

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 006**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.08.2011 PCT/EP2011/063705**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.02.2012 WO12020022**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2011 E 11740949 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 2603511**

54 Título: **Derivados de 6-cicloalquil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona y su uso como inhibidores de PDE9A**

30 Prioridad:

14.02.2011 EP 11154397

12.08.2010 EP 10172597

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

21.07.2017

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)**

**Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**HEINE, NIKLAS;
EICKMEIER, CHRISTIAN;
FERRARA, MARCO;
GIOVANNINI, RICCARDO;
ROSENBROCK, HOLGER y
SCHAENZLE, GERHARD**

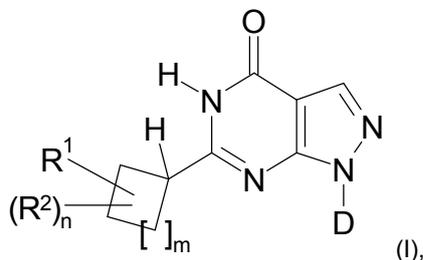
ES 2 626 006 T3

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

Derivados de 6-cicloalquil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona y su uso como inhibidores de PDE9A

La presente descripción se refiere a nuevas pirazolopirimidinonas según la fórmula (I).



- 5 en donde R¹ es un grupo heteroarilo aromático de 5 o 6 eslabones, R² es un sustituyente opcional, D es ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano o 2-, 3- o 4-piridilo opcionalmente sustituido, m = 1 o 2 y n es 0, 1 o 2.

La presente invención se define por las reivindicaciones anejas. La materia objeto que no cae dentro del alcance de las reivindicaciones no pertenece a la presente invención.

- 10 Los nuevos compuestos son para usar como la entidad activa de medicamentos o para la fabricación de medicamentos respectivamente, en particular medicamentos para el tratamiento de estados relacionados con déficits de percepción, concentración, aprendizaje o memoria. Tales estados pueden por ejemplo estar asociados con la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y otras enfermedades. Los nuevos compuestos son también por ejemplo para la fabricación de medicamentos y/o uso en el tratamiento de estas enfermedades, en particular para el impedimento cognitivo asociado con dichas enfermedades. Los compuestos de la invención muestra propiedades inhibitorias de PDE9.

Antecedentes de la invención

- 15 La inhibición de la fosfodiesterasa 9A (PDE9A) es uno de los conceptos actuales para encontrar nuevas rutas de acceso para el tratamiento de los deterioros cognitivos debidos a trastornos del SNC, tal como la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y otras enfermedades o debidos a cualquier otro proceso neurodegenerativo del cerebro. Con la presente invención, se presentan nuevos compuestos que siguen este concepto.

- 20 La fosfodiesterasa 9A es un miembro de la amplia familia de las fosfodiesterasas. Estas enzimas modulan los niveles de nucleótidos cíclicos 5'-3' adenosina monofosfato cíclico (cAMP) y 5'-3' guanosina monofosfato cíclico (cGMP). Estos nucleótidos cíclicos (AMPc y GMPc) son segundos mensajeros importantes y, por lo tanto, desempeñan un papel central en las cascadas de transducción de señales celulares. Cada uno de ellos reactiva, entre otras, pero no exclusivamente, las proteínaquinasas. La proteínaquinasa activada por cAMP se denomina proteína quinasa A (PKA), y la proteínaquinasa activada por cGMP se denomina proteínaquinasa G (PKG). Las PKA y PKG activadas, son capaces a su vez de fosforilar una serie de proteínas efectoras celulares (p. ej., canales de iones, receptores acoplados a la proteína G, proteínas estructurales, factores de transcripción). Es posible de este modo que los segundos mensajeros AMPc y GMPc controlen una amplia diversidad de procesos fisiológicos en una amplia variedad de órganos. Sin embargo, los nucleótidos cíclicos son también capaces de actuar directamente sobre las moléculas efectoras. Por lo tanto, se sabe, por ejemplo, que GMPc es capaz de actuar directamente sobre los canales de iones y, en consecuencia, es capaz de influir en la concentración de iones celulares (revisión en: Wei *et al.*, *Prog. Neurobiol.*, 1.998, 56, 37-64). Las fosfodiesterasas (PDE) son un mecanismo de control para controlar la actividad de AMPc y GMPc y de este modo controlar a su vez los correspondientes procesos fisiológicos. Las PDE hidrolizan los monofosfatos cíclicos para dar los monofosfatos inactivos AMP y GMP. Actualmente, se han definido 11 familias de PDE en base a la homología de secuencia de los correspondientes genes. Los genes PDE individuales dentro de una familia se diferencian con letras (p. ej., PDE1A y PDE1B). Si ocurren también diferentes variantes de corte y empalme dentro de un gen, esto se indica entonces con una numeración adicional después de las letras (por ejemplo, PDE1A1).

- 30 La PDE9A humana fue clonada y secuenciada en 1.998. La identidad de aminoácidos con otras PDE no excede del 34% (PDE8A) y nunca es menor del 28% (PDE5A). Con una constante de Michaelis-Menten (Km) de 170 nanomolar (nM), la PDE9A posee gran afinidad hacia GMPc. Además, la PDE9A es selectiva para GMPc (Km para AMPc=230 micromolar (μM)). La PDE9A no tiene ningún dominio de unión a GMPc, lo que da a entender que la actividad enzimática no está regulada por GMPc. Se demostró en un análisis de transferencia Western que la PDE9A está expresada en los seres humanos, entre otros, en los testículos, cerebro, intestino delgado, músculo esquelético, corazón, pulmón, timo y bazo. La expresión más alta se halló en el cerebro, intestino delgado, riñón, próstata, colon y bazo (Fisher *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1998, 273 (25), 15559-15564; Wang *et al.*, *Gene*, 2.003, 314, 15-27). El gen para la PDE9A humana se localiza en el cromosoma 21q22.3 y comprende 21 exones. Se han identificado 4 variantes alternativas de corte y empalme de la PDE9A (Guipponi *et al.*, *Hum. Genet.*, 1.998, 103, 386-392). Los

inhibidores de PDE clásicos no inhiben la PDE9A humana. Por lo tanto, IBMX, dipiridamol, SKF94120, rolipram y vinpocetina no muestran inhibición sobre la enzima aislada en concentraciones de hasta 100 micromolar (μM). Se ha demostrado un valor de CI_{50} de 35 micromolar (μM) para zaprinast (Fisher *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1998, 273 (25), 15559-15564).

- 5 La PDE9A murina fue clonada y secuenciada en 1.998 por Soderling *et al.* (*J. Biol. Chem.*, 1.998, 273 (19), 15.553-15.558). Tiene, al igual que la forma humana, gran afinidad hacia GMPc con un Km de 70 nanomolar (nM). Se encontró una expresión particularmente alta en el riñón, cerebro, pulmón e hígado del ratón. La PDE9A murina tampoco es inhibida por IBMX en concentraciones inferiores a 200 micromolar; el valor de CI_{50} de zaprinast es 29 micromolar (Soderling *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1.998, 273 (19), 15.553-15.558). Se ha encontrado que la PDE9A está fuertemente expresada en algunas regiones del cerebro de la rata. Éstas incluyen el bulbo olfatorio, el hipocampo, la corteza, los ganglios basales y el cerebro anterior basal (Andreeva *et al.*, *J. Neurosci.*, 2.001, 21 (22), 9.068-9.076). El hipocampo, la corteza y el cerebro anterior basal en particular desempeñan un importante papel en los procesos de aprendizaje y de memoria. Como ya se ha mencionado anteriormente, la PDE9A se distingue por tener una afinidad particularmente alta hacia GMPc. La PDE9A es por lo tanto activa, incluso a bajas concentraciones fisiológicas, en contraste con la PDE2A (Km = 10 micromolar (μM); Martins *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1982, 257, 1973-1979), la PDE5A (Km=4 micromolar (μM); Francis *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1980, 255, 620-626), la PDE6A (Km=17 micromolar; Gillespie y Beavo, *J. Biol. Chem.*, 1988, 263 (17), 8133-8141) y la PDE11A (Km=0,52 micromolar (μM); Fawcett *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2.000, 97 (7), 3.702-3.707). En contraste con la PDE2A (Murashima *et al.*, *Biochemistry*, 1.990, 29, 5.285-5.292), la actividad catalítica de la PDE9A no es incrementada por GMPc, ya que no tiene dominio GAF (dominio de unión a GMPc mediante el cual se aumenta alostéricamente la actividad de la PDE) (Beavo *et al.*, *Current Opinion in Cell Biology*, 2.000, 12, 174-179). Los inhibidores de la PDE9A pueden, por consiguiente, conducir a un aumento de la concentración basal de GMPc.

Este perfil hará evidente que la PDE9A interviene en procesos fisiológicos específicos de una manera única y característica, que distingue el papel de la PDE9A de forma característica de cualquiera de los otros miembros de la familia de PDE.

El documento de patente internacional WO 2004/099210 describe pirazolopirimidinas sustituidas con 6-arilmetilo que son inhibidoras de PDE9.

El documento de patente internacional WO 2004/099211 describe pirazolopirimidinas sustituidas con 6-ciclilmetilo y 6-alquilmetilo y su uso para mejorar la capacidad cognitiva, concentración etc.

- 30 La patente alemana DE 102 38 722 describe el uso de inhibidores de la PDE9A para mejorar el conocimiento, concentración.

El documento de patente internacional WO 2004/018474 describe pirazolopirimidinas sustituidas con fenilo y su uso para la mejora de la percepción, concentración aprendizaje y/o memoria.

- 35 El documento de patente internacional WO 2004/026876 describe pirazolopirimidinas sustituidas con alquilo y su uso para la mejora de la consciencia, concentración capacidad de aprendizaje y/o realización de memoria.

El documento de patente internacional WO 2004/096811 describe bicíclicos heterocíclicos como inhibidores de la PDE9 para el tratamiento de la diabetes, incluyendo la diabetes de tipo 1 y tipo 2, la hiperglucemia, dislipemia, tolerancia alterada a la glucosa, síndrome metabólico y/o enfermedad cardiovascular.

- 40 El documento de patente internacional WO 2009068617 describe compuestos inhibidores de PDE9 derivados de pirazolopirimidinonas con un grupo fenilmetilo o piridilmetilo sustituido en la posición 6.

El documento de patente internacional WO 2010112437 describe compuestos inhibidores de PDE9 derivados de pirazolopirimidinonas con un grupo arilmetilo o heteroarilmetilo sustituido con un fenilo o heteroarilo en la posición 6.

El documento de patente internacional WO 2009/121919 describe inhibidores de PDE9 derivados de pirazolopirimidinonas con un grupo heterocíclico no aromático en posición 1, entre los que está el tetrahidropiraniolo.

- 45 El documento de patente internacional WO 2010/026214 describe inhibidores de PDE9 derivados de pirazolopirimidinonas con un grupo cicloalquilo o un grupo cicloalqueno en la posición 1, entre los que está el 4,4-difluorociclohexilo.

Otra técnica anterior está dirigida a derivados de nucleósidos químicamente. Como ejemplos se hace referencia al documento de patente internacional WO 2002/057425, que describe derivados de nucleósidos, que son inhibidores de la ARN polimerasa viral dependiente del ARN, o al documento de patente internacional WO 2001/060315, que describe derivados de nucleósidos para el tratamiento de la infección de hepatitis C o al documento de patente europea EP 679657, que describe compuestos que sirven como análogos de ribonucleósidos o al documento de patente de los Estados Unidos 2002058635, que describe compuestos de L-nucleósidos de purina, en los que tanto los anillos de purina como el anillo de carbohidrato (anillo de pentosa) están modificados o funcionalizados o ambas cosas. Así el anillo de carbohidrato por ejemplo debe presentar al menos un grupo hidroxilo esterificado.

- 55

El documento de patente internacional WO 2005/051944 describe nucleósidos que contienen oxetano, para el tratamiento de alteraciones relacionadas con análogos de nucleósidos tales como alteraciones que envuelven proliferación celular e infección.

5 El documento de patente internacional WO2006/084281 describe inhibidores de la enzima de activación E1 que tienen un resto de sulfonamida.

El documento de patente internacional WO 1998/40384 describe pirazolopirimidinonas que son inhibidoras de PDE1, 2 y 5, y se pueden emplear para el tratamiento de trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares, y trastornos del aparato urogenital.

10 Los documentos CH396 924, CH396 925, CH396 926, CH396 927, DE1147234, y DE1149013, describen pirazolopirimidinas que tienen un efecto dilatador de las coronarias y que se pueden emplear para el tratamiento de trastornos del flujo sanguíneo del miocardio.

El documento de patente de los Estados Unidos US3732225 describe pirazolopirimidinas que tienen un efecto antiinflamatorio y reductor de la glucosa sanguínea.

15 La patente alemana DE 2408906 describe estirilpirazolopirimidinonas que se pueden emplear como agentes antimicrobianos y antiinflamatorios para el tratamiento, por ejemplo, del edema.

Objeto de la invención

Cambios en el patrón de sustitución de pirazolopirimidinonas dan como resultado cambios interesantes con respecto a la actividad biológica, específicamente cambios en la afinidad hacia diferentes enzimas diana.

20 Por tanto es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos como los aquí descritos, en particular en las reivindicaciones, que modulen eficazmente PDE9A con el propósito de desarrollar un medicamento, en particular a la vista de las enfermedades y condiciones cuyo tratamiento es accesible vía la modulación de PDE9A.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar compuestos que sean útiles para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del SNC.

Otro objeto aún de la presente invención es proporcionar compuestos que muestren un perfil de seguridad favorable.

25 Otro objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que tengan un perfil de selectividad favorable en favor de la inhibición de PDE9A sobre otros miembros de la familia PDE y otras dianas farmacológicas y por esto puedan proporcionar una ventaja.

Otro objeto adicional es proporcionar dicho medicamento que no solo sirva para el tratamiento sino que también pudiera ser usado para la prevención o modificación de la correspondiente enfermedad o condición.

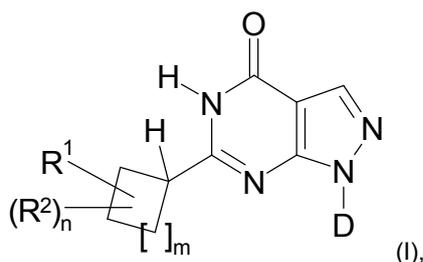
30 La presente invención proporciona, además, una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se describe en esta memoria, en particular en las reivindicaciones, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 La presente invención proporciona, además, un compuesto para uso en el tratamiento de cualquiera de los estados según se describen en esta memoria en un mamífero que necesite un tratamiento de este tipo, preferiblemente un ser humano, que comprende administrar al mamífero una cantidad, terapéuticamente eficaz, de un compuesto como se describe en esta memoria, en particular en las reivindicaciones.

La presente invención proporciona, además, un compuesto según se describe en esta memoria, en particular en las reivindicaciones, para uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal con terapia.

Descripción detallada de la presente invención

Los compuestos de la presente descripción se caracterizan por la fórmula general (I):



40

en la que

R¹: es un grupo heteroarilo de 5 o 6 eslabones en donde 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1, 2 o 3 de los átomos del anillo son heteroátomos que se seleccionan independientemente uno de otro de N, O o S,

5 en donde dicho grupo heteroarilo aromático de 5 o 6 eslabones opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes, en donde dichos sustituyentes pueden ser seleccionados independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, HO-, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, metilo, H₂N- y (CH₃)₂N-;

R²: se selecciona del grupo que consiste en flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y metilo preferiblemente F, NC-, F₃C- y metilo;

10 D: se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, y 2-, 3- y 4-piridilo,

en donde ciclopentilo y ciclohexilo opcionalmente pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes, en donde dichos sustituyentes pueden ser seleccionados independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor, NC-, F₃C-, HF₂C- y FH₂C-;

15 en donde tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo opcionalmente puede estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes, en donde dichos sustituyentes pueden ser seleccionados independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor, NC-, F₃C-, HF₂C- y FH₂C-;

20 en donde piridilo opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, en donde dichos sustituyentes pueden ser seleccionados independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquilo C₁₋₆- y cicloalquilo C₃₋₇-;

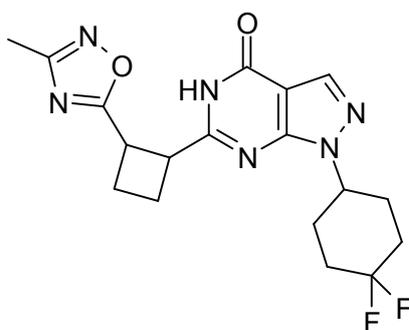
m: se selecciona de 1 o 2, preferiblemente 1;

n: se selecciona de 0, 1 o 2, preferiblemente, 0 o 1, más preferiblemente 0,

en donde si n = 2, estos dos grupos R² se seleccionan independientemente uno de otro;

25 y sales, preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, solvatos de los mismos y los solvatos de las sales mencionadas anteriormente de los mismos;

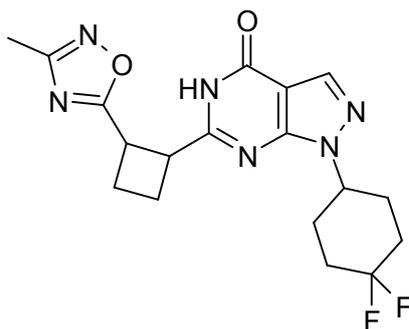
con la condición de que el compuesto no sea el derivado de oxadiazolilo siguiente



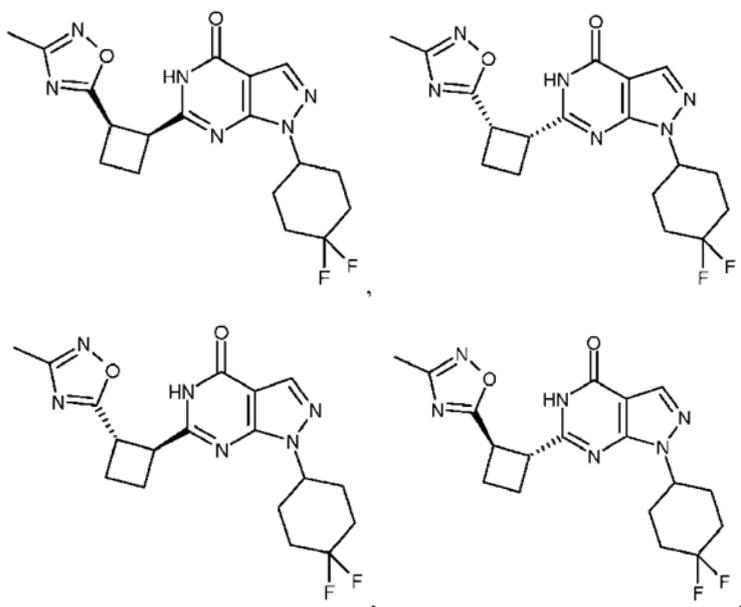
ya sea en forma de cualquier posible esteroisómero o una mezcla de todos o alguno de ellos o una sal de los mismos o solvatos de los mismos o un solvato de una sal de los mismos.

30 Esta realización es la realización 1 de la presente descripción.

Con relación a la definición anterior: debe entenderse que en esta memoria esta definición del compuesto, específicamente "el derivado de oxadiazolilo siguiente



ya sea en forma de cualquier posible esteroisómero o una mezcla de todos o alguno de ellos" incluye los siguientes diastéromeros además de las mezclas de estos compuestos:



5

Realización 2 de la presente invención: Otra realización de la invención concierne a un compuesto según la fórmula general (I), en donde

R¹: es un grupo heteroarilo de 5 o 6 eslabones en donde 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1, 2 o 3, de los átomos del anillo son heteroátomos que se seleccionan independientemente uno de otro de N, O o S,

10 en donde el susodicho grupo heteroarilo aromático de 5 o 6 eslabones opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes en donde dichos sustituyentes pueden ser seleccionados independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, metilo, H₂N- y (CH₃)₂N-;

15 R²: se selecciona del grupo que consiste en flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y metilo, preferiblemente F, CN, F₃C-, y metilo;

D: se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, y 2-, 3- y 4-piridilo,

20 en donde el ciclopentilo y ciclohexilo opcionalmente pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes en donde dichos sustituyentes pueden ser seleccionados independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor, F₃C-, HF₂C- y FH₂C-;

en donde el tetrahidrofuranilo, y tetrahidropirranilo opcionalmente pueden estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes en donde dichos sustituyentes pueden ser seleccionados independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor, F₃C-, HF₂C- y FH₂C-;

25 en donde el piridilo opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1, 2, o 3, o más preferiblemente 1 o 2 sustituyentes, en donde dichos sustituyentes pueden ser independientemente uno de otro seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquilo-C₁₋₆- y

cicloalquilo-C₃₋₇;

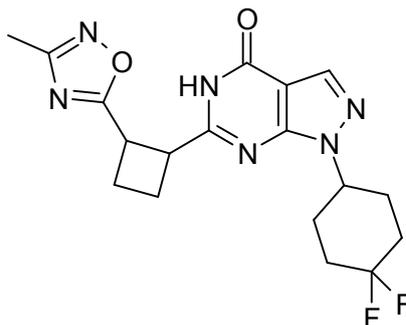
m: se selecciona de 1 o 2, preferiblemente m es 1;

n: se selecciona del grupo que consiste en 0, 1 o 2, preferiblemente n es 0 o 1, más preferiblemente n es 0,

en donde si n = 2, estos dos grupos R² se seleccionan independientemente uno de otro;

5 y sales, preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, solvatos de los mismos y los solvatos de las sales de los mismos mencionadas anteriormente;

con la condición de que el compuesto no es el derivado de oxadiazolilo a continuación



10 ya sea en forma de cualquier esteroisómero posible o una mezcla de todos o cada uno de ellos o una sal de los mismos o solvato de los mismos o un solvato de una sal de los mismos..

Realización 3 de la presente descripción: Otra realización de la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I) en donde

R¹: es un grupo heteroarilo de 5 eslabones en donde 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1, 2 o 3, más preferiblemente 2 o 3 de los átomos del anillo son heteroátomos que se seleccionan independientemente uno de otro de N, O, o S.

15 en donde dicho grupo heteroarilo aromático de 5 miembros puede opcionalmente estar sustituido con 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes en donde dichos sustituyentes pueden estar seleccionados independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, metilo, H₂N- y (CH₃)₂N-;

20 R²: se selecciona del grupo que consiste en flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y metilo, preferiblemente F, NC-, F₃C- y metilo;

D: se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, y 2-, 3- y 4-piridilo,

25 en donde el ciclopentilo y ciclohexilo opcionalmente pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes en donde dichos sustituyentes pueden seleccionarse independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor, F₃C-, HF₂C- y H₂FC-;

en donde el tetrahydrofuranilo, y tetrahidropiranilo opcionalmente pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes en donde dichos sustituyentes pueden seleccionarse independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor, F₃C-, HF₂C- y FH₂C-;

30 en donde el piridilo opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1, 2, o 3, más preferiblemente 1 o 2 sustituyentes en donde dichos sustituyentes pueden seleccionarse independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquilo-C₁₋₆- y cicloalquilo-C₃₋₇;

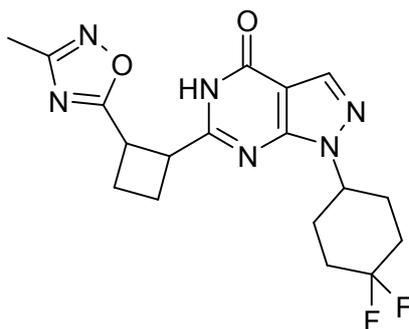
m: se selecciona de 1 o 2, preferiblemente m es 1;

n: se selecciona de 0, 1 o 2, preferiblemente, n es 0 o 1, más preferiblemente n es 0,

35 en donde si n = 2, estos dos grupos R² se seleccionan independientemente uno de otro;

y sales, preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, solvatos de los mismos y los solvatos de las sales mencionadas anteriormente de los mismos;

con la condición de que el compuesto no sea el derivado de oxadiazolilo siguiente



ya sea en forma de cualquier estereoisómero posible o una mezcla de todos o algunos de ellos o sal de los mismos o solvatos de los mismos o un solvato de una sal de los mismos.

5 Realización 4 de la presente descripción: otra realización de la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), en donde

R^1 : es un grupo heteroarilo de 6 eslabones en donde 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1, 2 o 3, más preferiblemente 2 o 3 de los átomos del anillo son heteroátomos que se seleccionan independientemente uno de otro de N, O o S,

10 en donde dicho grupo heteroarilo aromático de 6 eslabones opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2, 3, o 4, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes en donde dichos sustituyentes pueden ser seleccionados independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, $NC-$, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , metilo, H_2N- y $(CH_3)_2N-$;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en flúor, $NC-$, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , y metilo, preferiblemente flúor, $NC-$, F_3C- y metilo;

15 D: se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 2-, 3- y 4-piridilo,

en donde ciclopentilo y ciclohexilo opcionalmente pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes, en donde dichos sustituyentes pueden ser seleccionados independientemente uno de otro grupo que consiste en flúor, F_3C- , HF_2C- y FH_2C- ;

20 en donde tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo opcionalmente pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes en donde dichos sustituyentes pueden seleccionarse independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor, F_3C- , HF_2C- y FH_2C- ;

25 en donde piridilo opcionalmente puede estar sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes preferiblemente 1, 2 o 3, más preferiblemente 1 o 2 sustituyentes en donde dichos sustituyentes pueden seleccionarse independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, $NC-$, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , F_3C-CH_2- , alquilo- C_{1-6} - y cicloalquilo- C_{3-7} -;

m: se selecciona de 1 o 2, preferiblemente m es 1;

n: se selecciona de 0, 1 o 2, preferiblemente, n es 0 o 1, más preferiblemente n es 0,

en donde si $n = 2$, estos dos grupos R^2 se seleccionan independientemente uno de otro;

30 y las sales, preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, solvatos de los mismos y solvatos de las subsodichas sales de los mismos.

Realización 5 de la presente descripción: Otra realización de la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), en donde

35 R^1 : es un grupo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en tiadiazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridilo y pirimidinilo, preferiblemente dicho grupo heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en tiadiazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo y pirimidinilo,

en donde dicho grupo heteroarilo opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes, en donde dichos sustituyentes pueden seleccionarse independientemente uno de otro del grupo que consisgte en flúor, cloro, bromo, $NC-$, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , metilo, H_2N y $(CH_3)_2N$;

40 R^2 : se selecciona del grupo que consiste en flúor, $NC-$, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- y metilo, preferiblemente flúor, $NC-$, F_3C- y metilo;

D: se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, y 2-, 3- y 4-piridilo,

5 en donde ciclopentilo y ciclohexilo opcionalmente pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes, en donde dichos sustituyentes pueden estar seleccionados independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor, F₃C-, HF₂C- y FH₂C-;

en donde tetrahidrofuranilo, y tetrahidropiranilo opcionalmente pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes, en donde dichos sustituyentes pueden estar seleccionados independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor, F₃C-, HF₂C- y FH₂C-;

10 en donde piridilo opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2, 3 o 4, preferiblemente por 1, 2 o 3, más preferiblemente 1 o 2 sustituyentes, en donde dichos sustituyentes pueden estar seleccionados independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₇;

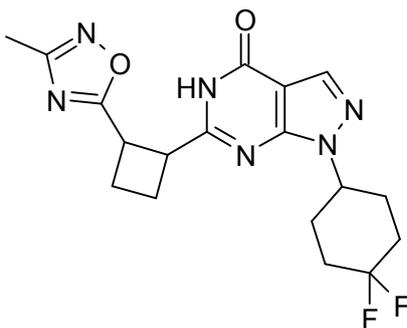
m: se selecciona de 1 o 2, preferiblemente m es 1;

n: se selecciona de 0, 1 o 2, preferiblemente, n es 0 o 1, más preferiblemente n es 0,

15 en donde si n = 2, estos dos grupos R² se seleccionan independientemente uno de otro;

y sales, preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, solvatos de los mismos y solvatos de las subsodichas sales de los mismos

con la condición de que el compuesto no sea el siguiente derivado de oxadiazolilo



20 ya sea en forma de cualquier estereoisómero posible o una mezcla de todos o algunos de ellos o sal de los mismos o solvatos de los mismos o un solvato de una sal de los mismos.

Realización 6 de la presente descripción: Otra realización de la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), en donde

25 R¹ es un grupo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridilo y pirimidinilo, preferiblemente dicho grupo heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en tiadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridilo y pirimidinilo,

en donde dicho grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes, en donde dichos sustituyentes pueden seleccionarse independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, metilo, H₂N- y (CH₃)₂N-;

30 R² se selecciona del grupo que consiste en flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y metilo, preferiblemente flúor, NC-, F₃C- y metilo;

D: se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 2-, 3- y 4-piridilo,

35 en donde ciclopentilo y ciclohexilo opcionalmente pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluor, F₃C-, HF₂C- y FH₂C-;

en donde tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo opcionalmente pueden estar sustituidos independientemente uno de otro con 1 o 2 sustituyentes, en donde dichos sustituyentes pueden seleccionarse independientemente uno de otro del grupo que consiste en fluor, F₃C-, HF₂C- and FH₂C-;

40 en donde el piridilo opcionalmente puede sustituirse con 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1, 2 o 3, más preferiblemente 1 o 2 sustituyentes en donde dichos sustituyentes pueden seleccionarse independientemente uno de otro del grupo

que consiste en fluor, cloro, bromo, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquiloC₁₋₆- y cicloalquiloC₃₋₇-;

m: se selecciona de 1 o 2, preferiblemente m es 1;

n: se selecciona de 0, 1 o 2, preferiblemente, n es 0 o 1, más preferiblemente n es 0,

en donde si n = 2, estos dos grupos R² se seleccionan independientemente uno de otro;

- 5 y sales, preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, solvatos de los mismos y solvatos de las subsodichas sales de los mismos.

Realización 7 de la presente descripción: La realización 7 de la descripción se refiere a un compuesto que se corresponde en todos los aspectos con el de la realización 6 excepto que R¹ es un grupo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5 oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, y pirimidinilo, preferiblemente dicho grupo heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en tiadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, y pirimidinilo,

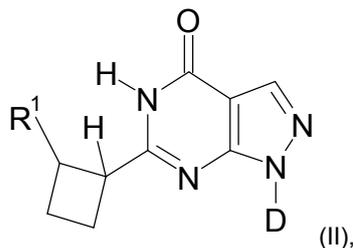
en donde dicho grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes, en donde dichos sustituyentes pueden seleccionarse independientemente uno de otro del grupo que consiste en fluor, cloro, bromo, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, metilo, H₂N- y (CH₃)₂N-.

- 15 Realización 8 de la presente invención: se refiere a un compuesto según la fórmula general 1 como se define en la reivindicación 1.

Realizaciones 9 a 16 de la presente descripción:

En cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente 1 a 8 los compuestos preferidos están representados por la fórmula (II):

- 20 Los compuestos según la fórmula (II)



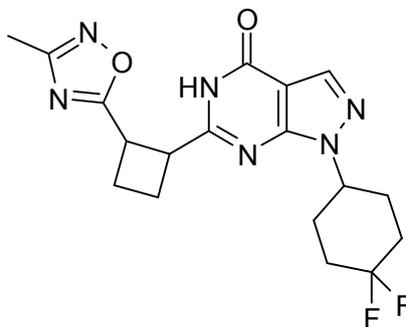
con

R¹: como se definió en cualquiera de las realizaciones 1 a 8 mencionadas anteriormente;

D que es o 4,4-difluorociclohexilo o tetrahidropiran-4-ilo o 4-metil-3-piridilo;

- 25 y sales y solvatos de los mismos;

con la condición de que el compuesto no sea el siguiente derivado de oxadiazolilo



ya sea en forma de cualquier esteroisómero posible o una mezcla de todos o algunos de ellos o sal de los mismos o solvatos de los mismos o un solvato de una sal de los mismos.

- 30

Las realizaciones preferidas 9 a 16 según la fórmula (II) se derivan de realizaciones según la fórmula (I) en que:
 m en la fórmula (I) es 1, así que el correspondiente grupo cicloalquilo es un ciclobutilo;
 n en la fórmula (I) es 0;

5 D en la fórmula (I) se selecciona del grupo de 4,4-difluorociclohexilo (sin sustituyentes adicionales, o sea no sustituido) y tetrahidropiran-4-ilo (sin sustituyentes adicionales, o sea no sustituido) y 4-metil-3-piridilo;

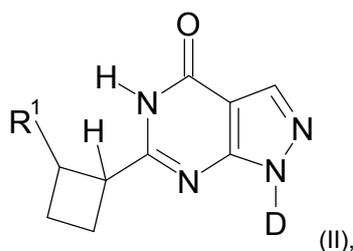
R¹ en la fórmula (I) esta unido al anteriormente mencionado ciclobutilo (m=1) en la posición 2 del mismo mientras que en la posición 1 de dicho ciclobutilo está el punto de unión a la posición 6 de la pirazolopirimidinona D-sustituida.

10 Las correspondientes realizaciones están designadas como las realizaciones 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 y 16 respectivamente.

La realización 9 deriva de la realización 1, la realización 10 de la realización 2, la realización 11 de la realización 3, la realización 12 de la realización 4, la realización 13 de la realización 6, la realización 14 de la realización 6, la realización 15 de la realización 7, la realización 16 from la realización 7.

Realizaciones 17 a 24 de la presente descripción:

15 Dentro de cada una de las realizaciones mencionadas anteriormente 1 a 16 los compuestos más preferidos están representados por la fórmula (II):



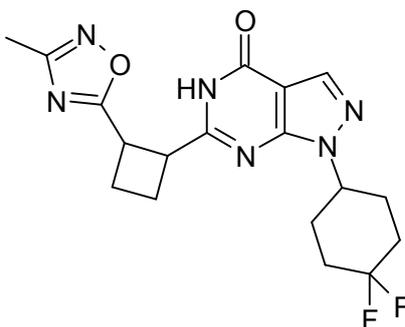
con

R¹: como se definió en cualquiera de las realizaciones 1 a 8 mencionadas anteriormente;

20 D que es o 4,4-difluorociclohexilo o tetrahidropiran-4-ilo;

y sales, y solvatos de los mismos,

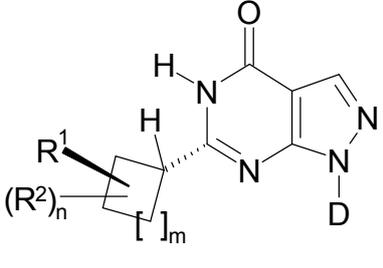
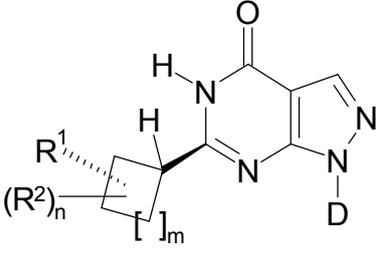
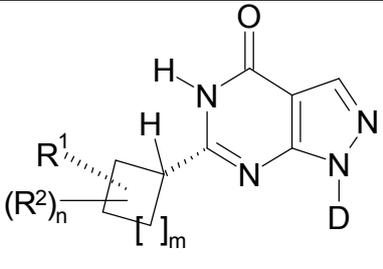
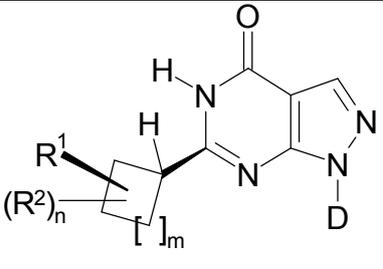
con la condición de que el compuesto no sea el siguiente derivado de oxadiazolilo



25 ya sea en forma de cualquier esteroisómero posible o una mezcla de todos o algunos de ellos o sal de los mismos o solvatos de los mismos o un solvato de una sal de los mismos.

Para todas las realizaciones 1 a 24: la configuración del grupo cicloalquilo en la posición 6 del grupo de las pirazolopirimidinonas con respecto a dicho grupo de las pirazolopirimidinonas y el sustituyente R¹ puede ser *cis* o *trans*.

A este respecto los compuestos de la invención pueden tener las siguientes configuraciones:

configuración <i>trans</i> 1	configuración <i>trans</i> 2
	
configuración <i>cis</i> 1	configuración <i>cis</i> 2
	

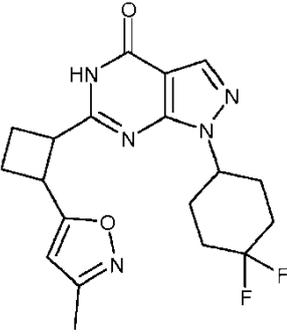
en donde R¹, R², m, n y D son como se definieron en cualquiera de las realizaciones 1 a 8.

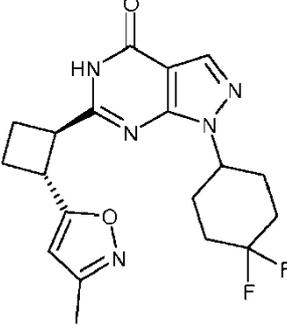
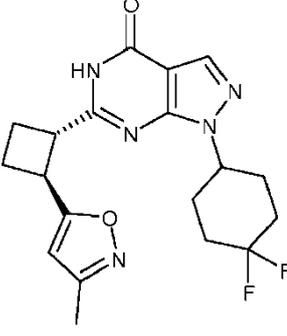
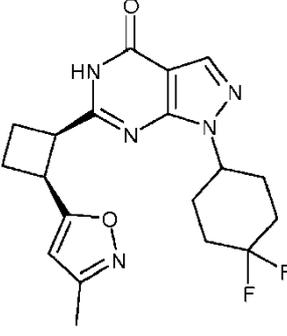
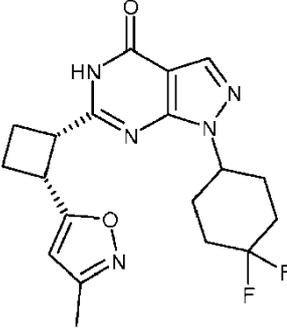
- 5 Estas realizaciones estereoquímicamente definidas son un aspecto adicional de la invención.

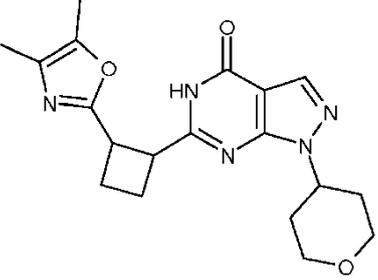
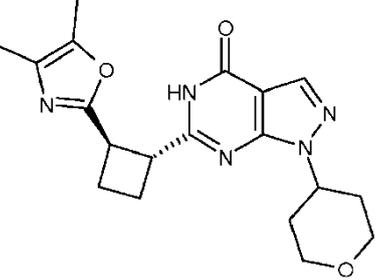
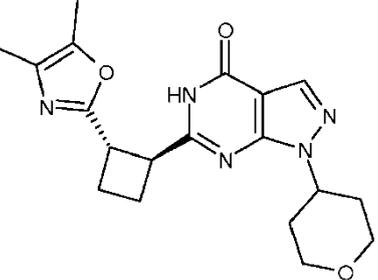
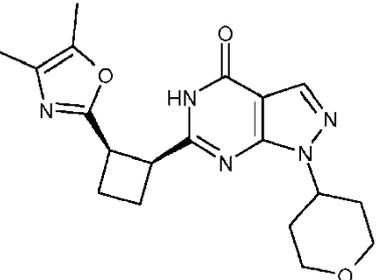
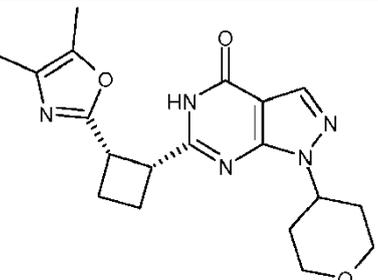
Realización 25 de la presente invención:

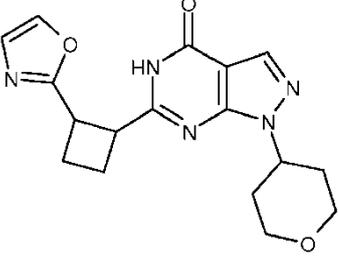
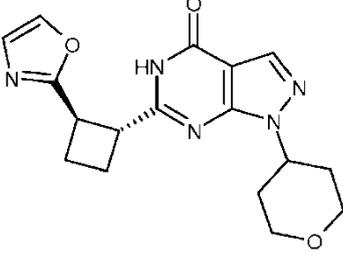
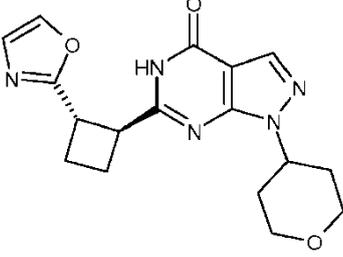
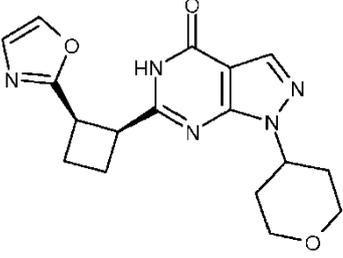
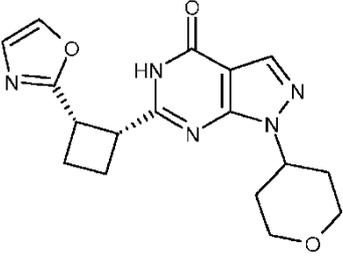
- 10 Dentro del contexto de la presente invención uno o más de los compuesto(s) se prefiere que sean seleccionados del grupo de las especies definidas específicamente como se listan en la tabla siguiente. La columna izquierda contiene una codificación de letra que identifica la familia del compuesto, que es el grupo de los compuestos que tienen la misma fórmula estructural química general si no se consideran propiedades estereoquímicas. Los miembros de estas familias de compuestos se ejemplifican en la sección Realizaciones ilustrativas.

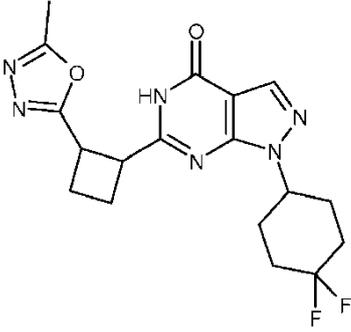
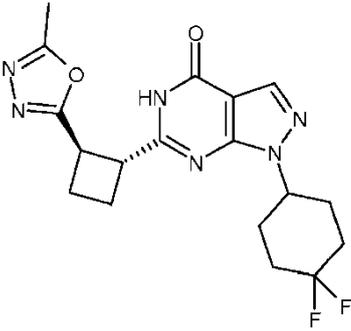
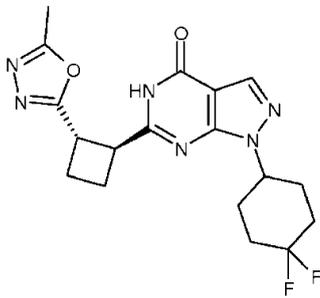
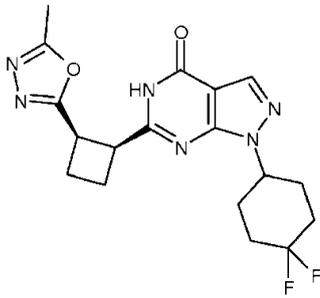
Tabla de especies:

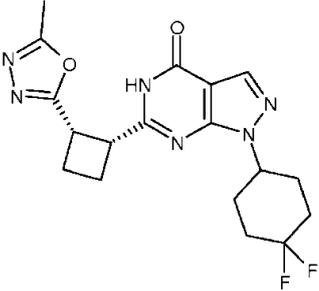
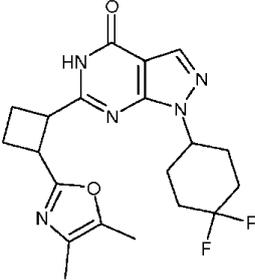
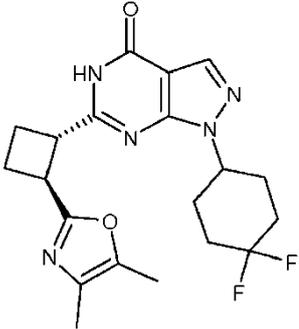
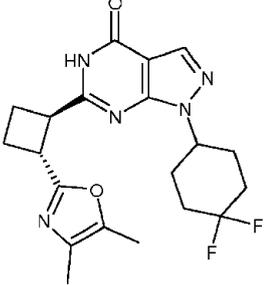
<p>A</p>	 <p>Familia A de compuestos, que abarca el ejemplo 1</p>
----------	---

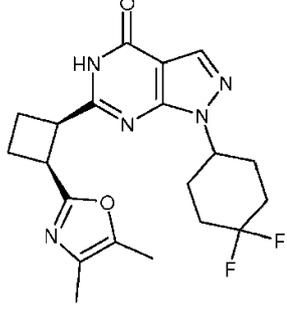
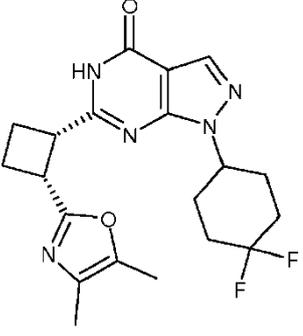
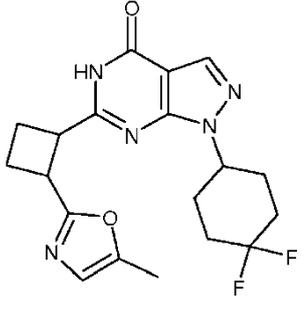
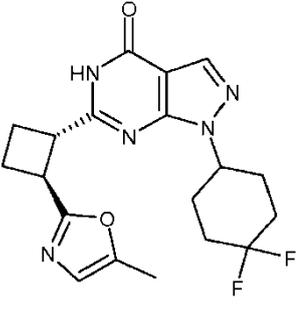
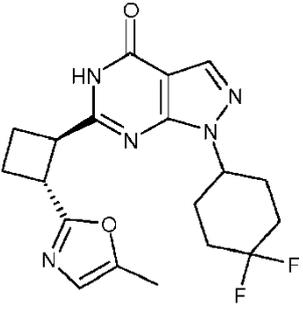
<p>A a</p>	
<p>A b</p>	
<p>A c</p>	
<p>A d</p>	

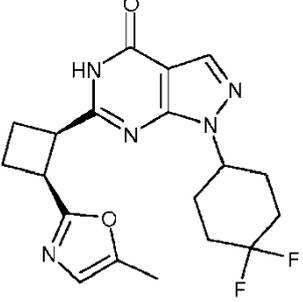
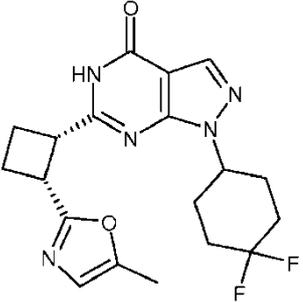
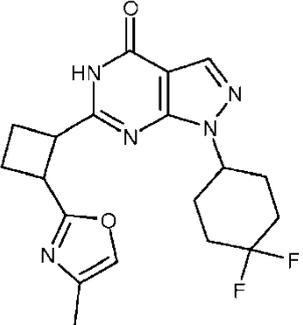
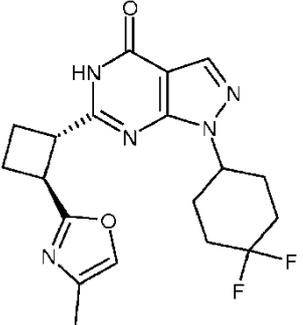
<p>B</p>	 <p>Familia B de compuestos, que abarca el ejemplo 2</p>
<p>B a</p>	
<p>B b</p>	
<p>B c</p>	
<p>B d</p>	

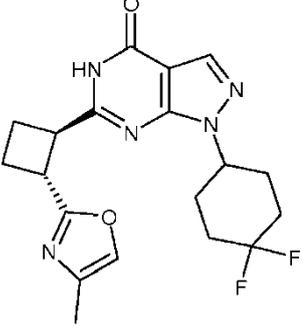
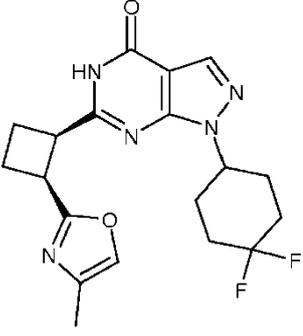
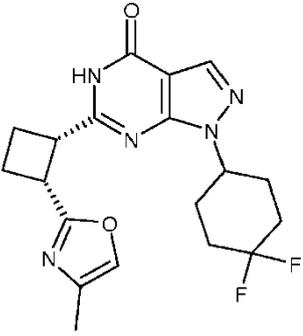
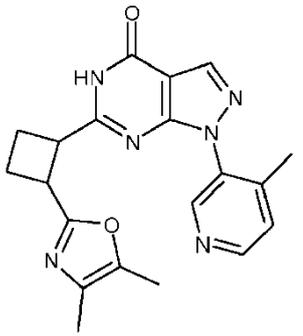
<p>C</p>	 <p>Familia C de compuestos, que abarca el ejemplo 3</p>
<p>Ca</p>	
<p>Cb</p>	
<p>Cc</p>	
<p>Cd</p>	

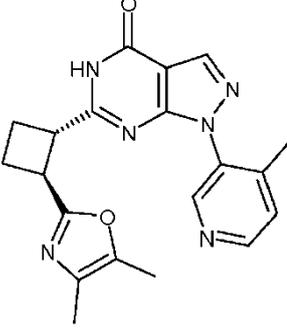
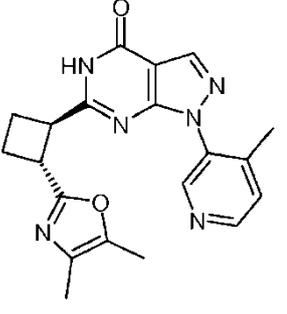
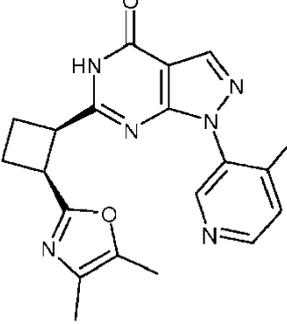
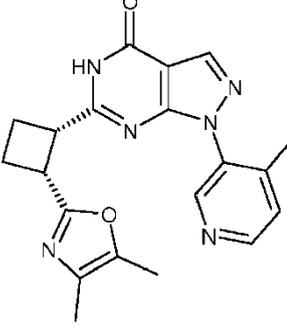
<p>D</p>	 <p>Familia D de compuestos, que abarca el ejemplo 4 (comparativo)</p>
<p>D a</p>	 <p>(comparativo)</p>
<p>D b</p>	 <p>(comparativo)</p>
<p>D c</p>	 <p>(comparativo)</p>

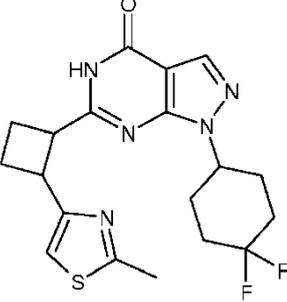
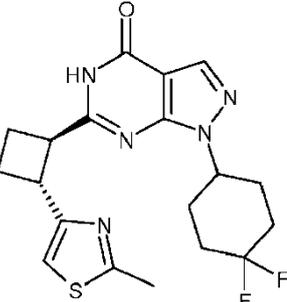
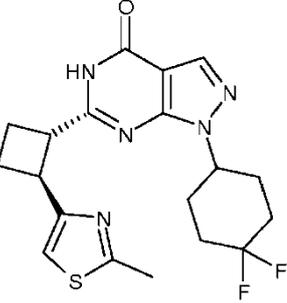
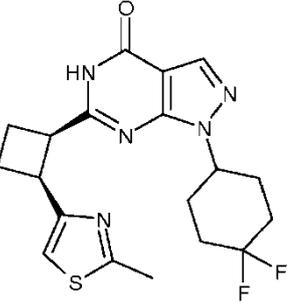
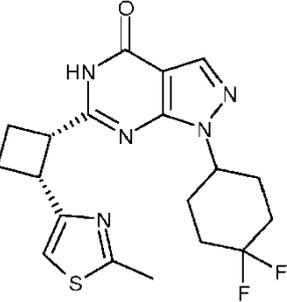
<p>D d</p>	 <p>(comparativo)</p>
<p>E</p>	 <p>Familia E de compuestos, que abarca el ejemplo 5</p>
<p>E a</p>	
<p>E b</p>	

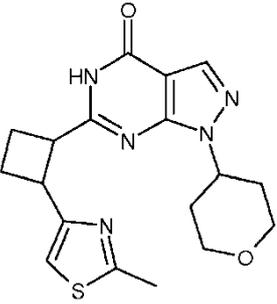
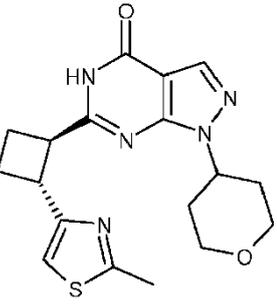
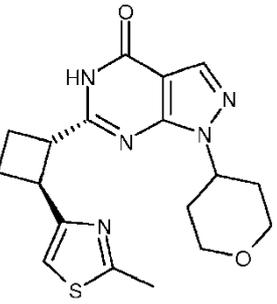
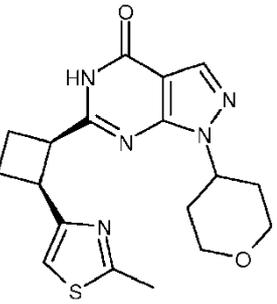
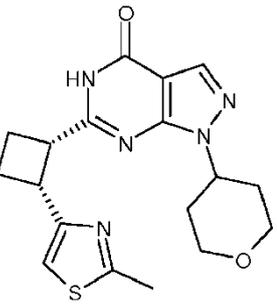
<p>E c</p>	
<p>E d</p>	
<p>F</p>	 <p>Familia F de compuestos, que abarca el ejemplo 6</p>
<p>F a</p>	
<p>F b</p>	

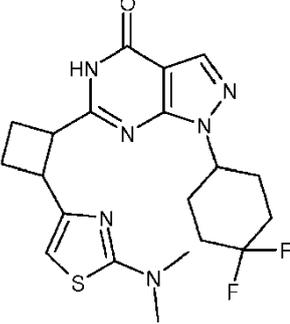
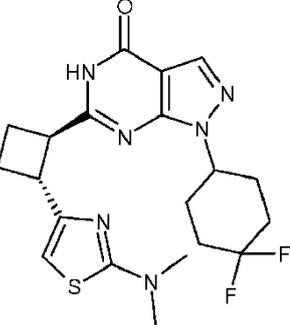
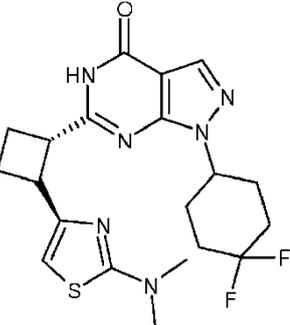
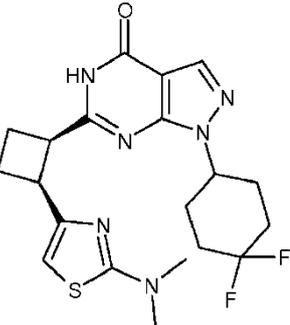
<p>F c</p>	
<p>F d</p>	
<p>G 1</p>	 <p>Familia G1 de compuestos, que abarca el ejemplo 7</p>
<p>G 1 a</p>	

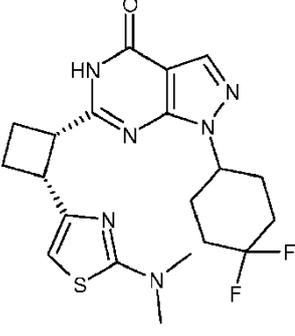
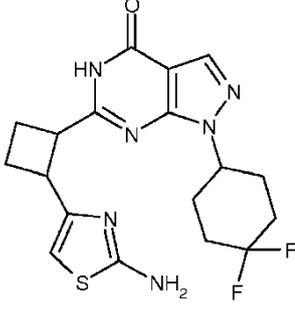
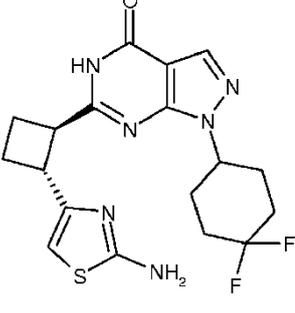
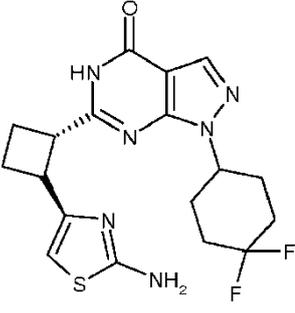
<p>G 1 b</p>	
<p>G 1 c</p>	
<p>G 1 d</p>	
<p>G 2</p>	 <p>Familia G2 de compuestos, que abarca el ejemplo 8</p>

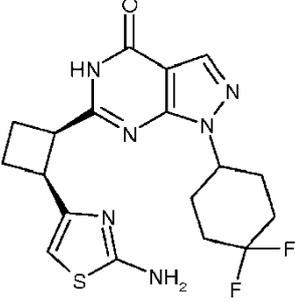
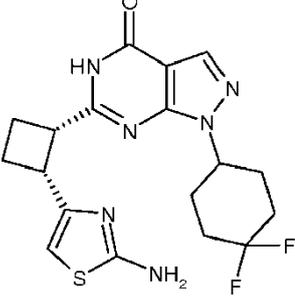
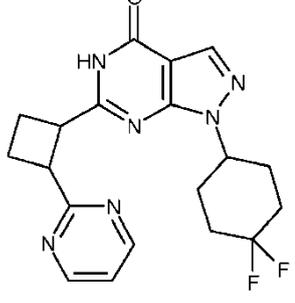
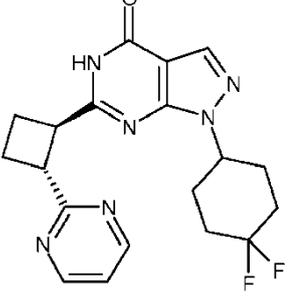
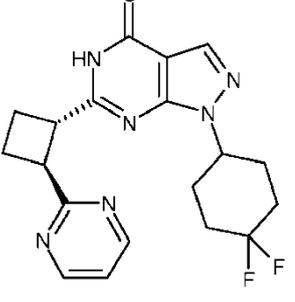
<p>G 2 a</p>	
<p>G 2 b</p>	
<p>G 2 c</p>	
<p>G 2 d</p>	

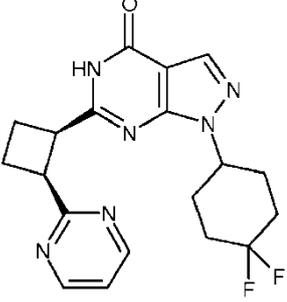
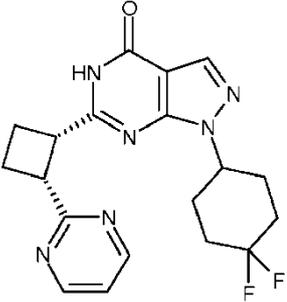
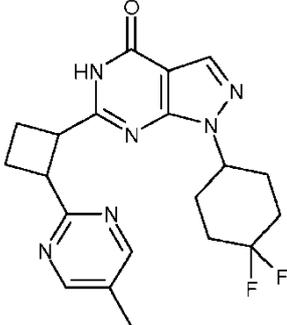
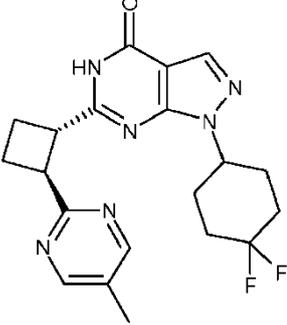
<p>H 1</p>	 <p>Familia H1 de compuestos, que abarca ejemplos 9</p>
<p>H 1 a</p>	
<p>H 1 b</p>	
<p>H 1 c</p>	
<p>H 1 d</p>	

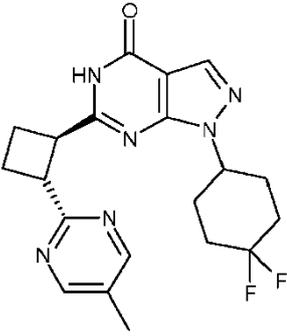
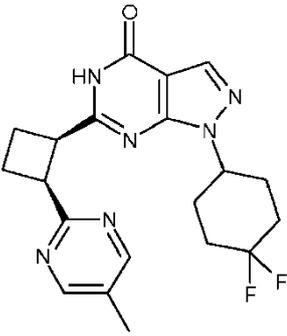
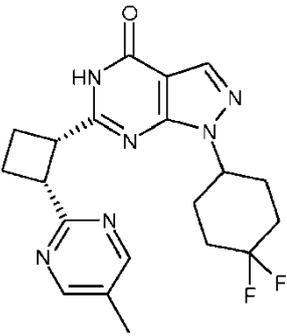
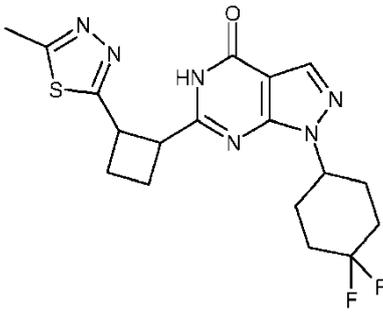
<p>H 2</p>	 <p>Familia H2 de compuestos, que abarca el ejemplos 10</p>
<p>H 2 a</p>	
<p>H 2 b</p>	
<p>H 2 c</p>	
<p>H 2 d</p>	

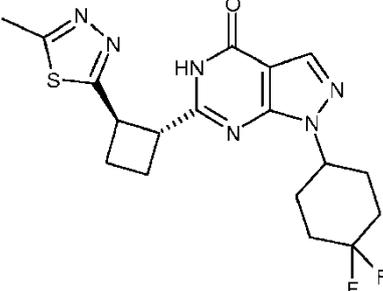
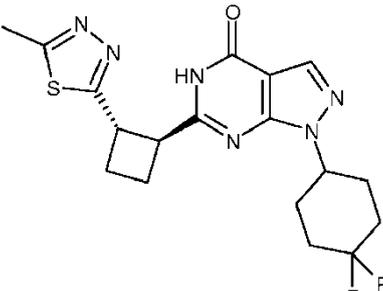
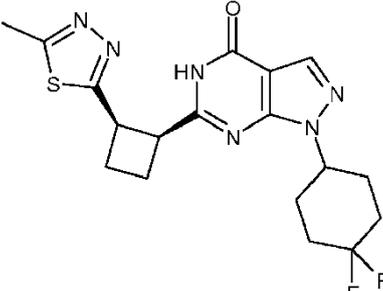
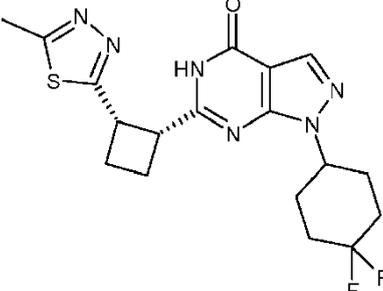
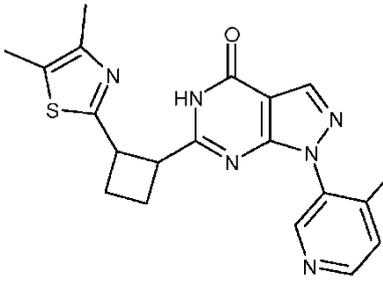
<p>I</p>	 <p>Familia I de compuestos, que abarca el ejemplo 11</p>
<p>I a</p>	
<p>I b</p>	
<p>I c</p>	

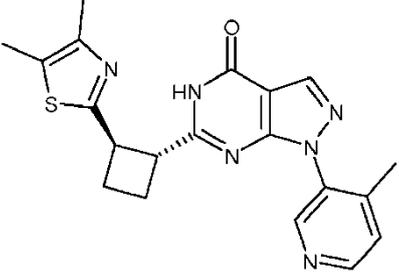
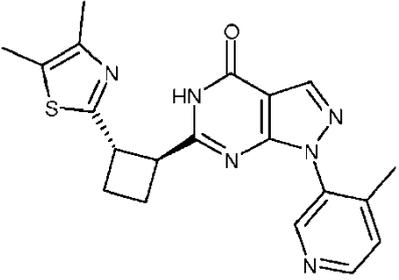
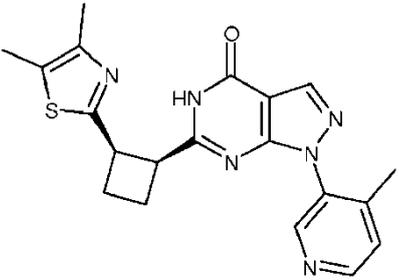
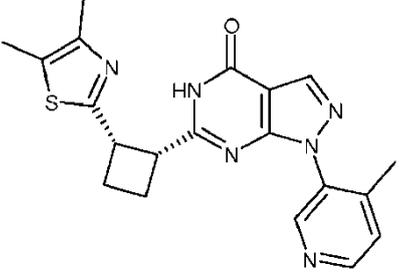
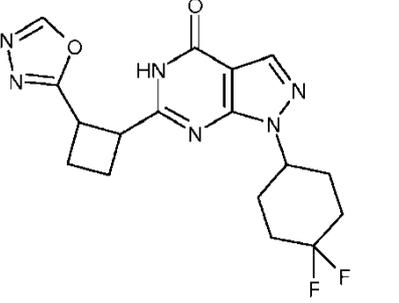
<p>I d</p>	
<p>J</p>	 <p>Familia J de compuestos, que abarca el ejemplo 12</p>
<p>J a</p>	
<p>J b</p>	

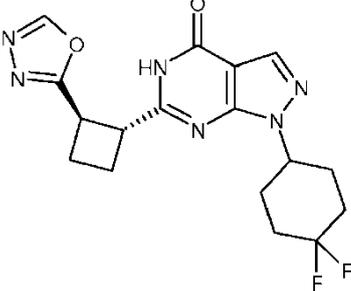
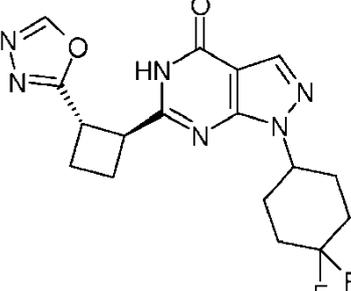
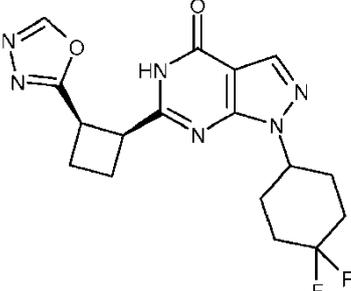
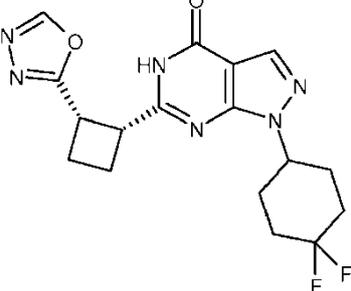
<p>J c</p>	
<p>J d</p>	
<p>K</p>	 <p>Familia K de compuestos, que abarca ejemplos 13, 14 y 15</p>
<p>K a</p>	
<p>K b</p>	

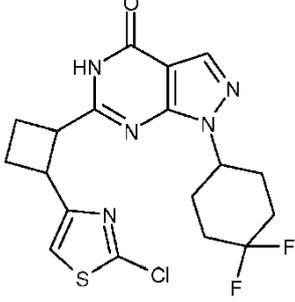
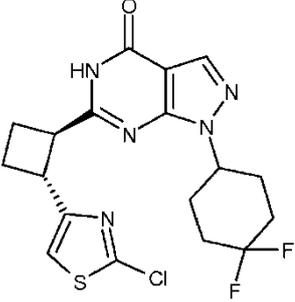
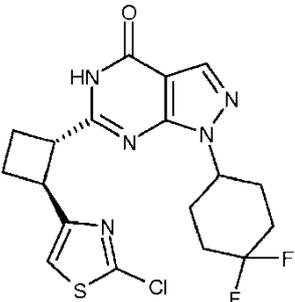
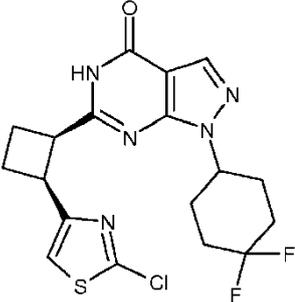
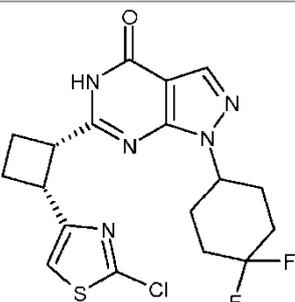
<p>K c</p>	
<p>K d</p>	
<p>L</p>	 <p>Familia L de compuestos, que abarca el ejemplo 16</p>
<p>L a</p>	

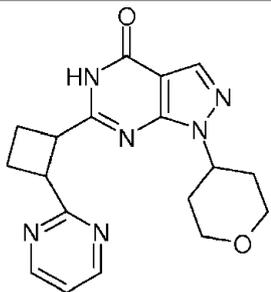
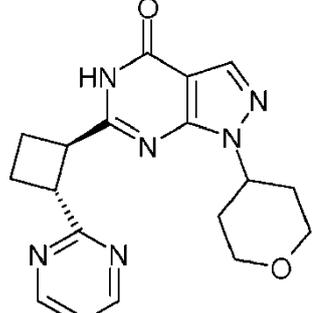
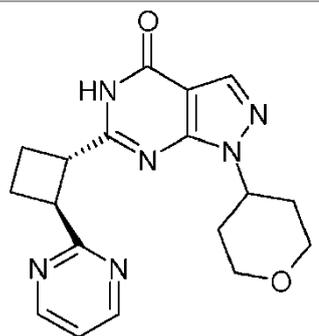
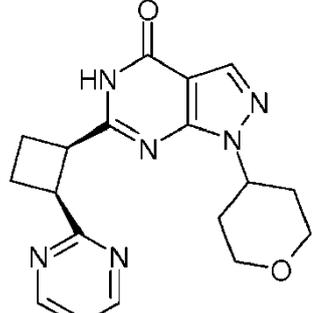
<p>L b</p>	
<p>L c</p>	
<p>L d</p>	
<p>M</p>	 <p>Familia M de compuestos, que abarca ejemplos 17, 18 y 19</p>

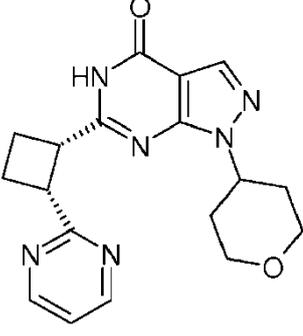
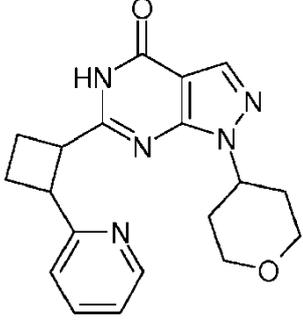
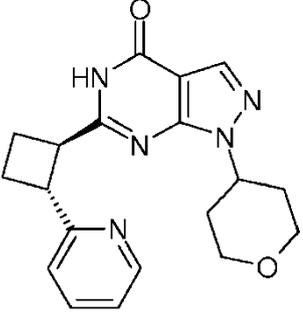
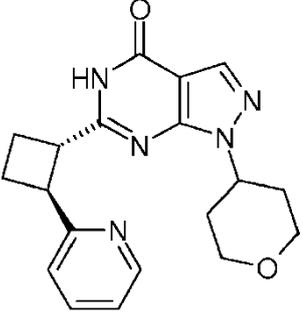
<p>Ma</p>	
<p>Mb</p>	
<p>Mc</p>	
<p>Md</p>	
<p>N</p>	 <p>Familia N de compuestos, que abarca el ejemplo 20</p>

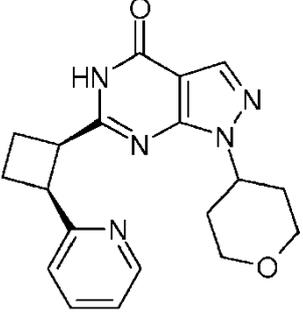
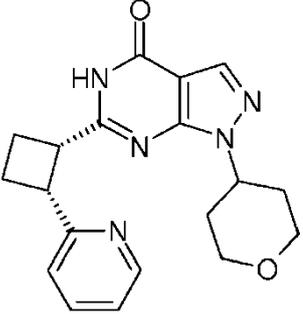
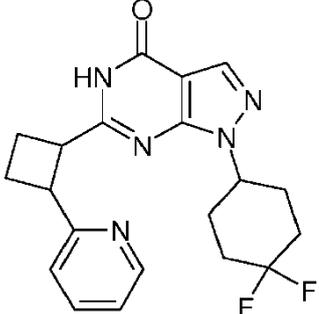
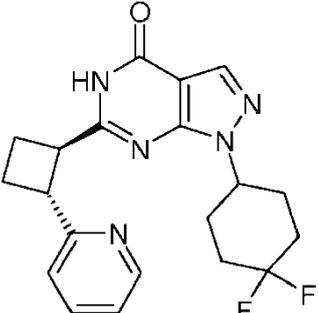
<p>Na</p>	
<p>Nb</p>	
<p>Nc</p>	
<p>Nd</p>	
<p>O</p>	 <p>Familia O de compuestos, que abarca el ejemplo 21 (comparativo)</p>

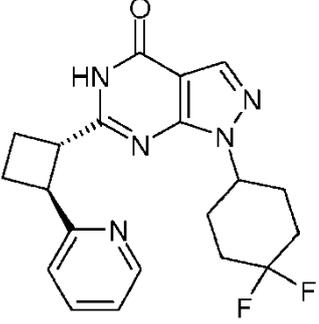
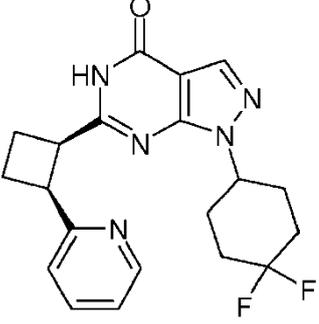
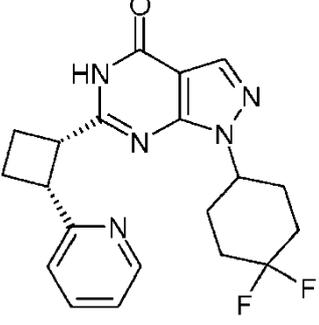
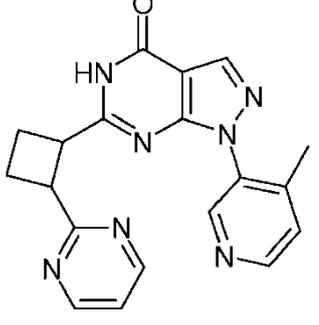
<p>O a</p>	 <p>(comparativo)</p>
<p>O b</p>	 <p>(comparativo)</p>
<p>O c</p>	 <p>(comparativo)</p>
<p>O d</p>	 <p>(comparativo)</p>

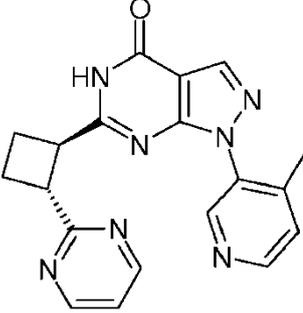
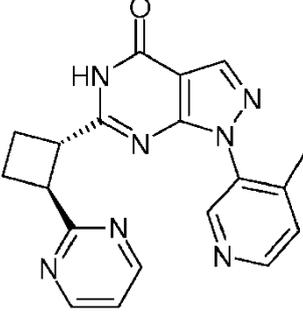
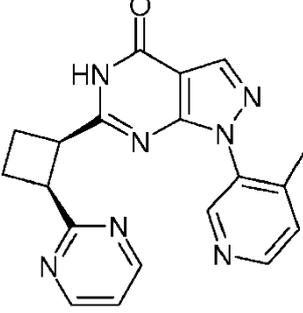
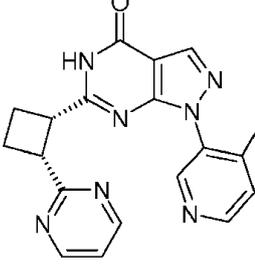
<p>P</p>	 <p>Familia P de compuestos, que abarca el ejemplo 22</p>
<p>P a</p>	
<p>P b</p>	
<p>P c</p>	
<p>P d</p>	

<p>Q</p>	 <p>Familia Q de compuestos, que abarca ejemplo 23, 24 y 25</p>
<p>Q a</p>	
<p>Q b</p>	
<p>Q c</p>	

<p>Q d</p>	
<p>R</p>	 <p>Familia R de compuestos, que abarca ejemplos 29, 30 y 31</p>
<p>R a</p>	
<p>R b</p>	

<p>R c</p>	
<p>R d</p>	
<p>S</p>	 <p>Familia S de compuestos, que abarca ejemplos 32, 33 y 34</p>
<p>S a</p>	

<p>S b</p>	
<p>S c</p>	
<p>S d</p>	
<p>T</p>	 <p>Familia T de compuestos, que abarca ejemplo 26, 27 y 28</p>

T a	
T b	
T c	
T d	

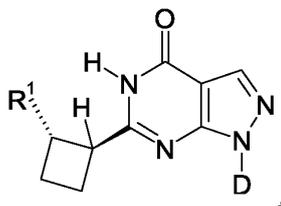
y sales y los solvatos de los mismos.

5 Dentro del último grupo de compuestos, los compuestos que muestran la configuración *trans* con respecto a la sustitución del grupo ciclobutilo pueden ser preferidos con respecto a los compuestos con configuración *cis*. De los posible compuestos de configuración *trans* uno de ellos puede mostrar ventajas en cuanto a la eficacia. Cuanto más eficaz sea un compuesto está más incluido entre los compuestos preferidos. Otro criterio que puede diferenciar compuestos preferidos según la invención es el balance de eficacia y seguridad tal como por ejemplo selectividad frente a otros miembros de la familia de PDE tal como PDE1C.

10 Para un par de compuestos de configuración *trans* según la parte experimental, un análisis de estructura de un cristal único por rayos X reveló que la estereoquímica absoluta del compuesto que mostraba menor eficacia que su enantiómero es R,R. Como consecuencia de esto la estereoquímica absoluta del compuesto con mayor eficacia es S,S.

Para dicho compuesto la configuración S,S está representada por la siguiente estructura según la fórmula general

(II)



5 Análogamente, puede asumirse que entre los compuestos según la realización 25, dichos compuestos que muestran la misma estereoquímica absoluta podrían ser los más activos comparados con los otros miembros de la misma familia de compuestos. Según la presente invención, dentro de la misma familia de compuestos se prefiere a los compuestos más activos sobre los compuestos menos activos. La familia de compuestos es el grupo de compuestos que difieren en su estructura química solamente en relación con las propiedades estereoquímicas.

Los diferentes estereoisómeros están sometidos a realizaciones individuales según la invención:

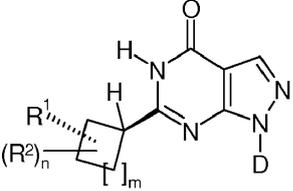
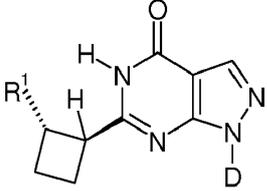
10 La realización 26 de la presente invención se refiere a un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1 a 25, en donde el compuesto muestra las siguientes propiedades estereoquímicas:

Si el compuesto generalmente puede representarse por la fórmula (I):	Si el compuesto generalmente puede representarse por la fórmula (II):
<p>(Ia),</p>	<p>(IIa).</p>

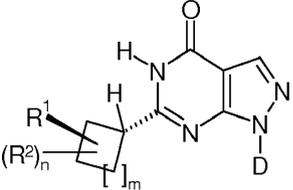
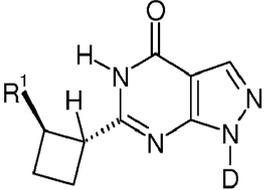
La realización 27 de la presente invención se refiere a un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1 a 25, en donde el compuesto muestra las siguientes propiedades estereoquímicas:

Si el compuesto generalmente puede representarse por la fórmula (I):	Si el compuesto generalmente puede representarse por la fórmula (II):
<p>(Ib),</p>	<p>(IIb).</p>

15 La realización 28 de la presente invención se refiere a un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1 a 25, en donde el compuesto muestra las siguientes propiedades estereoquímicas:

Si el compuesto generalmente puede representarse por la fórmula (I):	Si el compuesto generalmente puede representarse por la fórmula (II):
 <p>(Ic),</p>	 <p>(IIc).</p>

La realización 29 de la presente invención se refiere a un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1 a 25, en donde el compuesto muestra las siguientes propiedades estereoquímicas

Si el compuesto generalmente puede representarse por la fórmula (I):	Si el compuesto generalmente puede representarse por la fórmula (II):
 <p>(Id),</p>	 <p>(IId).</p>

- 5 Realización 30 de la presente invención: Otro conjunto de realizaciones preferidas de la presente invención se deriva de cada una de las realizaciones mencionadas anteriormente que conciernen a los compuestos según la fórmula (I) o (II), incluyendo las preferencias relacionadas con las propiedades estereoquímicas de los mismos, en que

R^1 es pirimidin-2-ilo o piridin-2-ilo,

$m = 1$

- 10 $n = 0$ y

D: se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, 2-,3- y 4-piridilo

- 15 en donde el ciclopentilo y ciclohexilo pueden estar sustituidos opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, en donde dichos sustituyentes pueden seleccionarse independientemente uno de otro del grupo que consiste en fluor, F_3C- , HF_2C- y FH_2C- ; preferiblemente con fluor;

en donde tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo pueden estar sustituidos opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, en donde dichos sustituyentes pueden seleccionarse independientemente uno de otro del grupo que consiste en fluor, F_3C- , HF_2C- y FH_2C- ;

- 20 en donde piridilo puede estar sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1, 2 o 3, más preferiblemente 1 o 2 sustituyentes, en donde dichos sustituyentes pueden seleccionarse independientemente uno de otro del grupo que consiste en fluor, cloro, bromo, $NC-$, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , F_3C-CH_2- y metilo;

en donde D preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en 4,4-difluorociclohex-1-ilo, tetrahidropiranilo y 4-metil-3-piridilo;

- 25 y las sales, preferiblemente sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos y los solvatos de las sales anteriormente mencionadas de los mismos.

Para cada una de las realizaciones 1 a 30: cuando D puede ser tetrahydrofuranilo, es preferiblemente tetrahydrofuran-3-ilo; cuando D puede ser tetrahidropiranilo, es preferiblemente tetrahidropiran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo, más preferiblemente tetrahidropiran-4-ilo.

Para cada una de las realizaciones 1 a 30: el grupo heteroarilo R^1 está unido preferentemente por medio de un

átomo de carbono del mismo al grupo cicloalquilo que está unido a la posición 6 de la estructura de pirazolopirimidinona. Según la fórmula general (I) dicho grupo cicloalquilo puede ser un grupo ciclobutilo o ciclopentilo, según la fórmula general (II) dicho grupo cicloalquilo es un grupo ciclobutilo.

Terminologías y definiciones utilizadas

- 5 A las terminologías no definidas específicamente en la presente memoria se les deberían dar los significados que les daría una persona especialista en la materia a la vista de la descripción y del contexto. Los ejemplos incluyen los sustituyentes o átomos específicos que se presentan con su código de letra 1 ó 2, como H para hidrógeno, N para nitrógeno, C para carbono, O para oxígeno, S para azufre y similares. Opcionalmente pero no obligatoriamente la letra es seguida por un guión para indicar un enlace. Tal como se usa en la memoria descriptiva y a menos que se especifique lo contrario, las siguientes terminologías y expresiones tienen el significado indicado y se siguen las reglas siguientes.

- 10 En los grupos, radicales o restos que se definen a continuación, el número de átomos de carbono se especifica a menudo siguiendo al grupo, por ejemplo, alquilo C_{1-6} significa un grupo alquilo o radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En general, para grupos que estén compuestos de dos o más subgrupos, el grupo nombrado en último lugar es el punto de unión al radical, por ejemplo, "(CH₃)₂N-" significa un radical monovalente de la fórmula (CH₃)₂N-, que está unido a través de su átomo de nitrógeno (o sea un sustituyente dimetilamino). Si la terminología de un sustituyente empieza o termina con un signo menos o guión, es decir, -, este signo enfatiza el punto de unión como en el ejemplo anterior (CH₃)₂N-, donde el N está unido al grupo dimetilamino- es un sustituyente. A menos que se especifique de otro modo más adelante, las definiciones convencionales de los términos, control y valencias atómicas estables convencionales, se presumen y se establecen en todas las fórmulas y grupos.

En general, si los términos se definen específicamente con un contexto dado, dichas definiciones específicas deben prevalecer sobre las definiciones más generales tal como se esboza en este párrafo.

- 25 En general, se proponen todas las "formas tautómeras y formas isómeras y mezclas", ya sean isómeros geométricos o isómeros ópticos individuales o mezclas racémicas o no racémicas de isómeros, de una estructura o compuesto químico, a menos que en el nombre o estructura del compuesto se indique específicamente la estereoquímica o la forma isómera específica. Las definiciones específicas prevalecen.

- 30 "Sustitución": la terminología "sustituido", como se usa en la presente memoria explícita o implícitamente, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado se reemplazan por un miembro del grupo indicado de sustituyentes, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo designado. En el caso de que un sustituyente esté unido a través de un enlace doble, p. ej. un sustituyente oxo, dicho sustituyente reemplaza a dos átomos de hidrógeno en el átomo designado. La sustitución dará como resultado un compuesto estable. "Estable" en este contexto se refiere preferiblemente a un compuesto que desde un punto de vista farmacéutico es suficientemente estable química y físicamente con el fin de usarlo como un ingrediente farmacéutico activo de una composición farmacéutica. Si no se define un sustituyente, será hidrógeno. Por la terminología "opcionalmente sustituido" se quiere dar a entender que el grupo correspondiente está sustituido o no lo está. Una caracterización de que los sustituyentes del mismo grupo puedan ser "seleccionados independientemente uno de otro" significa que los sustituyentes correspondientes pueden ser iguales o diferentes.

- 40 La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en esta memoria para hacer referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, basándose en el buen criterio médico, son adecuados para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos o, como podría ser el caso, de animales sin una toxicidad, irritación respuesta alérgica, u otro problema o complicación, de acuerdo con una relación beneficio/riesgo razonable.

- 45 "Sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)" de los compuestos según la invención son también sujetos de la presente invención. el término "sal o sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos, en los que el compuesto original se modifica preparando sales de ácidos o bases del mismo, preferiblemente sales de adición. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, sales de ácidos minerales u orgánicos con restos/partes básicas de los compuestos de la presente invención tales como las funciones amino; los restos/partes ácidos en los compuestos de la presente invención pueden formar sales con bases alcalinas u orgánicas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto de origen, formadas por ejemplo a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido pamoico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido fenilacético, ácido glutámico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido sulfanílico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido fumárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido oxálico, ácido isotiónico y similares.

Las sales con bases fisiológicamente aceptables pueden también incluir sales con bases convencionales tales como

por ejemplo y preferiblemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinoterreos (por ejemplo sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, aminas orgánicas que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, tales como por ejemplo y preferiblemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamin, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metil.morfolina, deshidroabietilamina, arginina, lisina, etilenodiamina y metilpiperidina y similares.

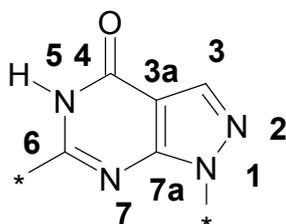
Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto de partida con propiedades básicas o ácidas por métodos químicos convencionales. En general, las sales de este tipo pueden prepararse haciendo reaccionar la forma de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

Se considera "un profármaco" a un compuesto que está diseñado para liberar un compuesto biológicamente activo según la presente invención in vivo cuando dicho profármaco es administrado a un mamífero. Los profármacos de los compuestos de acuerdo con la presente invención se preparan modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención de tal modo que estas modificaciones se transforman después en los grupos funcionales originales en condiciones fisiológicas.

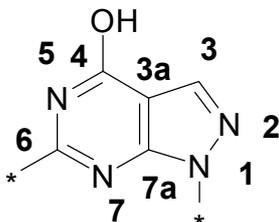
Los "metabolitos" se consideran derivados de los compuestos de acuerdo con la presente invención que se forman in vivo. Son metabolitos activos los metabolitos que causan un efecto farmacológico.

Algunos de los compuestos pueden formar "solvatos". Para los fines de la invención, la terminología "solvatos" se refiere a aquellas formas de los compuestos que forman, en estado sólido o líquido, un complejo por coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma específica de solvatos en los que tiene lugar la coordinación con agua. De acuerdo con la presente invención, la terminología preferiblemente se utiliza para solvatos sólidos, tales como solvatos amorfos o, más preferiblemente, cristalinos.

"Esqueleto de la estructura": el esqueleto de los compuestos de acuerdo con la presente invención se representa por la siguiente estructura general. La numeración de las posiciones de los átomos eslabones del anillo se indica en negrita:



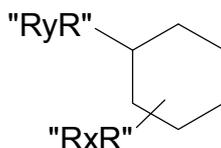
Será evidente para la persona especialista en la materia que esta estructura química puede describirse por su forma de "enol" tautómera



En el contexto de la presente invención, las dos representaciones estructurales de la estructura química se considerarán el objeto de la presente invención, incluso si sólo se presenta una de las dos representaciones. Sin desear estar limitados o atados a ninguna teoría, se piensa que para la mayoría de los compuestos en condiciones ambientales y con ellos bajo condiciones que son las condiciones relevantes para una composición farmacéutica que comprende dichos compuestos, el equilibrio de las formas tautómeras se encuentra en el lado de la representación de pirazolopirimidin-4-ona. Por lo tanto, todas las realizaciones se presentan como derivados de pirazolopirimidin-4-ona o, más precisamente, como derivados de pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona.

"Enlaces": si dentro de una fórmula química de un sistema de anillos o de un grupo definido, un sustituyente está directamente ligado a un átomo o un grupo tipo "RyR" en la fórmula que sigue, esto significa que el sustituyente está unido solamente al átomo correspondiente. Sin embargo, si a partir de otro sustituyente como "RxR" no hay un enlace específicamente ligado a un átomo del sistema de anillos sino dirigido hacia el centro del anillo o grupo, esto significa que este sustituyente "RxR" puede estar ligado a cualquier átomo importante del sistema de anillos/grupo a

menos que se indique otra cosa.



El símbolo de unión “-” (= signo menos) o el símbolo “-*” (= signo menos seguido de un signo de asterisco) representa el enlace a través del cual un sustituyente está unido a la parte correspondiente restante de la molécula/entramado o estructura química. En los casos en los que el signo menos no parece estar suficientemente claro, puede añadirse un asterisco al símbolo del enlace “-” con el fin de determinar el punto de unión de dicho enlace con la correspondiente parte principal de la molécula/estructura química.

El término “alquilo-C₁₋₆” denota un grupo hidrocarburo saturado, ramificado o lineal con de 1 a 6 átomos de C. Ejemplos de dichos grupos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo, *neo*-pentilo, *terc*-pentilo, *n*-hexilo, *iso*-hexilo. Esta definición se aplica para el uso de “alquilo” en cualquier contexto razonable dentro de la presente descripción en ausencia de una definición adicional.

El término “cicloalquilo C₃₋₇” indica un grupo monocíclico saturado con de 3 a 7 átomos de C. Son preferidos grupos cicloalquílicos de 5 o 6 eslabones. No existen átomos del anillo que no sean átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc. Esta definición se aplica a “cicloalquilo” en cualquier contexto razonable dentro de la presente descripción en ausencia de una definición adicional.

El término “heteroarilo” como se usa en esta solicitud indica un sistema de anillo aromático monocíclico, heterocíclico que incluye dentro del mismo sistema de anillo además de al menos un átomo de C uno o más heteroátomo(s) que son seleccionados independientemente de N, O y/o S. Son preferidos los heteroarilos con de 1 a 3 heteroátomos o de 1 a 2 heteroátomos, o 1 heteroátomo. El heteroátomo preferido es N.

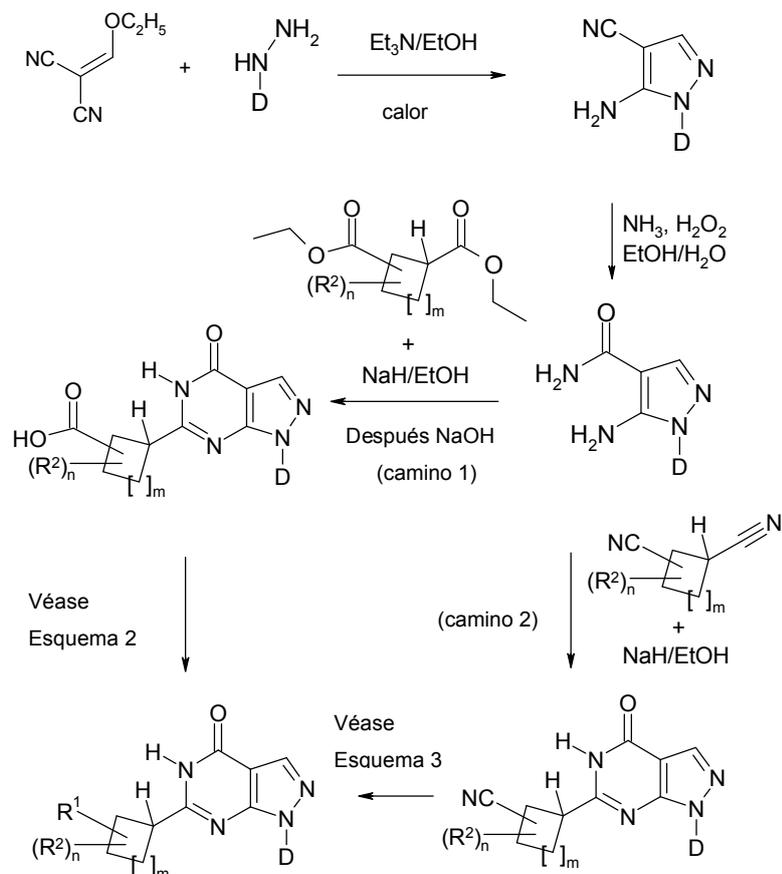
El término “piridilo” define un sustituyente de piridina algunas veces también llamado piridinilo.

Las expresiones como “prevención”, “profilaxis”, “tratamiento profiláctico” o “tratamiento preventivo”, utilizadas en esta memoria, deben entenderse sinónimas y en el sentido de que se reduce el riesgo de desarrollar un estado mencionado antes en esta memoria, especialmente en un paciente que tenga un elevado riesgo de dichos estados o una correspondiente anamnesis. Por lo tanto, la expresión “prevención de una enfermedad”, como se usa en la presente memoria, significa el control y cuidado de un individuo que esté en riesgo de desarrollar la enfermedad antes del comienzo clínico de la enfermedad. El propósito de la prevención es combatir el desarrollo de la enfermedad, afección o trastorno, e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir o retrasar el comienzo de los síntomas o complicaciones y para prevenir o retrasar el desarrollo de enfermedades, afecciones o trastornos relacionados. El éxito de dicho tratamiento preventivo se refleja estadísticamente por una incidencia reducida de dicha afección dentro de una población de pacientes que esté en riesgo de padecer esta afección en comparación con una población equivalente de pacientes sin tratamiento preventivo.

La expresión “tratamiento” o “terapia” se refiere, preferiblemente, al tratamiento terapéutico de pacientes preferiblemente (humanos) que ya han desarrollado una o más de dichas afecciones en forma manifiesta, aguda o crónica, incluyendo el tratamiento sintomático con el fin de aliviar los síntomas de la indicación específica o el tratamiento causal con el fin de revertir o revertir parcialmente la afección o retardar la progresión de la indicación en la mayor medida posible, dependiendo de la afección y de su gravedad. Por lo tanto, la expresión “tratamiento de una enfermedad”, como se usa en la presente memoria, se refiere al control y cuidado de un paciente que ha desarrollado la enfermedad, afección o trastorno. El propósito del tratamiento es combatir la enfermedad, condición, trastorno o sus síntomas. El tratamiento incluye la administración de los compuestos activos para eliminar o controlar la enfermedad, afección o trastorno así como para aliviar los síntomas o complicaciones asociados con la enfermedad, afección o trastorno.

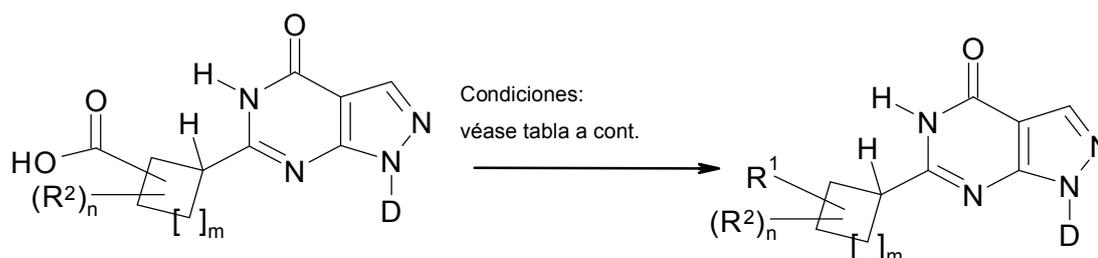
Los siguientes esquemas ilustrarán generalmente como fabricar los compuestos de la presente invención, a modo de ejemplo: Los sustituyentes abreviados pueden ser como se definieron para las realizaciones de la fórmula (I) si no se define de otra manera en el contexto de los esquemas:

Esquema 1

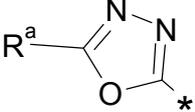
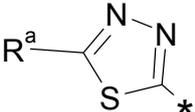
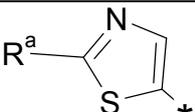
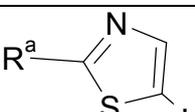
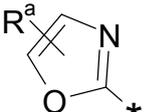
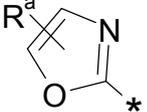
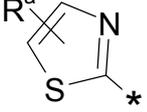
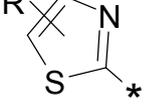
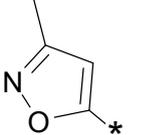
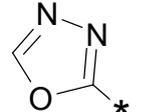


Esquema 1: en una primera etapa se condensa 2-etoximetileno-malononitrilo con hidrazinas mono-sustituidas por calentamiento en un disolvente apropiado como etanol en presencia de una base (por ej., trietilamina) para formar los correspondientes 5-amino-1H-pirazolo-4-carbonitrilos. Estos compuestos se convierten en una segunda etapa en las amidas correspondientes, por ej., por tratamiento de una disolución etanólica con amoníaco (al 25% en agua) y peróxido de hidrógeno (al 35% en agua). En una tercera etapa, el calentamiento con diésteres de ácidos dicarboxílicos en condiciones básicas (por ejemplo hidruro sódico en etanol) seguido de la adición de hidróxido sódico acuoso conduce a ácidos carboxílicos sustituidos con 4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilo (camino 1). El grupo funcional de su ácido carboxílico se convierte en un grupo heteroarilo como se describe en el esquema 2 dando pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-onas como productos finales. Alternativamente, pueden sintetizarse nitrilos sustituidos con 4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilo a partir de dinitrilos calentando en condiciones básicas (por ejemplo hidruro sódico en etanol) en la tercera etapa (camino 2). El grupo funcional nitrilo se convierte adicionalmente en sustituyentes heteroarilo como se describe en el esquema 3 dando pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-onas como productos finales. [Véase, por ejemplo, A. Miyashita *et al.*, *Heterocycles* 1990, 31, 1309 y siguientes].

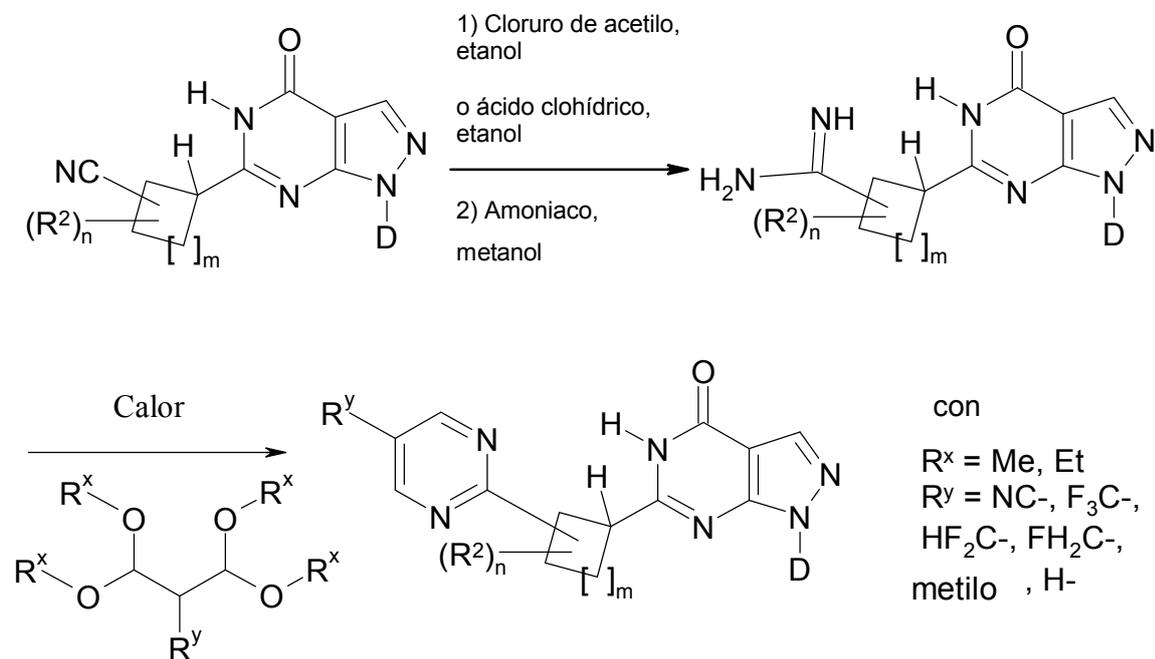
Esquema 2



Esquema 2: Se tratan ácidos carboxílicos sustituidos con 4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilo en las condiciones listadas en la tabla a continuación para formar pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-onas sustituidas con heteroarilos como productos finales. R^a es un sustituyente de R¹.

Condiciones como se mencionan en el esquema 2	R ¹	R ^A
1.) Reacción con HATU y DIPEA seguida de una hidrazida de ácido carboxílico. 2.) Tratamiento con reactivo de Lawesson en THF a temperatura elevada.		H-, F ₃ C-, HF ₂ C-, FH ₂ C-, metilo
3.) Reacción con cloruro de oxalilo en THF seguida de tratamiento con trimetilsilildiazometano seguido de ácido clorhídrico en dioxano. 4.) Reacción con una tioamida en EtOH.		H-, F ₃ C-, HF ₂ C-, FH ₂ C-, metilo
5.) Reacción con cloruro de oxalilo en THF seguida de tratamiento con trimetilsilildiazometano seguido de ácido clorhídrico en dioxano. 6.) Reacción con una tiourea en EtOH.		H-, F ₃ C-, HF ₂ C-, FH ₂ C-, metilo
7.) Reacción con cloruro de oxalilo en THF seguida de tratamiento con trimetilsilildiazometano y ácido clorhídrico en dioxano. 8.) Reacción con una tiourea en EtOH.		H ₂ N-, (CH ₃) ₂ N-
9.) Reacción con TBTU y DIPEA seguida de un 2-amino-alcohol. 10.) Oxidación con Dess-Martin-Periodinano en diclorometano. 11.) Tratamiento con reactivo de Burgess en DME a temperatura elevada.		H-, NC-, F ₃ C-, HF ₂ C-, FH ₂ C-, metil
12.) Reacción con TBTU y DIPEA seguida de un clorhidrato de 2-amino-cetona. 13.) Tratamiento con reactivo de Burgess en DME a temperatura elevada.		H-, NC-, F ₃ C-, HF ₂ C-, FH ₂ C-, metilo
14.) Reacción con TBTU y DIPEA seguida de un 2-amino-alcohol. 15.) Oxidación con Dess-Martin-Periodinano en diclorometano. 16.) Tratamiento con reactivo de Lawesson en THF a temperatura elevada.		H-, NC-, F ₃ C-, HF ₂ C-, FH ₂ C-, metilo
17.) Reacción con TBTU y DIPEA seguida de un clorhidrato de 2-amino-cetona. 18.) Tratamiento con reactivo de Lawesson en THF a temperatura elevada.		H-, NC-, F ₃ C-, HF ₂ C-, FH ₂ C-, metilo
19.) Reacción con TBTU y DIPEA seguida de un clorhidrato de 1,2-dimetil-hidroxilamina. 20.) Reacción con una mezcla preparada por separado de la oxima de propan-2-ona y n-butillitio seguida de tratamiento con ácido sulfúrico en THF / agua.		-
21.) Reacción con TBTU y DIPEA seguida de hidrato de hidrazina. 22.) Tratamiento con trietoximetano a temperatura elevada.		-

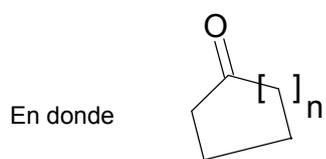
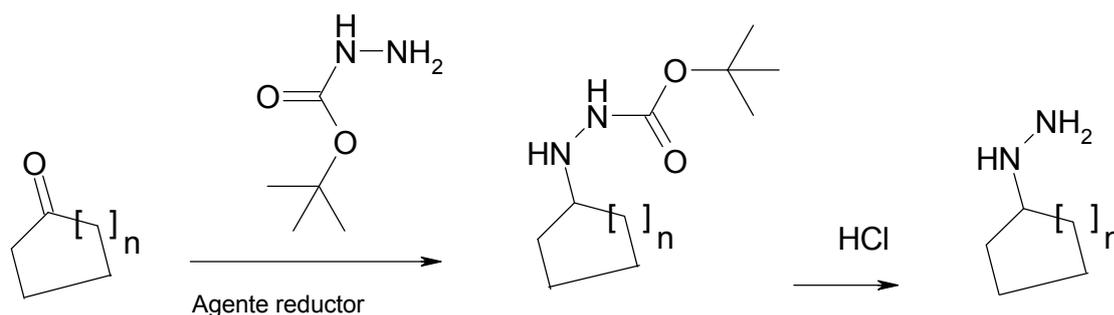
Esquema 3



5 Esquema 3: se mezclan nitrilos sustituidos con 4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilo con metanol y se tratan con cloruro de acetilo o, alternativamente, se mezclan con una solución saturada de ácido clorhídrico en etanol. Los productos intermedios se tratan en una segunda etapa con una solución de amoniaco en metanol para formar las amidinas correspondientes. La reacción con 1,1,3,3-tetraalcoxipropano da pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona sustituidas con pirimidin-2-ilo como productos finales.

10 Se conocen en la técnica otros procedimientos alternativos para preparar pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-onas y se pueden emplear igualmente para sintetizar los compuestos de la invención (véase, por ejemplo: P. Schmidt *et al.*, *Helvetica Chimica Acta* 1.962, 189, 1.620 y siguientes).

Esquema 4

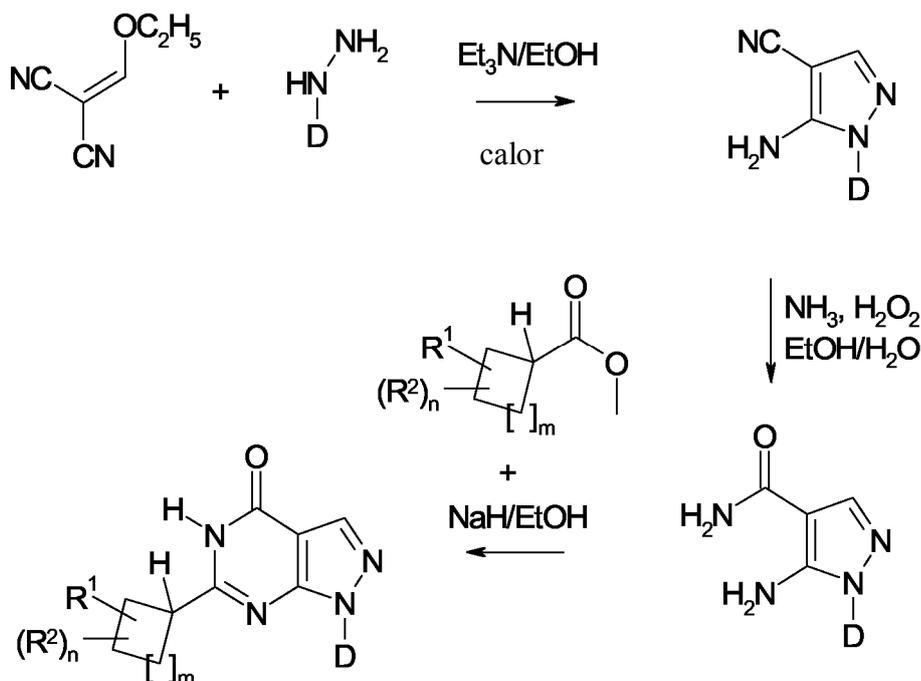


es ciclopentilo o ciclohexilo opcionalmente sustituido como se definió en la fórmula (1). Consecuentemente, n= 1 o 2

Esquema 4: Los derivados de hidrazina monosustituídos, que se usan en la etapa 1 del esquema 1 pueden prepararse por aminación reductora de una cetona con el éster terc-butílico del ácido hidrazinocarboxílico seguido de una etapa de desprotección como se muestra en el esquema 4 para una D que es ciclopentilo o ciclohexilo como se define en la fórmula general (I) [véase, por ejemplo, J.W. Timberlake *et al.*, "Chemistry of Hydrazo-, Azo- and Azoxy Groups"; Patai, S., Ed.; 1.975, Capítulo 4; S. C. Hung *et al.*, *Journal of Organic Chemistry* 1981, 46, 5413-5414].

5

Esquema 5



Esquema 5: Como se describe en el esquema 1, en una primera etapa se condensa 2-etoximetilen-malononitrilo con hidrazinas monosustituídas calentando en un disolvente apropiado como etanol en presencia de una base (por ejemplo trietilamina) para formar los correspondientes 5-amino-1H-pirazol-4-carbonitrilos. Estos compuestos se convierten en una segunda etapa a las amidas correspondientes, por ejemplo por tratamiento de una solución etanólica con amoníaco (25% en agua) y peróxido de hidrógeno (35% en agua). En una tercera etapa calentando con un éster de ácido carboxílico de ciclobutilo o ciclohexilo sustituido con R¹ y R² en condiciones básicas (por ejemplo hidruro sódico en etanol) conduce a las pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-onas como productos finales. [véase por ejemplo A. Miyashita *et al.*, *Heterocycles* 1990, 31, 1309 y siguientes]. Este procedimiento se describe en mas detalle cuando R¹ es piridinilo, m es 1 y n es 0 en la sección experimental (ejemplos 29 a 32).

10

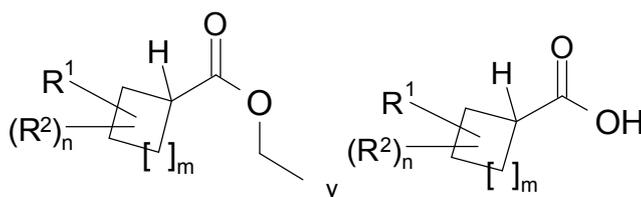
15

Más información puede también encontrarse en:

- el documento de patente internacional WO 2004/099210 (en particular en la página 9, último párrafo a la página 14, línea 8, incorporado como referencia),
- en relación con la fabricación en general de los compuestos donde D es tetrahidropiranilo puede encontrarse más información en el documento de patente internacional WO2009/121919, particularmente en las páginas 120 a 125 y su parte experimental (incorporado en esta memoria como referencia),
- en relación a cuando D es 4,4-difluorociclohexilo puede encontrarse más información en el documento de patente internacional WO2010/026214, particularmente en las páginas 59 a 63 y su parte experimental (incorporado en esta memoria como referencia),
- y en la parte experimental (realizaciones ejemplarizantes) de esta descripción. La parte en particular con relación a la fabricación de los dos bloques de construcción:

20

25



La presente invención se refiere a compuestos, los cuales se consideran eficaces en el tratamiento de enfermedades. Los compuestos de acuerdo con la invención son inhibidores eficaces y selectivos de la fosfodiesterasa 9A y se pueden utilizar para el desarrollo de medicamentos. Dichos medicamentos se usarán, preferiblemente, para el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición de la PDE9A puede proporcionar un efecto modificador de la enfermedad, terapéutico o profiláctico. Preferiblemente, los medicamentos se usarán para mejorar la percepción, concentración, conocimiento, aprendizaje o memoria, como lo que ocurre en particular en situaciones/enfermedades/síndromes tales como el deterioro cognitivo leve, deterioros del aprendizaje y la memoria asociados con el envejecimiento, amnesia asociada con el envejecimiento, demencia vascular, traumatismo craneocerebral, accidente cerebrovascular, demencia que ocurre después de un accidente cerebrovascular (demencia post-accidente cerebrovascular), demencia post-traumatismo, deterioros de la concentración general, deterioros de la concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con degeneración de los lóbulos frontales incluyendo el síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeld-Jacob, demencia por VIH, epilepsia, epilepsia del lóbulo temporal, esquizofrenia, esquizofrenia (con demencia), psicosis de Korsakoff o deterioro cognitivo asociado con la depresión o el trastorno bipolar.

Otro aspecto de la presente descripción puede referirse al tratamiento de una enfermedad que se puede tratar por modulación de PDE9A, en particular trastornos del sueño como insomnio o narcolepsia, trastorno bipolar, síndrome metabólico, obesidad, diabetes melitus que incluye diabetes de tipo 1 o de tipo 2, hiperglucemia, dislipemia, intolerancia a la glucosa o una enfermedad de los testículos, cerebro, intestino delgado, músculo esquelético, corazón, pulmón, timo o bazo.

Así el aspecto médico de la presente invención puede resumirse en que se considera que un compuesto según la fórmula (I) o (II) como se define en este documento, en particular los compuestos de especies específicamente definidas se usan como un medicamento.

Preferiblemente, dicho medicamento es para uso en el tratamiento de una enfermedad del SNC.

En un uso alternativo, el medicamento es para uso en un método terapéutico o profiláctico, preferiblemente un método terapéutico, para el tratamiento de una enfermedad del SNC, cuyo tratamiento es accesible por la inhibición de PDE9.

En un uso alternativo, el medicamento es para uso en un método terapéutico o profiláctico, preferiblemente un método terapéutico, para el tratamiento de una enfermedad que se puede tratar por la inhibición de PDE9, específicamente PDE9A.

En el uso alternativo más preferido, el medicamento es para uso en un método terapéutico o profiláctico, preferiblemente un método terapéutico, para el tratamiento, alivio y/o prevención del deterioro cognitivo que está relacionado con la percepción, concentración, conocimiento, aprendizaje o memoria preferiblemente si dicho deterioro cognitivo está asociado con una enfermedad o condición como se describe en esta sección.

En un uso alternativo, el medicamento es para uso en un método terapéutico o profiláctico, preferiblemente un método terapéutico, para el tratamiento o el alivio o prevención del impedimento cognitivo que está relacionado con el aprendizaje asociado a la edad y pérdida de memoria asociada a la edad, demencia vascular, trauma craneoencefálico, accidente vascular, demencia que ocurre tras accidentes vasculares (demencia post accidente vascular), demencia post traumática, impedimentos de concentración general, impedimento de concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia de Lewy, demencia con degeneración de los lóbulos frontales, que incluye el síndrome de Pick, la enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeld-Jacob, demencia del VIH, epilepsia, epilepsia del lóbulo temporal, esquizofrenia, esquizofrenia (con demencia), psicosis de Korsakoff o impedimento cognitivo asociado con depresión y trastorno bipolar.

En un uso alternativo, el medicamento es para uso en un método terapéutico o profiláctico, preferiblemente un método terapéutico, para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia o deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer o asociado con la esquizofrenia.

En un uso alternativo, el medicamento es para uso en un método terapéutico o profiláctico, preferiblemente un método terapéutico, para el tratamiento de alteraciones del sueño, trastorno bipolar, síndrome metabólico, obesidad,

diabetes melitus, hiperglucemia, dislipemia, tolerancia a la glucosa impedida, o una enfermedad de los testículos, cerebro, intestino delgado, músculo esquelético, corazón, pulmón, timo o bazo.

5 En un aspecto adicional de la invención, la presente invención se refiere a un compuesto para uso en el tratamiento o prevención de una condición o enfermedad seleccionada del grupo listado anteriormente de condiciones o enfermedades, en donde el método comprende la administración de una cantidad eficaz terapéuticamente de un compuesto según la invención en un ser humano que tiene necesidad del mismo.

10 Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos de las invenciones para su uso como un medicamento en un método terapéutico o profiláctico, preferiblemente un método terapéutico. Si está indicado, el método terapéutico o el medicamento es preferiblemente para el tratamiento de una afección o una enfermedad seleccionada del grupo de afecciones o enfermedades descritas anteriormente en esta sección.

Composiciones farmacéuticas

Medicamentos para la administración, que también son objeto de la presente invención, comprenden

- un compuesto de acuerdo con la presente invención como un o el ingrediente farmacéuticamente activo en una cantidad terapéuticamente eficaz y
- 15 • un vehículo farmacéutico.

20 Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende que si el medicamento se aplica mediante el régimen apropiado adaptado a la condición del paciente, la cantidad de dicho compuesto de la fórmula (I) será suficiente para tratar, prevenir o desacelerar la progresión de la correspondiente enfermedad de un modo eficaz, o de otra manera para aliviar el estado de un paciente que padece dicha enfermedad. Puede ocurrir que la "cantidad terapéuticamente eficaz" en una monoterapia difiera de la "cantidad terapéuticamente eficaz" en una terapia combinada con otro medicamento.

25 Un intervalo de dosis de los compuestos de la fórmula general (I) aplicable diariamente puede ser usualmente desde 0,1 a 5000 mg, preferiblemente desde 0,1 a 1000 mg, preferiblemente desde 2 a 500 mg, más preferiblemente desde 5 a 250 mg, más preferiblemente desde 10 a 100 mg. Una forma farmacéutica unitaria (por ejemplo un comprimido) puede contener preferiblemente entre 2 y 250 mg, particularmente preferiblemente entre 10 y 100 mg de los compuestos según la invención.

La cantidad farmacéuticamente eficaz o dosis terapéutica real dependerá naturalmente de factores conocidos por los expertos en la técnica tales como la edad, peso, sexo u otra condición del paciente, la vía de administración, la gravedad de la enfermedad y similares.

30 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar por vía oral, parenteral (intravenosa, intramuscular etc.), intranasal, sublingual, por inhalación, intratecal, tópica o rectal. Las preparaciones adecuadas para administrar los compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen por ejemplo, parches, comprimidos, cápsulas, píldoras, gránulos, grageas, polvos, comprimidos para chupar, supositorios, preparaciones líquidas tales como disoluciones, suspensiones, emulsiones, gotas, jarabes, elixires o preparaciones gaseosas tales como aerosoles, pulverizaciones y similares. El contenido del compuesto o de los compuestos farmacéuticamente activos debería estar en el intervalo de 0,05 a 90% en peso, preferiblemente de 0,1 a 50% en peso de la composición en su totalidad. Se pueden obtener comprimidos adecuados, por ejemplo, mezclando la(s) sustancia(s) activa(s) con excipientes conocidos, por ejemplo con diluyentes inertes tales como carbonato cálcico, fosfato cálcico o lactosa, con disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, con aglutinantes tales como almidón o gelatina, con lubricantes tales como estearato magnésico o talco y/o con agentes para retardar la liberación, tales como carboximetilcelulosa, ftalato-acetato de celulosa, o acetato de polivinilo. Los comprimidos también pueden comprender varias capas.

45 Por consiguiente, se pueden preparar comprimidos revestidos, revistiendo los núcleos producidos de manera análoga a los comprimidos, con sustancias normalmente usadas para revestimientos de comprimidos, por ejemplo, colidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para conseguir la liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir también en un cierto número de capas. De forma similar, el revestimiento del comprimido puede consistir en una serie de capas para conseguir la liberación retardada, posiblemente usando los excipientes mencionados anteriormente para los comprimidos.

50 Los jarabes o elixires que contienen las sustancias activas o combinaciones de las mismas de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente un edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar y un potenciador del sabor por ej., un saborizante tal como vainillina o extracto de naranja. También pueden contener adyuvantes de suspensión o espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes tales como, por ejemplo, productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno o conservantes, tales como p-hidroxibenzoatos.

55 La soluciones pueden ser preparadas en la forma habitual, por ejemplo con la adición de agentes isotónicos,

preservantes tales como p-hidroxibenzoatos o estabilizantes tales como sales de metales alcalinos del ácido etilendiaminotetraacético, opcionalmente usando emulsificantes y/o dispersantes, mientras que si el agua es usada como diluyente, por ejemplo, los disolventes orgánicos pueden opcionalmente usarse como solubilizantes o ayudas para disolución y las soluciones pueden transferirse a viales de inyectables o ampollas o botellas de infusión.

- 5 Las cápsulas que contienen una o más sustancias activas o combinaciones de sustancias activas se pueden preparar por ejemplo, mezclando las sustancias activas con vehículos inertes tales como lactosa o sorbitol y llenándolas en cápsulas de gelatina.

Se pueden preparar supositorios adecuados, por ejemplo mezclando con vehículos proporcionados para este propósito, tales como grasas neutras o polietilenglicol o los derivados de los mismos.

- 10 Los excipientes que se pueden utilizar incluyen, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como parafinas (por ej., fracciones del petróleo), aceites vegetales (por ej., aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono o polifuncionales (por ej., etanol o glicerol), vehículos, tales como, por ejemplo polvos minerales naturales (por ej., caolines, arcillas, talco, tiza), polvos minerales sintéticos (por ej., ácido silícico y silicatos altamente dispersados), azúcares (por ej., azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes (por ej., lignina, licor de sulfito agotado, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ej., estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y lauril-sulfato sódico).

- 20 Para uso oral, los comprimidos pueden contener, además de los vehículos especificados, aditivos tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico junto con diferentes sustancias adicionales tales como almidón, preferiblemente almidón de patata, gelatina y similares. Para producir los comprimidos también se pueden utilizar lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias activas se pueden combinar con diferentes potenciadores del sabor o colorantes, además de los excipientes mencionados anteriormente.

La dosificación de los compuestos de acuerdo con la invención depende, naturalmente, en gran medida del método de administración y de la afección que se esté tratando.

- 25 Combinaciones con otras sustancias activas

En otro aspecto, la presente descripción se refiere a una terapia de combinación, en la que un compuesto de acuerdo con la presente invención se administra junto con otro compuesto activo. Por consiguiente, la invención también se refiere a formulaciones farmacéuticas que proporcionan tal combinación de ingredientes farmacéuticamente activos, en las que uno de los mismos es un compuesto de la presente invención.

- 30 Combinaciones de este tipo pueden ser combinaciones de dosis fija (los ingredientes farmacéuticamente activos que se han de combinar son objeto de la misma formulación farmacéutica) o combinaciones de dosis libre (los ingredientes farmacéuticamente activos se encuentran en formulaciones farmacéuticas separadas).

- 35 Por consiguiente, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una combinación de cada uno de los compuestos de la presente invención, preferiblemente al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención con otro compuesto activo seleccionado por ejemplo, entre el grupo de inhibidores de beta-secretasa; inhibidores de gamma-secretasa; moduladores de gamma-secretasa; inhibidores de la agregación de amiloide tal como por ej., alzhemed; sustancias neuroprotectoras y/o modificadoras de la enfermedad que actúan directa o indirectamente; anti-oxidantes, tales como, por ejemplo, vitamina E, ginko biloba o ginkolida; sustancias antiinflamatorias, tales como por ejemplo, los inhibidores de la Cox, los AINEs que tienen adicional o exclusivamente propiedades reductoras de A β (Abeta); inhibidores de HMG-CoA reductasa, tales como estatinas; inhibidores de acetilcolina esterasa, tales como donepezil, rivastigmina, tacrina, galantamina; antagonistas del receptor NMDA tales como por ej., memantina; agonistas del receptor AMPA; moduladores positivos del receptor AMPA, AMPquinas, inhibidores del transportador 1 de glicina; inhibidores de la recaptación del receptor de monoamina; sustancias que modulan la concentración o liberación de neurotransmisores; sustancias que inducen la secreción de la hormona del crecimiento tales como mesilato de ibutamoren y capromorelina; antagonistas o agonistas inversos del receptor CB-1; antibióticos tales como minociclina o rifampicina; inhibidores de PDE1, PDE2, PDE4, PDE5 y/o PDE10, agonistas inversos del receptor GABAA; agonistas inversos del receptor GABA α 5 antagonistas del receptor GABAA; agonistas o agonistas parciales o moduladores positivos de receptores nicotínicos; agonistas o agonistas parciales o moduladores positivos de receptores nicotínicos alfa4beta2; agonistas o agonistas parciales de receptores alfa7 nicotínicos; antagonistas del receptor de histamina H3; agonistas o agonistas parciales del receptor 5-HT4; antagonistas del receptor 5-HT6; antagonistas del adrenorreceptor alfa2, antagonistas de calcio; agonistas, agonistas parciales o moduladores positivos del receptor muscarínico M1; antagonistas del receptor muscarínico M2; antagonistas del receptor muscarínico M4; moduladores positivos alostericos del receptor 5 metabotrópico de glutamato; antagonistas del receptor 2 metabotrópico de glutamato; agonistas del receptor 2/3 metabotrópico de glutamato; moduladores halostéricos positivos del receptor 2 metabotrópico de glutamato y otras sustancias que modulan receptores o enzimas de una manera tal que se aumenta la eficacia y/o seguridad de los compuestos de acuerdo con la invención y/o se reducen los efectos secundarios indeseados.

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen una o más, preferiblemente una,

sustancia activa. Al menos una sustancia activa se selecciona entre los compuestos de acuerdo con la invención y/o sus sales correspondientes. Preferiblemente, la composición comprende sólo uno de estos compuestos activos. En caso de que haya más de un compuesto activo, el otro puede seleccionarse entre el grupo mencionado anteriormente de moléculas de combinación tales como alzhemed, vitamina E, ginkgolida, donepezil, rivastigmina, tacrina, galantamina, memantina, mesilato de ibutamoren, capromorelina, minociclina y/o rifampicina. Opcionalmente, la composición comprende otros componentes tales como vehículos y/o diluyentes inertes.

Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden usarse junto con inmunoterapias tales como, por ejemplo, inmunización activa con Abeta o partes del mismo o inmunización pasiva con anticuerpos o fragmentos de anticuerpos anti-Abeta humanizados para el tratamiento de las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente.

Los compuestos según la invención pueden también combinarse con Dimebon.

Los compuestos según la invención pueden también combinarse con antidepresivos como amitriptilina, clorhidrato de imipramina (TOFRANIL), maleato de imipramina (SURMONTIL), lofepramina, desipramina (NORPRAMIN), doxepina (SINEQUAN, ZONALON), trimipramina (SURMONTIL). O los compuestos según la invención pueden combinarse con inhibidores de la recaptación de serotonina (5-HT) tales como alaproclato, citalopram (CELEXA, CIPRAMIL), escitalopram (LEXAPRO, CIPRALEX), clomipramina (ANAFRANIL), duloxetina (CYMBALTA), femoxetina (MALEXIL), fenfluramina (PONDIMIN), norfenfluramina, fluoxetina (PROZAC), fluvoxamina (LUVOX), indalpina, milnacipran (IXEL), paroxetina (PAXIL, SEROXAT), sertralina (ZOLOFT, LUSTRAL), trazodona (DESYREL, MOLIPAXIN), venlafaxina (EFFEXOR), zimelidina (NORMUD, ZELMID), bicifadina, desvenlafaxina (PRISTIQ), brasofensma y tesofensina.

Las combinaciones de acuerdo con la presente invención se pueden proporcionar simultáneamente en la misma forma farmacéutica, esto es en forma de una preparación de combinación, por ejemplo, se pueden incorporar los dos componentes en un comprimido, por ej., en diferentes capas de dicho comprimido. La combinación se puede proporcionar también por separado, en forma de una combinación libre, esto es, los compuestos de la presente invención se proporcionan en una forma farmacéutica y uno o más de los participantes en la combinación mencionados antes se proporcionan en otra forma farmacéutica. Estas dos formas farmacéuticas pueden ser las mismas formas farmacéuticas, por ejemplo, una coadministración de dos comprimidos, uno que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención y uno que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del otro participante en la combinación mencionado antes. También es posible combinar diferentes formas de administración, si se desea. Se puede proporcionar cualquier tipo adecuado de formas de administración.

El compuesto de acuerdo con la invención o una de sus sales fisiológicamente aceptables, en combinación con otra sustancia activa se puede usar de forma simultánea o escalonada pero, en particular, dentro de un corto espacio de tiempo. Si se administran de forma simultánea, las dos sustancias activas se administran al paciente juntas; si se administran en tiempos escalonados, las dos sustancias activas se administran al paciente sucesivamente dentro de un periodo de tiempo menor o igual a 12 horas, pero en particular menor o igual a 6 horas.

Las formas farmacéuticas o formas de administración no están limitadas, en el contexto de la presente invención se puede usar cualquier forma farmacéutica adecuada. Por ejemplo, las formas farmacéuticas se pueden seleccionar de preparaciones sólidas tales como parches, comprimidos, cápsulas, píldoras, gránulos, grageas, polvos, comprimidos para chupar, supositorios, preparaciones líquidas tales como disoluciones, suspensiones, emulsiones, gotas, jarabes, elixires o preparaciones gaseosas tales como aerosoles, pulverizaciones y similares.

Las formas farmacéuticas se formulan de forma ventajosa en formas farmacéuticas unitarias, siendo adaptada cada forma farmacéutica unitaria para suministrar una única dosis de cada componente activo que está presente. Los ingredientes se seleccionan en consecuencia dependiendo de la vía de administración y de la forma farmacéutica.

La dosificación para los compañeros de combinación mencionados anteriormente puede ser convenientemente 1/5 de la dosis más baja recomendada normalmente, hasta 1/1 de la dosis recomendada normalmente.

Las formas de dosificación se administran al paciente, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 veces al día dependiendo de la naturaleza de la formulación. En caso de formulaciones de liberación retardada o extendida u otras formulaciones farmacéuticas, puede aplicarse lo mismo de forma diferente (por ej., una vez a la semana o al mes, etc.). Se prefiere que los compuestos de la invención se administren en tres o menos veces, más preferiblemente una o dos veces al día.

Ejemplos

Composiciones farmacéuticas

Ejemplos que pueden ilustrar posibles formulaciones farmacéuticas, sin pretender que sean limitantes:

La terminología "sustancia activa" representa uno o más compuestos de acuerdo con la invención incluyendo las

sales de los mismos. En el caso de una de las combinaciones mencionadas antes con una o más sustancias activas adicionales, la expresión "sustancia activa" puede incluir también las sustancias activas adicionales.

Ejemplo A

Comprimidos que contienen 100 mg de sustancia activa

5 Composición: comprimido

sustancia activa	100,0 mg
lactosa	80,0 mg
almidón de maíz	34,0 mg
polivinilpirrolidona	4,0 mg
estearato de magnesio	<u>2,0 mg.</u>
	220,0 mg

Ejemplo B

Comprimidos que contienen 150 mg de sustancia activa

Composición: comprimido

sustancia activa	150,0 mg
lactosa en polvo	89,0 mg
almidón de maíz	40,0 mg
silice coloidal	10,0 mg
polivinilpirrolidona	10,0 mg
estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
	300,0 mg

Ejemplo C

10 Cápsulas de gelatina dura que contienen 150 mg de sustancia activa

sustancia activa	150,0 mg
lactosa	87,0 mg
almidón de maíz (secado)	80,0 mg
estearato de magnesio	<u>3,0 mg</u>
	320,0 mg

Ejemplo D

Composición: supositorio

sustancia activa	150,0 mg
polietilenglicol 1500	550,0 mg
polietilenglicol 6000	460,0 mg
monoestearato de polioxietilensorbitán	<u>840,0 mg</u>
	2000,0 mg

Ejemplo E

Composición: ampollas que contienen 10 mg de sustancia activa

sustancia activa 10,0 mg

ácido clorhídrico 0,01 N c.s.

5 agua doblemente destilada hasta 2,0 ml

Ejemplo F

Composición: ampollas que contienen 50 mg de sustancia activa

sustancia activa 50,0 mg

ácido clorhídrico 0,01 N c.s.

10 agua doblemente destilada hasta 10,0 ml

La preparación de cualquiera de las formulaciones mencionadas anteriormente se puede efectuar siguiendo procedimientos convencionales.

Ensayos biológicos

Se puede demostrar el efecto *in vitro* de los compuestos de la invención con los siguientes ensayos biológicos.

15 Protocolo de ensayo de la PDE9A2:

El ensayo de actividad enzimática de PDE9A2 se llevo a cabo como el ensayo de proximidad de centelleo (SPA), en general siguiendo el protocolo del fabricante (GE Healthcare, anteriormente Amersham Biosciences, numero de producto: TRKQ 7100).

20 Como fuente enzimática, se usó el lisado (PBS con Triton X-100 al 1% enriquecido con inhibidores de proteasa, con los sedimentos celulares eliminados por centrifugación a 13.000 rpm durante 30 minutos) de las células SF 9 que expresan la PDE9A2 humana. La cantidad de proteína total incluida en el ensayo varió dependiendo de la infección y eficacia de producción de las células SF9 y oscila entre 0,1 y 100 ng.

En general, las condiciones de ensayo fueron las siguientes:

- volumen de ensayo total: 40 microlitros
- 25 • cantidad de proteína: 0,1 – 50 ng
- concentración de sustrato (GMPc): 20 nanomolar; ~1 mCi/l
- tiempo de incubación: 60 minutos a temperatura ambiente
- concentración final de DMSO: 0,2 - 1%

30 Los ensayos se realizaron en un formato de 384 pocillos. Los reactivos de ensayo, como también la enzima y el sustrato, se diluyeron en tampón de ensayo. El tampón de ensayo contenía Tris 50 mM, MgCl₂ 8,3 mM, EGTA 1,7 mM, BSA al 0,1%, Tween 20 al 0,05%; el pH del tampón de ensayo se ajustó a 7,5. La reacción se paró mediante la aplicación del inhibidor específico de PDE9 (o sea compuestos según el documento de patente internacional WO 2004/099210 o WO 2004/099211, tal como uno de los enantiómeros del ejemplo 37, por ejemplo 1-(2-clorofenil)-6-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-metil-propil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona) en exceso.

35 *Referencias:*

Wunder F, Tersteegen A, Rebmann A, Erb C, Fahrig T, Hendrix M. Characterization of the first potent and selective PDE9 inhibitor using a cGMP reporter cell line. *Molecular Pharmacology*. 2005 Diciembre; 68(6):1775-81.

40 van der Staay FJ, Rutten K, Bärfacker L, Devry J, Erb C, Heckroth H, Karthaus D, Tersteegen A, van Kampen M, Blokland A, Prickaerts J, Reymann KG, Schröder UH, Hendrix M. The novel selective PDE9 inhibitor BAY 73-6691 improves learning and memory in rodents. *Neuropharmacology*. 2008 Octubre; 55(5):908-18.

Protocolo de ensayo de PDE1C :

El ensayo se llevó a cabo de forma análoga al ensayo de PDE9A2, con las diferencias siguientes: en vez de PDE9A2 se usó PDE1C y el tampón de ensayo contuvo en adición calmodulina 50 nM, y CaCl₂ 3 mM. La reacción puede pararse aplicando el mismo inhibidor que se especificó anteriormente (1-(2-clorofenil)-6-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-

metil-propil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona).

Determinación de CI_{50} :

- 5 El valor de CI_{50} se puede calcular con GraphPadPrism u otro programa informático adecuado, fijando el control positivo como 100 y el control negativo como 0. Para el cálculo de CI_{50} , las diluciones de los compuestos de ensayo (sustratos) se tienen que seleccionar y ensayar siguiendo el protocolo mencionado anteriormente.

Datos

A continuación los valores de CI_{50} para la inhibición de PDE9A2 [nanomolar (nM)] ilustran que los compuestos según la invención presente inhiben PDE9, específicamente PDE9A2. Esto evidencia que los compuestos proporcionan propiedades farmacológicas útiles. Los ejemplos no pretenden ser limitantes.

- 10 La tabla también proporciona valores de selectividad (Selectividad) que muestra una preferencia de los compuestos por PDE9A frente a PDE1C. La selectividad es la relación (CI_{50} para la inhibición de PDE1C [nanomolar (nM)]) / (CI_{50} para la inhibición de PDE9A2 [nanomolar (nM)]).

La referencia de los números del ejemplo a los ejemplos finales se reseñan en la sección realizaciones ilustrativas y se definen por la tabla de familias de compuestos dadas aquí más arriba (realización 25).

- 15 Todos los datos pueden medirse de acuerdo con el procedimiento descrito en la presente memoria. La definición enantiómero 1 o enantiómero 2 se refiere al orden de elución de los enantiómeros en SFC quiral y la HPLC quiral.

Familia del compuesto	Nº de Ejemplo	CI_{50} PDE9A2 [nanomolar]	Selectividad
A	1*	450	3
B	2*	5	143
C	3*	23	34
D	4*(comp.)	242	22
E	5*	60	14
F	6*	58	15
G1	7*	31	15
G2	8*	85	63
H1	9*	19	46
H2	10*	13	120
I	11*	233	> 43
J	12*	80	38
K	13*	7	328
K	14 (enantiómero 1)	473	4,3
K	15 (enantiómero 2)	4	424
L	16*	5	245
M	17*	16	78
M	18 (enantiómero 1)	5	255
M	19 (enantiómero 2)	1345	0,61
N	20*	31	68
O	21*(comp.)	433	10

Familia del compuesto	Nº de Ejemplo	Cl ₅₀ PDE9A2 [nanomolar]	Selectividad
P	22*	21	49
Q	23	23	187
Q	24 (enantiómero 1)	218	8,9
Q	25 (enantiómero 2)	7	197
R	29*	11	117
R	30 (enantiómero 1)	304	4,95
R	31 (enantiómero 2)	7	186
S	32*	7	117
S	33 (enantiómero 1)	4	181
S	34 (enantiómero 2)	388	1,68
T	26*	32	>400
T	27 (enantiómero 1)	11	250
T	28 (enantiómero 2)	360	7

* Mezcla trans racémica

Efecto in vivo:

Se cree que los resultados de eficacia *in vitro* de los compuestos de la presente invención se traducen en eficacia positiva *in vivo*.

- 5 El efecto *in vivo* de los compuestos de esta invención puede probarse en la prueba del reconocimiento del objeto nuevo según el procedimiento de Prickaerts *et al.* (*Neuroscience* 2002, 113, 351-361), la prueba de reconocimiento social o la prueba de la alternancia espontánea de la maza-T según el procedimiento descrito por van der Staay *et al.* (*Neuropharmacology* 2008, 55, 908-918). Para mayor información concerniente a las pruebas biológicas se hace referencia también a estas dos citas.
- 10 Además de la propiedad de inhibición hacia la diana PDE9, los compuestos según la invención pueden proporcionar propiedades farmacocinéticas ventajosas adicionales.
- Por ejemplo los compuestos según la invención pueden mostrar una o más ventajas en el área de seguridad, del metabolismo equilibrado, bajo riesgo de causar interacciones fármaco-fármaco y/o un aclaramiento equilibrado.
- 15 Los compuestos también pueden mostrar una o más ventajas alternativas o adicionales en el área de la biodisponibilidad, porcentaje absorbido alto, propiedades de transporte a la barrera hematoencefálica, un tiempo de residencia (o sea media alta) (mrt) favorable, exposición favorable en el efecto de compartimento y así sucesivamente.

Preparación química

Abreviaturas:

- 20 Reactivo de Burgess (metoxicarbonilsulfamoil)-trietilamonio-N-betaína
- Reactivo de Lawesson2 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxi-fenil)-[1,3,2,4]ditiadifosfetano
- APCI i ionización química a presión atmosférica
- ACN acetonitrilo
- CDI 1,1'-carbonildiimidazol
- 25 DEA dietilamina
- DIPEA diisopropiletilamina

	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	dimetilformamida
	ESI	ionización por electronebulización (en MS)
	EtOH	etanol
5	Ej.	ejemplo
	h	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	HPLC/MS	cromatografía líquida de alta resolución-espectrometría de masas acopladas
10	M	molar (mol/l)
	MeOH	metanol
	min	minutos
	MS	espectroscopía de masas
	NMP	1-metil-2-pirrolidinona
15	T _R	tiempo de retención (en HPLC)
	SFC	cromatografía con fluido supercrítico
	TBTU:	tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
20	TLC	cromatografía de capa fina

Métodos LC-MS:

Método 1

25 Tipo de aparato MS: Waters Micromass ZQ; tipo de aparato HPLC: Waters Alliance 2.695, detector por red de diodos Waters 2.996; columna: Varian Microsorb 100 C18, 30 x 4,6 mm, 3,0 µm; eluyente A: agua + 0,13% de TFA, eluyente B: ACN; gradiente: 0,0 min 5% B @ 0,18 min 5% B @ 2,0 min 98% B @ 2,2 min 98% B @ 2,3 min 5% B @ 2,5 min 5% B; caudal: 3,5 ml/min; detección UV: 210-380 nm.

Método 2

30 Tipo de aparato MS: Waters Micromass ZQ; tipo de aparato HPLC: Waters Alliance 2.695, detector por red de diodos Waters 2.996; columna: Varian Microsorb 100 C18, 30 x 4,6 mm, 3,0 µm; eluyente A: agua + 0,13% de TFA, eluyente B: MeOH; gradiente: 0,0 min 5% B @ 0,35 min 5% B @ 3,95 min 100% B @ 4,45 min 100% B @ 4,55 min 5% B @ 4,9 min 5% B; caudal: 2,4 ml/min; detección UV: 210-380 nm.

Método 3

35 Tipo de aparato MS: Waters Micromass ZQ; tipo de aparato HPLC: Waters Alliance 2.695, detector por red de diodos Waters 2.996; columna: Varian Microsorb C18, 20 x 4,6 mm, 5,0 µm; eluyente A: agua + TFA al 0,15%, eluyente B: MeOH; gradiente: 0,0 min 5% B @ 0,25 min 5% B @ 1,90 min 100% B @ 2,05 min 100% B @ 2,15 min 5% B @ 2,25 min 5% B; caudal: 5,2 ml/min; detección UV: 210-400 nm.

Método hidro 1E

40 Instrumento LC/MS ThermoFinnigan Hplc Surveyor DAD, MSO Quadrupole: columna.: Synergi Hydro-RP80A, 4µm, 4,60 x 100mm; eluyente A: 90% agua + 10% acetonitrilo + formiato amónico 10mm; eluyente B = ACN 90% + 10% agua + NH4COOH 10mm; gradiente: A (100) durante 1,5 minutos, después a B (100) en 10 minutos durante 1,5 minutos; velocidad de caudal: 1,2 ml/min.; detección UV: 254 nm fuente de iones APCI.

Métodos quirales de SFC :

Método 4

Tipo de aparato SFC: Berger "Analytix"; columna: Daicel IC, 250 mm x 4,6 mm, 5,0 µm; eluyente: CO₂/25% MeOH/0,2% DEA (isocrático); caudal: 4,0 ml/min, 10 min; temperatura: 40° C; detección UV: 210/220/254 nm.

5 Método 5

Tipo de aparato SFC: Berger "Analytix"; columna: Daicel ADH, 250 mm x 4,6 mm, 5,0 µm; eluyente: CO₂/25% MeOH/0,2 % DEA (isocrático); caudal: 4,0 ml/min, 10 min; temperatura: 40° C; detección UV: 210/220/254 nm.

Métodos quirales de HPLC:

Método 6:

10 Tipo de aparato de HPLC Agilen 1100; columna : Daicel chiracel OJ-H, 250 mm x 4,6mm, 5,0 um; eluyente: hexano/EtOH 80:20; velocidad de caudal: 1 ml/min. T: 25° C; detección UV variable (200-500 nm).

Método 6.1:

Tipo de aparato de HPLC Agilen 1100; columna : Daicel chiracel OJ-H, 250 mm x 4,6mm, 5,0 um; eluyente: hexano/EtOH 85:15; velocidad de caudal: 1 ml/min. t: 25° C; detección UV variable (200-500 nm).

15 Método 7:

Tipo de aparato de HPLC Agilen 1100; columna : Chiralpak AD-H , 250 mm x 4,6 mm, 5,0 um; eluyente: hexano/isopropanol 80:20; velocidad de caudal: 1 ml/min. t: 25° C; detección UV variable (200-500 nm).

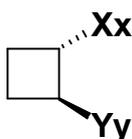
Calentamiento en microondas:

- Discover^(R) CEM intrument equipado con recipientes de 10 y 35 ml;
- Biotage Initiator Sixty.

Comentario general en relación con la presentación de las estructuras

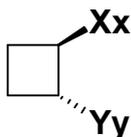
25 Compuestos con centro(s) estereogénico(s). Las estructuras representadas en la sección experimental siguiente, no mostrará necesariamente todas las posibilidades estereoquímicas de los compuestos sino una solamente. Sin embargo, en tales casos un término como "mezcla racémica trans" o "mezcla racémica cis" está añadido a la estructura representada para indicar las otras opciones estereoquímicas.

Se muestra un ejemplo a continuación. La fórmula estructural presentada es

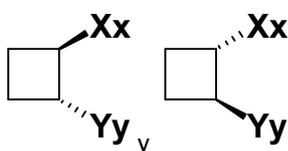


mezcla racémica trans

La expresión añadida "mezcla racémica trans" indica una segunda opción estereoquímica:



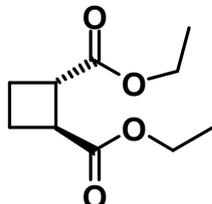
30 Así, el compuesto fabricado es una mezcla de



Este principio se aplica también a otras estructuras representadas.

Compuestos de partida:

Ejemplo 1A (mezcla racémica - trans)



mezcla racémica trans

- 5 Se mezclaron 2,00 g (13,9 mmoles) del ácido trans-ciclobutano-1,2-dicarboxílico con 16 ml de EtOH a 0° C y se añadieron 2,21 ml (30,5 mmoles) de cloruro de tionilo despacio. Se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante una hora. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se filtró el producto por una almohadilla de alúmina básica activada. Se obtuvieron 2,71 g (98%) del producto.

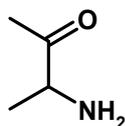
HPLC-MS (Método 1): $T_R = 1,34$ min

- 10 MS (ESI pos): $m/z = 201$ (M+H)⁺

El ejemplo siguiente se sintetizó en analogía a la preparación del ejemplo 1A, usando el correspondiente diácido como material de partida.

Ejemplo	estructura	material de partida	T_R [min]	MS (ESI pos, m/z)
Ej. 1B mezcla racémica cis			1,12 (Método 3)	201 (M+H) ⁺

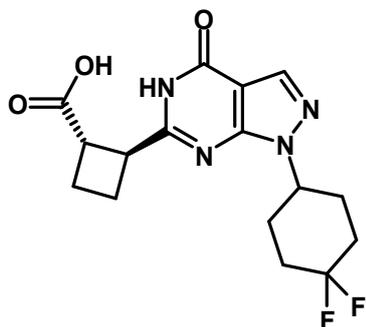
Ejemplo 2A (mezcla racémica)



- 15 Se mezclaron 8,00 g (89,7 mmoles) de ácido 2-amino-propiónico con 88,0 ml (0,93 moles) de anhídrido acético y 88,0 ml de piridina. La mezcla de reacción se agitó a 100° C durante 135 min. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió tolueno al residuo y el disolvente se eliminó a presión reducida, después se añadieron 204 ml (816 mmoles) HCl (4 M solución acuosa) y la mezcla se reflujo durante 3h. Se separó el disolvente a presión reducida. Se añadió 1-butanol (20 ml) al residuo y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se obtuvo 11,6 g del compuesto del título como sal de clorhidrato.
- 20

MS (ESI pos): $m/z = 88$ (M+H)⁺

Ejemplo 3A (mezcla racémica - trans)

**mezcla racémica trans**

5 Se mezcló 1,00 g (4,09 mmoles) de amida del ácido 5-amino-1-(4,4-difluoro-ciclohexil)-1H-pirazolo-4-carboxílico (véase la solicitud PCT del documento de patente internacional WO 2010/026214, ejemplo 8A) con 15 ml de EtOH anhidro, 2,46 g (12,3 mmoles) del ejemplo 1A y se añadieron 0,66 g (16,4 mmoles) de hidruro sódico (suspensión al 60 % en aceite mineral). Se calentó la mezcla de reacción a 140° C durante 30 min en un horno microondas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió solución de hidróxido sódico (solución acuosa 4 M). Se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (eluyente A: agua + 0,13% de TFA, eluyente B: MeOH). Se obtuvieron 0,70 g (49%) del producto.

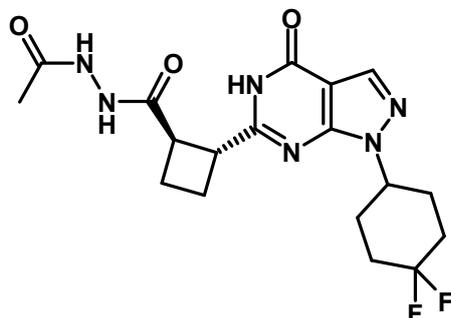
10 HPLC-MS (Método 1): $T_R = 1,24$ min

MS (ESI pos): $m/z = 353$ (M+H)⁺

Los siguientes ejemplos se sintetizaron por analogía con la preparación del ejemplo 3A, usando la correspondiente amida y el éster como materiales de partida (para los materiales de partida se refiere a las publicaciones de patente PCT de los documentos de patente internacional WO 2010/026214, WO 2009/121919 y WO 2004/09921).

Ejemplo	estructura	Material de partida: amida	Material de partida: éster	T_R [min]	MS (ESI pos, m/z)
Ej. 3B (mezcla racémica-trans)		Amida del ácido 5-amino-1-(tetrahidropiran-4-il)-1H-pirazolo-4-carboxílico (véase WO 2009/121919), ejemplo 11B)	Ej. 1B	1,07 (Método 3)	319 (M+H) ⁺
Ej. 3C (mezcla racémica-trans)		Amida del ácido 5-amino-1-(4-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo-4-carboxílico (véase WO 2004/099211, ejemplo 35A)	Ej. 1A	0,81 (Método 1):	326 (M+H) ⁺

Ejemplo 4A (Mezcla racémica-trans)



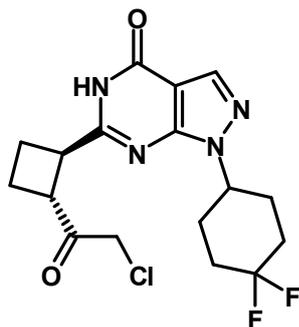
mezcla racémica trans

- 5 Se mezclaron 0,200 g (0,568 mmoles) del ejemplo 3A con 0,157 ml (1,14 mmoles) de trietilamina y 5 ml de DMF. Se añadió a la mezcla 0,237 g (0,624 mmoles) de HATU, después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió a la mezcla 0,042 g (0,568 mmoles) de hidrazida del ácido acético y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (eluyente A: agua + 0,13% de TFA, eluyente B: MeOH). Se obtuvieron 30 mg del producto.

HPLC-MS (Método 1): $T_R = 1,03$ min

MS (ESI pos): $m/z = 409$ (M+H)⁺

10 Ejemplo 5A (mezcla racémica-trans)



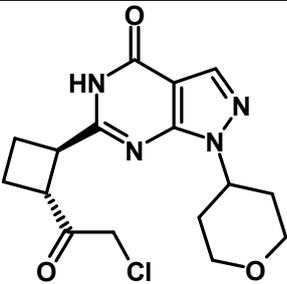
mezcla racémica trans

- 15 Se mezclaron 0,150 g (0,426 mmoles) del ejemplo 3A con 2 ml de THF. La mezcla se enfrió a 0° C y se añadió 0,036 ml (0,426 mmoles) de cloruro de oxalilo y una gota de DMF. La mezcla de reacción se agitó a 0° C durante 1h. Se añadió a la mezcla de reacción 2 ml de ACN y 0,426 ml (0,851 mmoles) de trimetilsilildiazometano (2 M en hexano). La mezcla se agitó durante 2 h, después se añadieron despacio 0,213 ml de HCl (4 M en dioxano). La reacción se agitó durante 3 h. A la mezcla se añadió acetato de etilo y solución de bicarbonato sódico saturada. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Los disolventes fueron parcialmente evaporados hasta que un volumen de aproximadamente 2 ml fue alcanzado. La mezcla se usó en el siguiente paso sin purificación posterior.

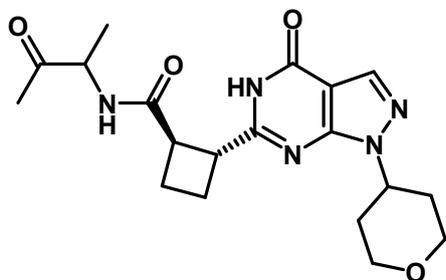
20 HPLC-MS (Método 1): $T_R = 1,40$ min

MS (ESI pos): $m/z = 385/387$ (Cl)

Los siguientes ejemplos se sintetizaron por analogía con la preparación del ejemplo 5A, usando el ácido correspondiente como material de partida.

Ejemplo	estructura	material de partida	T _R [min]	MS (ESI pos, m/z)
Ej. 5B mezcla racémica trans		Ej. 3B	1,12 (Método 1)	351/353 (Cl)

Ejemplo 6A (mezcla de isómeros-trans)



mezcla racémica trans

5

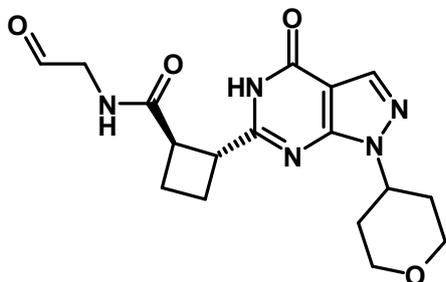
Se mezclaron 0,200 g (0,628 mmoles) del ejemplo 3B con 1 ml de DMF. Se añadió 0,261 ml (1,89 mmoles) de trietilamina y 0,222 g (0,691 mmoles) de TBTU. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. después se añadieron 0,078 g (0,628 mmoles) del Ejemplo 2A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (eluyente A: agua + 0,13% de TFA, eluyente B: MeOH). Se obtuvieron 190 mg del producto.

10

HPLC-MS (Método 3): T_r = 1,03 min

MS (ESI pos): m/z = 388 (M+H)⁺

Ejemplo 7A (mezcla racémica - trans)



mezcla racémica trans

15

Se mezclaron 0,200 g (0,628 mmoles) del ejemplo 3B con 1 ml de DMF. Se añadieron 0,174 ml (1,26 mmoles) de trietilamina y 0,222 g (0,691 mmoles) de TBTU. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después se añadió 0,066 g (0,628 mmoles) de 2,2-dimetoxi-etilamina y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió HCl (2 M solución acuosa) y la mezcla se purificó por HPLC preparativa (eluyente A: agua + 0,13% de TFA, eluyente B: MeOH). El residuo se mezcló con 5 ml de acetona y 1 ml de HCl (2 M solución acuosa) y se agitó durante la noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se extrajo después con DCM. La capa orgánica se evaporó y se purificó por HPLC preparativa (eluyente A: agua + 0,13% de

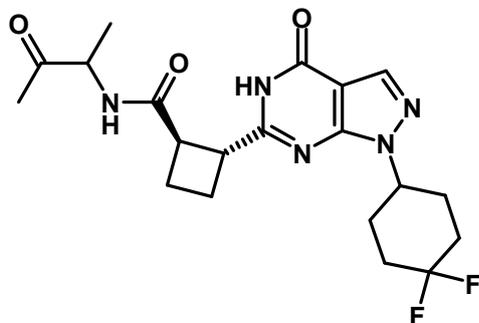
20

TFA, eluyente B: MeOH). Se obtuvieron 170 mg del producto.

HPLC-MS (Método 3): $T_R = 1,01$ min

MS (ESI pos): $m/z = 360$ (M+H)⁺

Ejemplo 8A (mezcla de estereoisómeros trans)



5 mezcla de estereoisómeros trans

Se mezclaron 0,200 g (0,568 mmoles) del ejemplo 3A con 1,0 ml de DMF. Se añadieron 0,432 ml (2,84 mmoles) de DIPEA y 0,200 g (0,624 mmoles) de TBTU. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después se añadió 0,140 g (1,14 mmoles) del ejemplo 2A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (eluyente A: agua + 0,13% de TFA, eluyente B: MeOH). Se obtuvieron 70 mg, 29% del producto.

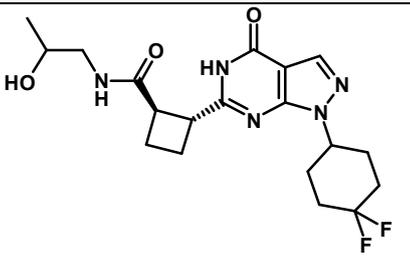
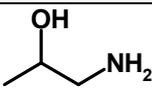
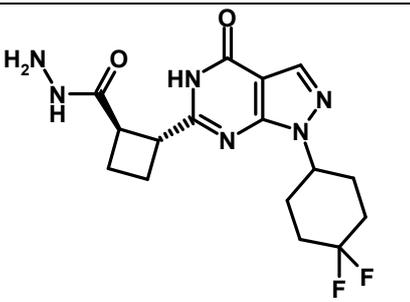
10

HPLC-MS (Método 1): $T_R = 1,23$ min

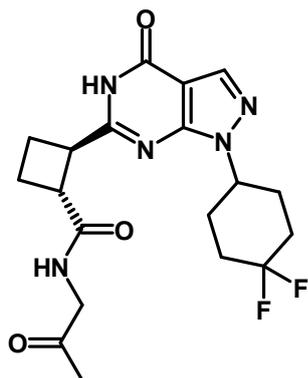
MS (ESI pos): $m/z = 422$ (M+H)⁺

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga a la preparación del Ejemplo 8A, usando los nucleófilos correspondientes como materiales de partida.

Ejemplo	estructura	material de partida	T_R [min]	MS (ESI pos, m/z)
Ej. 8B mezcla racémica - trans		 clorhidrato	1,31 (Método 1)	396 (M+H) ⁺
Ej. 8C mezcla estereoisómeros-trans				410 (M+H) ⁺

Ej. 8D mezcla estereoisómeros-trans			1,12 (Método 1)	410 (M+H) ⁺
Ej. 8E mezcla racémica - trans		hidrato de hidrazina	0,99 (Método 1)	367 (M+H) ⁺

Ejemplo 9A (mezcla racémica - trans)

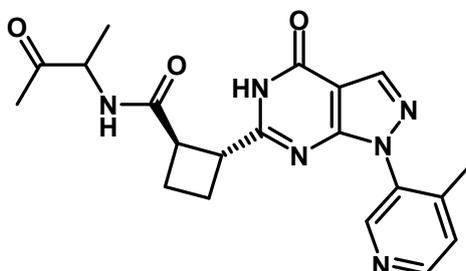
**mezcla racémica trans**

- 5 Se mezclaron 0,182 g (0,430 mmoles) de Dess-Martin periodinano con 2,5 ml de DCM. Se añadieron 0,160 g (0,391 mmoles) del ejemplo 8D en 2,5 ml de DCM a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a 30° C durante 30 minutos. Se añadieron a la mezcla 10 ml de solución de tiosulfato sódico (10 % en agua) y 10 ml de solución de bicarbonato sódico saturada y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato sódico saturada, se secó y se evaporó. Se obtuvieron 93 mg (58%) del producto.
- 10 HPLC-MS (Método 1): $T_R = 1,18$ min
MS (ESI pos): $m/z = 408$ (M+H)⁺

El ejemplo siguiente se sintetizó en analogía a la preparación del ejemplo 9A, usando el correspondiente alcohol como material de partida.

Ejemplo	estructura	material de partida
Ej. 9B mezcla estereoisómeros-trans		Ej. 8C

Ejemplo 10A (mezcla de estereoisómeros-trans)



mezcla de estereoisómeros

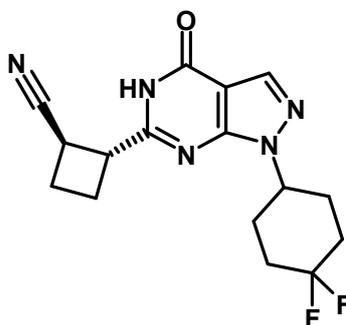
5

Se mezclaron 0,450 g del ejemplo 3C con 3,5 ml de DMF y 0,273 g (2,21 mmoles) del ejemplo 2A. Se añadieron 1,00 ml (6,64 mmoles) de DIPEA y 0,390 g (1,22 mmoles) de TBTU y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (eluyente A: agua + 0,13% de TFA, eluyente B: MeOH). Se obtuvieron 360 mg, 83% del producto.

10 HPLC-MS (Método 1): $T_R = 0,85$ min

MS (ESI pos): $m/z = 395$ (M+H)⁺

Ejemplo 11A (mezcla racémica - trans)



mezcla racémica trans

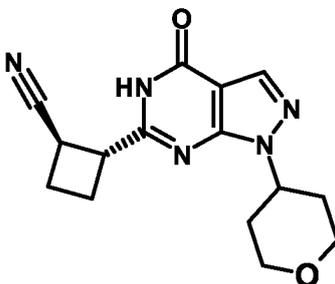
15

Se mezclaron 300 mg (1,23 mmoles) de la amida del ácido 5-amino-1-(4,4-difluoro-ciclohexil)-1H-pirazolo-4-carboxílico (véase el documento de patente internacional WO 2010/026214, ejemplo 8A) con 4 ml de EtOH anhidro, 326 mg (3,07 mmoles) de trans-ciclobutano-1,2-dicarbonitrilo y 0,197 g (4,91 mmoles) de hidruro sódico (suspensión al 60 % en aceite mineral) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 140° C durante 45 min en un horno microondas. Se separó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (eluyente A: agua + 0,13% de TFA, eluyente B: MeOH). Se obtuvieron 210 mg (51%) del compuesto del título.

20 HPLC-MS (Método 3): $T_R = 1,19$ min

MS (ESI pos): $m/z = 334 (M+H)^+$

Ejemplo 11B (mezcla racémica – trans)



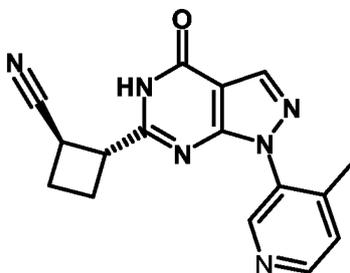
Mezcla racémica-trans

- 5 A una solución de 0,8 g (3,805 mmol) de la amida del ácido 5-amino-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1-H-pirazol-4-carboxílico (véase el documento de solicitud de patente internacional PCT WO2010/026214) en 8 ml de EtOH anhidro, se añadió 0,457 g (19,6 mmol) de hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite mineral) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de 1 hora se añadió con agitación 1,2 g (11,4 mmol) de trans-ciclobutano-1,2 dicarbonitrilo y se calentó la mezcla de reacción a 140° C durante 45 min en un horno de microondas.
- 10 El disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM, se añadió agua y se separaron las fases. Se secaron las capas orgánicas con sulfato sódico y se separaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida (Cy/EtOAc de 80/20 a 100%) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo. (0,64 g, 55%)

HPLC-MS (método 1 Eh): $T_r = 6,21$ min

- 15 MS (APCI): $m/z = 300 (M+H)^+$

Ejemplo 11C (mezcla racémica – trans)



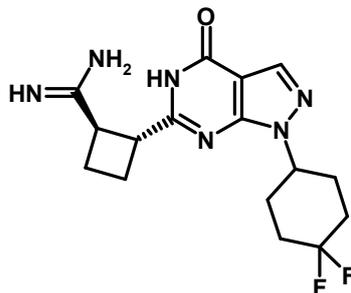
Mezcla racémica- trans

- 20 A una solución de 0,85 g (3,91 mmol) de la amida del ácido 5-amino-1-(4-metil-piridin-3-il)-1-H-pirazol-4-carboxílico (véase el documento PCT de solicitud de patente internacional WO2004/09921) en 10 ml de EtOH anhidro, se añadió 0,47 g (11,74 mmol) de hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite mineral) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de 1 hora se añadió con agitación 1,28 g (11,74 mmol) de trans-ciclobutano-1,2 dicarbonitrilo y se calentó la mezcla de reacción a 140° C durante 45 min en un horno de microondas. La mezcla de reacción se cargó entonces en un cartucho de SCX, se recogieron fracciones de amoniaco y se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía rápida (DCM/MeOH 90:10) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco. (0,63 g, 52%)
- 25

HPLC-MS (método 1 Eh): $T_r = 5,92$ min

MS (APCIpos): $m/z = 307 (M+H)^+$

Ejemplo 12A (mezcla racémica - trans)

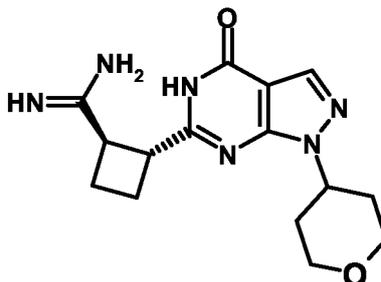


mezcla racémica trans

- Se mezclaron 190 mg (0,570 mmoles) del ejemplo 11A con 0,281 ml de tolueno y 0,093 ml (2,30 mmoles) de MeOH anhidro. Se añadieron lentamente 0,103 ml (1,45 mmoles) de cloruro de acetilo a 0° C. Se agitó la mezcla durante 12 h a temperatura ambiente. Se separó el disolvente a presión reducida. Se añadió al residuo 0,5 ml de MeOH. Después se añadieron 0,407 ml (2,85 mmoles) de amoníaco (7 M en MeOH) a 0° C y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. Después de 30 minutos se trató la mezcla de reacción con agua y se ajustó el pH a pH=1 con la adición de TFA. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (eluyente A: agua + 0,13% de TFA, eluyente B: MeOH) dando 110 mg (42 %) del producto como la sal del ácido trifluoroacético.
- 10 HPLC-MS (Método 3): $T_R = 1,04$ minutos

MS (ESI pos): $m/z = 351$ (M+H)⁺

Ejemplo 12B mezcla racémica trans



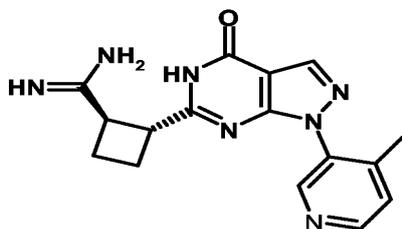
Mezcla racémica trans

- 15 A una mezcla de EtOH seco (5 ml) y CHCl₃ seco (5 ml) enfiada a 0° C, se añadió lentamente cloruro de acetilo (2,27 ml, 30,82 mmol) y se dejó la mezcla agitando durante 20 min a 0° C. Se añadió gota a gota una solución del ejemplo 11B (0,410 g, 1,27 mmol) en CHCl₃ seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporaron los disolventes a presión reducida, se disolvió el residuo en EtOH seco (5 ml) y se añadió 6,4 ml de una solución de amoníaco en MeOH 7,0 M (30,82 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas.
- 20 Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvo el producto final como un hidrocloreuro y se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. (0,37 g, contenido 50% estimado por HPLC-MS).

HPLC-MS (método 1 Eh): $T_r = 5,38$ min

MS (APCIpos): $m/z = 317$ (M+H)⁺

Ejemplo 12C mezcla racémica trans



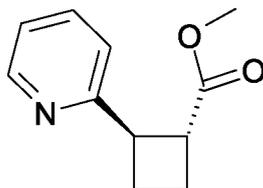
Mezcla racémica trans

5 A una mezcla de EtOH seco (4 ml) y CHCl_3 seco (10 ml) enfriada a 0°C , se añadió lentamente cloruro de acetilo (4,38 ml, 61,7 mmol) y se dejó la mezcla agitando durante 20 min a 0°C . Se añadió gota a gota una solución del ejemplo 11C (0,63 g, 2,057 mmol) en CHCl_3 seco (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporaron los disolventes a presión reducida, se disolvió el residuo en MeOH seco (10 ml) y se añadió 10,3 ml de una solución de amoníaco en MeOH 7,0 M (72 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvo el producto final como un hidrocloreuro y se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. (0,85 g, contenido 84% estimado por 1HRMN).

HPLC-MS (método 1 Eh): $T_r = 5,15$ min

MS (APCIpos): $m/z = 324$ (M+H)⁺

Ejemplo 13 A mezcla racémica trans



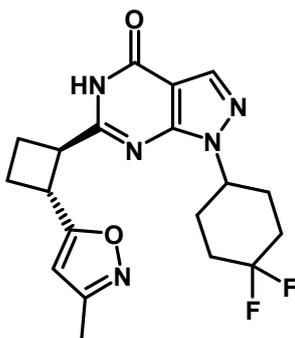
15 A una solución de 1,6 g (10,24 mmol) del éster metílico del ácido 2-acetil-ciclobutanocarboxílico (preparado como se describió en J. Med. Chem. 25, 109, 1982) en EtOH seco (12 ml), se añadió propargilamina (1,4 ml, 20,4 mmol) seguido de 0,122 g (0,307 mmol) de tricloruro de oro de sodio. La mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 45 min en un horno de microondas, se filtró el sólido y se evaporó el disolvente orgánico. Se purificó el producto bruto por cromatografía rápida (CY/EtOAc 70:30) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo verdoso. (0,18 g, 9,2%).

HPLC-MS (método 1 Eh): $T_r = 0,87$ min

MS (APCIpos): $m/z = 192$ (M+H)⁺

Realizaciones ejemplares

Ejemplo 1 (mezcla racémica - trans)



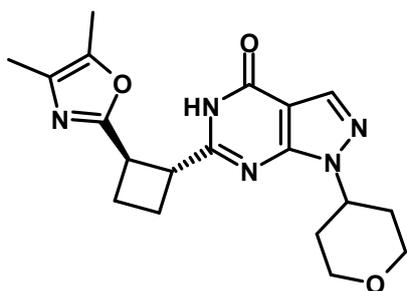
mezcla racémica trans

- 5 Se mezclaron 22,0 mg (0,306 mmoles) de la oxima de propan-2-ona con 2 ml de THF anhidro y se añadió con cuidado 0,471 ml (1,22 mmoles) de n-butilitio (2,6 moles/l en tolueno) a la mezcla. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió con cuidado 0,110 g (0,278 mmoles) del ejemplo 8B en 1 ml de THF anhidro durante 10 minutos. Después de 30 minutos se añadió la mezcla de reacción a una mezcla de 0,28 ml de H₂SO₄ y 4 ml de THF/agua (4:1). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica y se evaporaron los disolventes. El residuo se purificó por HPLC preparativa (eluyente A: agua + 0,13% de TFA, eluyente B: MeOH). Se obtuvieron 8 mg (8%) del producto.

HPLC-MS (Método 1): T_R = 1,40 min

- 10 MS (ESI pos): m/z = 390 (M+H)⁺

Ejemplo 2 (mezcla racémica - trans)



mezcla racémica trans

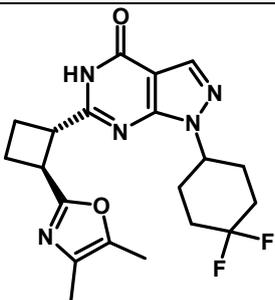
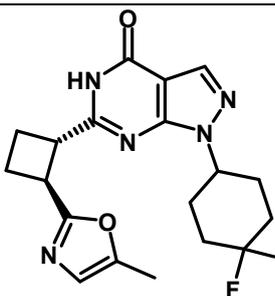
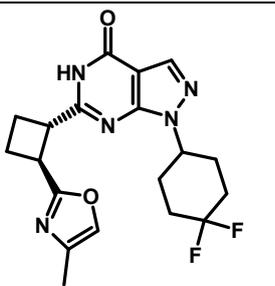
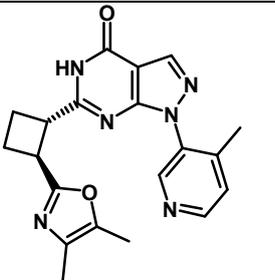
- 15 Se mezclaron 0,190 g del ejemplo 6A con 3 ml de DME y 0,273 g (1,14 mmoles) de reactivo de Burgess. La mezcla de reacción se calentó a 130° C durante 1 h en un horno microondas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente A: agua + 0,13% de TFA, eluyente B: MeOH). Se obtuvieron 70 mg (55%) del producto.

HPLC-MS (Método 1): T_R = 1,11 min

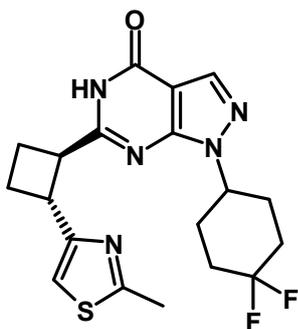
MS (ESI pos): m/z = 370 (M+H)⁺

- 20 Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del Ejemplo 2, utilizando las correspondientes amidas como materiales de partida.

Ejemplo	estructura	material de partida	T _R [min]	MS (ESI pos, m/z)
Ej. 3 mezcla racémica trans		Ej. 7A	1,17 (Método 3)	342 (M+H) ⁺
Ej. 4 mezcla racémica trans		Ej. 4A	1,20 (Método 1)	391 (M+H) ⁺

Ej. 5 mezcla racémica trans		Ej. 8A	1,38 (Método 1)	404 (M+H) ⁺
Ej. 6 mezcla racémica trans		Ej. 9A	1,37 (Método 1)	390 (M+H) ⁺
Ej. 7 mezcla racémica trans		Ej. 9B	1,42 (Método 3)	390 (M+H) ⁺
Ej. 8 mezcla racémica trans		Ej. 10A	0,97 (Método 1)	377 (M+H) ⁺

Ejemplo 9 (mezcla racémica - trans)



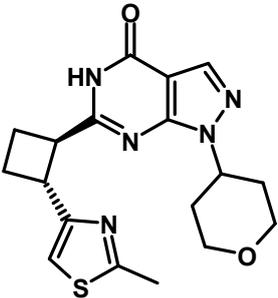
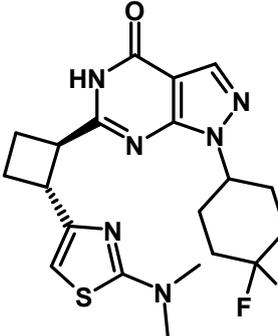
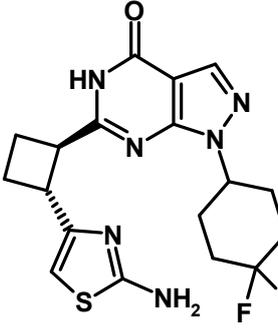
mezcla racémica trans

A una solución del ejemplo 5A, sintetizada a partir de 0,426 mmoles del ejemplo 3A como se describió anteriormente, se añadió gota a gota 0,062 g (0,832 mmoles) de tioacetamida en 2 ml de EtOH. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (eluyente A: agua + 0,13% de TFA, eluyente B: MeOH). Se obtuvieron 62 mg del compuesto del título.

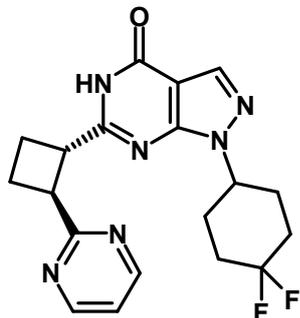
5 HPLC-MS (Método 1): $T_R = 1,37$ min

MS (ESI pos): $m/z = 406$ (M+H)⁺

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del Ejemplo 9, utilizando los correspondientes materiales de partida.

Ejemplo	estructura	Material de partida: nucleófilo	Material de partida: cloroacetona	T_R [min]	MS (ESI pos, m/z)
Ej. 10 mezcla racémica - trans		tioacetamida	Ej. 5B	1,21 (Método 3)	372 (M+H) ⁺
Ej. 11 mezcla racémica - trans		1,1-dimetil-tiourea	Ej. 5A	1,15 (Método 3)	435 (M+H) ⁺
Ej. 12 mezcla racémica - trans		tiourea	Ej. 5A	1,15 (Método 3)	407 (M+H) ⁺

Ejemplo 13 (mezcla racémica - trans)

**mezcla racémica trans**

- 5 Se mezclaron 100 mg (0,215 mmoles) del ejemplo 12A con 1,00 ml (6,07 mmoles) de 1,1,3,3-tetrametoxipropano. La mezcla de reacción se calentó a 175° C durante 1 h en un horno microondas. La mezcla de reacción se trató con DCM/MeOH y una gota de trietilamina. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (eluyente A: agua + 0,13% de TFA, eluyente B: MeOH) obteniéndose 45 mg (54 %) del compuesto del título.

HPLC-MS (Método 3): $T_R = 1,36$ minMS (ESI pos): $m/z = 387$ (M+H)⁺

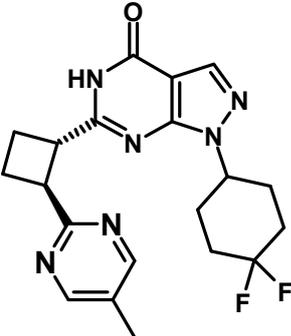
- 10 Los enantiómeros del compuesto del título se separaron por HPLC por medio de una fase estacionaria quiral.

Método de separación de enantiómeros:

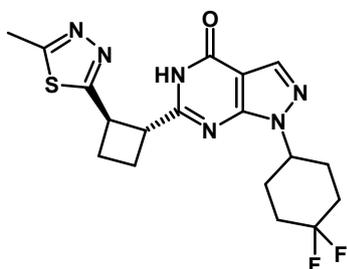
Tipo de aparato HPLC: Berger Minigram; columna: Daicel IC, 250 mm x 10 mm, 5,0 μ m; Método: CO₂/30% MeOH/0,2% DEA (isocrático); caudal: 10 ml/min, temperatura: 40° C; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm

Ejemplo	estructura	T_R [min]
Ej. 14 enantiómero trans 1		3,15 (Método 4)
Ej. 15 enantiómero trans 2		3,78 (Método 4)

- 15 El ejemplo siguiente se sintetizó en analogía a la preparación del ejemplo 13, usando el correspondiente dialdehidodiactal como material de partida.

Ejemplo	estructura	material de partida	T _R [min]	MS (ESI pos, m/z)
Ej. 16 mezcla racémica - trans		1,1,3,3-tetraetoxi-2-metilpropano	1,42 (Método 3)	401 (M+H) ⁺

Ejemplo 17 (mezcla racémica - trans)



mezcla racémica trans

- 5 Se mezclaron 176 mg (0,431 mmoles) del ejemplo 4A con 3 ml de THF y 122 mg (0,302 mmoles) de reactivo de Lawesson a temperatura ambiente. Se agitó después la mezcla a 60° C durante 6 horas. La mezcla de reacción se trató con agua y se diluyó con DCM. La mezcla se filtró sobre alúmina básica y se eluyó con DCM y EtOH. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (eluyente A: agua + 0,13% de TFA, eluyente B: MeOH). Se obtuvieron 45 mg (26%) del producto.

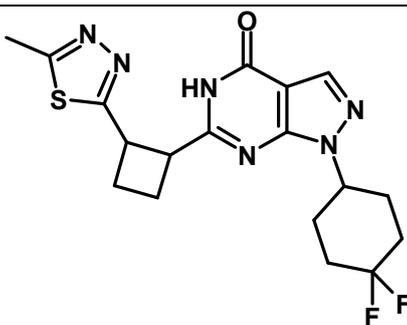
HPLC-MS (Método 3): T_R = 1,37 min

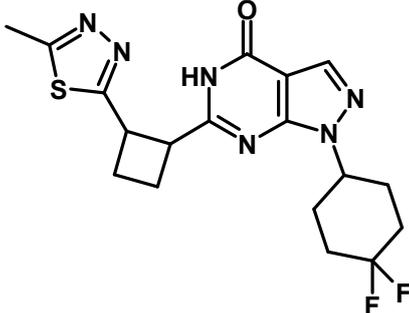
- 10 MS (ESI pos): m/z = 407 (M+H)⁺

Los enantiómeros del compuesto del título se separaron por HPLC por medio de una fase estacionaria quiral.

Método de separación de enantiómeros:

- 15 Tipo de aparato HPLC: Berger Minigram; columna: Daicel ADH, 5,0 μm, 250 mm x 10 mm; Método: eluyente CO₂/30% MeOH/0,2% DEA (isocrático); caudal: 10 ml/min, temperatura: 40° C; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm

Ejemplo	estructura	T _R [min]
Ej. 18 enantiómero trans 1 (S,S)		2,47 (Método 5)

<p>Ej. 19 enantiómero trans 2 (R,R)</p>		<p>2,96 (Método 5)</p>
---	---	----------------------------

Se han preparado cristales únicos del ejemplo 19 por recristalización de acetato de etilo y se han sometido a análisis cristalino por rayos X. Los datos permitieron determinar la configuración absoluta del ejemplo 19 que es (R,R).

5 Experimental: recogida de datos y reducción: datos recogidos en Saturn 944 CCD montado en un goniómetro AFC11K. Radiación: Cu K α de ánodo rotatorio RU200 y óptica de RIGAKU VARIMAX. Temperatura: 100K.

Resumen de la estadística de colección de datos

	Grupo de espacio	P2 ₁	
	Dimensiones de cédula unitaria	8,560(2) 6,844(1) 15,603(3)	90,00 98,82(3) 90,00
	Intervalo de resolución	15,42-0,85	(0,88-0,85)
10	Número total de reflexiones	10857	
	Número de reflexiones únicas	1588	
	Promedio de la redundancia	6,84	(2,46)
	% de completado	95,7	(79,1)
	Rmerge	0,064	(0,118)
15	Salida < I/sig >	27,7	(7,9)

Los valores en () son para el valor de última resolución

Estadísticas de refinamiento:

Cálculo del factor de la estructura final para el ejemplo 19 en P2₁

Número total de parámetros 1.s. = 255

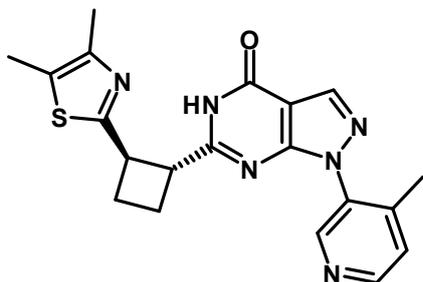
20 Goof = S = 1154

Peso = $1 / [\sigma^2(F_o^2) + (0,0421 * P)^2 + 0,38 * P]$ donde $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_c^2) / 3$

R1 = 0,0695 para 2207 Fo > 4sig(Fo) y 0,0829 para todos los 2334 datos, wR2 = 0,1646

Flack x parámetro = =,09(3).

Ejemplo 20 (mezcla racémica - trans)



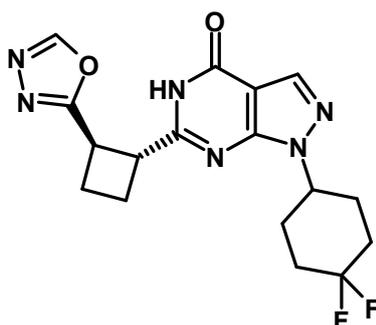
mezcla racémica trans

5 Se mezclaron 0,060 g del ejemplo 10A con 4 ml de dioxano anhidro y 0,074 g (0,180 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se calentó a 120° C durante 1 h en un horno microondas. La mezcla se filtró sobre alúmina básica y se eluyó con DCM y EtOH. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (eluyente A: agua + 0,13% de TFA, eluyente B: MeOH). Se obtuvieron 22 mg del producto como una sal con TFA.

HPLC-MS: (Método 1) $T_R = 0,94$ min

MS (ESI pos): $m/z = 393$ (M+H)⁺

10 Ejemplo 21 (mezcla racémica - trans) (comp.)



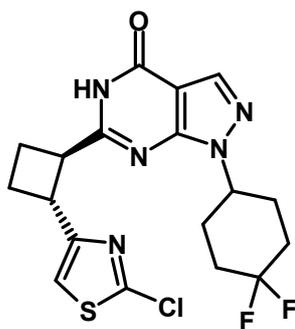
mezcla racémica trans

Se mezclaron 0,190 g (0,519 mmoles) del ejemplo 8E con 1,38 ml (8,31 mmoles) de trietoximetano. La mezcla se agitó durante 1,5 h a 150° C. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (eluyente A: agua + 0,13% de TFA, eluyente B: MeOH). Se obtuvieron 90 mg (46%) del producto.

15 HPLC-MS (Método 1): $T_R = 1,19$ min

MS (ESI pos): $m/z = 377$ (M+H)⁺

Ejemplo 22 (mezcla racémica - trans)



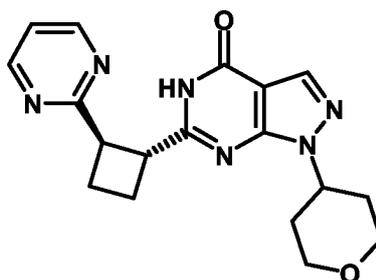
mezcla racémica trans

5 Se mezclaron 13 mg (0,10 mmoles) de CuCl_2 , 26 ml (0,22 mmoles) de terc-butil-nitrito con ACN. Se añadió con cuidado a 0°C una mezcla de 22 mg (0,05 mmoles) del ejemplo 12 en ACN. La mezcla se agitó durante 1 h a 25°C . Se añadieron 9 mg (0,07 mmoles) de CuCl_2 y 13 ml (0,11 mmoles) de terc-butil-nitrito adicionales y se agitó durante otros 20 minutos. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se recogió en DCM y se extrajo con HCl y agua. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (eluyente A: agua + 0,13% de TFA, eluyente B: MeOH) obteniéndose 2,1 mg (9 %) del producto.

HPLC-MS: (Método 3) $T_R = 1,46\text{ min}$

MS (ESI pos): $m/z = 426/428\text{ (Cl) (M+H)^+}$

Ejemplo 23 (mezcla racémica - trans)



10

mezcla racémica trans

15 Se mezclaron 180 mg (0,26 mmol, contenido 50%, estimado por HPLC-MS) del ejemplo 12B con 1,00 ml (6,07 mmol) de 1,1,3,3-tetrametoxipropano. La mezcla de reacción se calentó a 175°C durante 1 hora usando un horno de microondas. La mezcla de reacción se trató con DCM y se levó con agua. Las capas orgánicas se secaron con sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (Cy/EtOAc desde 80/20 a EtOAc/MeOH 96/4) y después con una segunda cromatografía rápida (DCM 100% a DCM/EtOH 96/4) para obtener el compuesto del título como un sólido beige (0,034 g).

HPLC-MS (método 1 Eh): $T_r = 6,57\text{ min}$

MS (APCIpos): $m/z = 353\text{ (M+H)^+}$

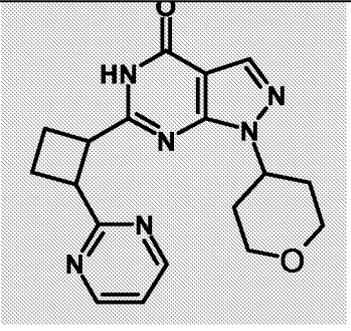
20 Los enantiómeros del compuesto del título se separaron por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

Método para la separación enantiomérica:

Condiciones semipreparativas

Sistema semipreparativo de HPLC: bomba de Waters 600; columna: Chiralcel OJ-H de Daicel, 250 mm x 20 mm, 5,0 μm ; eluyente: hexano/EtOH 80:20; velocidad de flujo 15 ml/min, temperatura: 25°C ; detección UV 254 nm

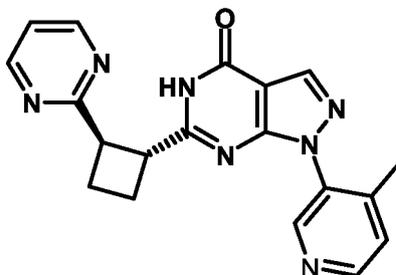
Ejemplo	Estructura	$T_r(\text{min})$
Ejemplo 24 Enantiómero trans 1		15,604 (método 6)

<p>Ejemplo 25</p> <p>Enantiómero trans</p> <p>2</p>		<p>20,119</p> <p>(método 6)</p>
---	---	---------------------------------

Condiciones analíticas

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; método 6; columna: Chiralcel OJ-H de Daicel, 250 mm x 4,6 mm, 5,0 µm; eluyente: hexano/EtOH 80:20; velocidad de flujo: 1 ml/min, temperatura: 25° C; detección UV 254 nm

5 Ejemplo 26 (mezcla racémica - trans)



Mezcla racémica trans

- 10 Se mezclaron 140 mg (contenido 84%, 0,33 mmoles) del ejemplo 12C con 1,4 ml de 1,1,3,3-tetrametoxipropano 1,4 ml de NMP. La mezcla de reacción se calentó a 175° C durante 1 hora usando un horno de microondas. La mezcla de reacción se diluyó después con MeOH y se cargó en un cartucho SCX. Las fracciones amoniacales se recogieron y el residuo se purificó por cromatografía rápida (Cy/EtOAc desde 90/10 a 100%) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (30 mg).

HPLC-MS (método 1 Eh): $T_r = 6,72$ min

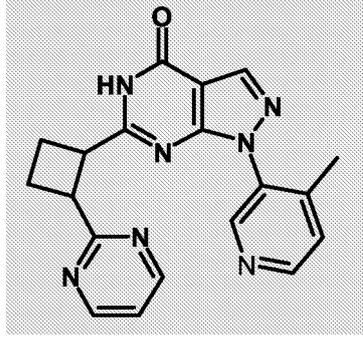
MS (APCIpos): $m/z = 370$ (M+H)⁺

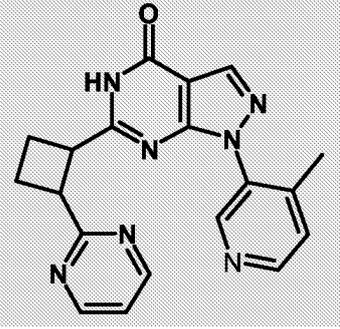
- 15 Los enantiómeros del compuesto del título se separaron por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

Método para la separación enantiomérica:

Condiciones semipreparativas

Sistema semipreparativo de HPLC: bomba de Waters 600; columna: Chiralcel OJ-H de Daicel, 250 mm x 20 mm, 5,0 µm; eluyente: hexano/EtOH 80:20; velocidad de flujo 15 ml/min, temperatura: 25° C; detección UV 254 nm

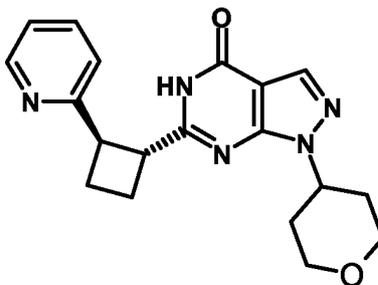
Ejemplo	Estructura	T_r (min)
<p>Ejemplo 27</p> <p>Enantiómero trans</p> <p>1</p>		<p>17,748</p> <p>(método 6)</p>

<p>Ejemplo 28</p> <p>Enantiómero trans</p> <p>2</p>		<p>20,475</p> <p>(método 6)</p>
---	---	---------------------------------

Condiciones analíticas

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; método 6; columna: Chiralcel OJ-H de Daicel, 250 mm x 4,6 mm, 5,0 μm ; eluyente: hexano/EtOH 80:20; velocidad de flujo: 1 ml/min, temperatura: 25° C; detección UV 254 nm

5 Ejemplo 29 (mezcla racémica - trans)



Mezcla racémica trans

Se añadió a una suspensión de 0,132 g (0,63 mmoles) de la amida del ácido 5-amino-1-(tetrahidropiran-4-il)-1-H-pirazol-4-carboxílico (véase la solicitud PCT del documento de patente internacional WO2010/026214) en EtOH seco (1,5 ml), 0,066 g (1,66 mmoles) de hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite mineral) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de 10 min, se añadió 0,181 mg (0,945 mmol) del ejemplo 13A y la mezcla de reacción se calentó a 140° C durante 40 min en un horno de microondas (potencia 100 W). La mezcla de reacción se diluyó después con DCM, se añadió agua, las capas orgánicas se separaron y secaron sobre sulfato sódico. Las capas orgánicas se evaporaron a presión reducida y el prodeucto bruto se purificó por cromatografía rápida (DCM/IPA 98:2) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (54 mg, 32%).

HPLC-MS (método 1 Eh): $T_r = 8,01$ min

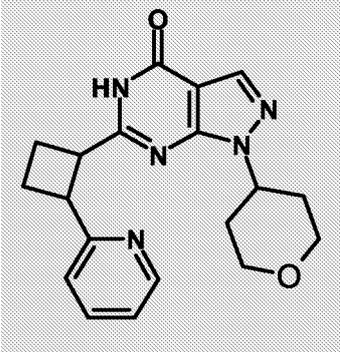
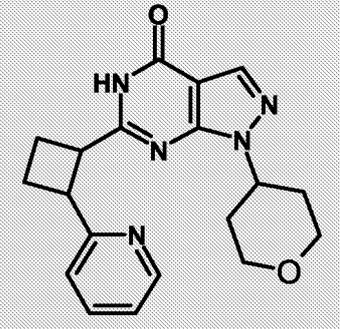
MS (APCIpos): $m/z = 352$ (M+H)⁺

Los enantiómeros del compuesto del título se separaron por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

Método para la separación enantiomérica:

20 Condiciones semipreparativas

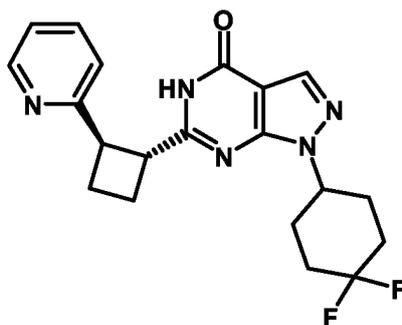
Sistema semipreparativo de HPLC: bomba de Waters 600; columna: Chiralcel OJ-H de Daicel, 250 mm x 20 mm, 5,0 μm ; eluyente: hexano/EtOH 85:15; velocidad de flujo: 15 ml/min, temperatura: 25° C; detección UV 254 nm

Ejemplo	Estructura	T _r (min)
Ejemplo 30 Enantiómero trans 1		14,754 (método 6.1)
Ejemplo 31 Enantiómero trans 2		16,834 (método 6.1)

Condiciones analíticas

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; método 6; columna: Chiralcel OJ-H de Daicel, 250 mm x 4,6 mm, 5,0 μm; eluyente: hexano/EtOH 85:15; velocidad de flujo: 1 ml/min, temperatura: 25° C; detección UV 254 nm.

5 Ejemplo 32 (mezcla racémica - trans)



Mezcla racémica trans

Se añadió a una suspensión de 0,135 g (0,553 mmoles) de la amida del ácido 5-amino-1-(4,4-difluoro-ciclohexil)-1-H-pirazol-4-carboxílico (véase la solicitud PCT del documento de patente internacional WO2010/026214) en EtOH seco (1,5 ml), 0,066 g (1,66 mmoles) de hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite mineral) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de 10 min, se añadió 0,161 mg (0,837 mmol) del ejemplo 13A, la mezcla de reacción se calentó a 140° C durante 40 min en un horno de microondas (potencia 100 W). La mezcla de reacción se diluyó después con DCM, se añadió agua, las capas orgánicas se separaron y secaron sobre sulfato sódico. Las capas orgánicas se evaporaron a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía rápida (Cy/EA desde 50:50 a 10:90) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (54 mg, 25%).

HPLC-MS (método 1 Eh): T_r = 9,63 min

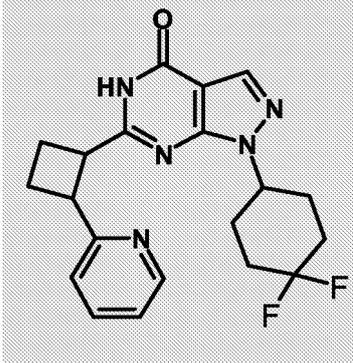
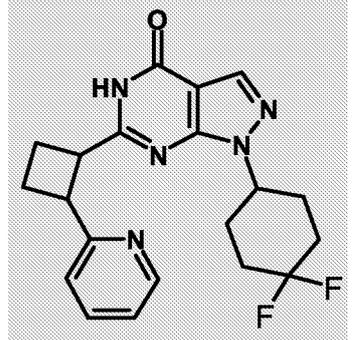
MS (APCIpos): m/z = 386 (M+H)⁺

Los enantiómeros del compuesto del título se separaron por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

Método para la separación enantiomérica:

Condiciones semipreparativas

5 Sistema semipreparativo de HPLC: bomba de Waters 600; columna: Chiralpak AD-H de Daicel, 250 mm x 20 mm, 5,0 μm ; eluyente: hexano/isopropanol 80:20; velocidad de flujo: 10 ml/min, temperatura: 25° C; detección: UV 260 nm

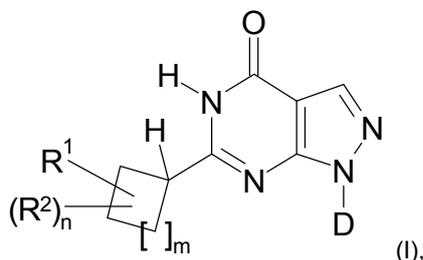
Ejemplo	Estructura	T_r (min)
Ejemplo 33 Enantiómero trans 1	 <p>The structure shows a central pyridopyrimidinone core. It is substituted with a cyclopentane ring at the 2-position, a pyridine ring at the 4-position, and a 1,1-difluorocyclohexane ring at the 6-position. The stereochemistry is trans.</p>	14,80 (método 7)
Ejemplo 34 Enantiómero trans 2	 <p>The structure is identical to the one in Example 33, showing a trans-configuration of the substituents on the pyridopyrimidinone core.</p>	20,40 (método 7)

Condiciones analíticas

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; método 7; columna: Chiralcel AD-H de Daicel, 250 mm x 4,6 mm, 5,0 μm ; eluyente: hexano/isopropanol 80:20; velocidad de flujo: 1 ml/min, temperatura: 25° C; detección: UV 260 nm

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que

5 R¹: es un grupo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en [1,3,4]tiadiazol-2-ilo, isoxazol-5-ilo, tiazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, piridin-2-ilo, y pirimidin-2-ilo,

en donde dicho grupo heteroarilo opcionalmente puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes,

en donde dichos sustituyentes pueden seleccionarse independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, CN, metilo y H₂N-;

10 R²: se selecciona del grupo que consiste en flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- y metilo;

D: se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 2-, 3- y 4-piridilo,

15 en donde el ciclopentilo y ciclohexilo pueden estar sustituidos opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, en donde dichos sustituyentes pueden seleccionarse independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor, F₃C-, HF₂C- y FH₂C;

en donde el tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo pueden estar sustituidos opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, en donde dichos sustituyentes pueden seleccionarse independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor, F₃C-, HF₂C- y FH₂C;

20 en donde el piridilo puede estar sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes en donde dichos sustituyentes pueden seleccionarse independientemente uno de otro del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂ y metilo;

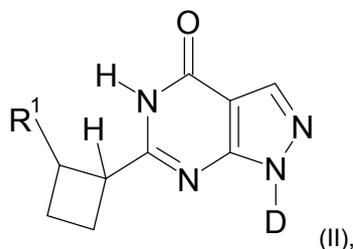
m: se selecciona de 1 o 2;

n: se selecciona de 0, 1 o 2,

en donde si n = 2, estos dos grupos R² se seleccionan independientemente uno de otro;

25 y sales, y los solvatos de los mismos.

2. El compuesto según la reivindicación 1, a saber un compuesto según la fórmula (II)



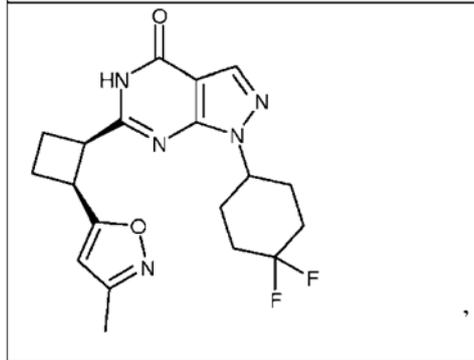
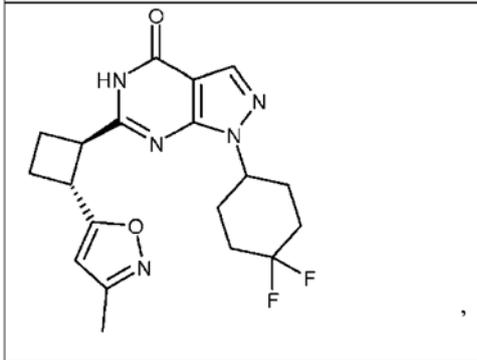
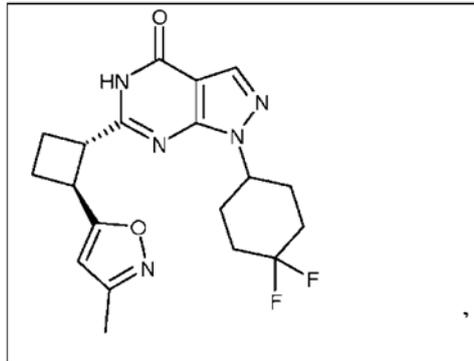
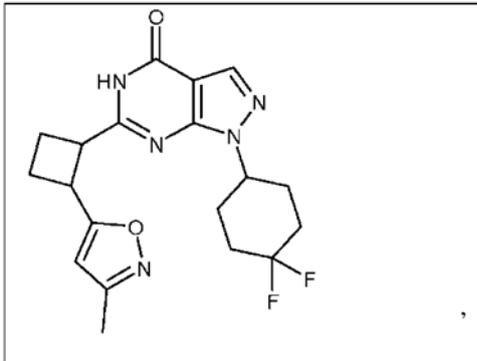
en la que

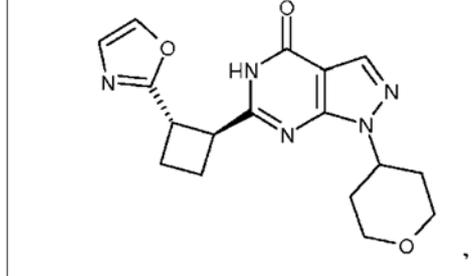
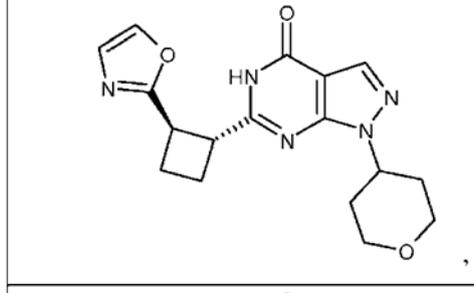
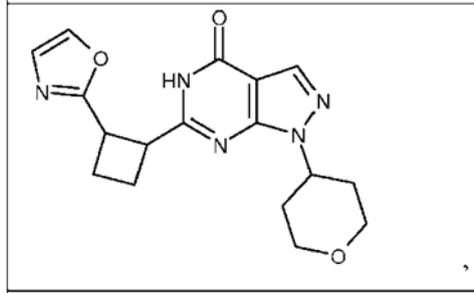
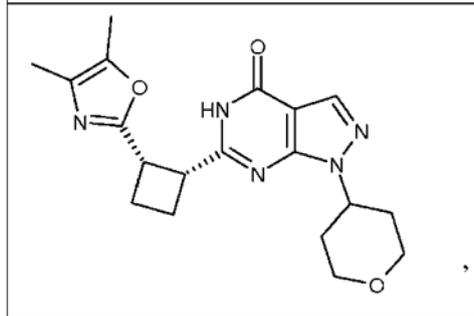
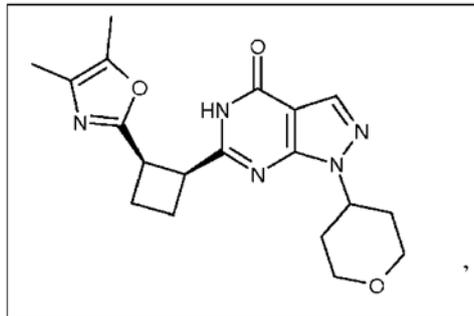
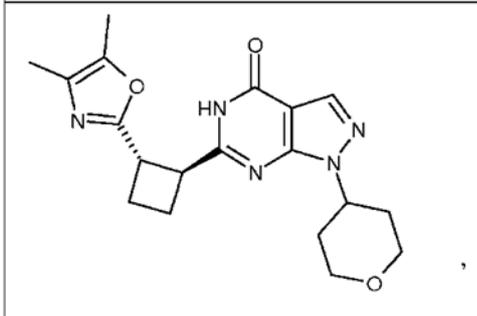
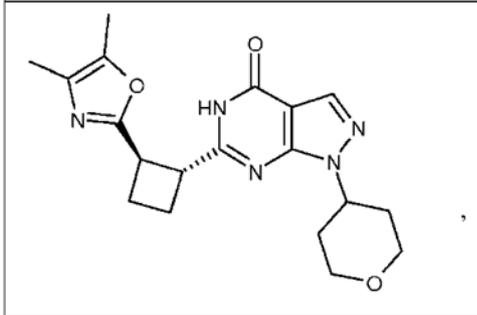
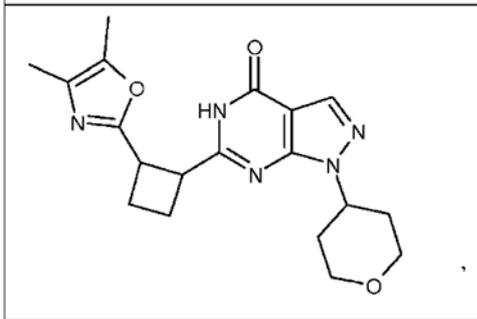
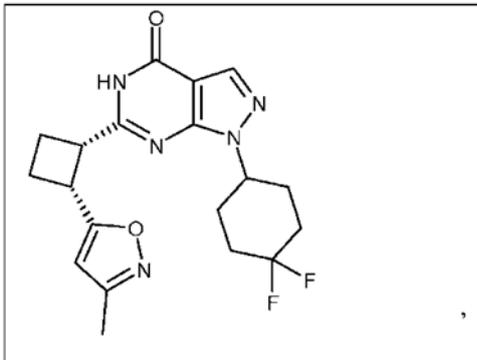
R¹: es como se definió en la reivindicación 1;

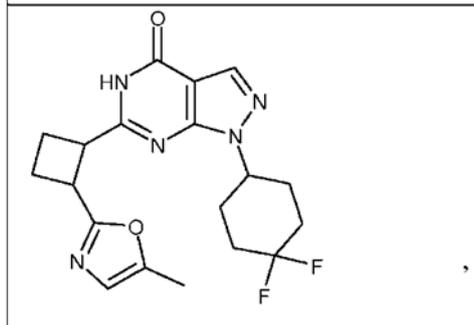
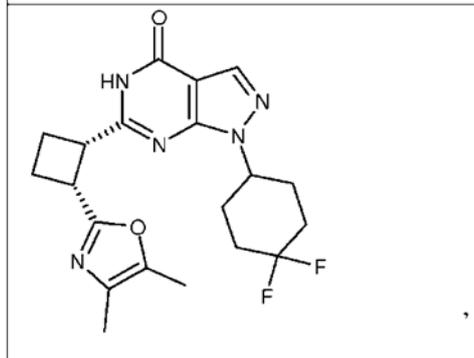
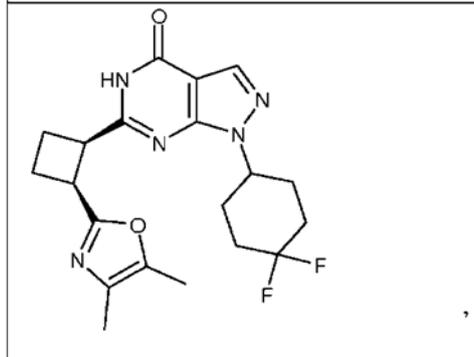
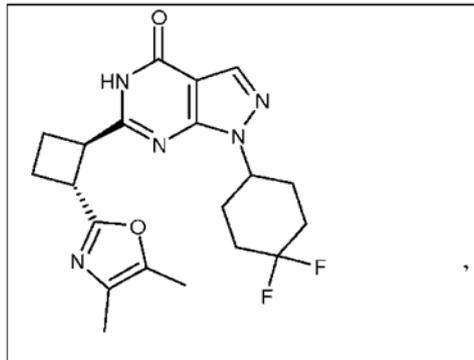
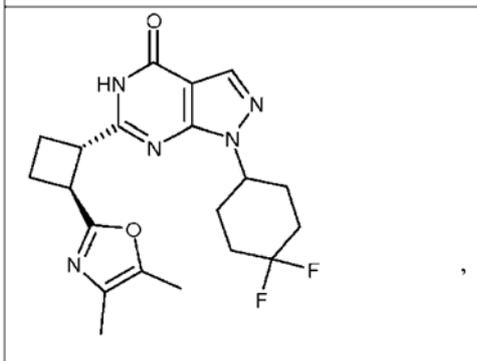
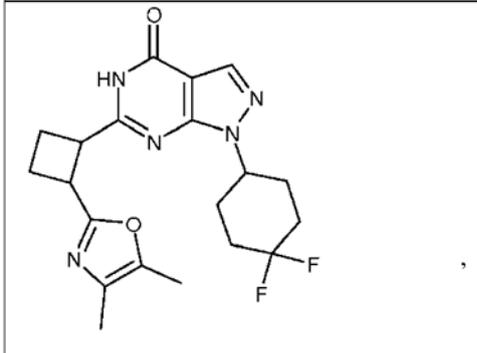
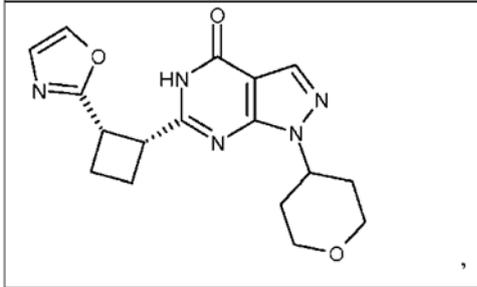
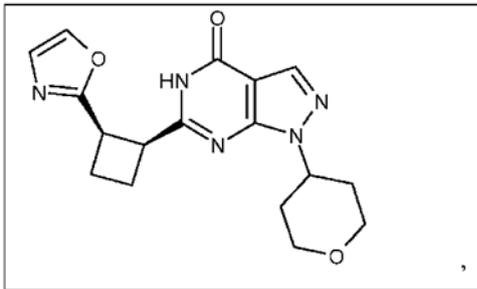
30 D: se selecciona del grupo que consiste en 4,4-difluorociclohexilo, tetrahidropiran-4-ilo y 4-metil-3-piridilo;

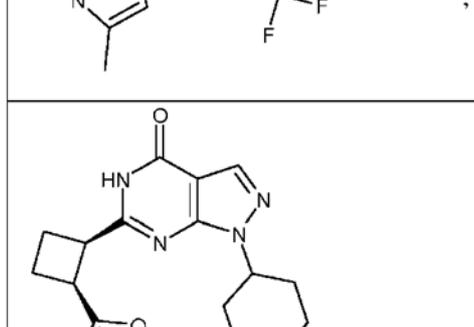
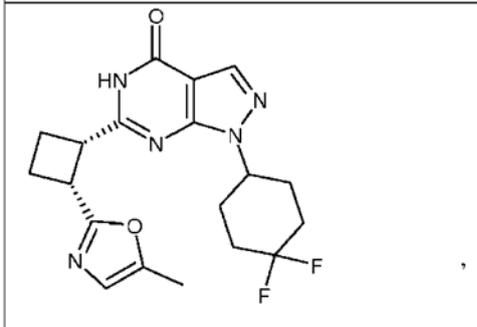
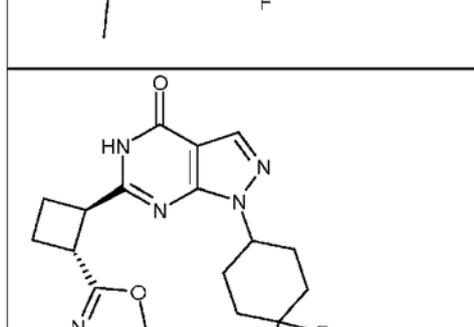
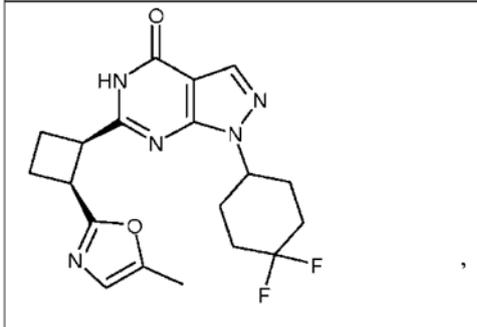
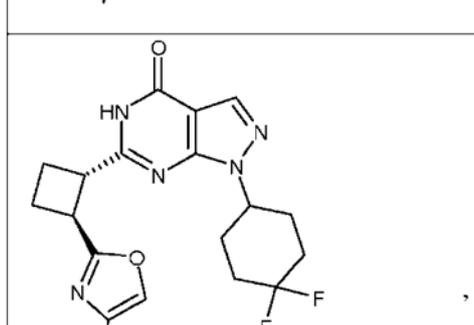
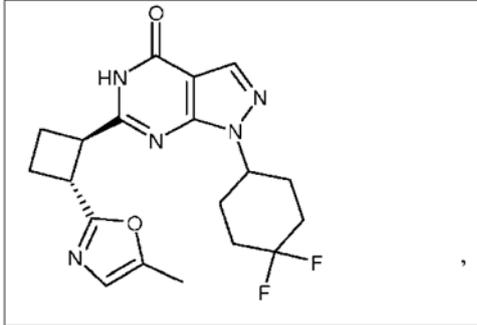
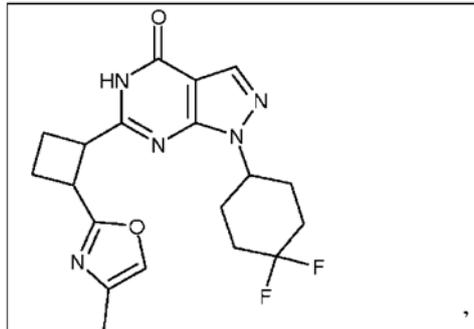
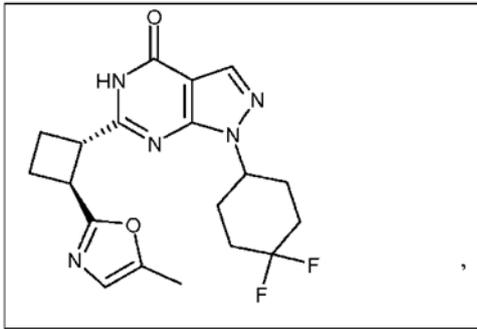
y sales, y los solvatos de los mismos.

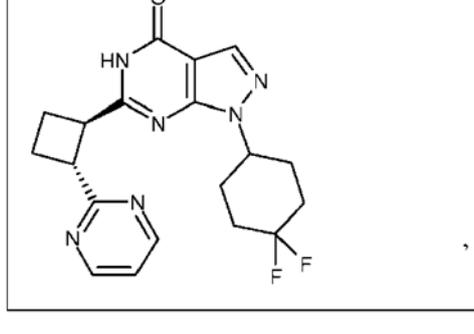
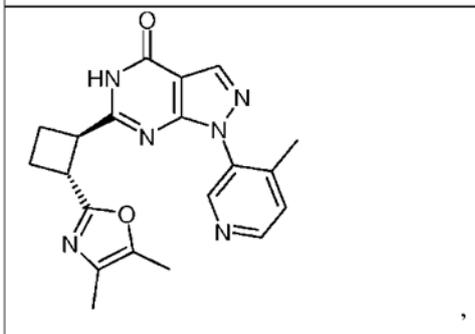
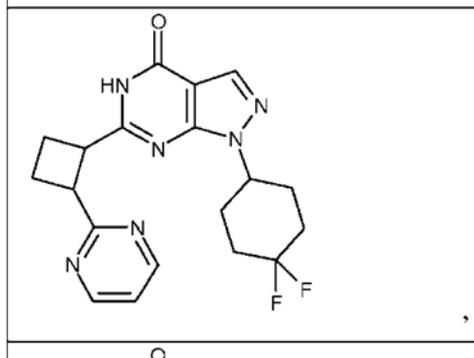
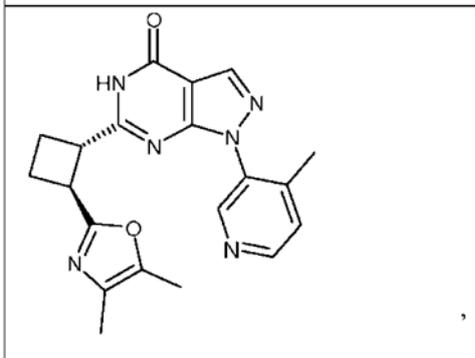
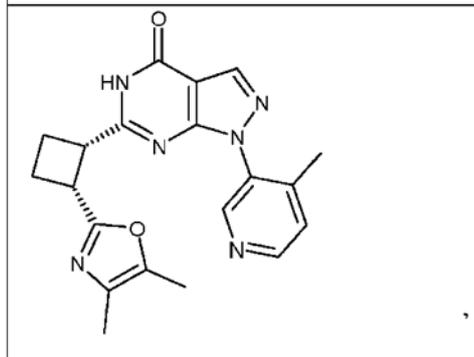
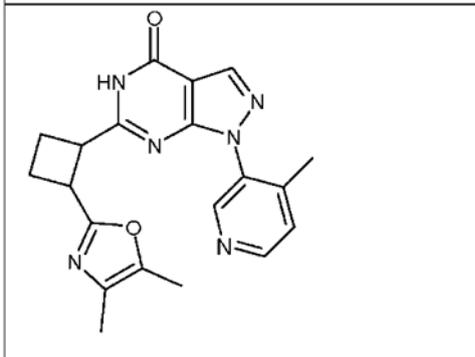
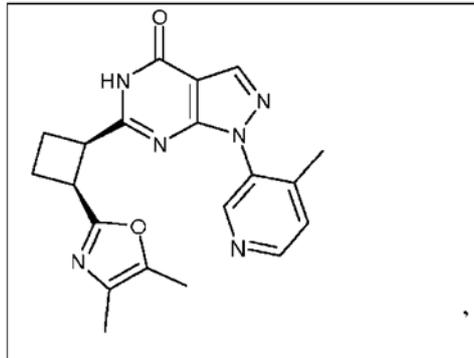
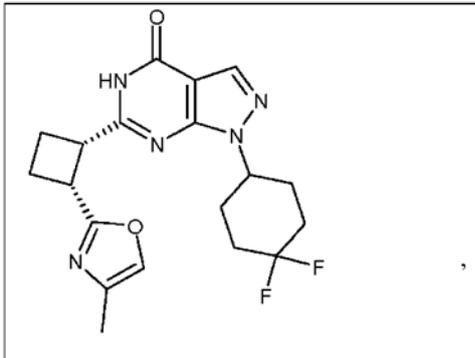
3. El compuesto según la reivindicación 7, en donde el compuesto se elige entre el grupo que consiste en:

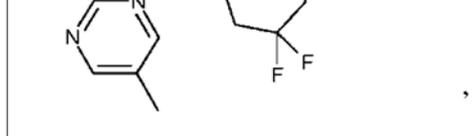
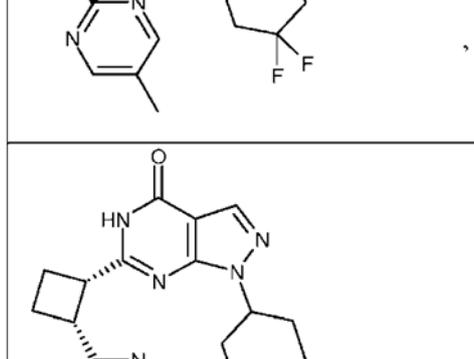
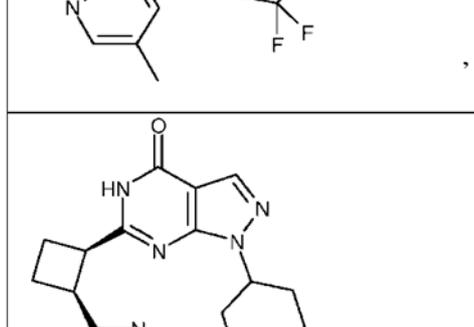
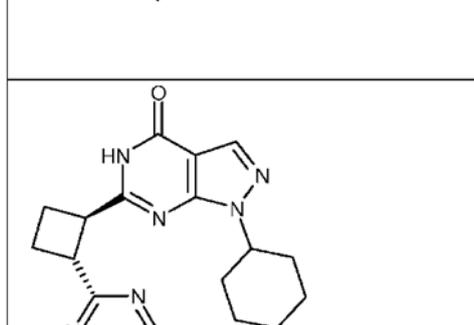
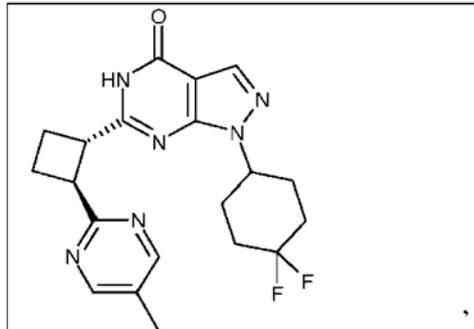
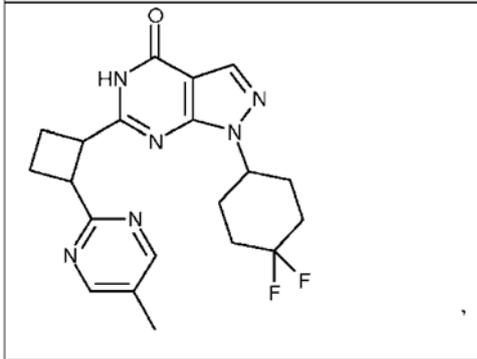
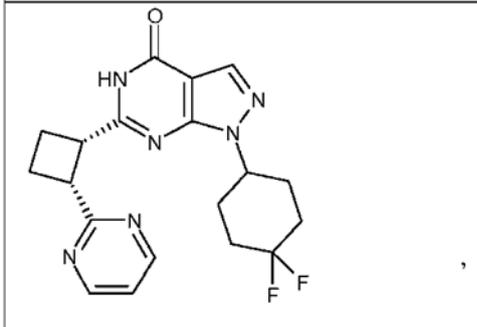
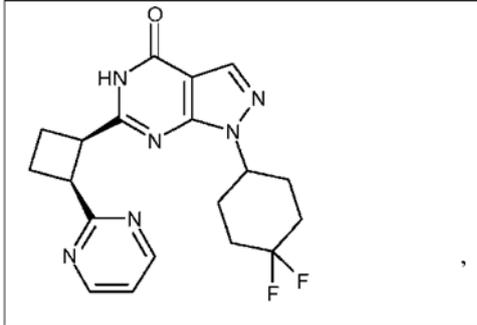
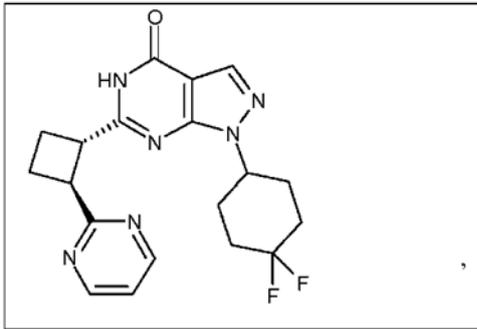


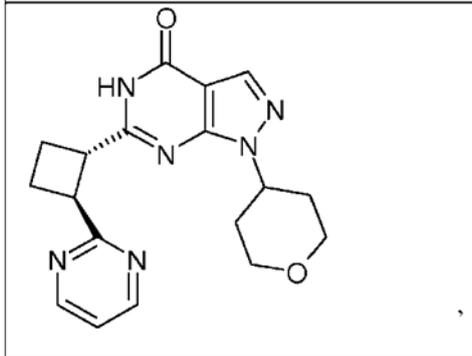
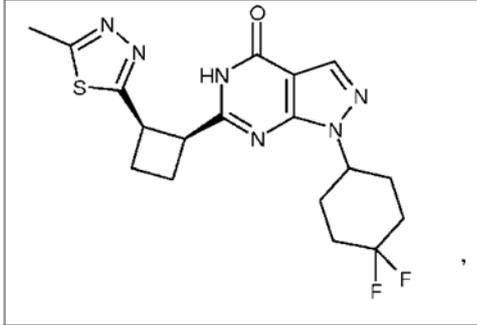
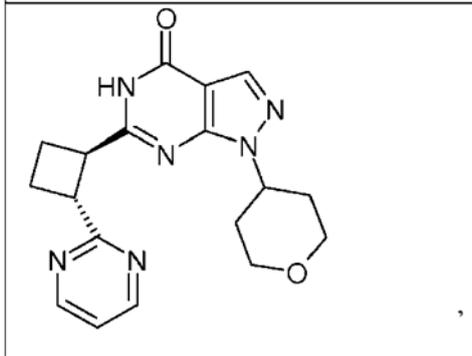
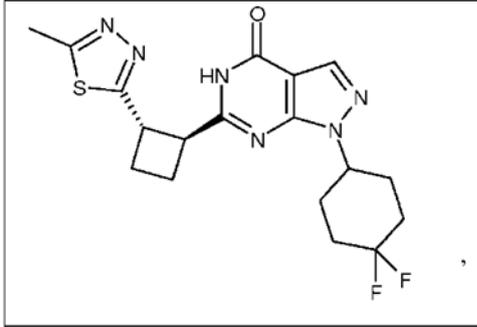
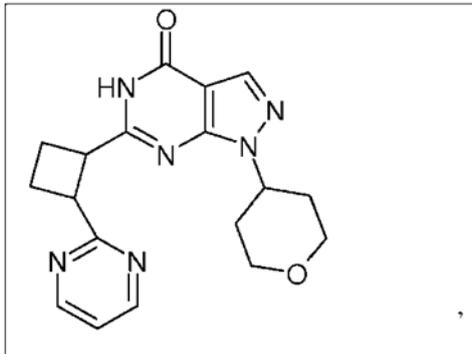
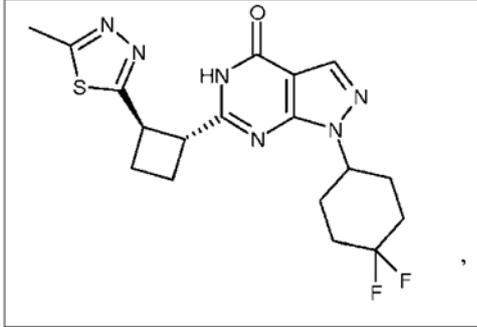
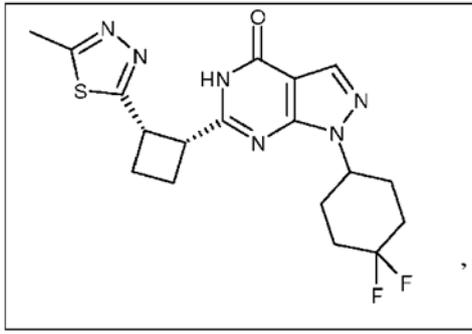
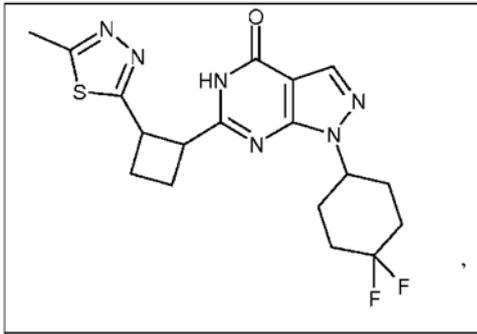


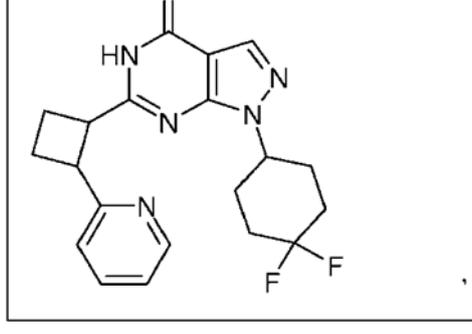
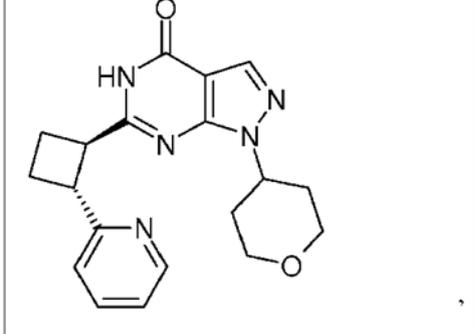
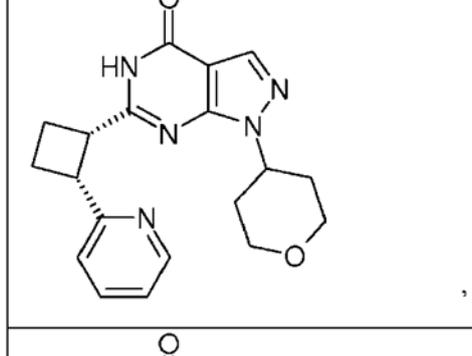
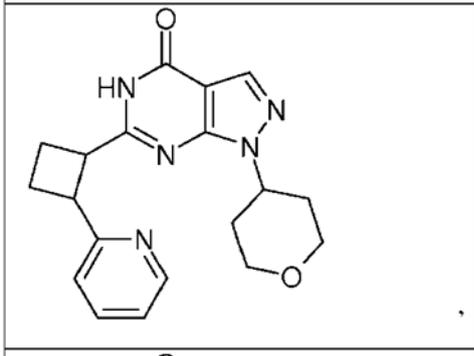
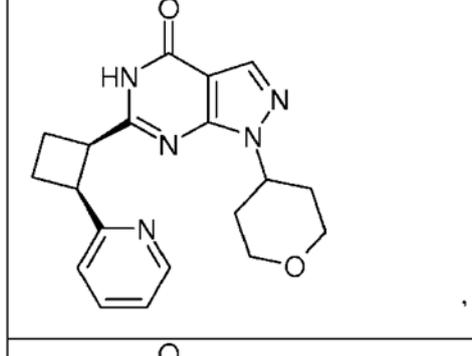
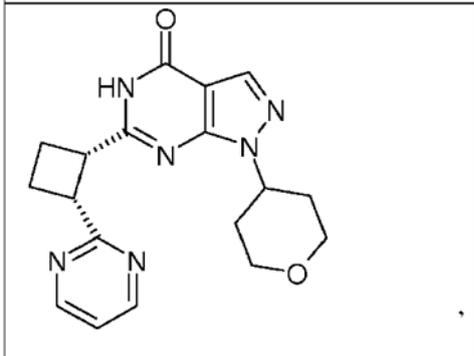
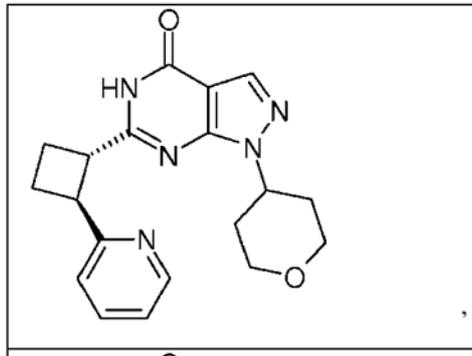
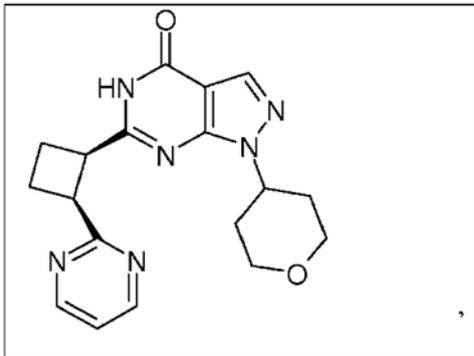


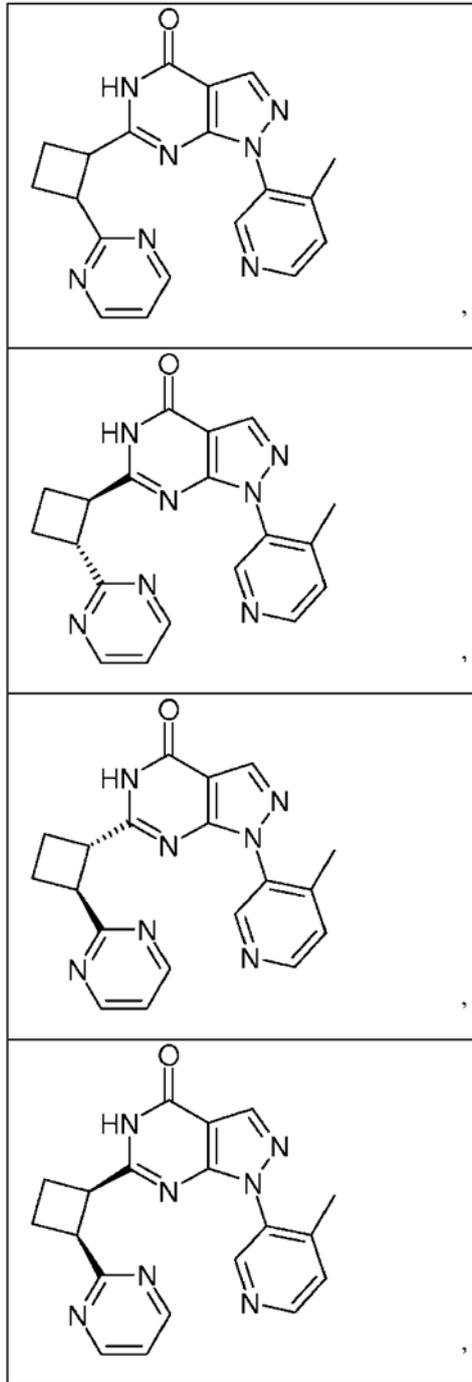
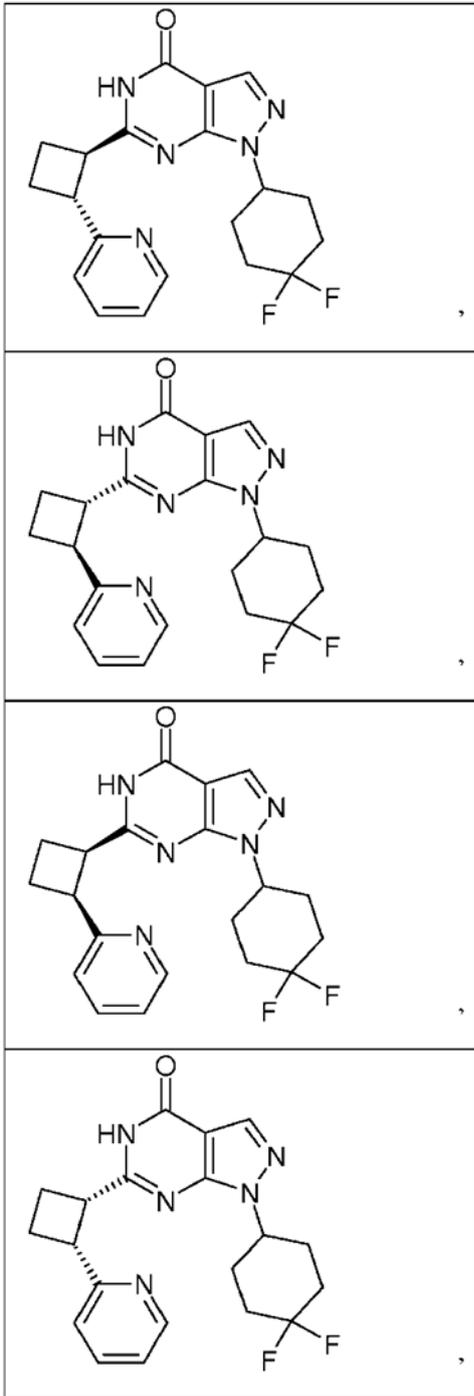






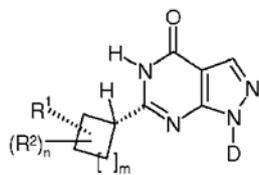




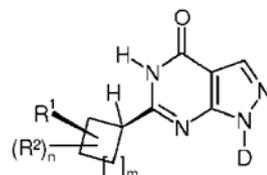


y sales, y los solvatos de los mismos.

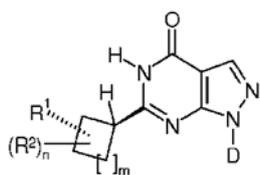
4. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo de un compuesto según la fórmula (Ia), (Ib), (Ic) y (Id)



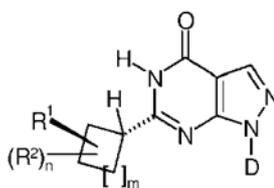
(Ia),



(Ib),



(Ic),

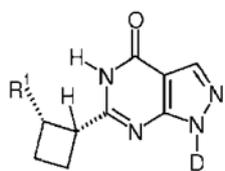


(Id),

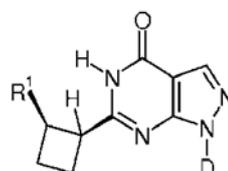
con R^1 , R^2 , D, n y m como se definieron o presentaron en la reivindicación 1

y sales, y los solvatos de los mismos.

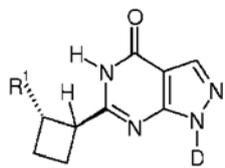
5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 2 y 3, en donde el compuesto se selecciona del grupo de un compuesto según la fórmula (IIa), (IIb), (IIc) y (IId)



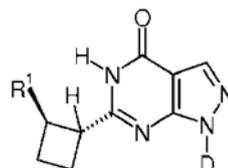
(IIa),



(IIb),



(IIc),

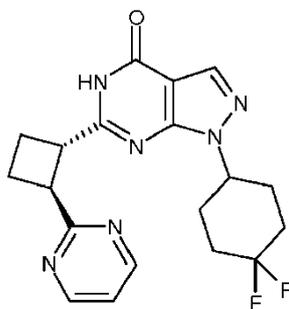


(IId),

con R^1 , y D como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3

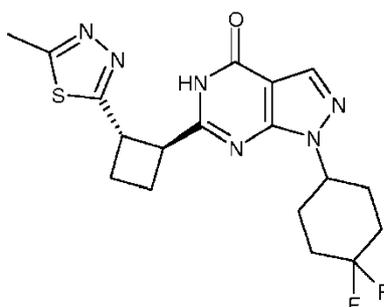
y sales, y los solvatos de los mismos.

- 10 7. El compuesto según la reivindicación 3



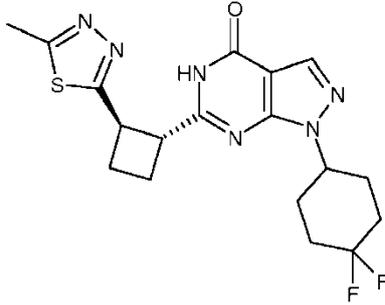
o un solvato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto según la reivindicación 3



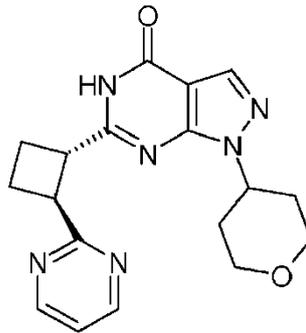
- 15 o un solvato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto según la reivindicación 3



o un solvato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

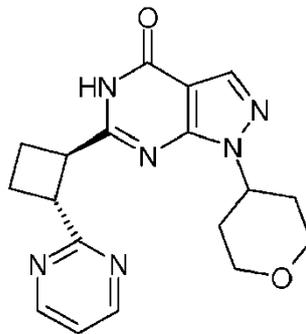
10. El compuesto según la reivindicación 3



5

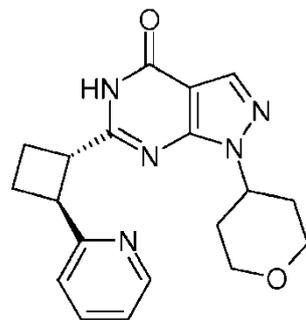
o un solvato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto según la reivindicación 3



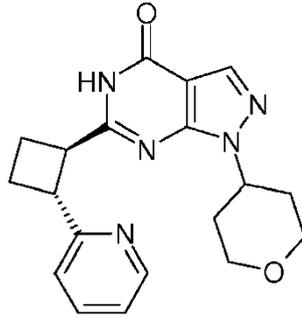
o un solvato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 12. El compuesto según la reivindicación 3



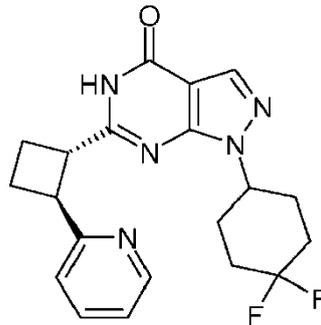
o un solvato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto según la reivindicación 3



o un solvato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

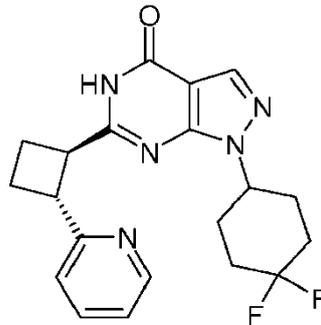
14. El compuesto según la reivindicación 3



5

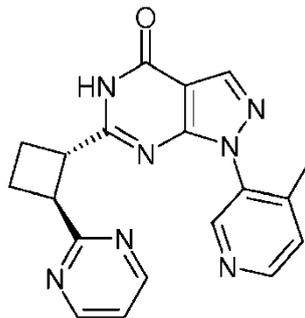
o un solvato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto según la reivindicación 3



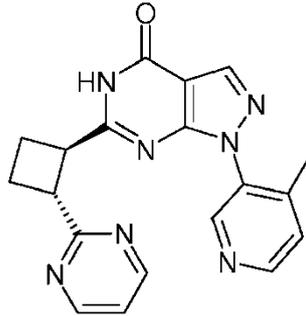
o un solvato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 16. El compuesto según la reivindicación 3



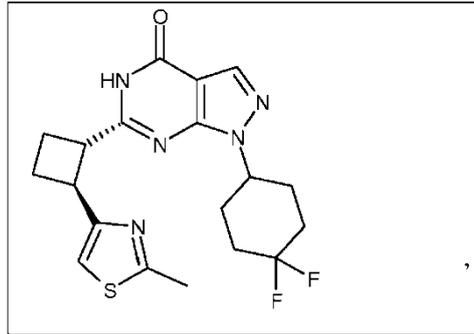
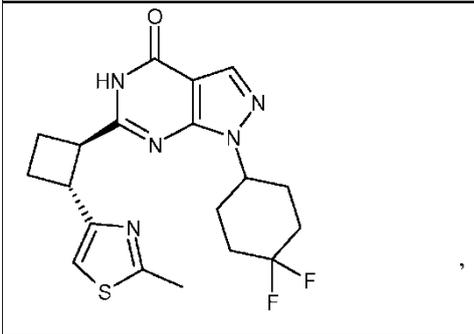
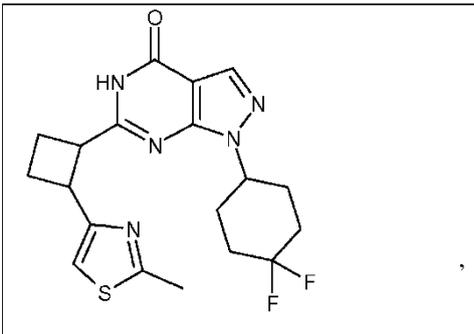
o un solvato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

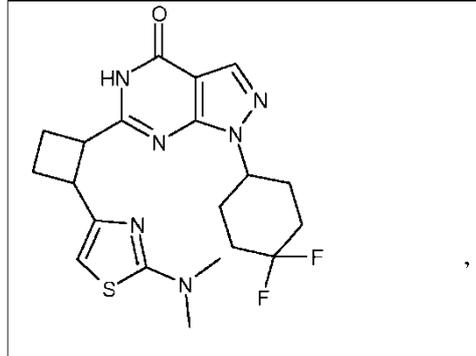
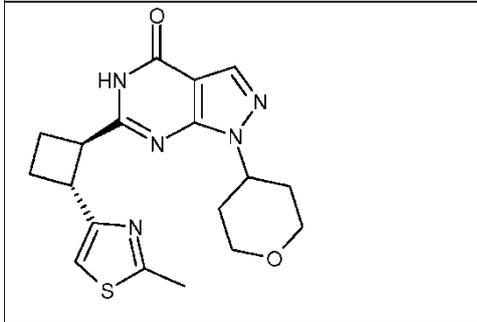
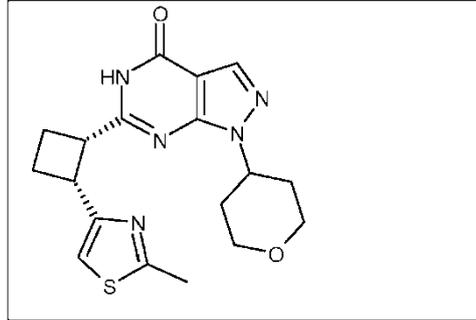
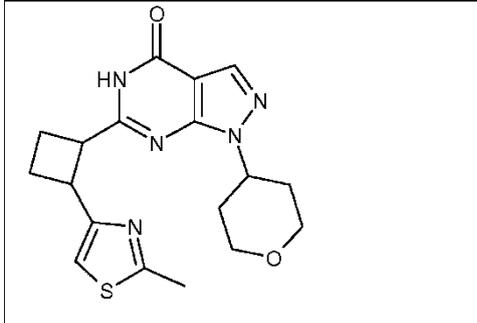
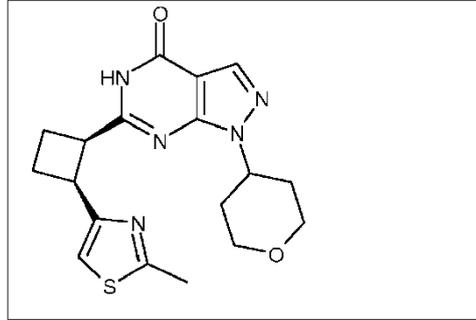
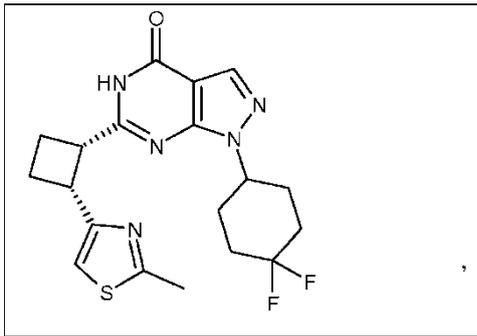
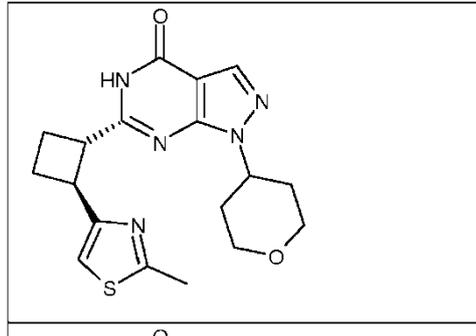
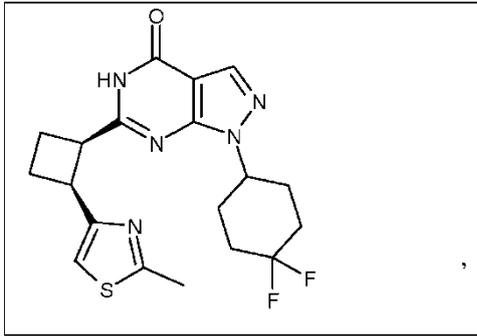
17. El compuesto según la reivindicación 3

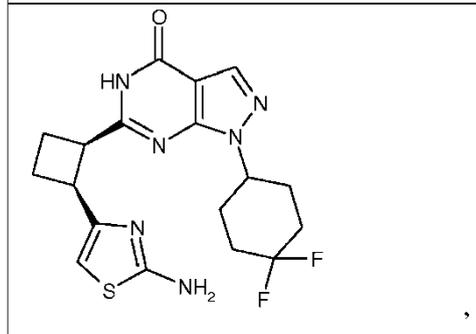
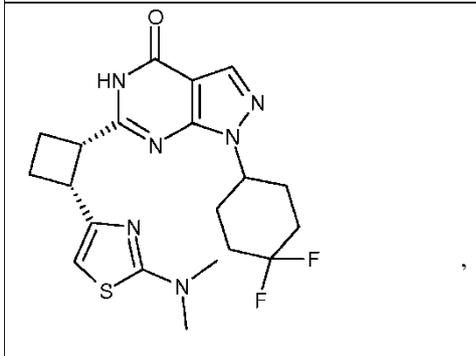
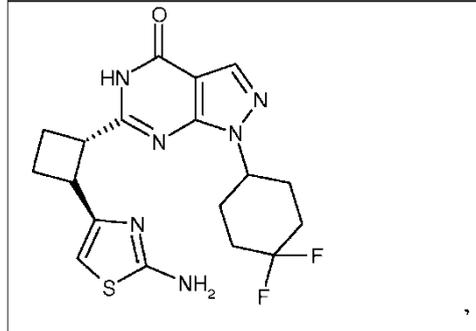
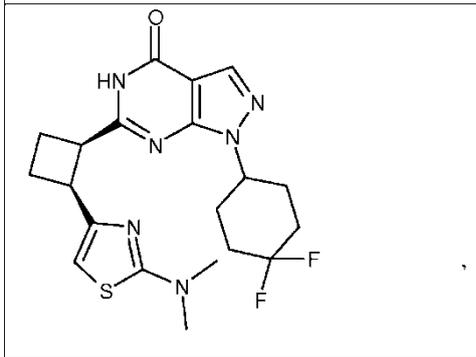
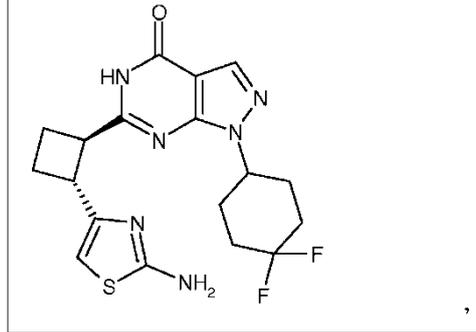
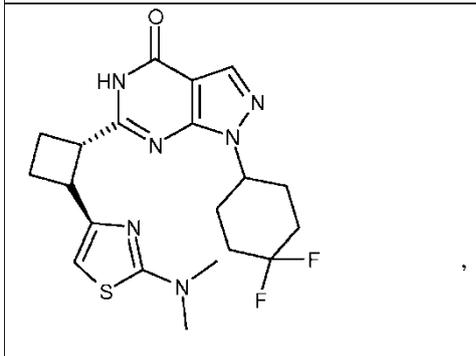
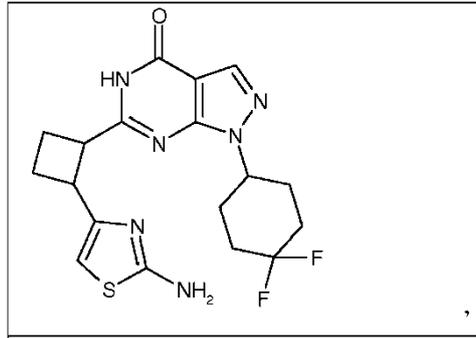
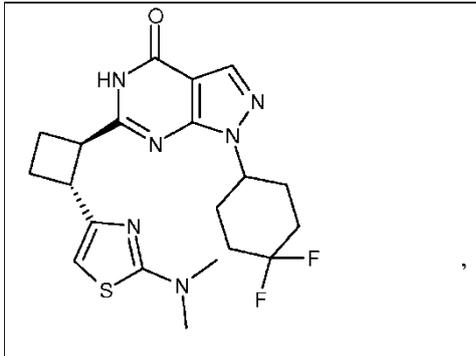


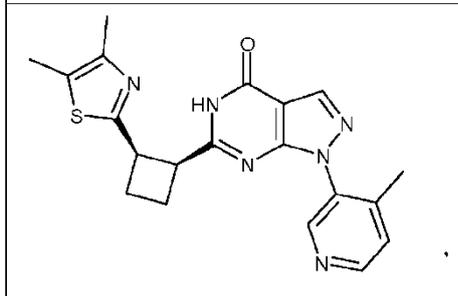
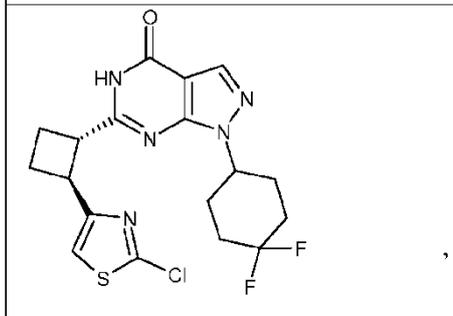
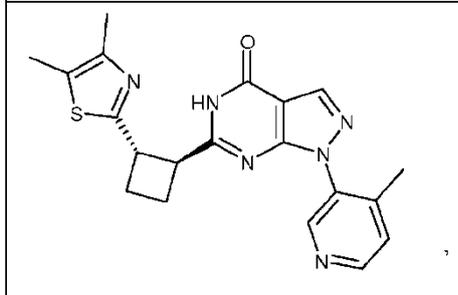
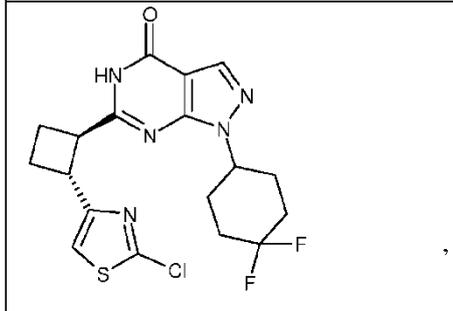
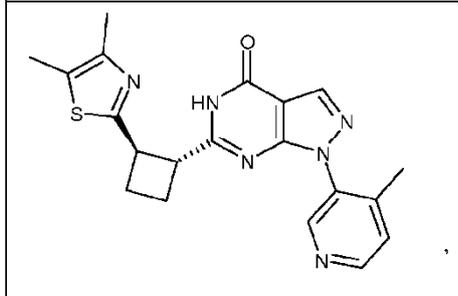
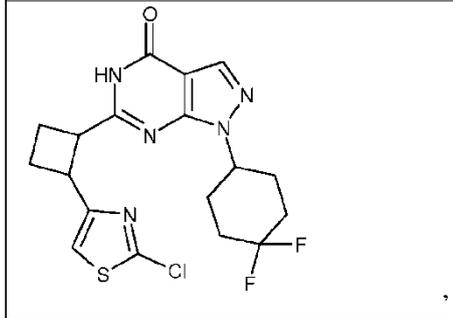
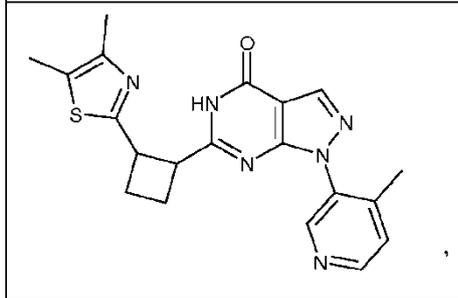
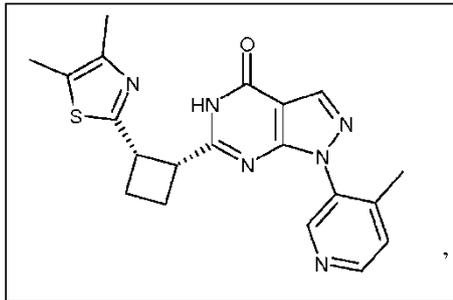
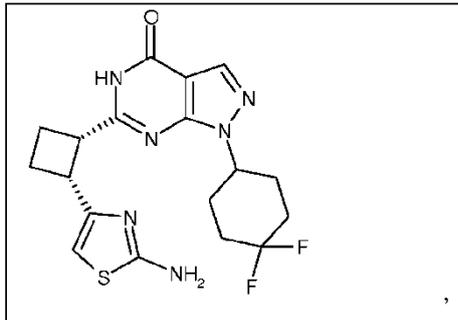
o un solvato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

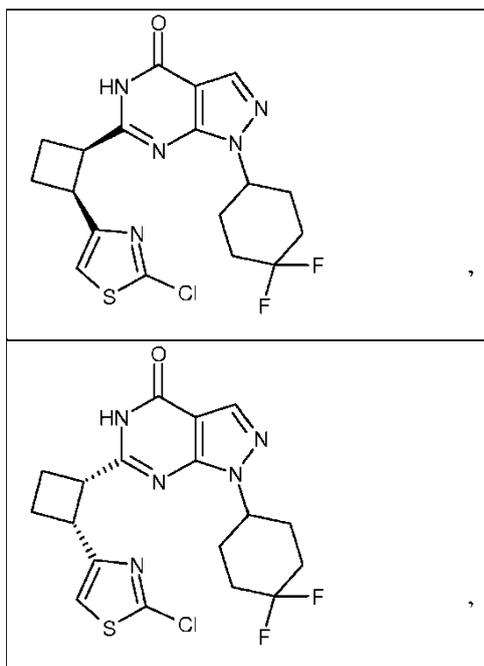
18. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en











un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19.El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para uso como medicamento.

20. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para uso en

5 (a) el tratamiento de una enfermedad del SNC,

(b) el tratamiento de una enfermedad que es accesible por la inhibición de PDE9,

(c) el tratamiento de o para el alivio de o para la prevención de, preferiblemente para el tratamiento de un trastorno que se selecciona del grupo que consiste en deterioros cognitivos relacionados con una enfermedad o condición seleccionada del grupo de la percepción, concentración, conocimiento, aprendizaje o memoria, en donde preferiblemente el tratamiento, el alivio o la prevención de los deterioros cognitivos está relacionado con los deterioros del aprendizaje y la memoria relacionados con el envejecimiento, amnesia asociada al envejecimiento, demencia vascular, traumatismo craneocerebral, accidente cerebrovascular, demencia que ocurre después de un accidente cerebrovascular (demencia post-accidente cerebrovascular), demencia post-traumática, deterioros de la concentración general, deterioros de la concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con degeneración de los lóbulos frontales que incluye síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia Creutzfeld-Jacob, demencia por VIH, epilepsia, epilepsia del lóbulo temporal, esquizofrenia, esquizofrenia (con demencia) o psicosis de Korsakoff o deterioro cognitivo asociado con la depresión o el trastorno bipolar.

(d) el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o el deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer,

(e) el tratamiento de la esquizofrenia o deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia,

(f) el tratamiento de la epilepsia o deterioro cognitivo asociado con la epilepsia,

25 (g) el tratamiento de un trastorno o condición que se selecciona del grupo que consiste en alteraciones del sueño, trastorno bipolar, síndrome metabólico, obesidad, diabetes melitus, hiperglucemia, dislipemia, tolerancia a la glucosa disminuida, o una enfermedad de los testículos, cerebro, intestino delgado, músculo esquelético, corazón, pulmón, timo o bazo.

30 21. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para uso en el tratamiento o profilaxis del deterioro cognitivo, preferiblemente deterioro cognitivo relacionado con la percepción, concentración, aprendizaje o memoria.

22. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para uso en el tratamiento o profilaxis del deterioro cognitivo, preferiblemente deterioro cognitivo relacionado con la percepción, concentración,

aprendizaje o memoria, como síntomas de la enfermedad de la base de la antera.

23. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para su uso en la mejora de destrezas cognitivas relacionadas con la percepción, la concentración, el aprendizaje o la memoria.

5 24. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y un vehículo farmacéutico.

25. Una combinación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 con otro agente activo, en donde dicha combinación es para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección, como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23.