uso en la terapia antirretroviral. Los inhibidores de PARP han sido eficaces para prevenir la lesión por isquemia-reperusión en modelos de infarto miocárdico, accidente cerebrovascular, otras lesiones neurales, trasplante de órganos, así como reperusión del ojo, riñón, intestino y músculo esquelético. Los inhibidores han sido eficaces en enfermedades inflamatorias como artritis, gota, enfermedad inflamatoria intestinal, inflamación del SNC como esclerosis múltiple y encefalitis alérgica, septicemia, choque septicémico, choque hemorrágico, fibrosis pulmonar y uveítis. Los inhibidores de PARP también han demostrado ser beneficiosos en varios modelos de enfermedad degenerativa, por ejemplo diabetes (así como sus complicaciones) y enfermedad de Parkinson. Los inhibidores de PARP pueden mejorar la toxicidad hepática luego de sobredosis de acetaminofén, toxicidades cardíacas y renales por doxorubicina y antineoplásicos a base de platino, así como daños cutáneos secundarios a las mostazas de azufre. En diversos modelos de cáncer, los inhibidores de PARP han demostrado que potencian la radioterapia y la quimioterapia aumentando la muerte celular de células cancerosas, limitando el crecimiento de tumores, disminuyendo las metástasis y prolongando la supervivencia de animales que tienen tumores.

- 35 EP0104522 (A2) da a conocer nuevos derivados de pirazolo(3,4-b)piridina y un proceso para producirlos.

EP1566380 (A1) da a conocer compuestos de isoquinolina y su uso medicinal más específicamente para la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad causada por la hiperactividad de poli(ADP-ribosa)polimerasa.

- 40 Resumen de la invención

La invención proporciona compuestos de fórmula (I)



(I)

- 45 o una de sus sales terapéuticamente aceptables, donde

R¹ y R² junto con los átomos a los cuales están unidos forman un heterociclo no sustituido de 6 átomos;

R³ se elige del grupo que consiste en C1-C6 alquilo y cicloalquilo;

X es NR⁴;

- 50 R⁴ es C1-C6 alquilo; hidrógeno;

Un compuesto de la presente invención es por ejemplo uno del grupo

1-ciclopropil-3-metil-4,6,8,9-tetrahidro-3H-7-oxa-2,3,4-triaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona;

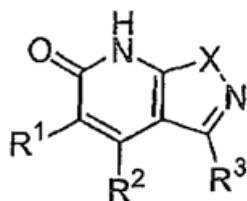
1-ciclopropil-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]-2,7-naftiridin-5-ona; y

7,9-dimetil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-h]-1,6-naftiridin-5-ona; o una de sus sales farmacéuticamente

- 55 aceptables.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una de sus sales terapéuticamente aceptables, en combinación con un portador terapéuticamente aceptable.

5 La presente divulgación proporciona compuestos de fórmula (I)



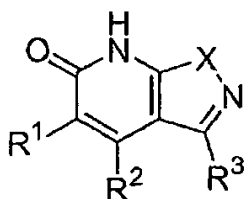
Fórmula (I)

sus sales terapéuticamente aceptables profármacos y sales de sus profármacos, donde

- 10 R¹ y R² junto con los átomos a los cuales están unidos forman un cicloalquilo o heterociclo de 5, 6, 7 u 8 átomos, el cicloalquilo o heterociclo puede no estar sustituido o estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en alquenoilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, C1-C6 alquilo, alquinilo, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo, heterociclocarbonilalquilo, heterociclosulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, NR^AR^B, (NR^AR^B)alquilo, (NR^AR^B)carbonilo, (NR^AR^B)carbonilalquilo y (NR^AR^B)sulfonilo;
- 15 R³ se elige del grupo que consiste en alquenoilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, C1-C6 alquilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo, heterociclocarbonilalquilo, heterociclosulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, NR^AR^B, (NR^AR^B)alquilo, (NR^AR^B)carbonilo, (NR^AR^B)carbonilalquilo y (NR^AR^B)sulfonilo;
- 20 X es NR⁴;
- R⁴ se elige del grupo que consiste en C1-C6 alquilo, alcoxicarbonilalquilo, arilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidrógeno, (NR^AR^B)alquilo, (NR^AR^B)carbonilo, (NR^AR^B)carbonilalquilo, -alquil-O-C(O)-(NR^AR^B), formilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo y haloalquilo; y
- 25 R^A y R^B se eligen independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilalcoxi, arilalcoxicarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y heterociclo; si R³ es C1-alquilo y R⁴ es C1-alquilo y el anillo formado por R¹ y R² es un heterociclo entonces el heterociclo puede no estar sustituido con metilo ni metilcarbonilo;
- 30 y si R³ es C1-alquilo y R⁴ es C1-alquilo y el anillo formado por R¹ y R² es un cicloalquilo entonces el cicloalquilo puede estar sustituido; y donde el arilo, cicloalquilo, heterociclo y heterocicloalquilo representados por R³ y R⁴ por sí mismos o como parte de otro residuo, están independientemente no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en alquenoilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, C1-C6-alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalcoxi, arilalcoxicarbonilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, oxo, -NR^AR^B, (NR^AR^B)alquilo, (NR^AR^B)carbonilo, (NR^AR^B)carbonilalquilo, (NR^AR^B)sulfonilo, alquilsulfonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, donde los residuos sustituyentes están ellos mismos sin sustituir.

40 Descripción detallada de la invención

La presente divulgación también proporciona compuestos de fórmula (I)



(I),

45

y sus sales terapéuticamente aceptables, profármacos y sales de sus profármacos, donde

R^1 y R^2 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un cicloalquilo o heterociclo de 5, 6 o 7 átomos, el cicloalquilo o heterociclo puede no estar sustituido o estar sustituido con un sustituyente elegido independientemente del grupo que consiste en heterociclo y $NR^A R^B$;

R^3 se elige del grupo que consiste en C1-C6 alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo, hidrógeno y $(NR^A R^B)$ alquilo;

X es NR^4 ;

R^4 se elige del grupo que consiste en C1-C6 alquilo, -alquil-O-C(O)- $(NR^A R^B)$, alcoxicarbonilalquilo, arilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, hidrógeno, haloalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, formilalquilo y $(NR^A R^B)$ alquilo;

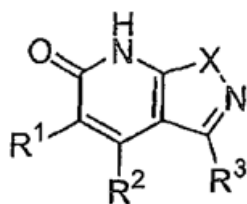
R^A y R^B se eligen independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C1-C6 alquilo, arilalcoxicarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y heterociclo;

si R^3 es C1-alquilo y R^4 es C1-alquilo y el anillo formado por R^1 y R^2 es un heterociclo entonces el heterociclo puede no estar sustituido con metilo ni metilcarbonilo;

y si R^3 es C1-alquilo y R^4 es C1-alquilo y el anillo formado por R^1 y R^2 es un cicloalquilo entonces el cicloalquilo puede estar sustituido; y

donde el arilo, cicloalquilo, heterociclo y heterocicloalquilo representados por R^3 y R^4 por sí mismos o como parte de otro residuo, están independientemente no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, C1-C6-alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalcoxi, arilalcoxicarbonilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidrógeno, hidroxialquilo, mercapto, nitro, oxo, $-NR^A R^B$, $(NR^A R^B)$ alquilo, $(NR^A R^B)$ carbonilo, $(NR^A R^B)$ carbonilalquilo, $(NR^A R^B)$ sulfonilo, alquilsulfonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, donde los residuos sustituyentes están ellos mismos sin sustituir.

La presente divulgación también proporciona compuestos de fórmula (I)



Fórmula (I)

y sus sales terapéuticamente aceptables, profármacos y sales de sus profármacos, donde

R^1 y R^2 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un cicloalquilo o heterociclo de 5, 6, 7 u 8 átomos, el cicloalquilo o heterociclo puede no estar sustituido o estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, C1-C6 alquilo, alquinilo, arilo, arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo, heterociclocarbonilalquilo, heterociclosulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidrógeno, hidroxialquilo, nitro, $NR^A R^B$, $(NR^A R^B)$ alquilo, $(NR^A R^B)$ carbonilo, $(NR^A R^B)$ carbonilalquilo y $(NR^A R^B)$ sulfonilo;

R^3 se elige del grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, C2-C6 alquilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo, heterociclocarbonilalquilo, heterociclosulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidrógeno, hidroxialquilo, nitro, $NR^A R^B$, $(NR^A R^B)$ alquilo, $(NR^A R^B)$ carbonilo, $(NR^A R^B)$ carbonilalquilo y $(NR^A R^B)$ sulfonilo;

X es NR^4 ;

R^4 se elige del grupo que consiste en C2-C6 alquilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidrógeno, $(NR^A R^B)$ alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo y haloalquilo; y R^A y R^B se eligen independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilalcoxi, arilalcoxicarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y heterociclo; y

donde el arilo, cicloalquilo, heterociclo y heterocicloalquilo representados por R^3 y R^4 por sí mismos o como parte de otro residuo, están independientemente no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, C1-C6-alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalcoxi, arilalcoxicarbonilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidrógeno, hidroxialquilo, mercapto, nitro, oxo, $-NR^A R^B$, $(NR^A R^B)$ alquilo, $(NR^A R^B)$ carbonilo, $(NR^A R^B)$ carbonilalquilo, $(NR^A R^B)$ sulfonilo, alquilsulfonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, donde los residuos sustituyentes están

ellos mismos sin sustituir.

La presente divulgación también proporciona compuestos de fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables donde R^1 y R^2 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un cicloalquilo de 5, 6, 7 u 8 átomos.

La presente divulgación también proporciona compuestos de fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables donde R^1 y R^2 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un heterociclo de 5, 6, 7 u 8 átomos.

La presente divulgación también proporciona compuestos de fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables donde X es NR^4 .

La presente divulgación también proporciona compuestos de fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables donde R^1 y R^2 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un cicloalquilo de 5, 6, 7 u 8 átomos.

La presente divulgación también proporciona compuestos de fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables donde R^1 y R^2 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un heterociclo de 5, 6, 7 u 8 átomos.

La presente divulgación también proporciona compuestos de fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables donde R^1 y R^2 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un cicloalquilo de 5, 6, 7 u 8 átomos; y R^3 se elige del grupo que consiste en C1-C6 alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo, hidrógeno y $(NR^A R^B)$ alquilo.

La presente divulgación también proporciona compuestos de fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables donde R^1 y R^2 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un cicloalquilo de 5, 6, 7 u 8 átomos; y R^3 se elige del grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo.

La presente divulgación también proporciona compuestos de fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables donde R^1 y R^2 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un cicloalquilo de 5, 6, 7 u 8 átomos; X es NR^4 ; R^4 es C1-C6 alquilo; y R^3 se elige del grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo.

La presente divulgación también proporciona compuestos de fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables donde R^3 se elige del grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo.

La presente divulgación también proporciona compuestos de fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables donde R^4 se elige del grupo que consiste en C1-C6 alquilo, -alquil-O-C(O)- $(NR^A R^B)$, alcoxicarbonilalquilo, arilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, hidrógeno, haloalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, formilalquilo y $(NR^A R^B)$ alquilo.

La presente divulgación también proporciona compuestos de fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables donde R^1 y R^2 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un cicloalquilo de 6 átomos.

La presente divulgación también proporciona compuestos de fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables donde R^3 es un heterociclo.

La presente divulgación también proporciona compuestos de fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables donde R^3 es pirrolidinilo y proporciona compuestos de fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables donde R^1 y R^2 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un cicloalquilo de 6 átomos y R^3 es pirrolidinilo.

La presente divulgación también proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, en combinación con un portador terapéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método de inhibición de PARP en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método de tratamiento del cáncer en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método de disminución del volumen de un tumor en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables.

5 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método de tratamiento de la leucemia, el cáncer de colon, los glioblastomas, los linfomas, los melanomas, los carcinomas de mama o los carcinomas de cuello uterino en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método de potenciación de la terapia anticancerígena con citotóxicos en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método de potenciación de la radioterapia en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables.

20 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método de tratamiento de lesión por isquemia-reperfusión asociada a infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, otras lesiones neurales y trasplante de órganos, en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables.

25 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método de tratamiento de reperfusión, que incluye reperfusión del ojo, el riñón, el intestino y el músculo esquelético, en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables.

30 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método de tratamiento de enfermedades inflamatorias que incluyen artritis, gota, enfermedad inflamatoria intestinal, inflamación del SNC, esclerosis múltiple, encefalitis alérgica, septicemia, choque septicémico, choque hemorrágico, fibrosis pulmonar y uveítis en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables.

35 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método de tratamiento de enfermedades o trastornos inmunológicos como artritis reumatoide y choque septicémico en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables.

40 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método de tratamiento de enfermedades degenerativas que incluyen diabetes y enfermedad de Parkinson, en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables.

45 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método de tratamiento de la hipoglucemia en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables.

50 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método de tratamiento de una infección retroviral en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables.

55 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método de tratamiento de toxicidad hepática luego de sobredosis de acetaminofén en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables.

60 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método de tratamiento de toxicidades cardíaca y renal por doxorubicina y antineoplásicos a base de platino en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de

fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables.

5 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método de tratamiento de daño cutáneo secundario a mostazas de azufre en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables.

10 La presente divulgación también proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables, para preparar un medicamento destinado a inhibir la enzima PARP en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento.

15 La presente divulgación también proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables, para preparar un medicamento destinado a inhibir el crecimiento de un tumor en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento.

La presente divulgación también proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables, para preparar un medicamento destinado a tratar el cáncer en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento.

20 La presente divulgación también proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables, para preparar un medicamento destinado a tratar la leucemia, el cáncer de colon, los glioblastomas, los linfomas, los melanomas, los carcinomas de mama o los carcinomas de cuello uterino en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento.

25 La presente divulgación también proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables, para preparar un medicamento destinado a potenciar la terapia anticancerígena con citotóxicos en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables.

30 La presente divulgación también proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables, para preparar un medicamento destinado a potenciar la radioterapia en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables.

35 La presente divulgación también proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables, para preparar un medicamento destinado a tratar la lesión por isquemia-reperusión asociada a infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, otras lesiones neurales y trasplante de órganos, en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables.

40 La presente divulgación también proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables, para preparar un medicamento destinado a tratar la reperusión, incluida la reperusión del ojo, el riñón, el intestino y el músculo esquelético, en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables.

45 La presente divulgación también proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables, para preparar un medicamento destinado a tratar enfermedades inflamatorias que incluyen artritis, gota, enfermedad inflamatoria intestinal, inflamación del SNC, esclerosis múltiple, encefalitis alérgica, septicemia, choque septicémico, choque hemorrágico, fibrosis pulmonar y uveítis, en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables.

50 La presente divulgación también proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables, para preparar un medicamento destinado a tratar enfermedades o trastornos inmunológicos como artritis reumatoide y choque septicémico, en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables.

55 La presente divulgación también proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables, para preparar un medicamento destinado a tratar enfermedades degenerativas que incluyen, pero no exclusivamente, diabetes y enfermedad de Parkinson, en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable

de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables.

La presente divulgación también proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables, para preparar un medicamento destinado a tratar la hipoglucemia en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables.

La presente divulgación también proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables, para preparar un medicamento destinado a tratar una infección retroviral en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables.

La presente divulgación también proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables, para preparar un medicamento destinado a tratar la toxicidad hepática luego de sobredosis de acetaminofén en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables.

La presente divulgación también proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables, para preparar un medicamento destinado a tratar las toxicidades cardíaca y renal por doxorubicina y antineoplásicos a base de platino, en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables.

La presente divulgación también proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables, para preparar un medicamento destinado a tratar el daño cutáneo secundario a mostazas de azufre en un mamífero con una reconocida necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales terapéuticamente aceptables.

Definiciones

Según se usa en toda esta memoria y las reivindicaciones adjuntas, los términos siguientes tienen los significados siguientes:

El término "alqueno" según se usa en este documento, significa una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y contiene al menos un doble enlace carbono-carbono formado por eliminación de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no exclusivamente, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo y 3-decenilo.

El término "alcoxi" según se usa en este documento, significa un grupo alquilo, según se define aquí, unido al residuo molecular de base a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi, incluyen, pero no exclusivamente, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, tert-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

El término "alcoxilquilo" según se usa en este documento, significa al menos un grupo alcoxi, según se define aquí, unido al residuo molecular de base a través de un grupo alquilo, según se define aquí. Los ejemplos representativos de alcoxilquilo incluyen, pero no exclusivamente, tert-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo y metoximetilo.

El término "alcoxicarbonilo" según se usa en este documento, significa un grupo alcoxi, según se define aquí, unido al residuo molecular de base a través de un grupo carbonilo, según se define aquí. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, pero no exclusivamente, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y tert-butoxicarbonilo.

El término "alcoxicarbonilalquilo" según se usa en este documento, significa un grupo alcoxicarbonilo, según se define aquí, unido al residuo molecular de base a través de un grupo alquilo, según se define aquí.

El término "alquilo" según se usa en este documento, significa una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no exclusivamente, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.

El término "C₁-C₆ alquilo" según se usa en este documento, significa una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

El término "C₁-alquilo" significa metilo.

El término "C₂-alquilo" significa etilo.

El término "C₃-alquilo" significa prop-1-ilo y prop-2-ilo (isopropilo).

5 El término "C₄-alquilo" significa but-1-ilo, but-2-ilo, 2-metilprop-1-ilo y 2-metilprop-2-ilo (tert-butilo).

El término "C₅-alquilo" significa 2,2-dimetilprop-1-ilo (neo-pentilo), 2-metilbut-1-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 3-metilbut-1-ilo, 3-metilbut-2-ilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo y pent-3-ilo.

10 El término "C₆-alquilo" significa 2,2-dimetilbut-1-ilo, 2,3-dimetilbut-1-ilo, 2,3-dimetilbut-2-ilo, 3,3-dimetilbut-1-ilo, 3,3-dimetilbut-2-ilo, 2-etilbut-1-ilo, hex-1-ilo, hex-2-ilo, hex-3-ilo, 2-metilpent-1-ilo, 2-metilpent-2-ilo, 2-metilpent-3-ilo, 3-metilpent-1-ilo, 3-metilpent-2-ilo, 3-metilpent-3-ilo, 4-metilpent-1-ilo y 4-metilpent-2-ilo.

15 El término "alquilcarbonilo" según se usa en este documento, significa un grupo alquilo, según se define aquí, unido al residuo molecular de base a través de un grupo carbonilo, según se define aquí. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero no exclusivamente, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo y 1-oxopentilo.

20 El término "alquilcarboniloxi" según se usa en este documento, significa un grupo alquilcarbonilo, según se define aquí, unido al residuo molecular de base a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alquilcarboniloxi incluyen, pero no exclusivamente, acetiloxi, etilcarboniloxi y tert-butilcarboniloxi.

25 El término "-alquil-O-C(O)-(NR^AR^B)" según se usa en este documento, significa un grupo (NR^AR^B)carboniloxi, según se define aquí, unido a la molécula de base a través de un grupo alquilo.

El término "alquilsulfonilo" según se usa en este documento significa un grupo alquilo unido al residuo molecular de base a través de un sulfonilo.

30 El término "alquiltio" según se usa en este documento, significa un grupo alquilo, según se define aquí, unido al residuo molecular de base a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de alquiltio incluyen, pero no exclusivamente, metiltio, etiltio, tert-butiltio y hexiltio.

35 El término "alquiltioalquilo" según se usa en este documento, significa un grupo alquiltio, según se define aquí, unido al residuo molecular de base a través de un grupo alquilo, según se define aquí. Los ejemplos representativos de alquiltioalquilo incluyen, pero no exclusivamente, metiltiométilo y 2-(etiltio)etilo.

40 El término "alquinilo" según se usa en este documento, significa una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no exclusivamente, acetilenilo 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

El término "arilo"según se usa en este documento, significa un grupo fenilo o un grupo naftilo.

45 Los grupos arilo no están sustituidos o están sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, -NR^AR^B, (NR^AR^B)alquilo, (NR^AR^B)carbonilo y tetrazolilo.

50 El término "arilalquilo" según se usa en este documento, significa un grupo arilo, según se define aquí, unido al residuo molecular de base a través de un grupo alquilo, según se define aquí. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero no exclusivamente, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 1-metil-3-fenilpropilo y 2-naft-2-iletilo.

55 El término "aril alcoxi" según se usa en este documento, significa un grupo arilo, según se define aquí, unido al residuo molecular de base a través de un grupo alcoxi, según se define aquí. Los ejemplos representativos de arilalcoxi incluyen, pero no exclusivamente, 2-fenil etoxi, 3-naft-2-ilpropoxi y 5-fenilpentiloxi.

60 El término "arilalcoxicarbonilo" según se usa en este documento, significa un grupo arilalcoxi, según se define aquí, unido al residuo molecular de base a través de un grupo carbonilo, según se define aquí. Los ejemplos representativos de arilalcoxicarbonilo incluyen, pero no exclusivamente, benciloalcoxicarbonilo y naft-2-ilmetoxicarbonilo.

El término "carbonilo" según se usa en este documento, significa un grupo -C(O)-.

El término "carboxi" según se usa en este documento, significa un grupo -CO₂H.

El término "carboxialquilo" según se usa en este documento, significa un grupo carboxi, según se define aquí, unido al residuo molecular de base a través de un grupo alquilo.

El término "ciano" según se usa en este documento, significa un grupo -CN.

5 El término "cianoalquilo" según se usa en este documento significa un grupo ciano unido al residuo molecular de base a través de un grupo alquilo.

10 El término "cicloalquilo" según se usa en este documento, significa un grupo hidrocarburo cíclico saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

15 Los grupos cicloalquilo no están sustituidos o están sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes elegidos entre alquenoilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, oxo, -NR^AR^B y (NR^AR^B)carbonilo.

20 El término "cicloalquilalquilo" según se usa en este documento, significa un grupo cicloalquilo, según se define aquí, unido al residuo molecular de base a través de un grupo alquilo, según se define aquí. Los ejemplos representativos de cicloalquilalquilo incluyen, pero no exclusivamente, ciclopropilmetilo, 2-ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y 4-cicloheptilbutilo.

El término "formilo" según se usa en este documento, significa un grupo -C(O)H.

25 El término "formilalquilo" según se usa en este documento, significa un grupo formilo, según se define aquí, unido al residuo molecular de base a través de un grupo alquilo.

El término "halo" o "halógeno" según se usa en este documento, significa -Cl, -B, -I o -F.

30 El término "haloalcoxi" según se usa en este documento, significa al menos un halógeno, según se define aquí, unido al residuo molecular de base a través de un grupo alcoxi, según se define aquí. Los ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, pero no exclusivamente, clorometoxi, 2-fluoroetoxi, trifluorometoxi y pentafluoroetoxi.

35 El término "haloalquilo" según se usa en este documento, significa al menos un halógeno, según se define aquí, unido al residuo molecular de base a través de un grupo alquilo, según se define aquí. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero no exclusivamente, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.

40 El término "heteroarilo," según se usa en este documento, significa un anillo heteroarilo monocíclico o un anillo heteroarilo bicíclico. El anillo heteroarilo monocíclico es un anillo de 5 o 6 átomos. El anillo de 5 átomos tiene dos dobles enlaces y contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos elegidos independientemente del grupo que consiste en N, O y S. El anillo de 6 átomos tiene tres dobles enlaces y contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos elegidos independientemente del grupo que consiste en N, O y S. El anillo heteroarilo bicíclico consiste en un anillo heteroarilo de 5 o 6 átomos fusionado a un grupo fenilo o el anillo heteroarilo de 5 o 6 átomos está fusionado a otro anillo heteroarilo de 5 o 6 átomos. Los heteroátomos de nitrógeno contenidos en los heteroarilos pueden estar opcionalmente oxidados a N-óxido. El heteroarilo está conectado al residuo molecular de base a través de cualquier átomo de carbono contenido en el heteroarilo que mantiene su propia valencia. Los ejemplos representativos de heteroarilo incluyen, pero no exclusivamente benzotienilo, benzoxadiazolilo, cinolinilo, furopiridinilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, piridinio N-óxido, quinolinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienopiridinilo, tienilo, triazolilo y triazinilo.

55 Los grupos heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes elegidos independientemente entre alquenoilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, -NR^AR^B y (NR^AR^B)carbonilo.

60 El término "heteroarilalquilo" según se usa en este documento, significa un grupo heteroarilo, según se define aquí, unido al residuo molecular de base a través de un grupo alquilo, según se define aquí. Los ejemplos representativos de heteroarilalquilo incluyen, pero no exclusivamente piridinilmetilo.

El término "heterociclo" o "heterocíclico" según se usa en este documento, significa un anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico. El anillo heterocíclico monocíclico consiste en un anillo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos que contiene al menos un heteroátomos elegido independientemente entre O, N y S. El anillo de 3 o 4 átomos contiene 1

heteroátomo elegido del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 5 átomos contiene cero, uno o dos dobles enlaces y uno o dos o tres heteroátomos elegidos del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 6 o 7 átomos contiene cero, uno o dos dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos elegidos del grupo que consiste en O, N y S. El anillo heterocíclico bicíclico consiste en un anillo heterocíclico monocíclico fusionado a un grupo cicloalquilo o el anillo heterocíclico monocíclico fusionado a un grupo fenilo o el anillo heterocíclico monocíclico fusionado a otro anillo heterocíclico monocíclico. El heterociclo está conectado al residuo molecular de base a través de cualquier átomo de carbono o de nitrógeno contenido en el heterociclo que mantiene su propia valencia. Los ejemplos representativos de heterociclo incluyen, pero no exclusivamente, azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiofano, 1,3-ditiano, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolino, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, tetrahidrotieno, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolino, 1,1-dioxodiotiomorfolino (tiomorfolina sulfona), tiopirano y tritiano.

Los heterociclos no están sustituidos o están sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos independientemente entre alqueno, alcoxi, alcoxilquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquino, arilo, arilalquilo, arilalcoxi, arilalcoxycarbonilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NR^A R^B$, $(NR^A R^B)$ alquilo, $(NR^A R^B)$ carbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, tetrahidropirano y heteroarilalquilo cuando el heteroarilo es piridino.

El término "heterocicloalquilo" según se usa en este documento, significa un heterociclo, según se define aquí, unido al residuo molecular de base a través de un grupo alquilo, según se define aquí.

El término "heterociclocarbonilo" según se usa en este documento, significa un grupo heterociclo, según se define aquí, unido al residuo molecular de base a través de un grupo carbonilo, según se define aquí. Los ejemplos representativos de heterociclocarbonilo incluyen, pero no exclusivamente, 1,3-benzodioxol-4-ilcarbonilo, piridin-3-ilcarbonilo, pirimidin-2-ilcarbonilo, tetrahidrofuran-2-ilcarbonilo, tetrahidrofuran-3-ilcarbonilo, tetrahidro-2H-piran-2-ilcarbonilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonilo, tetrahidrotien-2-ilcarbonilo y tetrahidrotien-3-ilcarbonilo.

El término "heterociclocarbonilalquilo" según se usa en este documento, significa un grupo heterociclocarbonilo, según se define aquí, unido al residuo molecular de base a través de un grupo alquilo, según se define aquí.

El término "heterociclosulfonilo" según se usa en este documento, significa un grupo heterociclo, según se define aquí, unido al residuo molecular de base a través de un grupo sulfonilo, según se define aquí.

El término "hidroxilo" según se usa en este documento, significa un grupo -OH.

El término "hidroxialquilo" según se usa en este documento, significa al menos un grupo hidroxilo, según se define aquí, unido al residuo molecular de base a través de un grupo alquilo, según se define aquí. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero no exclusivamente, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo y 2-etil-4-hidroxihexilo.

El término "mercapto" según se usa en este documento, significa un grupo -SH.

El término "nitro" según se usa en este documento, significa un grupo $-NO_2$.

La expresión "no aromático" según se usa en este documento, significa que un anillo no aromático de 4 átomos contiene cero doble enlace, un anillo no aromático de 5 átomos contiene cero o un doble enlace, un anillo no aromático de 6, 7 u 8 átomos contiene cero, uno o dos dobles enlaces.

El término " $NR^A R^B$ " según se usa en este documento, significa dos grupos, R^A y R^B , que están unidos al residuo molecular de base a través de un átomo de nitrógeno. R^A y R^B son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo. Los ejemplos representativos de $NR^A R^B$ incluyen, pero no exclusivamente, amino, metilamino, acetilamino y acetilmetilamino.

El término " $(NR^A R^B)$ carbonilo" según se usa en este documento, significa un grupo $NR^A R^B$, según se define aquí, unido al residuo molecular de base a través de un grupo carbonilo, según se define aquí. Los ejemplos representativos de $(NR^A R^B)$ carbonilo incluyen, pero no exclusivamente, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo y (etilmetilamino)carbonilo.

El término " $(NR^A R^B)$ carbonilo" según se usa en este documento, significa un grupo $(NR^A R^B)$ carbonilo, según se define aquí, unido al residuo molecular de base a través de un átomo de oxígeno.

El término "NR_CR_D" según se usa en este documento, significa dos grupos, R_C y R_D, que están unidos al residuo molecular de base a través de un átomo de nitrógeno. R_C y R_D son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo. Los ejemplos representativos de NR_CR_D incluyen, pero no exclusivamente, amino, metilamino, acetilamino y acetilmetilamino.

5 El término "(NR_CR_D)carbonilo" según se usa en este documento, significa un grupo NR_CR_D, según se define aquí, unido al residuo molecular de base a través de un grupo carbonilo, según se define aquí. Los ejemplos representativos de (NR_CR_D)carbonilo incluyen, pero no exclusivamente, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo y (etilmetilamino)carbonilo.

10 El término "(NR_CR_D)carbonilalquilo" según se usa en este documento, significa un grupo (NR_CR_D)carbonilo, según se define aquí, unido al residuo molecular de base a través de un grupo alquilo, según se define aquí.

15 El término "(NR_CR_D)sulfonilo" según se usa en este documento, significa un grupo NR_CR_D, según se define aquí, unido al residuo molecular de base a través de un grupo sulfonilo, según se define aquí. Los ejemplos representativos de (NR_CR_D)sulfonilo incluyen, pero no exclusivamente, aminosulfonilo, (metilamino)sulfonilo, (dimetilamino)sulfonilo y (etilmetilamino)sulfonilo.

20 El término "NR^AR^B" según se usa en este documento, significa dos grupos, R^A y R^B, que están unidos al residuo molecular de base a través de un átomo de nitrógeno. R^A y R^B son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y alquilcarbonilo. Los ejemplos representativos de NR^AR^B incluyen, pero no exclusivamente, amino, metilamino, acetilamino y acetilmetilamino.

25 El término "(NR^AR^B)carbonilo" según se usa en este documento, significa un grupo NR^AR^B, según se define aquí, unido al residuo molecular de base a través de un grupo carbonilo, según se define aquí. Los ejemplos representativos de (NR^AR^B)carbonilo incluyen, pero no exclusivamente, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo y (etilmetilamino)carbonilo.

30 El término "oxo" según se usa en este documento, significa un residuo =O.

El término "sulfínilo" según se usa en este documento, significa un grupo -SO-.

El término "sulfonilo" según se usa en este documento, significa un grupo -SO₂-.

35 Los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros, en los que están presentes centros asimétricos o quirales. Los estereoisómeros se designan (R) o (S) dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos (R) y (S) utilizados en este documento son configuraciones definidas en IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., (1976), 45: 13-30. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y sus mezclas y están específicamente incluidos en el alcance de esta invención. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente invención se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de partida comerciales que pueden tener centros asimétricos o quirales, o mediante preparación de mezclas racémicas seguido de métodos de resolución bien conocidos por los expertos en el área. Estos métodos de resolución se ejemplifican mediante (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla de diastereoisómeros resultantes por recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del auxiliar o (2) separación directa de la mezcla de los enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales.

50 Los compuestos de la presente invención se nombraron según ACD/ChemSketch versión 5.06 (desarrollada por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canadá) o se les dieron nombres que parecieron ser compatibles con la nomenclatura de ACD.

Determinación de la actividad biológica

55 Inhibición de PARP

60 Se compraron Nicotinamida[2,5',8-3H]adenina dinucleótido y perlas de SPA con estreptavidina a Amersham Biosciences (Reino Unido) Poli(ADP-Ribosa)polimerasa (PARP) recombinante humana purificada de E. coli y 6-Biotina-17-NAD⁺ a Trevigen, Gaithersburg, MD. NAD⁺, Histona, aminobenzamida, 3-aminobenzamida y ADN de timo de ternero (ADNbc) a Sigma, St. Louis, MO. Oligonucleótido en horquilla que contenía la secuencia MCAT se obtuvo de Qiagen. Los oligos se disolvieron en tampón de apareamiento 1 mM que contenía Tris HCl 10 mM pH 7.5, EDTA 1 mM y NaCl 50 mM, se incubaron durante 5 min a 95 °C, seguido de apareamiento a 45 °C durante 45 minutos. Se compró Histona H1 (95% electroforéticamente pura) a Roche, Indianapolis, IN. Se preparó histona H1 biotinilada tratando la proteína con Sulfo-NHS-LC-Biotina de Pierce Rockford, IL. La reacción de biotinilación se llevó a cabo

lentamente e intermitentemente agregando 3 equivalentes de Sulfo-NHS-LC-Biotina 10 mM a 100 μ M de Histona H1 en solución salina tamponada con fosfato, pH 7.5, a 4 °C agitando por vórtice suavemente durante 1 min seguido de la incubación posterior a 4 °C durante 1 h. Se compraron microplacas recubiertas con estreptavidina (FlashPlate Plus) a Perkin Elmer, Boston, MA.

5

El ensayo de PARP1 se llevó a cabo en tampón de ensayo de PARP que contenía Tris 50 mM pH 8.0, DTT 1 mM y $MgCl_2$ 4 mM. Las reacciones de PARP contenían [3H]-NAD $^+$ 1.5 μ M (1.6 μ Ci/mmol), histona H1 biotinilada 200 nM, ADNip 200 nM y enzima PARP 1 nM. Se llevaron a cabo auto reacciones que utilizaban detección basada en perlas de SPA en volúmenes de 100 μ l en placas blancas de 96 pocillos. Las reacciones se iniciaron agregando 50 μ l de mezcla de sustrato 2X NAD $^+$ a 50 μ l de mezcla de 2X enzima que contenía PARP y ADN. Estas reacciones se terminaron por adición de 150 μ l de benzamida 1.5 mM (~1000 veces por encima de su CI_{50}). Se transfirieron 170 μ l de las mezclas de reacción detenidas a placas Flash con estreptavidina, se incubaron durante 1 h, y se contaron utilizando un contador de centelleo de microplacas TopCount. Los datos de K_i se determinaron de las curvas de inhibición a diversas concentraciones de sustrato y se muestran en la tabla 1 para los compuestos de la presente invención.

10

15

Tabla 1

PARP (K_i , nM)									
46	14.2	7.1	158	4.5	21.5	6.3	13	450	81
11	62	59	19.6	1.6	11.6	22.5	43	29	1.7
9	29	16.8	64	3.5	3.1	5.7	13.3	800	180
52	10	34	55	2.6	472	4.1	6.3	3	10
11	2.8	1.2	69	3.3	20.7	2.4	15.3	>8300	3.6
24.9	6	91	3.1	4.6	47	6.5	15.7	16.2	4.5
6.1	1.1	1.6	2.9	3.6	6.1	23	3.7	18.6	5
3.5	116	4.3	8.2	4.9	5.5	5.5	.7	56	395
2.7	800	9.6	16.4	5.3	9.5	8.5	31	226	20.2
10.3	866	5.8	11.4	3.5	4.5	17	45	35	12.2
5.3	2.4	5.4	3700	3.2	5.6	13	44	11.9	2.8
9.8	11.3	2.1	6.5	4.6	34	33	52	1.1	2.0
70	4.3	3.4	18	6.5	17	211	4	20	5.6
231	2.9	57	37	20	19	256	6	10	2
109	1.8	35	2	32	26	315	7	23	2.5
456	4	52	4	42	242	24	6	37	3.7
590	2.7	90	4	5	14	15	8	31	3
640	2	135	5	122	14	2.3	5	41	7.2
2.7	4.7	129	10	65	18	2.9	6	27	16
8	54	131	251	1	53	134	86	69	167
20	49	228	233	23	135	65	181	25	183
18	59	3	12	30	27	217	26	65	239
5	49	.4	3	5	40	245	17	88	9
3	39	14	25	12	60	72	61	27	155
307	163								

20 Ensayo celular de PARP:

- Se trataron células C41 con un compuesto de la presente invención durante 30 minutos en una placa de 96 pocillos. Después se activó PARP dañando el ADN con H₂O₂ 1 mM durante 10 minutos. Luego se lavaron las células con PBS helado una vez y se fijaron con metanol:acetona (7:3) enfriado previamente, a -20 °C durante 10 minutos. Después de secarlas al aire, las placas se rehidrataron con PBS y se bloquearon con leche descremada al 5% en PBS-tween (0.05%) (solución de bloqueo) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las células se incubaron con anticuerpo anti-PAR 10H (1:50) en solución de bloqueo a 37 °C durante 60 minutos, seguido de lavado con PBS-Tween20 5 veces, e incubación con anticuerpo anti-ratón en cabra acoplado con 5(6)-isotiocianato de fluoresceína (1:50) y 1 µg/ml de 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI) en solución de bloqueo a 37 °C durante 60 minutos. Después de lavar 5 veces con PBS-Tween20, se realizó el análisis usando un lector de fluorescencia fmax de microplacas (Molecular Devices, Sunnyvale, CA), fijado a la longitud de onda de excitación de 490 nm y la longitud de onda de emisión de 528 nm de 5(6)-isotiocianato de fluoresceína (FITC) o la longitud de onda de excitación de 355 nm y la longitud de onda de emisión de 460 nm (DAPI). La actividad de PARP (señal de FITC) se normalizó con los números de células (DAPI).
- El ensayo celular mide la formación de poli ADP-ribosa por PARP dentro de las células y demuestra que los compuestos de la presente invención penetran las membranas celulares e inhiben a PARP en las células intactas. Las CE₅₀ para los compuestos representativos de la presente invención se proporcionan en la tabla 2.

Tabla 2
Actividad celular

Actividad celular									
CE ₅₀ (nM)									
2.3	1.5	45	1	18	2.6	7	0.3	11.9	35
0.9	46	1	14	115	<0.3	>1000	0.5	12.1	4.8
11	>1000	1.3	1.2	0.6	17.5	463	0.2	3.7	4.5
0.3	1.2	.6	2.3	7	.5	1.9	.6	1.2	.5
1.4	.8	.6	1	1.7	.3	.9	.5	1.6	.4
.3	.3	.7	17	2.1	.7	2.7	.5	1.9	>300
.7	1.8	3.2	.4	2.3	.5	3.6	.5	5.7	7.6
.5	.8	3.2	.7	40	1.1	1.5	.6	1	.5
.5	.3	5.6	.3	4.1	3.4	1.8	.5	4	.5
.6	.6	2.4	.7	3.5	1.7	.9	.6	3.3	1.5
>300	>300	.7	6.2	>300	10.6	8.7	>300	1.5	3.1
.5	2.4	1.8	14	>300	>1000	14	>300	63	7.9
.8	5.6	4.5	15	16	259	112	52	8.2	8.9
>300	57	>300	>300	191	>300	61			

- Como inhibidores de PARP, los compuestos de la presente invención tienen numerosas aplicaciones terapéuticas relacionadas a, lesión por isquemia-reperusión, enfermedades inflamatorias, enfermedades degenerativas, protección contra los efectos adversos de los compuestos citotóxicos y potenciación de la terapia anticancerígena con citotóxicos. En particular, los compuestos de la presente invención potencian la radioterapia y la quimioterapia aumentando la muerte celular de células cancerosas, limitando el crecimiento de tumores, disminuyendo las metástasis y prolongando la supervivencia de mamíferos que tienen tumores. Los compuestos de fórmula (I) pueden tratar la leucemia, el cáncer de colon, los glioblastomas, los linfomas, los melanomas, los carcinomas de mama y los carcinomas de cuello uterino.
- Otras aplicaciones terapéuticas incluyen, pero no exclusivamente, infección retroviral, artritis, gota, enfermedad inflamatoria intestinal, inflamación del SNC, esclerosis múltiple, encefalitis alérgica, septicemia, choque septicémico, choque hemorrágico, fibrosis pulmonar, uveítis, diabetes, enfermedad de Parkinson, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, otras lesiones neurales, trasplante de órganos, reperusión del ojo, reperusión del riñón, reperusión del intestino, reperusión del músculo esquelético, toxicidad hepática luego de sobredosis de acetaminofén, toxicidades cardíaca y renal por doxorubicina y antineoplásicos a base de platino, y daño cutáneo secundario a mostazas de azufre. (G. Chen et al. Cancer Chemo. Pharmacol. 22 (1988), 303; C. Thiemermann et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU 94 (1997), 679-683 D. Weltin et al. Int. J. Immunopharmacol. 17 (1995), 265- 271; H. Kröger et al. Inflammation 20 (1996), 203-215; W. Ehrlich et al. Rheumatol. Int. 15 (1995), 171-172; C. Szabo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 95 (1998), 3867-3872; S. Cuzzocrea et al. Eur. J. Pharmacol. 342 (1998), 67-76; V.

Burkhart et al., Nature Medicine (1999), 5314-19).

5 Cuando se usa en los tratamientos mencionados antes y otros, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos de la presente invención se puede emplear como un zwitterión o una sal farmacéuticamente aceptable. Por una "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la invención se quiere dar a entender una cantidad suficiente del compuesto para tratar o prevenir una enfermedad o un trastorno mejorados por un inhibidor de PARP en una relación riesgo/beneficio aplicable a cualquier tratamiento médico. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la presente invención será decidido por el médico tratante según su criterio profesional. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente particular dependerá de una serie de factores como el trastorno en tratamiento y la gravedad del mismo; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el género y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de eliminación del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; otros fármacos utilizados en combinación o simultáneamente con el compuesto específico empleado; y factores semejantes conocidos en el área médica. Por ejemplo, forma parte de las capacidades de los expertos en el área comenzar con dosis del compuesto a concentraciones menores que las requeridas para alcanzar el efecto terapéutico deseado y aumentar la dosis gradualmente hasta que se logra el efecto deseado.

20 Por "sal farmacéuticamente aceptable" se quiere dar a entender las sales que son, a juicio del médico, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y los animales inferiores sin toxicidad, irritación ni respuesta alérgica indebidas y que están de acuerdo con una relación riesgo/beneficio razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en el área. Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de la presente invención o por separado, haciendo reaccionar la base libre de un compuesto de la presente invención con un ácido adecuado. Los ácidos representativos incluyen, pero no exclusivamente, acético, cítrico, aspártico, benzoico, benenosulfónico, butírico, fumárico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, láctico, maleico, metanosulfónico, pamoico, peptínico, piválico, propiónico, succínico, tartárico, fósforo, glutámico y p-toluenosulfónico. Asimismo, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes como haluros de alquilo inferiores, por ejemplo cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. Se obtienen consecuentemente productos solubles o dispersables en agua o aceite.

35 Un compuesto de la presente invención se puede administrar como una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la presente invención en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable se refiere a un sólido, semisólido o líquido, atóxico, material de relleno, diluyente, encapsulante o auxiliar de formulación de cualquier tipo. Las composiciones se pueden administrar por vía parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como polvos, pomadas, gotas o parche transdérmico), rectal o bucal. El término "parenteral" según se usa en este documento se refiere a modos de administración que incluyen inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

45 Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles, farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones estériles inyectables, justo antes de usar. Los ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados, incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol), carboximetilcelulosa y sus mezclas adecuadas, aceites vegetales (como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables como oleato de etilo. Se puede mantener la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de surfactantes.

50 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, como conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar incluyendo diversos antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabeno, clorobutanol, ácido fenol sórbico y análogos. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, como azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede lograr mediante la inclusión de agentes que retarden la absorción, como monoestearato de aluminio y gelatina.

60 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de liposomas. Como es bien sabido en el área, los liposomas derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono o multilamelares que están dispersos en un medio acuoso. Se puede utilizar cualquier lípido atóxico, fisiológicamente aceptable, que se pueda metabolizar y sea capaz de formar liposomas. Las composiciones de la presente en forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes y excipientes.

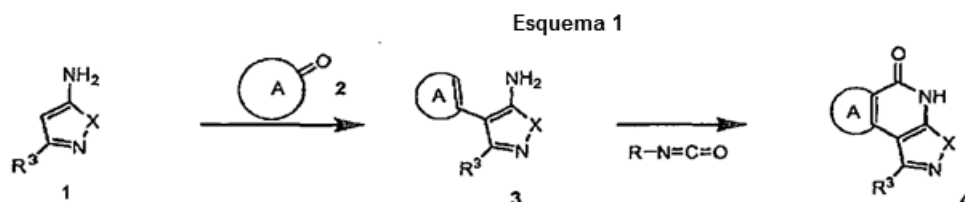
Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos. Los métodos para formar liposomas son bien conocidos en el área. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N.Y. (1976), p. 33 y siguientes.

5 La dosis diaria total de las composiciones de la invención para administrar a un humano u otro mamífero huésped en dosis únicas o fraccionadas puede ser de cantidades, por ejemplo de 0.0001 a 300 mg/kg de peso corporal diariamente y más generalmente de 1 a 300 mg/kg de peso corporal. Las dosis de 0.0001 a 300 mg/kg de peso corporal, se pueden administrar dos veces al día.

10 Las abreviaturas que han sido utilizadas en las descripciones de los ejemplos que siguen son: DBU por 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DMF por N,N-dimetilformamida; DMSO por dimetilsulfóxido; Et₂O por éter dietílico; EtOAc por acetato de etilo; EtOH por etanol; HPLC por cromatografía líquida de alta presión; LDA por diisopropilamida de litio; MeOH por metanol; psi por libras por pulgada cuadrada; TFA por ácido trifluoroacético; THF por tetrahidrofurano y TMS por trimetilsilano.

15 Los compuestos que tienen la fórmula I se pueden preparar mediante procesos químicos sintéticos, ejemplos de los cuales se muestran a continuación. Se pretende que se entienda que el orden de los pasos en los procesos puede variar, que los reactivos, los solventes y las condiciones de reacción mencionados específicamente pueden ser sustituidos, y que los residuos vulnerables pueden ser protegidos y desprotegidos según sea necesario.

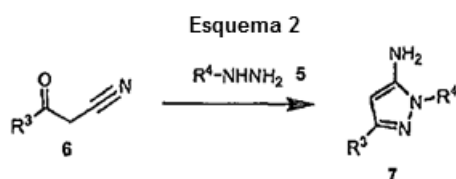
20



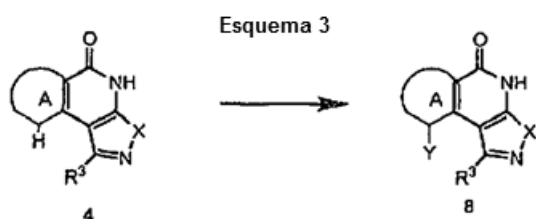
25 Los compuestos de fórmula (4) en los que X y R³ son los definidos en la fórmula (I) y el anillo A es cicloalquilo o heterociclo, sin sustituir o sustituido como se define en la fórmula (I), se pueden preparar a partir de aminas de fórmula (1) como se muestra en el esquema 1.

30 Las aminas de fórmula (1) se pueden hacer reaccionar con cetonas cíclicas no sustituidas o sustituidas de fórmula (2) en presencia de ácido, como ácido acético, para proporcionar alquenos de fórmula (3). La reacción se conduce en general a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 70 °C.

35 Los compuestos de fórmula (3) cuando son tratados con isocianatos como, isocianatos de etilo, en piridina o 4-metilpiridina, a reflujo, proporcionan compuestos de fórmula (4).



40 Los aminopirazoles (7) en los que R³ y R⁴ son los definidos en la fórmula (I) se pueden preparar a partir de la reacción de hidrazinas de fórmula (5) con una α-cianocetona de fórmula (6), en un solvente como etanol, a la temperatura de reflujo del solvente empleado.

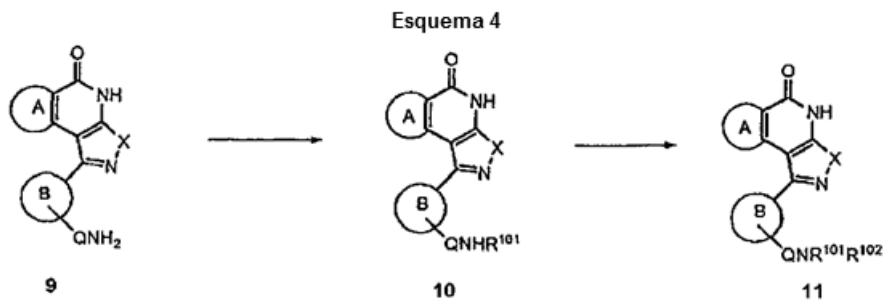


45 Los compuestos de fórmula (8) en los que X y R³ son los definidos en la fórmula (I), Y es NR^AR^B, alcoxi o haloalcoxi, y el anillo A es cicloalquilo o heterociclo, sin sustituir o sustituido como se define en la fórmula (I), y R^A y R^B son los

definidos en la fórmula (I), se pueden preparar mediante (a) halogenación alílica, como cloración o bromación del anillo A, y (b) desplazamiento del haluro con un nucleófilo adecuado de fórmula Y-H.

5 La halogenación alílica de los compuestos de fórmula (4) se puede llevar a cabo mediante tratamiento de (4) con un halogenante como, bromosuccinimida o clorosuccinimida, en presencia de una cantidad catalítica de radical iniciador como, 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) o ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), a temperatura elevada (por ejemplo 40 - 70 °C) o a temperatura ambiente.

10 El desplazamiento del haluro con un nucleófilo se puede lograr en presencia de una base como, trietilamina o diisopropiletilamina, a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 100 °C.

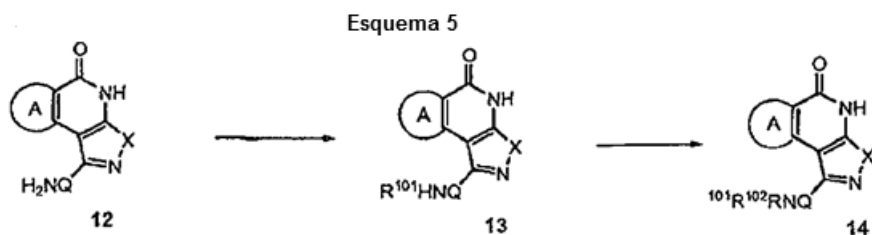


15 Los compuestos de fórmula (11) en los que X es el definido en la fórmula (I), Q es alquilenilo, el anillo A es cicloalquilo o heterociclo, no sustituido o sustituido como se define en la fórmula (I), el anillo B es arilo, heteroarilo, heterociclo o cicloalquilo, cada uno de los cuales está independientemente no sustituido o sustituido como se describe en la fórmula (I), y R^{101} y R^{102} se eligen independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo y heterociclo, se pueden preparar a partir de aminas primarias de fórmula (9) como se muestra en el esquema 4.

20 Las aminas primarias de fórmula (9) pueden ser compuestos monoalquilados de fórmula R^{101} -Z, en los que Z es haluros, triflatos o mesilatos, en presencia de una base como trietilamina o diisopropiletilamina, a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 100 °C. La segunda alquilación se puede lograr con compuestos de fórmula R^{102} -Z usando condiciones de reacción similares para obtener los compuestos de fórmula (11). La alquilación se puede conducir secuencialmente en un solo recipiente.

25 Alternativamente, los compuestos de fórmula (10) se pueden obtener a partir de aminas primarias de fórmula (9) vía condiciones de aminación reductora en las que (9) se trata con cetonas o aldehídos, en presencia de un ácido como ácido acético, y un reductor como cianoborohidruro de sodio. Los compuestos de fórmula (11) en los que R^A y R^B son independientemente alquilo, cicloalquilo o heterociclo, se pueden preparar a partir de (10) usando condiciones de reacción similares.

30



35 Los compuestos de fórmula (14) en los que X es el definido en la fórmula (I), Q es alquilenilo, el anillo A es cicloalquilo o heterociclo, no sustituido o sustituido como se define en la fórmula (I), y R^{101} y R^{102} son independientemente alquilo, cicloalquilo o heterociclo, se pueden preparar a partir de aminas primarias de fórmula (12) como se muestra en el esquema 5, usando condiciones de reacción como las descritas en el esquema 4.

40 Los ejemplos siguientes están destinados a ser una ilustración y no una limitación del alcance de la invención que es definida en las reivindicaciones adjuntas. Los compuestos de esta invención se pueden preparar por diversas rutas de síntesis.

45 Los ejemplos que no están comprendidos por el alcance de las reivindicaciones adjuntas se proporcionan sólo por referencia.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 1,3-dimetil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en Winters, G; Sala, A; De Paoli, A.; Ferri, V. Synthesis 1984, 1052-1054.

10 Ejemplo 2

9-ciclobutilamino-1,3-dimetil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

Ejemplo 2A

15

9-bromo-1,3-dimetil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

Una solución del ejemplo 1 (966 mg, 4.45 mmol) en una mezcla de cloroformo (30 mL) y N,N'-dimetilformamida (2 mL) se trató con N-bromosuccinimida (791 mg, 4.45 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) catalítico (5 mg) a 65 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió, se concentró y el residuo se particionó entre acetato de etilo y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se lavó con agua, se concentró y se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50% en hexanos para obtener 1.14 g (87%) del compuesto del título. MS (DCI/NH₃) m/z 297 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 2B

9-ciclobutilamino-1,3-dimetil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

Paso A

30

A una solución del ejemplo 2A (40 mg, 0.14 mmol) en tetrahidrofurano/N,N'-dimetilformamida 1:1 (4 mL) se le agregó ciclobutilamina (20 mg, 0.28 mmol) y diisopropiletilamina (49 µL, 0.28 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice usando 70% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título.

35

Paso B

La purificación de la base libre del paso A por HPLC (columna Zorbax, C-18, 250 x 2.54, fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0.1% en agua; B: ácido trifluoroacético al 0.1% en acetonitrilo; gradiente 0-100%) proporcionó 12 mg (30%) del compuesto del título como una sal de trifluoroacetato. ¹H RMN (CD₃OD) □ 1.85-1.97 (m, 3H), 1.98-2.12 (m, 2H), 2.18-2.39 (m, 4H), 2.40-2.53 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.76-2.90 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.04-4.19 (m, 1H), 4.79 (d, J=3.0 Hz, 1H), 13.70 (s a, 1H).

40

Ejemplo 3

45

1,3-dimetil-9-morfolin-4-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el paso A del ejemplo 2B, sustituyendo ciclobutilamina con morfolina (rendimiento 21%). ¹H RMN (CDCl₃) □ 1.60 (s, 1H), 1.65-1.79 (m, 2H), 1.84-1.96 (m, 1H), 2.04-2.16 (m, 1H), 2.50-2.57 (m, 2H), 2.57-2.64 (m, 6H), 3.54-3.62 (m, 2H), 3.62-3.71 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.08 (t, J=5.7 Hz, 1H), 13.70 (s a, 1H).

50

Ejemplo 4

55

1,3-dimetil-9-piperidin-1-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el paso A del ejemplo 2B, sustituyendo ciclobutilamina con piperidina (rendimiento 72%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) □ 1.26-1.39 (m, 4H), 1.42-1.50 (m, 2H), 1.54-1.65 (m, 2H), 1.71-1.82 (m, 1H), 1.95-2.04 (m, 1H), 2.32-2.39 (m, 2H), 2.39-2.44 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 3.22-3.28 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.99-4.07 (m, 1H), 13.76 (s a, 1H).

60

Ejemplo 5

1,3-dimetil-9-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el paso A del ejemplo 2B, sustituyendo ciclobutilamina con 1-metilpiperazina (rendimiento 37%). ^1H RMN ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) \square 1.52-1.66 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 1H), 1.96-2.05 (m, 1H), 2.27-2.36 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.76-2.79 (m, 1H), 3.01-3.12 (m, 3H), 3.13-3.24 (m, 2H), 3.29-3.36 (m, 1H), 3.60-3.68 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.22 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 14.18 (s a, 1H).

Ejemplo 6

1-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

Una mezcla de 8.5 g de piridina y 10 mL de ácido clorhídrico concentrado se calentó a 230 °C, se agregó al ejemplo 1 (217 mg, 1.0 mmol) y la mezcla se calentó a 230 °C durante 2 horas. Después de enfriar, se agregó agua y la suspensión se neutralizó con hidróxido de sodio al 10%. Se agregó diclorometano (50 mL), la mezcla se filtró y el sólido se recogió, se lavó con diclorometano y agua, y se secó. La purificación por HPLC (columna Zorbax, C-18, 250 x 2.54, fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0.1% en agua; B: ácido trifluoroacético al 0.1% en acetonitrilo; gradiente 0-100%) proporcionó 173 mg (73%) del compuesto del título como la sal de trifluoroacetato. ^1H RMN (DMSO-d_6) \square 1.63-1.73 (m, 4H), 2.29-2.34 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.75-2.80 (m, 2H), 11.28 (s a, 1H).

Ejemplo 7

1-metil-3-fenil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

Ejemplo 7A

4-ciclohex-1-enil-5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-ilamina

Una solución de 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol (8.66 g, 50 mmol) en ácido acético (70 mL) se trató con ciclohexanona (10.6 mL, 100 mmol) a temperatura ambiente durante 40 horas. Se eliminaron los volátiles y el residuo se diluyó con agua y se le agregó hidróxido de sodio al 10% hasta pH = 12. La mezcla se agitó con 10 mL de hexano durante 30 minutos y el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y hexano, y se secó para dar 9.43 g (74%) del compuesto del título. MS (DCI): m/z 254 (M+H) $^+$.

Ejemplo 7B

1-metil-3-fenil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

A una solución del ejemplo 7A (1.26 g, 5 mmol) en piridina (10 mL) se le agregó isocianato de etilo (1.18 mL, 15 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 7 horas, se enfrió, se concentró y el residuo se trituró con metanol. El sólido se recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó para dar 493 mg (35%) del compuesto del título. ^1H RMN (DMSO-d_6) \square 1.72-1.83 (m, 4H), 2.49-2.55 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 3.05 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.43-7.53 (m, 2H), 8.19 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 11.27 (s a, 1H).

Ejemplo 8

3-(2-dimetilaminoetil)-1-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

Ejemplo 8A

4-ciclohex-1-enil-2-(2-dimetilaminoetil)-5-metil-2H-pirazol-3-ilamina

Una solución de 2-(2-dimetilaminoetil)-5-metil-2H-pirazol-3-ilamina (0.998 g, 5.93 mmol) en ácido acético (10 mL) se trató con ciclohexanona (1.23 mL, 11.86 mmol) a temperatura ambiente durante dos días. Se eliminaron los volátiles y el residuo se particionó entre hidróxido de sodio diluido y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice utilizando metanol al 10% en diclorometano para dar un sólido (1.10 g, 75%). MS (DCI): m/z 249 (M+H) $^+$.

Ejemplo 8B

3-(2-dimetilaminoetil)-1-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona. A una solución del ejemplo 8A (1.05 g, 4.22 mmol) en piridina (10 mL) se le agregó isocianato de etilo (1.0 mL, 12.68 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se enfrió, se agitó con 15 mL de acetato de etilo a temperatura ambiente durante 5 minutos y el sólido se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó para dar 793 mg del compuesto del título. El licor madre se concentró y el residuo se recristalizó de acetato de etilo para dar otros 300

mg del compuesto del título (rendimiento total 94%). ^1H RMN (DMSO- d_6) \square 1.64-1.75 (m, 4H), 2.16 (s, 6H), 2.34-2.39 (m, 5H), 2.59 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.83-2.87 (m, 2H), 4.18 (t, $J=6.6$ Hz, 2H).

Ejemplo 9

5

3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó según el procedimiento del ejemplo 8, sustituyendo 2-(2-dimetilaminoetil)-5-metil-2H-pirazol-3-ilamina con 1-metil-1H-pirazol-5-ilamina. ^1H RMN (DMSO- d_6): \square 1.67-1.77 (m, 4H), 2.38 (d a, $J=1.8$ Hz, 2H), 2.72 (d a, $J=1.8$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 7.68 (s, 1H), 11.90 (s a, 1H).

10

Ejemplo 10

1-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-isoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5-ona

15

Ejemplo 10A

4-ciclohex-1-enil-3-metil-isoxazol-5-ilamina

20

El compuesto del título se preparó según el procedimiento del ejemplo 7A, sustituyendo 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol con 5-amino-3-metilisoxazol (72% de rendimiento). MS (DCI/ NH_3) m/z 179 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 10B

25

1-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-isoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 7B, sustituyendo el ejemplo 7A con el ejemplo 10A (67% de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6) \square 1.69-1.79 (m, 4H), 2.46 (t, $J=4.6$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.95 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 12.16 (s a, 1H).

30

Ejemplo 11

1-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-isoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5-ona

35

Ejemplo 11A

4-ciclohex-1-enil-3-fenilisoxazol-5-ilamina

40

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 7A, sustituyendo 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol con 5-amino-3-fenilisoxazol (50% de rendimiento). MS (DCI/ NH_3) m/z 241 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 11B

45

1-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-isoxazolo[5,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 7B, sustituyendo el ejemplo 7A con el ejemplo 11A (3% de rendimiento). ^1H RMN ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) \square 1.43-1.52 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H), 2.55 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 7.50-7.57 (m, 3H), 7.80-7.87 (m, 2H), 14.15 (s a, 1H).

50

Ejemplo 12

3-metil-1-fenil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

55

Ejemplo 12A

4-ciclohex-1-enil-2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-ilamina

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 7A, sustituyendo 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol con 5-amino-1-metil-3-fenilpirazol (36% de rendimiento). MS (DCI/ NH_3) m/z 254 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

60

Ejemplo 12B

3-metil-1-fenil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 7B, sustituyendo el ejemplo 7A con el ejemplo 12A (66% de rendimiento). ¹H RMN (C₅D₅N) □ 1.44-1.56 (m, 2H), 1.66-1.76 (m, 2H), 2.68 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.87 (t, J=5.8 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.89 (t, J=1.7 Hz, 1H), 14.15 (s a, 1H).

Ejemplo 13

3-bencil-1-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

Ejemplo 13A

2-bencil-4-ciclohex-1-enil-5-metil-2H-pirazol-3-ilamina

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 7A, sustituyendo 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol con 2-bencil-5-metil-2H-pirazol-3-ilamina (45% de rendimiento). MS (DCI/NH₃) m/z 268 (M+H)⁺.

Ejemplo 13B

3-bencil-1-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 7B, sustituyendo el ejemplo 7A con el ejemplo 13A (55% de rendimiento). ¹H RMN (C₅D₅N) □ 1.64-1.78 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.80-2.91 (m, 4H), 5.67 (s, 2H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 2H), 14.15 (s a, 1H).

Ejemplo 14

3-fenil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

Ejemplo 14A

4-ciclohex-1-enil-2-fenil-2H-pirazol-3-ilamina

El compuesto del título se preparó según el procedimiento del ejemplo 7A, sustituyendo 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol con 5-amino-1-fenilpirazol (18% de rendimiento). MS (DCI/NH₃) m/z 240 (M+H)⁺.

Ejemplo 14B

3-fenil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 7B, sustituyendo el ejemplo 7A con el ejemplo 14A (23% de rendimiento). ¹H RMN (C₅D₅N) □ 1.66-1.80 (m, 4H), 2.79 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.85 (t, J=6.1 Hz, 2H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.54 (dd, J=8.6, 1.2 Hz, 2H), 14.15 (s a, 1H).

Ejemplo 15

3-metil-1-tiofen-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

Ejemplo 15A

4-ciclohex-1-enil-2-metil-5-tiofen-2-il-2H-pirazol-3-ilamina

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 7A, sustituyendo 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol con 5-amino-1-metil-3-(2-tienil)pirazol (30% de rendimiento). MS (DCI/NH₃) m/z 260 (M+H)⁺.

Ejemplo 15B

3-metil-1-tiofen-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 7B, sustituyendo el ejemplo 7A con el ejemplo 15A (73% de rendimiento). ¹H RMN (C₅D₅N) □ 1.54-1.60 (m, 2H), 1.69-1.77 (m, 2H), 2.87 (t, J=6.4 Hz, 4H), 4.02 (s, 3H), 7.24 (dd, J=5.2, 3.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=3.4, 0.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J=0.9 Hz, 1H), 14.15 (s a, 1H).

Ejemplo 16

1-isopropil-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

5 Ejemplo 16A

4-ciclohex-1-enil-5-isopropil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina

10 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 7A, sustituyendo 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol con 3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina (13% de rendimiento). MS (DCI/NH₃) m/z 220 (M+H)⁺.

Ejemplo 16B

15 1-isopropil-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 7B, sustituyendo el ejemplo 7A con el ejemplo 16A (44% de rendimiento). ¹H RMN (C₅D₅N) □ 1.51 (d, J=6.7 Hz, 6H), 1.68-1.81 (m, 4H), 2.87 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 3.32-3.47 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 13.45 (s a 1H).

20 Ejemplo 17

1-ciclopropil-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

Ejemplo 17A

25

4-ciclohex-1-enil-5-ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 7A, sustituyendo 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol con 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina (50% de rendimiento). MS (DCI/NH₃) m/z 218 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 17B

1-ciclopropil-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

35 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 7B, sustituyendo el ejemplo 7A con el ejemplo 17A (83% de rendimiento). ¹H RMN (C₅D₅N) □ 0.92-1.01 (m, 2H), 1.17-1.28 (m, 2H), 1.69-1.82 (m, 4H), 2.16-2.27 (m, 1H), 2.86 (t, J=4.4 Hz, 2H), 3.06 (t, J=4.4 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 13.46 (s a, 1H).

Ejemplo 19

40

1-ciclopropil-3-metil-4,6,8,9-tetrahydro-3H-7-oxa-2,3,4-triaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

Ejemplo 19A

45 5-ciclopropil-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 7A, sustituyendo 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol con 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina y sustituyendo ciclohexanona con tetrahydro-4H-piran-4-ona (67% de rendimiento). MS (DCI/NH₃) m/z 220 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 19B

1-ciclopropil-3-metil-4,6,8,9-tetrahydro-3H-7-oxa-2,3,4-triaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

55 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 7B, sustituyendo el ejemplo 7A con el ejemplo 19A (20% de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-d₆) □ 0.77-0.83 (m, 2H), 0.83-0.90 (m, 2H), 2.04-2.18 (m, 1H), 2.96-3.11 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.87 (t, J=5.6 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 11.99 (s a, 1H)

Ejemplo 20

60

1-(3-clorofenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

Ejemplo 20A

5-(3-clorofenil)-4-ciclohex-1-enil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 7A, sustituyendo 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol con 5-(3-clorofenil)-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina (14% de rendimiento). MS (DCI/NH₃) m/z 288 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 20B

1-(3-clorofenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

10 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 7B, sustituyendo el ejemplo 7A con el ejemplo 20A (3% de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*6) □ 1.52-1.62 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 2H), 2.37-2.48 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 7.47-7.51 (m, 3H), 7.53-7.58 (m, 1H), 12.04 (s a, 1H).

15 Ejemplo 21

3-metil-1-tiofen-2-il-4,6,7,8-tetrahidro-3H-2,3,4-triaza-as-indacen-5-ona

Ejemplo 21A

20 4-ciclopent-1-enil-2-metil-5-tiofen-2-il-2H-pirazol-3-ilamina

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 7A, sustituyendo 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol con 5-amino-1-metil-3-(2-tienil)pirazol y sustituyendo ciclohexanona con ciclopentanona (20% de rendimiento). MS (DCI/NH₃) m/z 246 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 21B

3-metil-1-tiofen-2-il-4,6,7,8-tetrahidro-3H-2,3,4-triaza-as-indacen-5-ona

30 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 7B, sustituyendo el ejemplo 7A con el ejemplo 21 A (70% de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*6) □ 2.07 (dt, *J*=15.0, 7.5 Hz, 2H), 2.71 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.16 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.15 (dd, *J*=4.6, 4.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 11.94 (s a, 1H).

35 Ejemplo 22

1-ciclopropil-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-3H-2,3,4-triaza-as-indacen-5-ona

Ejemplo 22A

40 4-ciclopent-1-enil-5-ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 7A, sustituyendo 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol con 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina y sustituyendo ciclohexanona con ciclopentanona (30% de rendimiento). MS (DCI/NH₃) m/z 204 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 22B

1-ciclopropil-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-3H-2,3,4-triaza-as-indacen-5-ona

50 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 7B, sustituyendo el ejemplo 7A con el ejemplo 22A (60% de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*6) □ 0.74-0.83 (m, 2H), 0.88 (dd, *J*=8.2, 2.4 Hz, 2H), 1.97-2.12 (m, 3H), 2.65 (t, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.12 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 11.78 (s a, 1H).

55 Ejemplo 23

1-ciclopropil-3-metil-4,6,7,8,9,10-hexahidro-3H-2,3,4-triazaciclohepta[e]inden-5-ona

Ejemplo 23A

60 4-ciclohept-1-enil-5-ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 7A, sustituyendo 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol con 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina y sustituyendo ciclohexanona con cicloheptanona (6% de

rendimiento). MS (DCI/NH₃) m/z 232 (M+H)⁺.

Ejemplo 23B

5 1-ciclopropil-3-metil-4,6,7,8,9,10-hexahidro-3H-2,3,4-triazaciclohepta[e]inden-5-ona

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 7B, sustituyendo el ejemplo 7A con el ejemplo 23A (30% de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) \square 0.76-0.80 (m, 2H), 0.82-0.89 (m, 2H), 1.41-1.48 (m, 2H), 1.59-1.66 (m, 2H), 1.83 (ddd, *J*=11.2, 6.0, 5.7 Hz, 2H), 2.02-2.10 (m, 1H), 2.74-2.83 (m, 2H), 3.14-3.22 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 11.70 (s a, 1H).

Ejemplo 24

15 3-(3-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-*c*]isoquinolin-1-il)-pirrolidina-1-carboxilato de bencilo

Ejemplo 24A

éster metílico del ácido N-carbobenciloxipirrolidina-3-carboxílico

20 A una solución de ácido N-carbobenciloxipirrolidina-3-carboxílico (10.15 g, 40.72 mmol) y yodometano (5.08 mL, 81.44 mmol) en N,N'-dimetilformamida (80 mL) se le agregó bicarbonato de potasio en polvo (8.15 g, 81.44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se particionó entre acetato de etilo y solución saturada de cloruro de sodio y la fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice usando 5-50% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (10.59 g, 99%). MS (DCI): m/z 264 (M+1)⁺.

Ejemplo 24B

30 3-(2-cianoacetil)-pirrolidina-1-carboxilato de bencilo

A una solución de acetonitrilo (708 μ L, 13.5 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se le agregó n-butillitio (solución 1.6 M en hexano, 7.75 mL, 12.4 mmol) a -78 °C. La solución se agitó a -78 °C durante 10 minutos y se le agregó una solución del ejemplo 24A (3.0 g, 11.34 mmol) en 10 mL de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y se calentó hasta -20 °C en el transcurso de 3 horas. Se agregó agua y la mezcla se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 2 N. La mezcla se particionó entre acetato de etilo y solución saturada de cloruro de sodio y la fase orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice usando 30-80% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (1.91 g, 61%). MS (DCI): m/z 273 (M+1)⁺.

Ejemplo 24C

40 3-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-pirrolidina-1-carboxilato de bencilo

Una solución del ejemplo 24B (1.9 g, 7 mmol) y metilhidrazina (367 μ L, 7 mmol) en etanol (15 mL) se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice usando 0-15% de metanol en diclorometano para dar el compuesto del título (1.78 g, 85%). MS (DCI): m/z 301 (M+1)⁺.

Ejemplo 24D

50 3-(5-amino-4-ciclohex-1-enil-1-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo

Se agitó una solución del ejemplo 24C (1.78 g, 5.92 mmol) y ciclohexanona (1.23 mL, 11.85 mmol) en ácido acético (10 mL) a temperatura ambiente toda la noche y a 55 °C durante 1 día. Se eliminó el ácido acético y el residuo se particionó entre solución de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice usando 70-90% de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (1.19 g, 53%). MS (DCI): m/z 381 (M+H)⁺.

Ejemplo 24E

60 3-(3-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-*c*]isoquinolin-1-il)-pirrolidina-1-carboxilato de bencilo

A una solución en agitación del ejemplo 24D (0.967 g, 2.54 mmol) en piridina (10 mL) se le agregó isocianato de etilo (0.6 mL, 7.62 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 24 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró y

el residuo se recrystalizó de metanol. El sólido blanco se recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó para dar el compuesto del título (794 mg, 77%). ¹H RMN (DMSO-d₆): □ 1.66-1.77 (m, 4H), 2.01-2.17 (m, 1H), 2.18-2.27 (m, 1H), 2.37-2.43 (m, 2H), 2.86-2.92 (m, 2H), 3.33-3.46 (m, 1H), 3.49-3.64 (m, 2H), 3.68-3.76 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.77-3.85 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 5H).

5

Ejemplo 25

3-metil-1-pirrolidin-3-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

10 Una solución del ejemplo 24E (766 mg, 1.88 mmol) en una mezcla de diclorometano (30 mL) y metanol (30 mL) se trató con 10% de paladio sobre carbón (150 mg) bajo hidrógeno, a temperatura ambiente, durante 6 horas. El material sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (564 mg, 100%). ¹H RMN (DMSO-d₆): □ 1.67-1.79 (m, 4H), 2.01-2.11 (m, 1H), 2.22-2.32 (m, 1H), 2.38-2.43 (m, 2H), 2.85-2.91 (m, 2H), 3.16-3.26 (m, 2H), 3.30 (dd, *J*=11.0, 8.0 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J*=11.2, 7.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.81-3.88 (m, 1H).

15

Ejemplo 26

3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

20

A una solución del ejemplo 25 (86 mg, 0.316 mmol) en metanol (6 mL) se le agregó formaldehído (37% p/p en agua, 118 μL, 1.58 mmol) a temperatura ambiente y la solución se agitó durante 1 hora. Se agregó cianoborohidruro de sodio (99 mg, 1.58 mmol) y la mezcla se agitó toda la noche y se concentró. El residuo se purificó por HPLC (columna Zorbax, C-18, 250 x 2.54, fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0.1% en agua; B: ácido trifluoroacético al 0.1% en acetonitrilo; gradiente 0-100%) para proporcionar el compuesto del título como la sal de trifluoroacetato (110 mg, 79%). ¹H RMN (CD₃OD): □ 1.77-1.87 (m, 4H), 2.24-2.37 (m, 1H), 2.49 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.66 (dd, *J*=13.6, 6.0 Hz, 0.5H), 2.90-2.96 (m, 2.5H), 3.02 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 3.24-3.31 (m, 1H), 3.44 (dd, *J*=11.4, 7.8 Hz, 0.5H), 3.62 (dd, *J*=11.3, 7.6 Hz, 0.5H), 3.72-3.83 (m, 0.5H), 3.84 (s, 3H), 3.84 (m, 0.5H), 3.97-4.03 (m, 0.5H), 4.04-4.14 (m, 1H), 4.19-4.26 (m, 0.5H).

25

30

Ejemplo 27

1-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

35 La sal de trifluoroacetato del compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 26, sustituyendo formaldehído con acetona (77% de rendimiento). ¹H RMN (CD₃OD): □ 1.39-1.46 (m, 6H), 1.77-1.88 (m, 4H), 2.23-2.32 (m, 1H), 2.44-2.53 (m, 2.5H), 2.54-2.62 (m, 0.5H), 2.87-3.00 (m, 2H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.51-3.56 (m, 0.5H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.74-3.79 (m, 0.5H), 3.84 (s, 3H), 3.92 (dd, *J*=11.6, 7.3 Hz, 0.5H), 3.97 (dd, *J*=11.4, 5.0 Hz, 0.5H), 4.03-4.11 (m, 0.5H), 4.14-4.21 (m, 0.5H).

40

Ejemplo 28

3-metil-1-(1-propilpirrolidin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

45 La sal de trifluoroacetato del compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 26, sustituyendo formaldehído con propionaldehído (67% de rendimiento). ¹H RMN (CD₃OD): □ 1.06 (t, *J*=7.5 Hz, 3H), 1.75-1.89 (m, 6H), 2.21-2.35 (m, 1H), 2.43-2.54 (m, 2.5H), 2.58-2.66 (m, 0.5H), 2.89-2.99 (m, 2H), 3.19-3.26 (m, 1H), 3.29-3.35 (m, 1H), 3.48 (dd, *J*=11.5, 8.1 Hz, 0.5H), 3.64 (dd, *J*=11.0, 7.4 Hz, 0.5H), 3.71-3.82 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.98 (dd, *J*=11.4, 7.67 Hz, 0.5H), 4.04-4.11 (m, 1H), 4.17-4.23 (m, 0.5H).

50

Ejemplo 29

1-(1-ciclopropilmetilpirrolidin-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

55 La sal de trifluoroacetato del compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 26, sustituyendo formaldehído con ciclopropanocarboxialdehído (66% de rendimiento). ¹H RMN (CD₃OD): □ 0.45-0.50 (m, 2H), 0.74-0.79 (m, 2H), 1.14-1.23 (m, 1H), 1.77-1.88 (m, 4H), 2.23-2.35 (m, 1H), 2.47-2.54 (m, 2.5H), 2.59-2.67 (m, 0.5H), 2.88-3.00 (m, 2H), 3.18 (dd, *J*=7.2, 2.0 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J*=7.3, 1.2 Hz, 1H), 3.29-3.40 (m, 1H), 3.56 (dd, *J*=11.6, 8.2 Hz, 0.5H), 3.69 (dd, *J*=11.6, 7.6 Hz, 0.5H), 3.76-3.84 (m, 1H), 3.84 (s, 1.5H), 3.85 (s, 1.5H), 3.97-4.04 (m, 0.5H), 4.08-4.16 (m, 1H), 4.18-4.24 (m, 0.5H).

60

Ejemplo 30

1-(1-ciclobutilpirrolidin-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

5 La sal de trifluoroacetato del compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 26, sustituyendo formaldehído con ciclobutanona (69% de rendimiento). ¹H RMN (CD₃OD): □ 1.77-1.88 (m, 4H), 1.89-2.00 (m, 2H), 2.21-2.33 (m, 3H), 2.34-2.43 (m, 2H), 2.49 (t, J=5.8 Hz, 2.5H), 2.54-2.63 (m, 0.5H), 2.87-3.00 (m, 2H), 3.19-3.27 (m, 1H), 3.42 (dd, J=11.6, 8.2 Hz, 0.5H), 3.53 (dd, J=11.6, 7.6 Hz, 0.5H), 3.62-3.74 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.88-3.93 (m, 1H), 3.95-4.01 (m, 0.5H), 4.02-4.06 (m, 0.5H), 4.07-4.13 (m, 0.5H), 4.16-4.22 (m, 0.5H).

10

Ejemplo 31

(S)-3-metil-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

15 La sal de trifluoroacetato de compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en los ejemplos 24B-E y el ejemplo 25, sustituyendo el ejemplo 24A con éster metílico de N-carbobenciloxi-L-prolina. ¹H RMN (CD₃OD): □ 1.78-1.91 (m, 4H), 2.13-2.20 (m, 1H), 2.22-2.31 (m, 2H), 2.47-2.57 (m, 3H), 2.87-2.99 (m, 2H), 3.39-3.48 (m, 1H), 3.51-3.61 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.98-5.41 (m, 1H).

20 Ejemplo 32

(S)-3-metil-1-(1-metilpirrolidin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

25 Una solución del ejemplo 31 (100 mg, 0.37 mmol), trietilamina (52 μL, 0.37 mmol) y formaldehído (37% en agua, 31 μL, 1.11 mmol) en metanol/N,N'-dimetilformamida 1:1 (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregaron cianoborohidruro de sodio (70 mg, 1.11 mmol) y cloruro de zinc (50 mg, 0.37 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 18 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC (Zorbax C-8, 0.1% de ácido trifluoroacético/acetronitrilo/agua) para proporcionar la sal de trifluoroacetato del compuesto del título. El tratamiento de una solución de metanol de la sal de trifluoroacetato con una solución de ácido clorhídrico en éter dio el
30 compuesto del título como la sal de clorhidrato (13 mg, 12%). ¹H RMN (CD₃OD): □ 1.79-1.91 (m, 4H), 2.10-2.24 (m, 2H), 2.26-2.36 (m, 1H), 2.49-2.55 (m, 2H), 2.69-2.78 (m, 1H), 2.80-2.88 (m, 1H), 2.93-3.01 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.32-3.39 (m, 1H), 3.81-3.87 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.97 (t, J=8.4 Hz, 1H).

35 Ejemplo 33

(S)-3-metil-1-(1-propil-pirrolidin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título como la sal de clorhidrato se preparó según el procedimiento para el ejemplo 32, sustituyendo formaldehído con propionaldehído (10% de rendimiento). ¹H RMN (CD₃OD): □ 0,97 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.64-1.77 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 4H), 2.06-2.14 (m, 1H), 2.15-2.23 (m, 1H), 2.23-2.32 (m, 1H), 2.48-2.56 (m, 2H), 2.66-2.74 (m, 1H), 2.79-2.87 (m, 1H), 2.91-3.00 (m, 1H), 3.07-3.16 (m, 1H), 3.22-3.29 (m, 2H), 3.85-3.90 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 5.01 (t, J=8.4 Hz, 1H).

45 Ejemplo 34

(S)-1-(1-isopropilpirrolidin-2-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

La sal de clorhidrato del compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 32, sustituyendo formaldehído con acetona (42% de rendimiento). ¹H RMN (CD₃OD): □ 1.33 (dd, J=6.7, 3.0 Hz, 6H), 1.79-1.92 (m, 4H), 2.03-2.12 (m, 1H), 2.15-2.28 (m, 2H), 2.52 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.63-2.72 (m, 1H), 2.81-2.91 (m, 1H), 2.92-3.01 (m, 1H), 3.35-3.43 (m, 1H), 3.69-3.77 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 5.10 (t, J=7.8 Hz, 1H).

Ejemplo 35 (A-936655.3)

55 (S)-1-(1-ciclopropilmetilpirrolidin-2-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

La sal de clorhidrato del compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 32, sustituyendo formaldehído con ciclopropanocarboxaldehído (36% de rendimiento). ¹H RMN (CD₃OD): □ 0.35-0.42 (m, 2H), 0.65-0.71 (m, 2H), 1.06-1.13 (m, 1H), 1.78-1.92 (m, 4H), 2.05-2.13 (m, 1H), 2.18-2.25 (m, 1H), 2.27-2.33 (m, 1H), 2.48-2.55 (m, 2H), 2.67-2.76 (m, 1H), 2.79-2.88 (m, 1H), 2.91-3.00 (m, 1H), 3.08-3.19 (m, 2H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.96-4.01 (m, 1H), 5.02 (t, J=8.5 Hz, 1H).

60

Ejemplo 36

(S)-1-(1-ciclobutilpirrolidin-2-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

5 La sal de clorhidrato del compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 32, sustituyendo formaldehído con ciclobutanona (27% de rendimiento). ¹H RMN (CD₃OD): □ 1.71-1.83 (m, 4H), 1.85-1.93 (m, 3H), 1.94-2.02 (m, 1H), 2.17-2.26 (m, 3H), 2.26-2.31 (m, 1H), 2.32-2.39 (m, 1H), 2.49-2.56 (m, 2H), 2.62-2.71 (m, 1H), 2.83-2.91 (m, 1H), 2.91-3.00 (m, 1H), 3.23-3.29 (m, 1H), 3.73-3.80 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.94-4.00 (m, 1H), 4.93 (t, J=7.6 Hz, 1H).

10

Ejemplo 37

(S)-1-(1-isobutilpirrolidin-2-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

15 La sal de clorhidrato del compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 32, sustituyendo formaldehído con isobutiraldehído (29% de rendimiento). ¹H RMN (CD₃OD): □ 1.09 (d, J=6.7 Hz, 6H), 1.80-1.90 (m, 4H), 2.07-2.12 (m, 1H), 2.14-2.19 (m, 1H), 2.23-2.30 (m, 1H), 2.51 (s, 2H), 2.66-2.74 (m, 1H), 2.79-2.88 (m, 1H), 2.91-3.00 (m, 1H), 3.07 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.11-3.16 (m, 1H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.93-3.97 (m, 1H), 5.00-5.06 (m, 1H).

20

Ejemplo 38

3-metil-1-metilaminometil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

25 Ejemplo 38A

éster bencílico del ácido metil-(3-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-ilmetil)carbámico

30 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en los ejemplos 24B-E, sustituyendo el ejemplo 24A con (benciloxicarbonilmetilamino)acetato de metilo. MS (DCI/NH₃) m/z 381 (M+H)⁺.

Ejemplo 38B

3-metil-1-metilaminometil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

35

Una solución del ejemplo 38A (160 mg) en ácido trifluoroacético (10 mL) se calentó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetonitrilo y se concentró. El residuo se purificó por HPLC (Zorbax C-8, 0.1% de ácido trifluoroacético/acetonitrilo/agua) y la sal de trifluoroacetato se disolvió en metanol y se trató con una solución de ácido clorhídrico en éter para proporcionar el compuesto del título como la sal de clorhidrato (82 mg, 79%). ¹H RMN (DMSO-d₆): □ 1.67-1.79 (m, 4H), 2.38-2.45 (m, 2H), 2.66 (t, J=4.3 Hz, 3H), 2.84-2.95 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.40-4.44 (m, 2H), 9.06 (s a, 1H), 12.17 (s a, 1H).

40

Ejemplo 39

45 [4-(3-metil-5-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il)bencil]carbamato de bencilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento para los ejemplos 24B-E, sustituyendo el ejemplo 24A con 4-(benciloxicarbonilaminometil)benzoato de metilo. ¹H RMN (DMSO-d₆) □ 1.48-1.59 (m, 2H), 1.62-1.74 (m, 2H), 2.36-2.49 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 4.28 (d, J=6.1 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.35-7.41 (m, 3H), 7.46 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.86 (t, J=6.0 Hz, 1H).

50

Ejemplo 40

1-(4-aminometilfenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

55

Una solución del ejemplo 39 (90 mg 0.2 mmol) en ácido trifluoroacético (10 mL) se agitó a 50 °C durante 4 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC (columna Zorbax, C-18, 250 x 2.54, fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0.1% en agua; B: ácido trifluoroacético al 0.1% en acetonitrilo; gradiente 0-100%) para proporcionar 70 mg del compuesto del título como la sal de trifluoroacetato. ¹H RMN (CD₃OD) □ 1.53-1.63 (m, 2H), 1.71-1.80 (m, 2H), 2.42-2.54 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 4.21 (s, 2H), 7.52-7.65 (m, 4H).

60

Ejemplo 41

1-(4-dimetilaminometilfenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

La sal de trifluoroacetato del compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 26, sustituyendo el ejemplo 25 con el ejemplo 40. ¹H RMN (CD₃OD) □ 1.58-1.65 (m, 2H), 1.73-1.81 (m, 2H), 2.49 (q, J=6.4 Hz, 4H), 2.91 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.58-7.68 (m, 4H).

Ejemplo 42

1-[4-(isopropilamino-metil)-fenil]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

La sal de trifluoroacetato del compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 26, sustituyendo el ejemplo 25 con el ejemplo 40 y sustituyendo formaldehído con acetona. ¹H RMN (CD₃OD) □ 1.43 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.52-1.65 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 2H), 2.41-2.54 (m, 4H), 3.44-3.55 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 7.56-7.67 (m, 4H).

Ejemplo 43

1-(4-ciclohexilaminometilfenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

La sal de trifluoroacetato del compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 26, sustituyendo el ejemplo 25 con el ejemplo 40 y sustituyendo formaldehído con ciclohexanona. ¹H RMN (CD₃OD) □ 1.20-1.32 (m, 2H), 1.32-1.50 (m, 3H), 1.54-1.64 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 3H), 1.92 (dd, J=9.0, 2.9 Hz, 2H), 2.16-2.27 (m, 2H), 2.39-2.55 (m, 4H), 3.10-3.25 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 7.56-7.66 (m, 4H).

Ejemplo 44

1-(4-ciclopentilaminometilfenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

La sal de trifluoroacetato del compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo 26, sustituyendo el ejemplo 25 con el ejemplo 40 y sustituyendo formaldehído con ciclopentanona. ¹H RMN (CD₃OD) □ 1.50-1.63 (m, 2H), 1.64-1.80 (m, 6H), 1.81-1.94 (m, 2H), 2.12-2.32 (m, 2H), 2.33-2.61 (m, 4H), 3.52-3.77 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 7.43-7.71 (m, 4H).

Ejemplo 45

1,3-dimetil-4,6,7,8-tetrahidro-3H-2,3,4-triaza-as-indacen-5-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en Winters, G; Sala, A; De Paoli, A.; Ferri, V. *Synthesis* 1984, 1052-1054.

Ejemplo 46

1-(4-cicloheptilaminometilfenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

La sal de trifluoroacetato del compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 26, sustituyendo el ejemplo 25 con el ejemplo 40 y sustituyendo formaldehído con cicloheptanona. ¹H RMN (CD₃OD) □ 1.52-1.59 (m, 4H), 1.61-1.68 (m, 4H), 1.71-1.78 (m, 4H), 1.78-1.90 (m, 2H), 2.10-2.28 (m, 2H), 2.37-2.59 (m, 4H), 3.26-3.43 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 7.45-7.69 (m, 4H).

Ejemplo 47

1-[4-(isobutilaminometil)fenil]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

La sal de trifluoroacetato del compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 26, sustituyendo el ejemplo 25 con el ejemplo 40 y sustituyendo formaldehído con 2-metilpropionaldehído. ¹H RMN (CD₃OD) □ 1.05 (d, J=6.7 Hz, 6H), 1.50-1.67 (m, 2H), 1.67-1.85 (m, 2H), 1.95-2.16 (m, 1H), 2.35-2.60 (m, 4H), 2.94 (d, J=7.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 7.44-7.76 (m, 4H).

Ejemplo 48

1-(4-ciclobutilaminometil)fenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo [3,4-c]isoquinolin-5-ona

La sal de trifluoroacetato del compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 26, sustituyendo el ejemplo 25 con el ejemplo 40 y sustituyendo formaldehído con ciclobutanona. ¹H RMN (CD₃OD) □

1.42-1.66 (m, 2H), 1.69-1.83 (m, 2H), 1.86-2.02 (m, 2H), 2.17-2.30 (m, 2H), 2.28-2.42 (m, 2H), 2.41-2.58 (m, 4H), 3.81-3.90 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.17 (s, 2H), 7.34-7.77 (m, 4H).

Ejemplo 49

5

1-{4-[(ciclopropilmetilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

La sal de trifluoroacetato del compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 26, sustituyendo el ejemplo 25 con el ejemplo 40 y sustituyendo formaldehído con ciclopropilaldehído. ¹H RMN (CD₃OD) □ 0.26-0.53 (m, 2H), 0.59-0.81 (m, 2H), 1.02-1.24 (m, 1H), 1.49-1.65 (m, 2H), 1.68-1.85 (m, 2H), 2.34-2.59 (m, 4H), 3.00 (d, J=7.3 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 7.50-7.71 (m, 4H).

10

Ejemplo 50

15

1-{4-[(bisciclopropilmetilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

La sal de trifluoroacetato del compuesto del título se aisló como un producto lateral de la síntesis del ejemplo 49. ¹H RMN (CD₃OD) □ 0.20-0.49 (m, 4H), 0.80 (d, J=7.9 Hz, 4H), 1.01-1.26 (m, 2H), 1.52-1.69 (m, 2H), 1.70-1.90 (m, 2H), 2.37-2.61 (m, 4H), 2.88-3.19 (m, 2H), 3.19-3.36 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 7.48-7.81 (m, 4H).

20

Ejemplo 51

3-metil-1-(4-propilaminometilfenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

25

La sal de trifluoroacetato del compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 26, sustituyendo el ejemplo 25 con el ejemplo 40 y sustituyendo formaldehído con propionaldehído. ¹H RMN (CD₃OD) □ 1.04 (t, J=7,5 Hz, 3H), 1.48-1.65 (m, 2H), 1.66-1.86 (m, 4H), 2.37-2.60 (m, 4H), 2.92-3.16 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 7.39-7.81 (m, 4H).

30

Ejemplo 52

1-dimetilaminometil-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

35

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 26, sustituyendo el ejemplo 25 con el ejemplo 38 se obtuvo la sal de trifluoroacetato del compuesto del título. El tratamiento de una solución de metanol de la sal de trifluoroacetato con una solución de ácido clorhídrico en éter dio el compuesto del título como la sal de clorhidrato (30% de rendimiento). ¹H RMN (CD₃OD) □ 1.78-1.92 (m, 4H), 2.51 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.92 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.02 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 4.63 (s, 2H).

40

Ejemplo 53

1-[(isopropilmetilamino)metil]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

45

La sal de trifluoroacetato del compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 26, sustituyendo el ejemplo 25 con el ejemplo 38 y sustituyendo formaldehído con acetona. El tratamiento de la solución de metanol de la sal de trifluoroacetato con una solución de ácido clorhídrico en éter dio el compuesto del título como la sal de clorhidrato (39% de rendimiento). ¹H RMN (CD₃OD) □ 1.45 (dd, J=6.7, 1.8 Hz, 6H), 1.78-1.93 (m, 4H), 2.51 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.93-2.98 (m, 2H), 3.80-3.88 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.43 (d, J=14.7 Hz, 1H), 4.74 (d, J=7-14.7 Hz, 1H).

50

Ejemplo 54

(S)-3-metil-1-piperidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

55

La sal de trifluoroacetato del compuesto del título se preparó según los procedimientos descritos en los ejemplos 24 y 25, sustituyendo ácido 1-N-carboxibencilpirrolidina-3-carboxílico con ácido (R)-(+)-1-(carboxibencil)-2-piperidina carboxílico, seguido de purificación por HPLC (columna Zorbax, C-18, 250 x 2.54, fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0.1% en agua; B: ácido trifluoroacético al 0.1% en acetonitrilo; gradiente 0-100%). ¹H RMN (CD₃OD) □ 1.76-1.83 (m, 4H), 1.85 (d, J=6.1 Hz, 2H), 1.87-1.90 (m, 1H), 1.93-2.03 (m, 2H), 2.28 (d, J=13.4 Hz, 1 H), 2.44-2.57 (m, 2H), 2.78-2.88 (m, 1H), 2.94-3.05 (m, 1H), 3.16-3.27 (m, 1H), 3.47 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.65 (d, J=8.8 Hz, 1H).

60

Ejemplo 55

3-metil-1-{4-[(2-metiltetrahydrofuran-3-ilamino)metil]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

La sal de trifluoroacetato del compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 26, sustituyendo el ejemplo 25 con el ejemplo 40 y sustituyendo formaldehído con 2-metiltetrahidrofuran-3-ona. ¹H RMN (CD₃OD) □ 1.32 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.52-1.63 (m, 2 H), 1.69-1.84 (m, 2H), 2.10-2.24 (m, 1H), 2.40-2.57 (m, 4H), 3.55-3.68 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.94-4.01 (m, 2H), 4.00-4.14 (m, 1H), 4.18-4.27 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 7.47-7.75 (m, 4H).

Ejemplo 56

1-(3-aminometilfenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

Ejemplo 56A

3-[(4-metoxibencilamino)metil]benzoato de metilo

A una solución de 4-metoxibencilamina (5.6 g, 41.2 mmol) en metanol (100 mL) se le agregó 3-formilbenzoato de metilo (5.2 g, 31.7 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 30 minutos y se le agregó cianoborohidruro de sodio (3.0 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se concentró hasta aproximadamente 20 mL. Se agregó agua (100 mL) y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 2 N hasta un pH de 3. La mezcla se particionó entre acetato de etilo y solución saturada de cloruro de sodio y la fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice usando metanol al 10% en acetato de etilo para dar 6.0 g (67%) del compuesto del título. MS (DCI): m/z 286 (M+H)⁺.

Ejemplo 56B

3-[[benciloxicarbonil-(4-metoxibencil)amino]metil]benzoato de metilo

A una mezcla del ejemplo 56A (6 g, 21 mmol), carbonato de potasio (5 g, 36 mmol), dioxano (150 mL) y agua (50 mL) se le agregó cloroformiato de bencilo (3.4 mL, 23 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó toda la noche. Se agregó piperazina catalítica y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos y se concentró. El residuo se particionó entre ácido clorhídrico diluido y acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice usando acetato de etilo al 20% en hexano para dar 8.2 g (93%) del compuesto del título. MS (DCI): m/z 420 (M+H)⁺.

Ejemplo 56C

[3-(2-cianoacetil)bencil]-(4-metoxibencil)carbamato de bencilo

Una solución de acetonitrilo (1.46, 28 mmol) en tetrahidrofurano (180 mL) se trató con n-butillitio (solución 1.6 M en hexano, 14 mL, 22.2 mmol) a -78 °C durante 10 minutos. Se le agregó una solución del ejemplo 56B (7.8 g, 18.6 mmol) en 40 mL de tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de detener con agua, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 2 N hasta un pH de 3. La mezcla se particionó entre acetato de etilo y solución saturada de cloruro de sodio y la fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice usando acetato de etilo al 30% en hexano para dar 7.7 g (96%) del compuesto del título. MS (DCI): m/z 429 (M+H)⁺.

Ejemplo 56D

[3-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil]-(4-metoxibencil)carbamato de bencilo

A una suspensión del ejemplo 56C (7.7 g, 18 mmol) en etanol (60 mL) se le agregó metilhidrazina (1.4 mL, 27 mmol) a temperatura ambiente y la solución se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice usando acetato de etilo para dar 4.5 g (56%) del compuesto del título. MS (DCI): m/z 456 (M+H)⁺.

Ejemplo 56E

[3-(5-amino-4-ciclohex-1-enil-1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil]-(4-metoxibencil)carbamato de bencilo

Una solución del ejemplo 56D (4.5 g, 10 mmol) en ácido acético (100 mL) se trató con ciclohexanona (2 mL, 20 mmol) a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se concentró y el residuo se particionó entre hidróxido de sodio diluido y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice usando acetato de etilo para dar 3.8 g (71%) del compuesto del título. MS (DCI): m/z 537 (M+H)⁺.

Ejemplo 56F

(4-metoxibencil)-[3-(3-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il)bencil]carbamato de bencilo

- 5 A una solución del ejemplo 56E (3.8 g, 7.1 mmol) en piridina (100 mL) se le agregó isocianato de etilo (1.6 mL, 21 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se calentó a reflujo toda la noche, se enfrió, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice usando acetato de etilo para dar 3.4 g (85%) del compuesto del título. MS (DCI): m/z 563 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 56G

1-(3-aminometilfenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

- 15 Una solución del ejemplo 56F (3.4 g) en ácido trifluoroacético (20 mL) se agitó a 55 °C durante 6 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC (columna Zorbax, C-18, 250 x 2.54, fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0.1% en agua; B: ácido trifluoroacético al 0.1% en acetonitrilo; gradiente 0-100%) para dar el compuesto del título (1.3 g, 50%) como la sal de trifluoroacetato. ¹H RMN (CD₃OD) □ 2.28-2.40 (m, 2H), 2.44-2.57 (m, 2H), 3.08-3.37 (m, 4H), 4.69 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 8.26-8.37 (m, 3H), 8.43 (s, 1H).

20 Ejemplo 57

1-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

25 Ejemplo 57A

[3-(3-metil-5-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il)bencil]carbamato de bencilo

- 30 El compuesto del título se preparó según el procedimiento de los ejemplos 24B-E, sustituyendo el ejemplo 24A con 3-(benciloxicarbonilaminometil)benzoato de metilo.

Ejemplo 57B

1-(3-aminometilfenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

- 35 La sal de trifluoroacetato del compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 40, sustituyendo el ejemplo 39 con el ejemplo 57A.

Ejemplo 57C

40 1-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

- 45 La sal de trifluoroacetato del compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo 26, sustituyendo el ejemplo 25 con el ejemplo 57B. MS (DCI): m/z 337 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1.58 - 1.64 (m, 2H), 1.74 - 1.79 (m, 2H), 2.46 - 2.53 (m, 4H), 2.90 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.60 - 7.62 (m, 2H), 7.65 - 7.69 (m, 2H); Anal. Calc. Para C₂₀H₂₄NaO·1.5 TFA: C, 54.44; H, 5.06; N, 11.04. Encontrada: C, 54.14; H, 4.75; N, 11.01.

Ejemplo 58

50 3-metil-1-[(2S)-1-propilpiperidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

- 55 La sal de clorhidrato del compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 26, sustituyendo el ejemplo 25 con el ejemplo 54 y sustituyendo formaldehído con propionaldehído. La sal de trifluoroacetato se trató con solución de HCl 1.0 M en éter para dar la sal de HCl. MS (DCI/NH₃) m/z 329 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0.86 (t, J=7.36 Hz, 3H), 1.60 - 1.71 (m, 1H), 1.73 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.84 (m, J=8.59 Hz, 2H), 1.84 - 1.90 (m, 2H), 1.90 - 1.97 (m, 2H), 1.98 - 2.08 (m, 2H), 2.23 - 2.33 (m, 1H), 2.49 - 2.58 (m, 2H), 2.76 - 2.88 (m, 1H), 2.93 - 3.07 (m, 3H), 3.18 - 3.28 (m, 1H), 3.76 (d, J=11.97 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.66 (dd, J=11.66, 2.76 Hz, 1H). Anal. Calc. para C₁₉H₂₈N₄O·1.9 HCl: C, 57.38; H, 7.58; N, 14.09. Encontrada: C, 57.08; H, 7.97; N, 13.79.

60 Ejemplo 59

1-azetidín-3-il-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

La sal de trifluoroacetato del compuesto del título se preparó según los procedimientos para los ejemplos 24A-24E y

para el ejemplo 25, sustituyendo ácido N-carbobenciloxipirrolidina-3-carboxílico con ácido N-carbobenciloxiazetidina-3-carboxílico. MS (DCI): m/z 259 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.66 - 1.75 (m, 4 H), 2.37 - 2.41 (m, 2 H), 2.70 (s a, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.22 - 4.31 (m, 4 H), 4.42 (q, J=8.08 Hz, 1 H), 8.94 (s a, 1 H), 11.92 (s a, 1 H); Anal. Calc. para C₁₄H₁₈N₄O·1.32 TFA: C, 48.88; H, 4.76; N, 13.70. Encontrada: C, 48.86; H, 4.53; N, 13.80.

5

Ejemplo 60

1-(1-ciclobutilazetidín-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

10 La sal de trifluoroacetato del compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo 26, sustituyendo el ejemplo 25 con el ejemplo 59 y formaldehído con ciclobutanona. MS (DCI): m/z 313 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, Piridina-d₅): δ 1.51 - 1.77 (m, 6 H), 2.07-2.14 (m, 2 H), 2.30 - 2.37 (m, 2 H), 2.70 (t, J=5.95 Hz, 2 H), 2.81 (t, J=5.80 Hz, 2 H), 3.91 - 3.96 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 4.37 (t, J=7.93 Hz, 2 H), 4.61 - 4.66 (m, 1 H), 4.71 (t, J=8.85 Hz, 2 H); Anal. Calc. para C₁₈H₂₄N₄O·1.6 TFA: C, 51.46; H, 5.21; N, 11.32. Encontrada: C, 51.46; H, 5.32; N, 11.28.

15

Ejemplo 61

1-[4-(aminometil)bencil]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

20 La sal de trifluoroacetato del compuesto del título se preparó según el procedimiento para los ejemplos 24 B-24E y para el ejemplo 25, sustituyendo el ejemplo 24A con 4-((benciloxicarbonilamino)metil)fenil)acetato de metilo. MS (DCI): m/z 323 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1.61 - 1.72 (m, 4 H), 2.42 (t, J=5.37 Hz, 2 H), 2.65 (t, J=5.98 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 4.07 (s, 2 H), 4.24 (s, 2 H), 7.23 (d, J=8.59 Hz, 2 H), 7.36 (d, J=8.29 Hz, 2 H).

25 Ejemplo 62

3-metil-1-[(2R)-1-(2-feniletíl)pirrolidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

30 La sal de clorhidrato del compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo 26 sustituyendo formaldehído con fenilacetaldéhído, y sustituyendo el ejemplo 25 con el ejemplo 102. La sal de trifluoroacetato se trató con solución de HCl 1.0 M en éter para dar la sal de HCl. MS (DCI/NH₃) m/z 377 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1.75 - 1.89 (m, 4H), 2.03 - 2.12 (m, 1H), 2.14 - 2.22 (m, 1H), 2.24 - 2.33 (m, 1H), 2.46 - 2.55 (m, 2H), 2.66-2.74 (m, 1H), 2.77 - 2.87 (m, 2H), 2.93 - 3.03 (m, 1H), 3.04 - 3.12 (m, 1H), 3.34 - 3.42 (m, 1H), 3.46 - 3.54 (m, 1H), 3.59 - 3.68 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.92 - 3.97 (m, 1H), 5.04 (t, J=8.09 Hz, 1H), 7.17 - 7.20 (m, 2H), 7.21 - 7.23 (m, 1H), 7.25 - 7.29 (m, 2H).

35

Ejemplo 63

3-metil-1-piperidin-3-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

40 El compuesto del título se preparó según los procedimientos para los ejemplos 24A-24E y para el ejemplo 25 sustituyendo pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo con piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo. La sal de TFA se trató con solución de HCl 1.0 M en éter para dar la sal de HCl. MS (DCI/NH₃) m/z 287 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1.65 - 1.78 (m, 5H), 1.80 - 1.88 (m, 2H), 1.98 - 2.07 (m, 1H), 2.36 - 2.46 (m, 2H), 2.81 - 2.97 (m, 3H), 2.99-3.11 (m, 1H), 3.27 (d, J=12.21 Hz, 1H), 3.37 (d, J=11.90 Hz, 1H), 3.52 - 3.59 (m, 1H), 3.79 (s, 3H). Anal. Calc. para C₁₆H₂₂N₄O·2.4 HCl: C, 51.40; H, 6.58; N, 14.99. Encontrada: C, 51.69; H, 6.46; N, 14.64.

45

Ejemplo 64

50 3-metil-1-piperidin-4-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como la sal de trifluoroacetato según el procedimiento para los ejemplos 24A-24E y para el ejemplo 25 sustituyendo pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo con piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo. MS (DCI/NH₃) m/z 287 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1.67 - 1.79 (m, 4H), 1.85 - 1.95 (m, 2H), 1.97 - 2.05 (m, 2H), 2.35 - 2.46 (m, 2H), 2.85 - 2.94 (m, 2H), 3.06 (q, J=11.60 Hz, 2H), 3.27 - 3.34 (m, 3H), 3.77 (s, 3H); Anal. Calc. para C₁₆H₂₂N₄O·1.0 TFA: C, 54.00; H, 5.79; N, 13.99. Encontrada: C, 53.98; H, 5.61; N, 13.87.

55

Ejemplo 65

60 1-ciclopropil-3,7-dimetil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó según el procedimiento para los ejemplos 7A-7B sustituyendo ciclohexanona con 4-metilciclohexanona. Rendimiento: 47%. MS (DCI/NH₃) m/z 258 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 0.72 - 0.76 (m, 1H), 0.82 - 0.87 (m, 3H), 1.04 (d, J=6.41 Hz, 3H), 1.26 - 1.38 (m, 1H), 1.67 - 1.78 (m, 1H), 1.82 - 1.91 (m,

60

2H), 2.07 - 2.17 (m, 1H), 2.62 (dd, $J=16.48, 3.97$ Hz, 1H), 2.88 - 3.01 (m, 1H), 3.16 (d, $J=20.14$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 11.86 (s a, 1H). Anal. Calc. para $C_{15}H_{19}N_3O$: C, 70.01; H, 7.44; N, 16.33. Encontrada: C, 70.00; H, 7.56; N, 16.36.

Ejemplo 66

5

1-ciclopropil-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]-2,7-naftiridin-5-ona

Ejemplo 66A

10 1-ciclopropil-3-metil-5-oxo-4,5,8,9-tetrahidro-3H-pirazolo[3,4-c][2,7]naftiridina-7(6H)-carboxilato de bencilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento para los ejemplos 7A-7B sustituyendo ciclohexanona con carboxilato de bencil-4-oxo-1-piperidina. MS (DCI/ NH_3) m/z 379 ($M+H$)⁺.

15 Ejemplo 66B

1-ciclopropil-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]-2,7-naftiridin-5-ona

20 Una solución del ejemplo 66A (180 mg, 0.48 mmol) en ácido trifluoroacético (5 mL) se calentó a 50 °C durante 16 h. Después de enfriar, se agregó acetonitrilo y la mezcla se concentró en un rotavapor. El residuo se separó por HPLC (Zorbax C-18, 0.1% de TFA/ CH_3CN/H_2O) para dar el producto del título como sal de trifluoroacetato. Este producto se trató con solución de HCl 1.0 M en éter para dar la sal de HCl. Rendimiento: 92 mg (60%). MS (DCI/ NH_3) m/z 245 ($M+H$)⁺; ¹H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 0.77 - 0.85 (m, 2H), 0.86 - 0.92 (m, 2H), 2.04 - 2.17 (m, 1H), 3.24 - 3.32 (m, 2H), 3.33 - 3.41 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.84 - 3.96 (m, 2H), 5.27 (s a, 1H), 9.64 (s a, 1H). Anal. Calc. para $C_{13}H_{16}N_4O \cdot 2.1$ HCl: C, 48.91; H, 5.69; N, 17.46. Encontrada: C, 48.91; H, 5.88; N, 17.11.

25

Ejemplo 67

30 3-etil-1-(1-metilpirrolidin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos 69A-69F, sustituyendo (R) 2-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo con (\pm) 2-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo y sal de HCl de (2,2,2-trifluoro-etil)-hidrazina con etilhidrazina. MS (DCI): m/z 301 ($M+H$)⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1.42 (t, $J=7.36$ Hz, 2 H), 1.75 - 1.91 (m, 4 H), 2.02 - 2.26 (m, 2 H), 2.23 - 2.37 (m, 1 H), 2.52 (t, $J=5.68$ Hz, 2 H), 2.59 - 2.77 (m, 1 H), 2.77 - 2.89 (m, 1 H), 2.88 - 3.03 (m, 1 H), 2.96 (s, 3 H), 3.26 - 3.41 (m, 1 H), 3.75 - 3.93 (m, 1 H), 4.30 (q, $J=7.36$ Hz, 2 H), 4.96 (t, $J=8.29$ Hz, 1 H).

35

Ejemplo 68

40 1-{4-[(dimetilamino)metil]bencil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

La sal de trifluoroacetato del compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo 26 sustituyendo el ejemplo 25 con el ejemplo 61. MS (DCI/ NH_3) m/z 351 ($M+H$)⁺; ¹H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1.61 (m, 4 H), 2.34 - 2.37 (m, 2 H), 2.61 - 2.65 (m, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.19 (s, 2 H), 4.22 (d, $J=5.19$ Hz, 2 H), 7.25 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H), 7.39 (d, $J=7.93$ Hz, 2 H), 9.61 (s, 1 H). Anal. Calc. para $C_{21}H_{26}N_4O \cdot 2$ TFA: C, 51.90; H, 4.88; N, 9.68. Encontrada: C, 51.91; H, 4.20; N, 9.42.

45

Ejemplo 69

50 1-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

Ejemplo 69A

(R)-2-(2-cianoacetil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo

55

El compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo 24B, sustituyendo el ejemplo 24A con (R)-2-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo. MS (DCI): m/z 273 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 69B

60

éster bencílico del ácido (R)-2-[5-amino-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-3-il]-pirrolidina-1-carboxílico

A una solución del ejemplo 69A (3.0 g, 11 mmol) en etanol (10 mL) se le agregó sal de HCl de (2,2,2-trifluoro-etil)-hidrazina (2.3 g, 11 mmol) y trietilamina (1.84 mL, 13.2 mmol) a temperatura ambiente. La solución se calentó a

reflujo durante 4 h. Después de enfriarla, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se separó mediante cromatografía por desorción súbita para dar el ejemplo 69B. Rendimiento: 3.5 g (88%). MS (DCI): m/z 369 (M+H)⁺.

Ejemplo 69C

5 éster bencílico del ácido (R)-2-[5-amino-4-ciclohex-1-enil -1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-3-il]-pirrolidina-1-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo 24D, sustituyendo el ejemplo 24C con el ejemplo 69B. Rendimiento: 50%. MS (DCI): m/z 449 (M+H)⁺.

Ejemplo 69D

15 (2R)-2-[5-oxo-3-(2,2,2-trifluoro etil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato de bencilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo 24E, sustituyendo el ejemplo 24D con el ejemplo 69D. Rendimiento: 33%. MS (DCI): m/z 475 (M+H)⁺.

Ejemplo 69E

1-[(2R)-pirrolidin-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

25 Una solución del ejemplo 69D (0.55 g, 1.16 mmol) en TFA (10 ml) se calentó a 50 °C durante 6 h. Se eliminaron los volátiles y el residuo se purificó por HPLC (C-18, gradiente 0-100% CH₃CN con 0.1% de TFA en agua con 0.1% de TFA) para proporcionar el ejemplo 69E. MS (DCI): m/z 341 (M+H)⁺.

Ejemplo 69F

30 1-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

35 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para el ejemplo 26, sustituyendo el ejemplo 25 con el ejemplo 69E. MS (DCI): m/z 355 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 1.74 - 1.98 (m, 5 H), 2.04 - 2.26 (m, 2 H), 2.26 - 2.39 (m, 1 H), 2.53 - 2.67 (m, 2 H), 2.71 - 2.81 (m, 1 H), 2.82 - 2.95 (m, 1 H), 2.98 (s, 2 H), 3.00 - 3.09 (m, 1 H), 3.30 - 3.43 (m, 1 H), 3.67-3.94 (m, 1 H), 4.95 - 5.21 (m, 3 H).

Ejemplo 70

40 3-metil-1-(1-metilpiperidin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

45 El compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo 26 sustituyendo el ejemplo 25 con el ejemplo 63. El producto se trató con solución de HCl 1.0 M en éter para dar la sal de HCl. Rendimiento: 31%. MS (DCI/NH₃) m/z 301 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, piridina-d₅): δ 1.65 - 1.75 (m, 4H), 1.77 - 1.84 (m, 1H), 1.85 - 1.93 (m, 1H), 2.24 - 2.32 (m, 1H), 2.58-2.68 (m, 1H), 2.78 - 2.83 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.08 - 3.15 (m, 1H), 3.29 - 3.42 (m, 2H), 3.47-3.57 (m, 1H), 3.82 - 3.91 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.38 - 4.47 (m, 1H), 5.40 (s a, 1H). Anal. Calc. para C₁₇H₂₄N₄O·2.1 HCl: C, 54.17; H, 6.98; N, 14.86. Encontrada: C, 54.37; H, 6.95; N, 14.56.

Ejemplo 71

50 etil carbamato de 2-{1-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}etilo

55 El compuesto del título se preparó según el procedimiento para los ejemplos 69A-69F, sustituyendo la sal de HCl de (2,2,2-trifluoroetil)-hidrazina con 2-hidrazino-etanol. MS (DCI): m/z 388 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 0.94 (t, J=7.17 Hz, 3 H), 1.62 - 1.96 (m, 4 H), 2.06 - 2.24 (m, 2 H), 2.25 - 2.35 (m, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 2.69 - 2.75 (m, 1 H), 2.77 - 2.86 (m, 1 H), 2.89 - 3.09 (m, 4 H), 3.32 - 3.43 (m, 2 H), 3.62 - 3.92 (m, 1 H), 4.31 - 4.43 (m, 1 H), 4.42 - 4.63 (m, 3 H), 4.96 (t, J=8.39 Hz, 1 H).

Ejemplo 72

60 3-{5-oxo-1-[(2R)-pirrolidin-2-il]-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}propanamida

Ejemplo 72A

(2R)-2-[3-(2-cianoetil)-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato de

bencilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo 69D, sustituyendo la sal de HCl de (2,2,2-trifluoroetil)-hidrazina con 3-hidrazino-propionitrilo. MS (DCI): m/z 446 (M+H)⁺;

5

Ejemplo 72B

3-{5-oxo-1-[(2R)-pirrolidin-2-il]-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}propanamida

10 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para el ejemplo 69E, sustituyendo el ejemplo 69D con el ejemplo 72A. MS (DCI): m/z 330 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 1.72 - 1.94 (m, 4 H), 2.07 - 2.32 (m, 3 H), 2.42 - 2.58 (m, 3 H), 2.79 (t, J=6.41 Hz, 2 H), 2.83 - 3.00 (m, 2 H), 3.37 - 3.50 (m, 1 H), 3.48 - 3.65 (m, 1 H), 4.42 - 4.55 (m, 2 H), 5.11 - 5.22 (m, 1 H).

15 Ejemplo 73

3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

20 El compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo 26 sustituyendo el ejemplo 25 con el ejemplo 64. El producto se trató con solución de HCl 1.0 M en éter para dar la sal de HCl. Rendimiento: 59%. MS (DCI/NH₃) m/z 301 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1.77 - 1.88 (m, 5H), 2.07 - 2.18 (m, 2H), 2.19 - 2.25 (m, 2H), 2.50 (t, J=5.95 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.96 - 3.02 (m, 2H), 3.15 - 3.24 (m, 2H), 3.57 - 3.65 (m, 2H), 3.83 (s, 3H). Anal. Calc. para C₁₇H₂₄N₄O·2.1 HCl: C, 54.18; H, 6.98; N, 14.86. Encontrada: C, 54.11; H, 7.09; N, 14.70.

25 Ejemplo 74

3-{1-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}propanonitrilo

Ejemplo 74A

30

3-{5-oxo-1-[(2R)-pirrolidin-2-il]-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}propanonitrilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo 69E, sustituyendo el ejemplo 69D con el ejemplo 72A. MS (DCI): m/z 326 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 74B

3-{1-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}propanonitrilo

40 El compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo 26, sustituyendo el ejemplo 25 con el ejemplo 74A. MS (DCI): m/z 326 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1.86 (d, J=5.52 Hz, 3 H), 2.04 - 2.42 (m, 4 H), 2.56 (s, 3 H), 2.74 (s, 1 H), 2.89 (s, 1 H), 2.99 (s, 3 H), 3.07 (t, J=6.29 Hz, 2 H), 3.31 - 3.47 (m, 1 H), 3.60 - 3.97 (m, 1 H), 4.32 - 4.74 (m, 2 H), 5.01 (t, J=7.98 Hz, 1 H).

45 Ejemplo 75

3-[2-(dimetilamino)bencil]-1-[(2R)-pirrolidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

50 El compuesto del título se preparó según los procedimientos para los ejemplos 69B-69E, sustituyendo la sal de HCl de (2,2,2-trifluoroetil)-hidrazina con (2-hidrazino-fenil)-dimetilamina. MS (DCI): m/z 392 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1.54 - 2.00 (m, 4 H), 2.07 - 2.32 (m, 3 H), 2.44 - 2.67 (m, 3 H), 2.95 (t, J=5.98 Hz, 2 H), 3.01 (s, 6 H), 3.35 - 3.47 (m, 1 H), 3.46 - 3.62 (m, 1 H), 5.18 (t, J=7.36 Hz, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 7.04 - 7.21 (m, 2 H), 7.34 - 7.44 (m, 1 H), 7.47 - 7.50 (m, 1 H).

55 Ejemplo 76

1-[(2R)-1-ciclobutilpirrolidin-2-il]-3-(3-hidroxibencil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

Ejemplo 76A

60

3-(3-hidroxibencil)-1-[(2R)-pirrolidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo 69E, sustituyendo la sal de HCl de (2,2,2-trifluoroetil)-hidrazina con 3-hidroxibencilhidrazina. MS (DCI): m/z 365 (M+H)⁺;

Ejemplo 76B

1-[(2R)-1-ciclobutilpirrolidin-2-il]-3-(3-hidroxibencil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

5 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para el ejemplo 26, sustituyendo el ejemplo 25 con el ejemplo 76A y formaldehído con ciclobutanona. MS (DCI): m/z 419 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1.55 - 1.77 (m, 3 H), 1.76 - 2.01 (m, 5 H), 2.08 - 2.38 (m, 5 H), 2.54 (t, $J=5.68$ Hz, 2 H), 2.58 - 2.75 (m, 1 H), 2.77 - 3.03 (m, 2 H), 3.12 - 3.28 (m, 1 H), 3.63 - 3.77 (m, 1 H), 3.80 - 4.01 (m, 1 H), 4.93 (t, $J=7.67$ Hz, 1 H), 5.29 - 5.43 (m, 1 H), 5.44 - 5.61 (m, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 6.59 - 6.78 (m, 2 H), 7.11 (t, $J=7.82$ Hz, 1 H).

Ejemplo 77

3-[3-(dimetilamino)propil]-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

15 Ejemplo 77A

(2R)-2-[5-oxo-3-(3-oxopropil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato de bencilo

20 Una solución del ejemplo 72A (2.0 g, 4.5 mmol) en ácido acético (10 ml) se trató con níquel Raney (200 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno durante 6 h. El material sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se separó mediante cromatografía por desorción súbita para dar el ejemplo 77A. Rendimiento: 0.5 g (25%). MS (DCI): m/z 449 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 77B

(2R)-2-{3-[3-(dimetilamino)propil]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato de bencilo

30 El compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo 26, sustituyendo formaldehído con el ejemplo 77A y el ejemplo 25 con dimetilamina. MS (DCI): m/z 4.480 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 77C

3-[3-(dimetilamino)propil]-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

40 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para el ejemplo 69E, sustituyendo el ejemplo 69D con el ejemplo 77B. MS (DCI): m/z 344 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 1.73 - 1.94 (m, 5 H), 2.07 - 2.36 (m, 6 H), 2.44 - 2.67 (m, 3 H), 2.87 (s, 6 H), 2.91 - 3.07 (m, 1 H), 3.06 - 3.24 (m, 2 H), 3.39 - 3.51 (m, 1 H), 3.52 - 3.62 (m, 1 H), 5.21 (t, $J=7.17$ Hz, 2 H).

Ejemplo 78

45 1-ciclobutil-3-[3-(etilamino)propil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

Ejemplo 78A

3-(1-ciclobutil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il)propanonitrilo

50 El compuesto del título se preparó según el procedimiento de los ejemplos 85B-85D, sustituyendo el ejemplo 85A con 3-hidrazino-propionitrilo. MS (DCI): m/z 299 (M+H)⁺;

Ejemplo 78B

3-(1-ciclobutil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il)propanal

55 El compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo 77A, sustituyendo el ejemplo 72A con el ejemplo 78A. MS (DCI): m/z 4.300 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 78C

1-ciclobutil-3-[3-(etilamino)propil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para el ejemplo 26, sustituyendo formaldehído con el ejemplo 78B y el ejemplo 25 con etilamina. MS (DCI): m/z 329 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15 (t, $J=7.32$ Hz, 3 H), 1.56 - 1.80 (m, 3 H), 1.77 - 1.90 (m, 1 H), 1.92 - 2.08 (m, 4 H), 2.22 - 2.32 (m, 4 H), 2.33 - 2.41 (m, 2 H), 2.79 (s, 2 H), 2.83 - 3.07 (m, 4 H), 3.54 - 3.91 (m, 2 H), 4.25 (t, $J=6.71$ Hz, 1 H), 8.41 (s, 2 H).

Ejemplo 79

1-ciclobutil-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para el ejemplo 26, sustituyendo formaldehído con el ejemplo 78B y el ejemplo 25 con pirrolidina. MS (DCI): m/z 355 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.60 - 1.77 (m, 4 H), 1.77 - 1.89 (m, 2 H), 1.92-2.03 (m, 3 H), 2.05 - 2.16 (m, 2 H), 2.16 - 2.40 (m, 6 H), 2.79 (s, 2 H), 2.86 - 3.03 (m, 2 H), 3.04 - 3.21 (m, 2 H), 3.55 (dd, $J=10.37, 5.19$ Hz, 3 H), 3.67 - 3.95 (m, 2 H), 4.23 (t, $J=6.71$ Hz, 1 H), 9.64 (s, 1 H).

Ejemplo 80

1-ciclobutil-3-[3-(dimetilamino)propil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento del ejemplo 26, sustituyendo formaldehído con el ejemplo 78B y el ejemplo 25 con dimetilamina. MS (DCI): m/z 329 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.52 - 1.78 (m, 3 H), 1.78 - 1.88 (m, 1 H), 1.91 - 2.06 (m, 1 H), 2.05 - 2.18 (m, 2 H), 2.21 - 2.35 (m, 4 H), 2.37 (s, 2 H), 2.72 (d, $J=4.88$ Hz, 6 H), 2.79 (s, 2 H), 2.90 - 3.12 (m, 2 H), 3.71 - 3.91 (m, 2 H), 4.24 (t, $J=6.87$ Hz, 2 H), 10.63 (s, 1 H).

Ejemplo 81

ácido 3-(1-ciclobutil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il)propanoico

Una suspensión del ejemplo 78A (100 mg, 0.34 mmol) en HCl 6 N (20 ml) se calentó a 100 °C durante 20 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente el sólido formado se recogió por filtración, y se lavó con agua y MeOH para dar el ejemplo 81 (100 mg, 90%). MS (DCI): m/z 318 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.60 - 1.77 (m, 5 H), 1.76 - 1.91 (m, 1 H), 1.90 - 2.08 (m, 1 H), 2.16 - 2.31 (m, 4 H), 2.30 - 2.43 (m, 2 H), 2.65 - 2.86 (m, 5 H), 3.77 (t, $J=8.31$ Hz, 1 H), 4.36 (t, $J=6.95$ Hz, 2 H), 12.00 (s, 2 H).

Ejemplo 82

3-isopropil-1-(1-metilpirrolidin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento descrito para los ejemplos 69A-69F, sustituyendo (R)-2-metil pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo con (±) 2-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo y sal de HCl de (2,2,2-trifluoro-etil)-hidrazina con isopropilhidrazina. MS (DCI): m/z 315 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1.51 (dd, $J=6.71, 3.66$ Hz, 6 H), 1.71 - 1.95 (m, 3 H), 2.05 - 2.25 (m, 2 H), 2.24 - 2.37 (m, 1 H), 2.41 - 2.56 (m, 2 H), 2.69 - 2.78 (m, 1 H), 2.77 - 2.89 (m, 1 H), 2.90 - 3.03 (m, 1 H), 2.96 (s, 3 H), 3.29 - 3.44 (m, 2 H), 3.77 - 3.96 (m, 1 H), 4.73 - 4.91 (m, 2 H).

Ejemplo 83

4-[(1-ciclobutil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il)metil]benzonitrilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento para los ejemplos 85A-85D sustituyendo piridina-3-aldehído con 4-cianobenzaldehído. MS (DCI/NH₃) m/z 359 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1.56 - 1.59 (m, 1 H), 1.76 - 1.84 (m, 2 H), 1.91 - 1.98 (m, 1 H), 2.03 - 2.10 (m, 1 H), 2.32 - 2.39 (m, 2 H), 2.41 - 2.50 (m, 5 H), 2.86 (t, $J=5.34$ Hz, 2 H), 3.77-3.82 (m, 1 H), 5.61 (s, 2 H), 7.51 (d, $J= 8.8$ Hz, 2 H), 7.56 (d, $J= 8.8$ Hz, 2 H), 14.20 (s a, 1H).

Ejemplo 84

1-ciclobutil-3-{4-[(isopropilamino)metil]bencil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

Ejemplo 84A

4-[(1-ciclobutil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il)metil]benzaldehído

El compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo 77A, sustituyendo el ejemplo 72A con el ejemplo 83. MS (DCI): m/z 362 (M+H)⁺.

Ejemplo 84B

5 1-ciclobutil-3-{4-[(isopropilamino)metil]bencil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

10 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para el ejemplo 26, sustituyendo formaldehído con el ejemplo 84A y el ejemplo 25 con isopropilamina. MS (DCI): m/z 405 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.35 (d, J=6.71 Hz, 6 H), 1.55 - 1.82 (m, 3 H), 1.90 (s, 1 H), 1.95 - 2.15 (m, 1 H), 2.17 - 2.51 (m, 6 H), 2.50 - 2.67 (m, 2 H), 2.68 - 2.88 (m, 1 H), 3.27 (d, J=5.80 Hz, 1 H), 3.71 - 3.85 (m, 1 H), 4.04 (s, 2 H), 5.46 (s, 2 H), 7.23 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.43 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 9.54 (s, 2 H).

Ejemplo 85

15 1-ciclobutil-3-(piridin-3-ilmetil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

Ejemplo 85A

20 piridin-3-ilmetil-hidrazina

25 A una solución de piridina-3-aldehído (5 g, 46.7 mmol) en metanol (100 mL) se le agregó hidrazina (1.05 mL, 46.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de purgar con nitrógeno, se le agregó 10% de Pd/C (200 mg). La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno y se agitó bajo hidrógeno a temperatura ambiente toda la noche. Se eliminó el material sólido, y el filtrado se concentró para dar el ejemplo 85A crudo. Este material se utilizó sin purificación posterior. Rendimiento: 5.2 g (9.1%). MS (DCI): m/z 124 (M+H)⁺.

Ejemplo 85B

30 5-ciclobutil-2-piridin-3-ilmetil-2H-pirazol-3-ilamina

35 A una solución de 3-ciclobutil-3-oxo-propionitrilo (3.3 g, 32 mmol) en etanol (100 mL) se le agregó el ejemplo 85A (3.9 g, 32 mmol) a temperatura ambiente. La solución se calentó a reflujo durante 4 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se separó mediante cromatografía por desorción súbita (gel de sílice, gradiente 0-15% de MeOH en CH₂Cl₂) para dar el ejemplo 85B (6.8 g). Rendimiento: 93%. MS (DCI): m/z 229 (M+H)⁺.

Ejemplo 85C

40 5-ciclobutil-4-ciclohex-1-enil-2-piridin-3-ilmetil-2H-pirazol-3-ilamina

45 A una solución del ejemplo 85B (4 g, 17.5 mmol) en ácido acético (150 mL) se le agregó ciclohexanona (3 mL). La solución se agitó a 50 °C durante 24 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró. El aceite residual se particionó entre solución de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna por desorción súbita para dar el ejemplo 85C. Rendimiento: 3.2 g (59 %). MS (DCI): m/z 309 (M+H)⁺.

Ejemplo 85D

50 1-ciclobutil-3-(piridin-3-ilmetil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

55 A una solución del ejemplo 85C (4 g, 18 mmol) en piridina anhidra (50 mL) se le agregó isocianato de etilo (3 mL) bajo nitrógeno. La solución se calentó a 50 °C durante 6 h y a reflujo toda la noche. Se eliminaron los volátiles y el sólido residual se purificó mediante cromatografía por desorción súbita para dar el ejemplo 85D. Rendimiento: 4.2 g (70%). MS (DCI): m/z 335 (M+H)⁺, ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.58 (s, 1 H), 1.72 - 1.86 (m, 5 H), 1.87 - 2.17 (m, 2 H), 2.27 - 2.61 (m, 6 H), 2.84 (s, 2 H), 3.62 - 3.90 (m, 1 H), 7.20 (dd, J=7.80, 4.75 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=7.80 Hz, 1 H), 8.48 (d, J=3.05 Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H).

Ejemplo 86

60 1-ciclobutil-3-(piperidin-3-ilmetil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El ejemplo 85D se hidrógeno en presencia de 10% de paladio sobre carbón toda la noche para proporcionar el ejemplo 86 (1.8 g). Rendimiento: 56%. MS (DCI): m/z 341 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0.92 - 1.28 (m, 1

H), 1.49 - 1.62 (m, 1 H), 1.62 - 1.76 (m, 7 H), 1.74 - 1.91 (m, 1 H), 1.91 - 2.08 (m, 1 H), 2.12 - 2.44 (m, 6 H), 2.57 - 2.89 (m, 4 H), 3.01 (d, $J=11.60$ Hz, 1 H), 3.10 - 3.29 (m, 1 H), 3.71 - 3.84 (m, 1 H), 3.98 - 4.22 (m, 2 H).

Ejemplo 87

5

1-ciclobutil-3-[3-[(dimetilamino)metil]bencil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

Ejemplo 87A

10

3-[(1-ciclobutil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il)metil]benzonitrilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento para los ejemplos 85B-85D, sustituyendo el ejemplo 85A con 3-hidrazinometil-benzonitrilo. MS (DCI): m/z 359 (M+H)⁺.

Ejemplo 87B

3-[(1-ciclobutil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il)metil]benzaldehído

20

El compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo 77A, sustituyendo el 72A con el ejemplo 87A. MS (DCI): m/z 362 (M+H)⁺.

Ejemplo 87C

25

1-ciclobutil-3-[3-[(dimetilamino)metil]bencil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

30

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para el ejemplo 26, sustituyendo formaldehído con el ejemplo 87B y el ejemplo 25 con dimetilamina. MS (DCI): m/z 391 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1.72 - 1.85 (m, 5 H), 1.84 - 2.00 (m, 1 H), 1.96 - 2.18 (m, 1 H), 2.28 - 2.41 (m, 4 H), 2.48 (t, $J=5.34$ Hz, 2 H), 2.81 (s, 6 H), 2.91 (t, $J=5.19$ Hz, 2 H), 3.88 (t, $J=8.54$ Hz, 1 H), 4.27 (s, 2 H), 5.49 (s, 2 H), 7.11 - 7.31 (m, 1 H), 7.38 - 7.43 (m, 1 H), 7.46 (t, $J=7.48$ Hz, 1 H).

Ejemplo 88

35

1-ciclobutil-3-[3-(hidroximetil)bencil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

40

Una solución del ejemplo 87B (50 mg, 0.14 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se trató con borohidruro de sodio (20 mg, 0.58 mmol) a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminaron los volátiles y el sólido residual se purificó por HPLC (C-18, gradiente 0-100% de CH₃CN con 0.1% de TFA en agua con 0.1% de TFA) para dar el ejemplo 88 como sal de TFA. Rendimiento: 36 mg (72%). MS (DCI): m/z 364 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.71 (d, $J=4.27$ Hz, 5 H), 1.74 - 1.88 (m, 1 H), 1.87 - 2.08 (m, 1 H), 2.16 - 2.33 (m, 4 H), 2.39 (s, 1 H), 2.43 - 2.56 (m, 2 H), 2.82 (s, 2 H), 3.64 - 3.90 (m, 1 H), 3.99 (s, 2 H), 5.40 - 5.45 (m, 2 H), 7.11 (d, $J=7.02$ Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.29 - 7.53 (m, 2 H), 8.17 (s, 2 H).

Ejemplo 89

45

1-ciclobutil-3-[(1-metilpiperidin-3-il)metil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

50

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para el ejemplo 26, sustituyendo el ejemplo 25 con el ejemplo 86. MS (DCI): m/z 355 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1.15 - 1.41 (m, 1 H), 1.59 - 1.84 (m, 6 H), 1.85 - 1.96 (m, 1 H), 1.96 - 2.20 (m, 2 H), 2.24 - 2.59 (m, 7 H), 2.80 - 2.85 (m, 3 H), 2.86 - 2.98 (m, 4 H), 3.31 - 3.41 (m, 1 H), 3.48 (d, $J=12.58$ Hz, 1 H), 3.77 - 3.95 (m, 1 H), 4.08 - 4.29 (m, 2 H).

Ejemplo 90

55

(1-ciclobutil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il)acetato de etilo

60

El compuesto del título se preparó según el procedimiento para los ejemplos 85B-85D, sustituyendo el ejemplo 85A con éster etílico del ácido hidrazino-acético. MS (DCI): m/z 330 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1.27 (t, $J=7.06$ Hz, 3 H), 1.70 - 1.85 (m, 4 H), 1.85 - 1.97 (m, 1 H), 1.96 - 2.20 (m, 1 H), 2.27 - 2.45 (m, 4 H), 2.48 (t, $J=4.91$ Hz, 2 H), 2.90 (t, $J=4.91$ Hz, 2 H), 3.69 - 3.94 (m, 1 H), 4.22 (q, $J=7.06$ Hz, 2 H), 5.02 (s, 2 H).

Ejemplo 91

1-ciclobutil-3-(2-hidroxietil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirrololo[2,3-c]isoquinolin-5-ona

Una solución del ejemplo 90 (100 mg, 0.3 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se trató con borohidruro de sodio (20 mg, 0.58 mmol) a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminaron los volátiles y el sólido residual se lavó con metanol y se secó para dar el ejemplo 91 (40 mg, 47%). MS (DCI): m/z 288 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.65 - 1.76 (m, 4 H), 1.76 - 1.88 (m, 1 H), 1.90 - 2.05 (m, 1 H), 2.17 - 2.30 (m, 3 H), 2.32 - 2.43 (m, 2 H), 2.78 (s, 2 H), 3.70 (d, $J=4.58$ Hz, 2 H), 3.73 - 3.88 (m, 1 H), 4.15 - 4.26 (m, 2 H), 4.62 - 4.85 (m, 1 H), 11.67 (s, 2 H).

Ejemplo 92

ácido (1-ciclobutil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il)acético

Una solución del ejemplo 90 (100 mg, 0.3 mmol) en una mezcla de THF (5 ml) y metanol (5 ml) se trató con una solución de hidróxido de litio 1 N (2 mL) a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla se neutralizó con HCl 1 N hasta un pH de 7. El sólido formado se recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó para dar el ejemplo 92 (30 mg, 32%). MS (DCI): m/z 302 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.65 - 1.76 (m, 5 H), 1.75 - 1.88 (m, 1 H), 1.87 - 2.06 (m, 1 H), 2.18 - 2.34 (m, 4 H), 2.33 - 2.45 (m, 1 H), 2.80 (s, 2 H), 3.70 - 3.87 (m, 1 H), 4.93 (s, 2 H).

Ejemplo 93

1-ciclobutil-3-[2-(1H-tetrazol-5-il)etil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

A una suspensión del ejemplo 78A (150 mg, 0.5 mmol) y trimetilsilil azida (582 mg, 5.0 mmol) en tolueno (20 ml) se le agregó óxido de dibutilestaño (28 mg, 0.34 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 días. Los volátiles se eliminaron, y el sólido residual se lavó con metanol y se secó para dar el ejemplo 93 (100 mg, 60%). MS (DCI): m/z 340 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1.70 - 1.85 (m, 4 H), 1.82 - 1.95 (m, 1 H), 1.94 - 2.13 (m, 1 H), 2.24 - 2.38 (m, 4 H), 2.48 (t, $J=5.03$ Hz, 2 H), 2.72 - 2.90 (m, 2 H), 3.48 (q, $J=6.92$ Hz, 2 H), 3.69 - 3.89 (m, 1 H), 4.63 (t, $J=6.87$ Hz, 2 H).

Ejemplo 94

1-ciclobutil-3-[[1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il]metil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

A una solución del ejemplo 86 (170 mg, 0.5 mmol) en piridina (5 mL) se le agregó cloruro de metanosulfonyl (68 mg, 0.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró. El sólido residual se lavó con MeOH y se secó para dar el ejemplo 94. Rendimiento: 102 mg (49%). MS (DCI): m/z 419 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO- d₆) δ 0.86 - 1.24 (m, 1 H), 1.26 - 1.57 (m, 1 H), 1.64 (s, 1H), 1.67 - 1.82 (m, 5 H), 1.81 - 1.93 (m, 1 H), 1.92 - 2.07 (m, 2 H), 2.15 (s, 1 H), 2.22 - 2.37 (m, 5 H), 2.35 - 2.48 (m, 2 H), 2.67 - 2.80 (m, 1H), 2.80 (s, 3 H), 2.81 - 2.87 (m, 3 H), 3.46 (d, $J=3.36$ Hz, 2 H), 3.81 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H).

Ejemplo 95

1-ciclobutil-3-[3-(1H-tetrazol-5-il)bencil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

Ejemplo 95A

3-((1-ciclobutil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il)metil)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento para los ejemplos 85A-85D sustituyendo piridina-3-aldehído con 3-cianobenzaldehído. MS (DCI/NH₃) m/z 359 (M+H)⁺.

Ejemplo 95B

1-ciclobutil-3-[3-(1H-tetrazol-5-il)bencil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

A una suspensión del ejemplo 95A (150 mg) y trimetilsilil azida (582 mg) en tolueno (20 ml) se le agregó óxido de dibutilestaño (28 mg). La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 días. El material sólido se recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó para dar el ejemplo 95. Rendimiento: 100 mg. MS (DCI/NH₃) m/z 402 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1.81 (s, 2 H), 1.92 (m, 1 H), 2.02 - 2.11 (m, 1 H), 2.35 - 2.44 (m, 4 H), 2.51 (m, 2 H), 2.91 (s a, 2 H), 3.84 - 3.90 (m, 1 H), 5.37 (s a, 1 H), 5.51 (s, 2 H), 5.51 (s, 2 H), 7.30 (m, 2 H), 7.97 (m, 2 H),

Ejemplo 96

7,9-dimetil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-*h*]-1,6-naftiridin-5-ona

Ejemplo 96A

5-cloro-N-(4-ciano-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)pentanamida

5 A una solución de 5-amino-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (1.59 g, 11.67 mmol) en piridina anhidra (15 mL) se le agregó lentamente cloruro de 5-clorovalerilo (1.80 mL, 14.0 mmol) a 0 °C. Después de la adición, se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se concentró en un rotavapor y el residuo se particionó entre acetato de etilo y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se concentró. El residuo se separó mediante cromatografía por desorción súbita (gel de sílice, gradiente 50 - 80% de EtOAc en hexano) para proporcionar el ejemplo 96A. Rendimiento: 2.42 g (81%). MS (DCI): m/z 255 (M+H)⁺.

Ejemplo 96B

15 7,9-dimetil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-*h*]-1,6-naftiridin-5-ona

A una solución en agitación de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1.66 mL, 9.8 mmol) en THF anhidro (20 mL) se le agregó n-butilitio (solución 2.5 M en hexano, 3.92 mL, 9.8 mmol) a -20 °C. La solución se agitó a -20 °C durante 30 min, y se le agregó gota a gota una solución del ejemplo 96A (1.0 g, 3.92 mmol) en 10 mL de THF anhidro. La mezcla de color rojo oscuro resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La reacción se detuvo con agua y la mezcla se concentró. El residuo se particionó entre acetato de etilo y solución saturada de cloruro de sodio. El material sólido formado en la mezcla bifásica se recogió por filtración, se lavó con EtOAc y agua. El producto crudo obtenido se recrystalizó de metanol para dar el ejemplo 96. Rendimiento: 343 mg (40%). MS (DCI): m/z 219 (M+H)⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.71 - 1.79 (m, 2 H), 2.33 - 2.37 (m, 5 H), 3.20 - 3.25 (m, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 6.04 (s a, 1 H), 11.06 (s a, 1 H).

Ejemplo 97

30 1-[[ciclohexil(metil)amino]metil]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-*c*]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo 53 sustituyendo acetona con ciclohexanona. Rendimiento: 34%. MS (DCI/NH₃) m/z 329 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1.23 - 1.32 (m, 1H), 1.38 - 1.48 (m, 2H), 1.58 - 1.69 (m, 2H), 1.71 - 1.77 (m, 1H), 1.79 - 1.84 (m, 2H), 1.85 - 1.90 (m, 2H), 1.94 - 2.01 (m, 2H), 2.13 - 2.22 (m, 2H), 2.50 (t, J=5.95 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.95 - 3.03 (m, 2H), 3.43 - 3.52 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.42 (d, J=14.65 Hz, 1H), 4.80 (d, J=14.65 Hz, 1H); Anal. Calc. para C₁₉H₂₈N₄O·1.6 HCl: C, 59.00; H, 7.71; N, 14.48. Encontrada: C, 59.07; H, 7.36; N, 14.20.

Ejemplo 98

40 3-metil-1-[1-(2-feniletíl)piperidin-4-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-*c*]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo 73 sustituyendo formaldehído con fenilacetaldéhido. Rendimiento: 34%. MS (DCI/NH₃) m/z 391 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1.78 - 1.89 (m, 5H), 2.11 - 2.20 (m, 2H), 2.22 - 2.29 (m, 2H), 2.46 - 2.54 (m, 2H), 2.98 (q, J=5.59 Hz, 2H), 3.08 - 3.14 (m, 2H), 3.18 - 3.26 (m, 2H), 3.36 - 3.42 (m, 2H), 3.77 (d, J=12.51 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 7.27 - 7.30 (m, 1H), 7.31 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.38 (m, 1H); Anal. Calc. para C₂₄H₃₀N₄O·2.1 HCl: C, 61.71; H, 6.93; N, 11.99. Encontrada: C, 61.89; H, 6.75; N, 11.81.

Ejemplo 99

50 3-metil-1-[(2S)-1-metilpiperidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-*c*]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo 26 sustituyendo el ejemplo 25 con el ejemplo 54. La sal de TFA se trató con solución de HCl 1.0 M en éter para dar la sal de HCl. Rendimiento: 54 mg; 58%. MS (DCI/NH₃) m/z 301 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1.72 - 1.85 (m, 3H), 1.86 - 1.95 (m, 3H), 1.96 - 2.08 (m, 3H), 2.22 - 2.32 (m, 2H), 2.49 - 2.57 (m, 2H), 2.73 - 2.76 (m, 3H), 2.78 - 2.87 (m, 1H), 2.98 - 3.09 (m, 1H), 3.55 - 3.66 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.60 (d, J=11.66 Hz, 1H).

Ejemplo 100

60 3-metil-1-[[metil(propil)amino]metil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-*c*]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo 53 sustituyendo acetona con propionaldehído. Rendimiento: 50%. MS (DCI/NH₃) m/z 259 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1.04 (t, J=7.48

ES 2 587 827 T3

Hz, 3H), 1.78 - 1.92 (m, 6H), 2.50 (t, $J=6.10$ Hz, 2H), 2.88 - 2.96 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.15 - 3.26 (m, 1H), 3.33 - 3.43 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.54 (d, $J=14.95$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J=14.65$ Hz, 1H).

Ejemplo 101

5 1-[[ciclopropilmetil](metil)amino]metil]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo 53 sustituyendo acetona con ciclopropanocarboxaldehído. Rendimiento: 49%. MS (DCI/NH₃) m/z 301 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 0.47-0.52 (m, 2H), 0.78 - 0.84 (m, 2H), 1.21 - 1.29 (m, 1H), 1.80 - 1.90 (m, 4H), 2.51 (t, $J=5.95$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J=5.80$ Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.17 (dd, $J=13.27, 7.48$ Hz, 1H), 3.32 - 3.37 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.53 (d, $J=14.65$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J=14.65$ Hz, 1H).

Ejemplo 102

15 3-metil-1-[(2R)-pirrolidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó según el procedimiento para los ejemplos 24B-24E y para el ejemplo 25, sustituyendo el ejemplo 24A con (R)-2-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo. MS (DCI/NH₃) m/z 273 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1.79 - 1.91 (m, 4H), 2.16 - 2.30 (m, 3H), 2.46 - 2.59 (m, 3H), 2.88 - 3.01 (m, 2H), 3.39 - 3.49 (m, 1H), 3.53 - 3.60 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 5.18 (t, $J=6.90$ Hz, 1H).

Ejemplo 103

25 3-metil-1-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo 26 sustituyendo el ejemplo 25 con el ejemplo 102. La sal de TFA se trató con solución de HCl 1.0 M en éter para dar la sal de HCl. Rendimiento: 33 mg (56%). MS (DCI/NH₃) m/z 287 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1.79 - 1.91 (m, 4H), 2.10 - 2.24 (m, 2H), 2.26 - 2.34 (m, 1H), 2.49 - 2.55 (m, 2H), 2.70 - 2.76 (m, 1H), 2.80 - 2.88 (m, 1H), 2.93 - 2.96 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.33 - 3.39 (m, 1H), 3.81 - 3.87 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.98 (t, $J=8.39$ Hz, 1H).

Ejemplo 104

35 1-[(2R)-1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-2-il]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo 26, sustituyendo el ejemplo 25 con el ejemplo 102 y formaldehído con ciclopropanocarboxaldehído. La sal de TFA se trató con solución de HCl 1.0 M en éter para dar la sal de HCl. Rendimiento: 41 mg (56%). MS (DCI/NH₃) m/z 327 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 0.33 - 0.44 (m, 2H), 0.63 - 0.71 (m, 2H), 1.05 - 1.16 (m, 1H), 1.77 - 1.91 (m, 4H), 2.04 - 2.13 (m, 1H), 2.19 - 2.26 (m, 1H), 2.26 - 2.35 (m, 1H), 2.47 - 2.56 (m, 2H), 2.67 - 2.76 (m, 1H), 2.78 - 2.88 (m, 1H), 2.90 - 3.01 (m, 1H), 3.09 - 3.19 (m, 2H), 3.35 - 3.43 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.96 - 4.03 (m, 1H), 5.04 (t, $J=8.54$ Hz, 1H).

Ejemplo 105

45 3-metil-1-(1-propilpiperidin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo 26, sustituyendo el ejemplo 25 con el ejemplo 63 y sustituyendo formaldehído con propionaldehído. La sal de TFA se trató con solución de HCl 1.0 M en éter para dar la sal de HCl. Rendimiento: 16 mg (12%). MS (DCI/NH₃) m/z 329 (M+H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, C₅D₅N): δ 0.78 (t, $J=7.32$ Hz, 3H), 1.67 - 1.72 (m, 2H), 1.73 - 1.77 (m, 2H), 1.79 - 1.84 (m, 1H), 1.87 - 1.93 (m, 1H), 1.94 - 2.03 (m, 2H), 2.32 (d, $J=13.43$ Hz, 1H), 2.65 - 2.78 (m, 2H), 2.84 (t, $J=5.80$ Hz, 2H), 2.94 - 3.04 (m, 2H), 3.10 - 3.18 (m, 1H), 3.27 - 3.42 (m, 2H), 3.59 (d, $J=7.63$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J=10.98$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.43 - 4.60 (m, 1H), 5.22 (s a, 1H)

Ejemplo 106

1-(3-[[ciclopropilmetil]amino]metil)fenil]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

60 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 363 (M+H)⁺.

Ejemplo 107

1-(3-{[bis(ciclopropilmetil)amino]metil}fenil)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 417 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 108

1-{3-[(ciclobutilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

10 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 363 (M+H)⁺.

Ejemplo 109

15 1-{3-[(diclobutilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 417 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 110

1-{3-[(ciclopentilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

25 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 377 (M+H)⁺.

Ejemplo 111

30 3-metil-1-{3-[(propilamino)metil]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 351 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 112

1-{3-[(cicloheptilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 405 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 113

1-{3-[(ciclohexilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

45 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 391 (M+H)⁺.

Ejemplo 114

50 1-{3-[(isopropilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 351 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 115

1-{3-[(isobutilamino)metil]fenil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

60 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 365 (M+H)⁺.

Ejemplo 116

3-(3-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il)azetidina-1-carboxilato de bencilo

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 393 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 117

3-metil-1-(1-metilazetidín-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

10 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 273 (M+H)⁺.

Ejemplo 118

15 3-metil-1-(1-propilazetidín-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 301 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 119

1-(1-isopropilazetidín-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 301 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 120

1-(1-ciclopentilazetidín-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

30 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 327 (M+H)⁺.

Ejemplo 121

35 1-(1-ciclohexilazetidín-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 341 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 122

1-(1-cicloheptilazetidín-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

45 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 355 (M+H)⁺.

Ejemplo 123

50 1-[1-(ciclopropilmetil)azetidín-3-il]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 313 (M+H)⁺.

Ejemplo 124

55 1-(1-isobutilazetidín-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 315 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 125

2-(3-etil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 421 (M+H)⁺.

Ejemplo 126

5

3-etil-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 287 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 127

4-[(3-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il)metil]bencilcarbamato de bencilo

15 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 457 (M+H)⁺.

Ejemplo 128

20 2-[5-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il]pirrolidina-1-carboxilato de bencilo

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 475 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 129

1-(1-ciclobutilpirrolidin-2-il)-3-etil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

30 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 341 (M+H)⁺.

Ejemplo 130

35 1-[1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-2-il]-3-etil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 341 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 131

1-(1-ciclopentilpirrolidin-2-il)-3-etil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

45 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 355 (M+H)⁺.

Ejemplo 132

50 1-(1-ciclohexilpirrolidin-2-il)-3-etil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 369 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 133

1-(1-cicloheptilpirrolidin-2-il)-3-etil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 383 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 134

3-etil-1-(1-isopropilpirrolidin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 329 (M+H)⁺.

Ejemplo 135

5

3-etil-1-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 357 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 136

1-{4-[(ciclobutilamino)metil]bencil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

15 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 376 (M+H)⁺.

Ejemplo 137

20 1-{4-[(diciclobutilamino)metil]bencil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 431 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 138

1-{4-[(ciclopentilamino)metil]bencil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

30 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 391 (M+H)⁺.

Ejemplo 139

35 1-{4-[(ciclohexilamino)metil]bencil}-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 405 (M+H)⁺.

Ejemplo 140

40

1-[(2R)-pirrolidin-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 341 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 141

1-[(2R)-1-isopropilpirrolidin-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

50 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 383 (M+H)⁺.

Ejemplo 142

55 1-[(2R)-1-ciclobutilpirrolidin-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 395 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 143

1-[(2R)-1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS

(DCI): m/z 395 (M+H)⁺.

Ejemplo 144

5 1-[(2R)-1-ciclopentilpirrolidin-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 409 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 145

1-[(2R)-1-ciclohexilpirrolidin-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

15 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 423 (M+H)⁺.

Ejemplo 146

20 1-[(2R)-1-cicloheptilpirrolidin-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 437 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 147

etil carbamato de 2-{5-oxo-1-[(2R)-pirrolidin-2-il]-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}etilo

30 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 374 (M+H)⁺.

Ejemplo 148

35 etil carbamato de 2-{1-[(2R)-1-isopropilpirrolidin-2-il]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}etilo

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 415 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 149

etil carbamato de 2-{5-oxo-1-[(2R)-1-propilpirrolidin-2-il]-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}etilo

45 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 415 (M+H)⁺.

Ejemplo 150

50 etil carbamato de 2-{1-[(2R)-1-ciclobutilpirrolidin-2-il]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}etilo

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 428 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 151

etil carbamato de 2-{1-[(2R)-1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-2-il]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}etilo

60 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 428 (M+H)⁺.

Ejemplo 152

etil carbamato de 2-{1-[(2R)-1-ciclopentilpirrolidin-2-il]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-

il}etilo

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 442 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 153

etil carbamato de 2-{1-[(2R)-1-ciclohexilpirrolidin-2-il]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}etilo

10

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 456 (M+H)⁺.

Ejemplo 154

15

etil carbamato de 2-{1-[(2R)-1-cicloheptilpirrolidin-2-il]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}etilo

20

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 470 (M+H)⁺.

Ejemplo 155

25

3-{5-oxo-1-[(2R)-pirrolidin-2-il]-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}propanonitrilo

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 312 (M+H)⁺.

Ejemplo 156

30

3-{1-[(2R)-1-isopropilpirrolidin-2-il]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}propanonitrilo

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 354 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 157

3-{1-[(2R)-1-ciclobutilpirrolidin-2-il]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}propanonitrilo

40

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 366 (M+H)⁺.

Ejemplo 158

45

3-{1-[(2R)-1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-2-il]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}propanonitrilo

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 366 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 159

3-{1-[(2R)-1-ciclopentilpirrolidin-2-il]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}propanonitrilo

55

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 380 (M+H)⁺.

Ejemplo 160

60

3-{1-[(2R)-1-ciclohexilpirrolidin-2-il]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}propanonitrilo

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 394 (M+H)⁺.

Ejemplo 161

3-{1-[(2R)-1-cicloheptilpirrolidin-2-il]-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il}propanonitrilo

- 5 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 408 (M+H)⁺.

Ejemplo 162

- 10 3-(3-hidroxibencil)-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 365 (M+H)⁺.

- 15 Ejemplo 163

3-(3-hidroxiopropil)-1-[(2R)-pirrolidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

- 20 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 451 (M+H)⁺.

Ejemplo 164

- 25 3-[3-(ciclopentilamino)propil]-1-[(2R)-pirrolidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 384 (M+H)⁺.

- 30 Ejemplo 165

3-(3-hidroxibencil)-1-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

- 35 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 379 (M+H)⁺.

Ejemplo 166

3-(3-hidroxibencil)-1-[(2R)-1-isopropilpirrolidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

- 40 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 407 (M+H)⁺.

Ejemplo 167

- 45 1-[(2R)-1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-2-il]-3-(3-hidroxibencil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 419 (M+H)⁺.

- 50 Ejemplo 168

1-[(2R)-1-ciclopentilpirrolidin-2-il]-3-(3-hidroxibencil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

- 55 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 433 (M+H)⁺.

Ejemplo 169

1-[(2R)-1-ciclohexilpirrolidin-2-il]-3-(3-hidroxibencil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

- 60 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 447 (M+H)⁺.

Ejemplo 170

1-[(2R)-1-cicloheptilpirrolidin-2-il]-3-(3-hidroxibencil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

5 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 461 (M+H)⁺.

Ejemplo 171

10 3-[3-(dimetilamino)propil]-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 344 (M+H)⁺.

Ejemplo 172

15 3-[3-(metilamino)propil]-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 330 (M+H)⁺.

Ejemplo 173

20 3-[3-(etilamino)propil]-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

25 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 344 (M+H)⁺.

Ejemplo 174

30 3-[3-(isopropilamino)propil]-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 358 (M+H)⁺.

Ejemplo 175

35 3-[3-(ciclopropilamino)propil]-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 356 (M+H)⁺.

Ejemplo 176

40 3-[3-(ciclobutilamino)propil]-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

45 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 370 (M+H)⁺.

Ejemplo 177

50 3-[3-(ciclohexilamino)propil]-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 398 (M+H)⁺.

Ejemplo 178

55 1-pirrolidin-2-il-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

60 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 370 (M+H)⁺.

Ejemplo 179

3-(3-piperidin-1-ilpropil)-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 384 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 180

3-(3-morfolin-4-ilpropil)-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

10 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 386 (M+H)⁺.

Ejemplo 181

15 1-ciclobutil-3-[3-(metilamino)propil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 315 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 182

1-ciclobutil-3-[3-(isopropilamino)propil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

25 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 343 (M+H)⁺.

Ejemplo 183

1-ciclobutil-3-[3-(ciclopropilamino)propil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

30 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 341 (M+H)⁺.

Ejemplo 184

35 1-ciclobutil-3-[3-(ciclobutilamino)propil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 355 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 185

1-ciclobutil-3-[3-(ciclopentilamino)propil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

45 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 369 (M+H)⁺.

Ejemplo 186

50 1-ciclobutil-3-[3-(ciclohexilamino)propil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 382 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 187

1-ciclobutil-3-(3-piperidin-1-ilpropil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

60 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 369 (M+H)⁺.

Ejemplo 188

1-ciclobutil-3-(3-morfolin-4-ilpropil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 371 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 189

3-(1-ciclobutil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3*H*-pirazolo[3,4-*c*]isoquinolin-3-il)propanonitrilo

10 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 297 (M+H)⁺.

Ejemplo 190

15 3-(1-ciclobutil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3*H*-pirazolo[3,4-*c*]isoquinolin-3-il)propanal

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 300 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 191

1-ciclobutil-3-(3-hidroxipropil)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5*H*-pirazolo[3,4-*c*]isoquinolin-5-ona

25 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 302 (M+H)⁺.

Ejemplo 192

1-ciclobutil-3-[4-(dimetilamino)bencil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5*H*-pirazolo[3,4-*c*]isoquinolin-5-ona

30 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 377 (M+H)⁺.

Ejemplo 193

35 3-isopropil-1-(1-isopropilpirrolidin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5*H*-pirazolo[3,4-*c*]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 343 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 194

1-[1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-2-il]-3-isopropil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5*H*-pirazolo[3,4-*c*]isoquinolin-5-ona

45 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 355 (M+H)⁺.

Ejemplo 195

50 1-(1-ciclobutilpirrolidin-2-il)-3-isopropil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5*H*-pirazolo[3,4-*c*]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 355 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 196

1-(1-ciclopentilpirrolidin-2-il)-3-isopropil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5*H*-pirazolo[3,4-*c*]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 369 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 197

1-(1-ciclohexilpirrolidin-2-il)-3-isopropil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5*H*-pirazolo[3,4-*c*]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 383 (M+H)⁺.

Ejemplo 198

5

3-[(1-ciclobutil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-3-il)metil]benzocnitrilo

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 359 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 199

1-ciclobutil-3-{4-[(metilamino)metil]bencil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

15 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 377 (M+H)⁺.

Ejemplo 200

20

1-ciclobutil-3-{4-[(etilamino)metil]bencil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 391 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 201

1-ciclobutil-3-{4-[(dimetilamino)metil]bencil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

30 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 391 (M+H)⁺.

Ejemplo 202

35

1-ciclobutil-3-{4-[(ciclopropilamino)metil]bencil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 403 (M+H)⁺.

Ejemplo 203

40

1-ciclobutil-3-{4-[(ciclobutilamino)metil]bencil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 417 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 204

1-ciclobutil-3-{4-[(ciclohexilamino)metil]bencil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

50 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 445 (M+H)⁺.

Ejemplo 205

55

1-ciclobutil-3-[4-(hidroximetil)bencil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 364 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 206

1-ciclobutil-3-{4-[(ciclopentilamino)metil]bencil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS

(DCI): m/z 431 (M+H)⁺.

Ejemplo 207

5 1-ciclobutil-3-{3-[(metilamino)metil]bencil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 377 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 208

1-ciclobutil-3-{3-[(etilamino)metil]bencil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

15 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 391 (M+H)⁺.

Ejemplo 209

20 1-ciclobutil-3-{3-[(ciclopropilamino)metil]bencil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 403 (M+H)⁺.

Ejemplo 210

25 1-ciclobutil-3-{3-[(ciclobutilamino)metil]bencil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 417 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 211

1-ciclobutil-3-{[1-(ciclopropilmetil)piperidin-3-il]metil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

35 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 395 (M+H)⁺.

Ejemplo 212

40 1-ciclobutil-3-{[1-isopropilpiperidin-3-il]metil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 383 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 213

1-ciclobutil-3-{[1-isobutilpiperidin-3-il]metil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

50 El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 397 (M+H)⁺.

Ejemplo 214

55 1-ciclobutil-3-{[1-ciclobutilpiperidin-3-il]metil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 395 (M+H)⁺.

Ejemplo 215

60 1-ciclobutil-3-{[1-ciclopentilpiperidin-3-il]metil}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 409 (M+H)⁺.

Ejemplo 216

1-ciclobutil-3-[(1-ciclohexilpiperidin-3-il)metil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 423 (M+H)⁺.

Ejemplo 217

1-ciclobutil-3-[(1-cicloheptilpiperidin-3-il)metil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 437 (M+H)⁺.

Ejemplo 218

1-ciclobutil-3-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-3-il)metil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 425 (M+H)⁺.

Ejemplo 219

1-ciclobutil-3-[[1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-3-il]metil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 432 (M+H)⁺.

Ejemplo 220

1-ciclobutil-3-[[1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-3-il]metil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 432 (M+H)⁺.

Ejemplo 221

1-ciclobutil-3-[[1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-3-il]metil]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para los ejemplos relacionados. MS (DCI): m/z 432 (M+H)⁺.

Ejemplo 222

3-isopropil-1-pirrolidin-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona MS (DCI): m/z 301 (M+H)⁺.

Ejemplo 223

metil[(3-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il)metil]carbamato de bencilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 381 (M+H)⁺.

Ejemplo 224

3-metil-1-[(2S)-piperidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de TFA según el procedimiento para el ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 287 (M+H)⁺.

Ejemplo 225

1-[[ciclobutil(metil)amino]metil]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de HCl según el procedimiento para el ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 301 (M+H)⁺.

Ejemplo 226

5

1-[[ciclopentil(metil)amino]metil]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de HCl según el procedimiento para el ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 315 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 227

1-[(2S)-1-(ciclopropilmetil)piperidin-2-il]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

15 El compuesto del título se preparó como sal de HCl según el procedimiento para el ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 341 (M+H)⁺.

Ejemplo 228

20

1-[(2S)-1-ciclobutilpiperidin-2-il]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de HCl según el procedimiento para el ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 341 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 229

1-[(2S)-1-isobutilpiperidin-2-il]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

30 El compuesto del título se preparó como sal de HCl según el procedimiento para el ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 343 (M+H)⁺.

Ejemplo 230

35

1-[(2S)-1-ciclopentilpiperidin-2-il]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de HCl según el procedimiento para el ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 355 (M+H)⁺.

Ejemplo 231

40

(2R)-2-(3-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 407 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 232

3-metil-1-[(2R)-1-tetrahydro-2H-piran-4-ilpirrolidin-2-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

50 El compuesto del título se preparó como sal de HCl según el procedimiento para el ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 357 (M+H)⁺.

Ejemplo 233

55

3-(3-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 421 (M+H)⁺.

Ejemplo 234

60

1-ciclopropil-3-metil-5-oxo-3,4,5,6,8,9-hexahidro-7H-pirazolo[3,4-c]-2,7-naftiridina-7-carboxilato de bencilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 379 (M+H)⁺.

Ejemplo 235

4-(3-metil-5-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidro-3H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-1-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 421 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 236

1-(1-isopropilpiperidin-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

10 El compuesto del título se preparó como sal de HCl según el procedimiento para el ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 329 (M+H)⁺.

Ejemplo 237

15 1-[1-(ciclopropilmetil)]piperidin-3-il]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de HCl según el procedimiento para el ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 341 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 238

1-(1-ciclobutilpiperidin-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

25 El compuesto del título se preparó como sal de HCl según el procedimiento para el ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 341 (M+H)⁺.

Ejemplo 239

1-(1-ciclopentilpiperidin-3-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

30 El compuesto del título se preparó como sal de HCl según el procedimiento para el ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 355 (M+H)⁺.

Ejemplo 240

35 3-metil-1-[1-(2-feniletíl)piperidin-3-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de HCl según el procedimiento para el ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 391 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 241

3-metil-1-(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

45 El compuesto del título se preparó como sal de HCl según el procedimiento para el ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 371 (M+H)⁺.

Ejemplo 242

50 1-[1-(ciclopentilmetil)]piperidin-3-il]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de HCl según el procedimiento para el ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 369 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 243

3-metil-1-(1-propilpiperidin-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

60 El compuesto del título se preparó como sal de HCl según el procedimiento para el ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 329 (M+H)⁺.

Ejemplo 244

1-(1-isopropilpiperidin-4-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de HCl según el procedimiento para el ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 329 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 245

1-[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

10 El compuesto del título se preparó como sal de HCl según el procedimiento para el ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 341 (M+H)⁺.

Ejemplo 246

15 1-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

El compuesto del título se preparó como sal de HCl según el procedimiento para el ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 341 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 247

compuesto 1-ciclopropil-3,6-dimetil-4,6,7,8-tetrahidrociclopenta[d]pirazolo[3,4-b]piridin-5(3H)-ona con 1-ciclopropil-3,7-dimetil-4,6,7,8-tetrahidrociclopenta[d]pirazolo[3,4-b]piridin-5(3H)-ona (1:1)

25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento para el ejemplo relacionado. MS (DCI): m/z 244 (M+H)⁺.

Ejemplo 248

1-[(2S)-1-isopropilpiperidin-2-il]-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

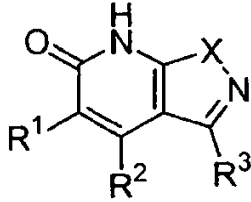
30 Ejemplo 249

1-(1-ciclobutilpirrolidin-3-il)-3,4-dimetil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]isoquinolin-5-ona

35 MS (DCI): m/z 341 (M+H)⁺.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto de fórmula (I)



(I),

o una de sus sales terapéuticamente aceptables, donde

- 10 R^1 y R^2 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un heterociclo no sustituido de 6 átomos;
 R^3 se elige del grupo que consiste en C1-C6 alquilo y cicloalquilo;
 X es NR^4 ;
 R^4 es C1-C6 alquilo o hidrógeno.
- 15 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 del grupo
 1-ciclopropil-3-metil-4,6,8,9-tetrahidro-3H-7-oxa-2,3,4-triazaciclopenta[a]naftalen-5-ona;
 1-ciclopropil-3-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-c]-2,7-naftiridin-5-ona; y
 7,9-dimetil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-5H-pirazolo[3,4-h]-1,6-naftiridin-5-ona; o una de sus sales farmacéuticamente
 aceptables.
- 20 3. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) de cualquiera de las reivindicaciones 1 y
 2 o una de sus sales terapéuticamente aceptables, en combinación con un portador terapéuticamente aceptable.