

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 377**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4545</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/497</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/501</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/506</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/06</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/04</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/10</b>	(2006.01)
<b>A61P 13/12</b>	(2006.01)
<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2014 PCT/JP2014/082943**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15087994**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2014 E 14869320 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 3081566**

54 Título: **Derivados de 5-hidroxi-4-(trifluorometil)pirazolopiridina**

30 Prioridad:

**13.12.2013 JP 2013258008**

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

**06.06.2018**

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)  
3-5-1 Nihonbashi-honcho Chuo-ku  
Toyko 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**KOBAYASHI, HIDEKI;  
ARAI, MASAMI;  
KANEKO, TOSHIO y  
TERASAKA, NAOKI**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 671 377 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 5-hidroxi-4-(trifluorometil)pirazolopiridina

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un derivado de pirazolopiridina o una de sus sales farmacológicamente aceptables que tiene un excelente efecto activador de la lecitina-colesterol acetiltransferasa (a partir de ahora en el presente documento, denominada como LCAT) (preferentemente, un efecto de activación de la LCAT reversible).

**Técnica anterior**

10 Las enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, enfermedad cardiaca, la enfermedad cerebrovascular) y la enfermedad renal) causadas por hipertensión, dislipidemia, diabetes mellitus, o similares, son problemas significativos de los países desarrollados. Los fármacos antihipertensivos, antidislipémicos y antidiabéticos se utilizan en el tratamiento de las enfermedades de hipertensión, dislipidemia, e hiperglucemia, respectivamente. En un escenario clínico, Los  $\alpha$  y  $\beta$  bloqueantes, diuréticos, antagonistas de calcio, inhibidores de ACE, y agonistas de A-II, etc. se utilizan como fármacos antihipertensivos; inhibidores de la HMG-CoA reductasa, resinas de intercambio aniónico, derivados de ácido nicotínico, probucol, y fibratos, etc. se utilizan como fármacos antidislipidémicos; e

15 insulinas, sulfonilureas, metformina, glitazonas, e inhibidores de DPP4, etc. se utilizan como fármacos antidiabéticos. Estos fármacos contribuyen a la regulación de la tensión arterial, o de los niveles de lípido o glucosa en la sangre. Sin embargo, incluso el uso de estos medicamentos no ha conseguido una importante mejora en las tasas de mortalidad atribuidas a enfermedades cardiovasculares, enfermedad cerebrovascular y enfermedad renal. Por lo tanto, existe demanda para el desarrollo de mejores fármacos terapéuticos para estas enfermedades.

20 Un factor de riesgo directo de las enfermedades cardiovasculares es la aterosclerosis asociada con el engrosamiento de la pared arterial. Este engrosamiento está causado por la formación de placas resultado de la acumulación de colesterol en forma de lipoteína de baja densidad oxidada (a partir de ahora en el presente documento, denominada como LDL) en forma de colesterol en macrófagos y similares en las paredes de las arterias (Literatura no de patentes 1 y 2). Esta aterosclerosis en placas inhibe el flujo sanguíneo y fomenta la formación de coágulos sanguíneos.

25

Los resultados de muchos estudios epidemiológicos indican que las concentraciones séricas de lipoproteínas están asociadas con enfermedades tales como la dislipidemia y la arterioesclerosis (por ejemplo, Literatura no de patentes 3). Tanto un aumento en la concentración del colesterol LDL en la sangre como una disminución del colesterol en forma de lipoproteína de baja alta densidad (a partir de ahora en el presente documento, denominada como HDL) en la sangre son factores de riesgo de las enfermedades coronarias.

30

En los tejidos periféricos, HDL fomenta la salida de colesterol, que a su vez se esterifica mediante LCAT a HDL para producir éster de colesterol. Una mayor actividad de LCAT fomenta la salida de colesterol desde los macrófagos (por ejemplo, bibliografías no de patente 4 y 5). Por consiguiente, los fármacos que aumentan la actividad de LCAT se consideran útiles como medicamentos para el tratamiento o profilaxis de enfermedades tales como dislipidemia y arterioesclerosis.

35

Un compuesto peptídico (por ejemplo, bibliografía no de patentes 6) y, por ejemplo, el compuesto descrito en la Literatura no de Patentes 1 como una molécula pequeña, se conocen como fármacos que aumenta la actividad de LCAT.

40 El compuesto descrito en la Literatura de patentes 2 se conoce como un compuesto que tiene una estructura de la pirazolopiridina. La bibliografía de Patentes 2 no menciona un efecto de activación de LCAT, aunque la bibliografía desvela un efecto contra el receptor de LPA.

**Lista de citas****Referencia de patentes**

45 Literatura de patente 1: WO2008/002591  
Literatura de patente 2: WO2012/028243

**Literatura no de patente**

Literatura no de patente 1: Ross, R., Annu. Rev. Physiol. 1995, Vol. 57, págs. 791-804  
Literatura no de patente 2: Steinberg, D., J. Biol. Chem. 1997, Vol. 272, págs. 20963-20966  
Literatura no de patente 3: Badimon, J. Clin. Invest., 1990, Vol. 85, págs. 1234-1241  
50 Literatura no de patente 4: Matsuura, F., J. Clin. Invest. 2006, Vol. 116, págs. 1435-1442  
Literatura no de patente 5: Yvan-Charvet, L., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2007, Vol. 27, págs. 1132-1138  
Literatura no de patente 6: Iwata, A., Atherosclerosis. 2011, Vol. 218, págs. 300-307

**Sumario de la invención**

## Problema técnico

Los compuestos actualmente conocidos que tienen un efecto activador de LCAT son menos que satisfactorios en términos de seguridad y eficacia. Por lo tanto, existe una fuerte demanda de activadores de LCAT con excelente seguridad y eficacia.

## Solución al problema

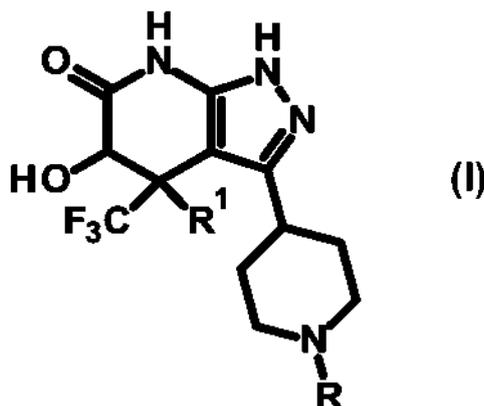
Los presentes inventores han llevado a cabo diferentes síntesis y estudios con el fin de obtener un novedoso fármaco antiarteriosclerótico que tenga un excelente efecto activador de LCAT y fomente directamente la salida de colesterol de los macrófagos. Como resultado, los presentes inventores han completado la presente invención descubriendo que un derivado de pirazolopiridina que tiene una estructura particular o una sal farmacéuticamente de la misma tiene un excelente efecto activador de LCAT.

La presente invención proporciona un derivado de pirazolopiridina o una de sus sales farmacológicamente aceptables que tiene un excelente efecto activador de LCAT (preferentemente, un efecto activador de LCAT reversible) y un medicamento que comprende el mismo.

15 Específicamente, la presente invención se refiere a:

(1) un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

[Fórmula 1]



(I)

20 en la que R representa un grupo arilo opcionalmente sustituido (el sustituyente o sustituyentes es de 1 a 3 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>, un grupo fenilo, un grupo alcocarbonilo C<sub>2-7</sub>, un grupo benciloxycarbonilo, un grupo di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo y un grupo di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino) o

25 un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido (el heteroarilo es un anillo de 5 o 6 miembros; el heteroátomo o heteroátomos en el anillo del grupo heteroarilo es de 1 o 2 átomos de nitrógeno, y además, el anillo opcionalmente contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; y el sustituyente o sustituyentes es 1 o 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>, un grupo fenilo, un grupo alcocarbonilo C<sub>2-7</sub>, un grupo benciloxycarbonilo, un grupo di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo y un grupo di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino) y R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo;

30 (2) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo arilo opcionalmente sustituido (el sustituyente o sustituyentes es de 1 a 3 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>, un grupo fenilo, un grupo alcocarbonilo C<sub>2-7</sub>, un grupo benciloxycarbonilo, un grupo di(alquilo C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo y un grupo di(alquilo C<sub>1-6</sub>)amino);

35 (3) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo arilo opcionalmente sustituido (el sustituyente o sustituyentes es de 1 a 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano y un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub>);

40 (4) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo fenilo opcionalmente sustituido (el sustituyente o sustituyentes es de 1 a 2 grupos idénticos o diferentes

seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de cloro, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi y un grupo ciano);

(5) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo fenilo opcionalmente sustituido (el sustituyente o sustituyentes es de 1 a 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi y un grupo ciano);

(6) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido (el heteroarilo es un anillo de 5 o 6 miembros; el heteroátomo o heteroátomos en el anillo del grupo heteroarilo es de 1 o 2 átomos de nitrógeno, y además, el anillo opcionalmente contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; y el sustituyente o sustituyentes es 1 o 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>, un grupo fenilo, un grupo alcocixarbonilo C<sub>2-7</sub>, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo y un grupo di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino);

(7) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo heteroarilo sustituido (el heteroarilo es un anillo de 5 o 6 miembros; el heteroátomo en el anillo del grupo heteroarilo es un átomo de nitrógeno, y además, el anillo opcionalmente contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; y el sustituyente o sustituyentes es 1 o 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub>, un grupo alcocixarbonilo C<sub>2-4</sub> y un grupo benciloxicarbonilo);

(8) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, tiadiazolilo o tiazolilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes es de 1 a 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, un grupo ciclopropilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub>, un grupo alcocixarbonilo C<sub>2-4</sub> y un grupo benciloxicarbonilo);

(9) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo piridilo, pirimidilo, pirazinilo o piridazinilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes es de 1 a 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo isopropilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo ciano y un grupo isopropoxi);

(10) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo piridilo, pirimidilo, pirazinilo o tiadiazolilo sustituido con un grupo trifluorometilo;

(11) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo piridilo, pirimidilo o pirazinilo sustituido con un grupo trifluorometilo;

(12) el compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (11) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno;

(13) el compuesto de acuerdo con (12) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que el compuesto o la sal se selecciona entre el grupo que consiste en:

5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,

5-hidroxi-3-[1-(5-isopropoxipiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,

5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,

5-hidroxi-3-{1-[2-isopropil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il}-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,

5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,

5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,

6-{4-[5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo,

3-{1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,

5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,

5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,

5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,

3-[1-(5-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il]-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,

5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,

hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-

- pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,  
5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,  
5-hidroxi-3-[1-(6-isopropoxipiridazin-3-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazo-lo[3,4-b]piridin-6-ona,  
5-hidroxi-3-[1-(6-isopropoxipiridazin-3-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, y  
3-[1-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)piperidin-4-il]-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
- (14) el compuesto de acuerdo con (12) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que el compuesto o la sal se selecciona entre el grupo que consiste en:
- (+)-cis-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,  
(+)-cis-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,  
(+)-cis-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,  
(+)-cis-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,  
(+)-cis-6-[4-[5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il]-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo,  
(+)-cis-3-[1-(5-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il]-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazo-lo[3,4-b]piridin-6-ona,  
(+)-cis-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,  
(+)-cis-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,  
(+)-cis-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,  
(+)-cis-5-hidroxi-3-[1-(6-isopropoxipiridazin-3-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,  
(+)-cis-5-hidroxi-3-[1-(6-isopropoxipiridazin-3-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, y  
(+)-cis-3-[1-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)piperidin-4-il]-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
- (15) el compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (11) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es un grupo hidroxilo;
- (16) el compuesto de acuerdo con (15) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que el compuesto o la sal se selecciona entre el grupo que consiste en:
- 4,5-dihidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, y  
4,5-dihidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
- (17) el compuesto de acuerdo con (15) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que el compuesto o la sal se selecciona entre el grupo que consiste en:
- (+)-4,5-dihidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, y  
(+)-4,5-dihidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
- (18) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo fenilo opcionalmente sustituido (el sustituyente o sustituyentes es de 1 a 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de cloro, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi y un grupo ciano) y R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno;
- (19) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo fenilo opcionalmente sustituido (el sustituyente o sustituyentes es de 1 a 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi y un grupo ciano) y R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno;
- (20) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, tiadiazolilo o tiazolilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes es de 1 a 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de cloro, un átomo

de flúor, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, un grupo ciclopropilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub>, un grupo alcocixarbonilo C<sub>2-4</sub> y un grupo benciloxicarbonilo) y R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno;

(21) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo piridilo, pirimidilo, pirazinilo o piridazinilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes es de 1 a 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo isopropilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo ciano y un grupo isopropoxi) y R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno;

(22) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo piridilo, pirimidilo o pirazinilo sustituido con un grupo trifluorometilo y R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno;

(23) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo fenilo opcionalmente sustituido (el sustituyente o sustituyentes es de 1 a 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de cloro, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi y un grupo ciano) y R<sup>1</sup> es un grupo hidroxilo;

(24) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo fenilo opcionalmente sustituido (el sustituyente o sustituyentes es de 1 a 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi y un grupo ciano) y R<sup>1</sup> es un grupo hidroxilo;

(25) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, tiadiazolilo o tiazolilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes es de 1 a 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, un grupo ciclopropilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub>, un grupo alcocixarbonilo C<sub>2-4</sub> y un grupo benciloxicarbonilo) y R<sup>1</sup> es un grupo hidroxilo;

(26) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo piridilo, pirimidilo, pirazinilo o piridazinilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes es de 1 a 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo isopropilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo ciano y un grupo isopropoxi) y R<sup>1</sup> es un grupo hidroxilo;

(27) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo piridilo, pirimidilo o pirazinilo sustituido con un grupo trifluorometilo y R<sup>1</sup> es un grupo hidroxilo;

(28) el compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (13) y de (15) a (27) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que el grupo trifluorometilo en la posición 4 del anillo de pirazolopiridina y el grupo hidroxilo en la posición 5 del mismo son cis con respecto al uno del otro;

(29) el compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (13), (15), (16) y (18) a (28) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que la rotación óptica es (+);

(30) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (29) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un principio activo;

(31) una composición farmacéutica para la profilaxis o el tratamiento de la arterioesclerosis, cardiopatía arterioesclerótica, cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, vasculopatía periférica, dislipidemia, hipocolesterolemia, hipercolesterolemia, o enfermedad renal, que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (29) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo;

(32) un agente profiláctico o terapéutico para la arterioesclerosis, que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (29) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo;

(33) un agente profiláctico o terapéutico para la dislipidemia, que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (29) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo;

(34) un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad ocasionada por un aumento en la concentración del colesterol LDL en la sangre, que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (29) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo;

(35) un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad ocasionada por una disminución en la concentración de colesterol HDL en la sangre, que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (29) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo;

(36) un activador de LCAT que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (29) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo;

(37) un activador de LCAT reversible que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (29) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo;

(38) un agente antiarterosclerótico que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (29) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo;

También se desvelan

(39) un procedimiento para activar LCAT, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (29) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a un ser humano;

(40) un procedimiento para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (29) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a un ser humano;

(41) un procedimiento para la profilaxis o el tratamiento de la arterioesclerosis, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (29) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a un ser humano;

(42) un procedimiento para la profilaxis o el tratamiento de la dislipidemia, que comprende administrar una

cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (29) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a un ser humano;

(43) un procedimiento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad ocasionada por un aumento en la concentración del colesterol LDL en la sangre, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (29) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a un ser humano;

(44) un procedimiento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad ocasionada por una disminución en la concentración de colesterol HDL en la sangre, un que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (29) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a un ser humano;

(45) el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (29) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de la arterioesclerosis,

(46) el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (29) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de la dislipidemia;

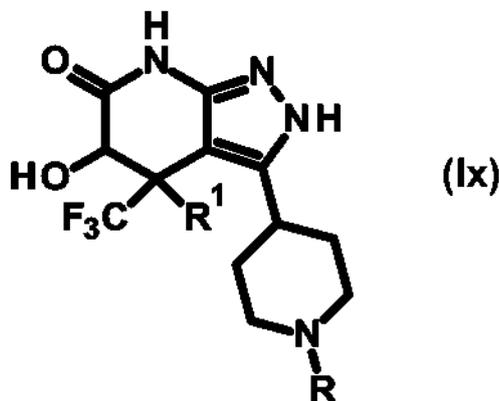
(47) el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (29) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad ocasionada por un aumento en la concentración del colesterol LDL en la sangre; y

(48) el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (29) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad ocasionada por una disminución en la concentración de colesterol HDL en la sangre.

En lo sucesivo en el presente documento, se definirán los sustituyentes en el compuesto (I) de la presente invención.

El compuesto (I) de la presente invención abarca tanto un compuesto representado por la fórmula (I) como un compuesto representado por la fórmula, que es un tautómero del mismo:

[Fórmula 2]



En la presente solicitud, un compuesto (I) que incluye cualquiera de tales tautómeros también está representado por la fórmula estructural (I) y su correspondiente nombre químico por conveniencia, a menos que se especifique lo contrario. El compuesto (I) de la presente solicitud también abarca cualquier isómero de un tautómero adicional (ácido amida-imida) del compuesto (I) de la presente invención. En la presente solicitud, un compuesto (I) que incluye cualquiera de tales isómeros también está representado por la fórmula estructural (I) y su correspondiente nombre químico por conveniencia.

En el compuesto (I) de la presente invención, el "grupo arilo" es, por ejemplo, un grupo fenilo o un grupo naftilo y es preferentemente un grupo fenilo.

En el compuesto (I) de la presente invención, el "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo y es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, más preferentemente un átomo de cloro.

En el compuesto (I) de la presente invención, el "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a un grupo de hidrocarburo saturado, lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos, pueden incluir un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo sec-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo isobutilo, un grupo pentilo y un grupo hexilo. El grupo alquilo C<sub>1-6</sub> es preferentemente un grupo de hidrocarburo saturado, lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono (grupo alquilo C<sub>1-3</sub>), más preferentemente un grupo metilo.

En el compuesto (I) de la presente invención, el "grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" se refiere a un grupo de hidrocarburo saturado, cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, tales como un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un

grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo, y es preferentemente un grupo de hidrocarburo saturado, cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono (grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), más preferentemente un grupo ciclopropilo.

5 En el compuesto (I) de la presente invención, el "grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>" se refiere a un átomo de oxígeno unido mediante el "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" anteriormente mencionado. Ejemplos de los mismos pueden incluir un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi y un grupo butoxi. El grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> es preferentemente un átomo de oxígeno unido mediante el "grupo alquilo C<sub>1-3</sub>" anteriormente mencionado (grupo alcoxi C<sub>1-3</sub>), más preferentemente un grupo metoxi.

10 En el compuesto (I) de la presente invención, el "grupo cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>" se refiere a un átomo de oxígeno unido mediante el "grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" anteriormente mencionado. Ejemplos de los mismos pueden incluir un grupo ciclopropiloxi, un grupo ciclobutiloxi, un grupo ciclopentiloxi, un grupo ciclohexiloxi y un grupo cicloheptiloxi.

15 En el compuesto (I) de la presente invención, el "grupo alcoxycarbonilo C<sub>2-7</sub>" se refiere a un grupo carbonilo unido por el "grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>" anteriormente mencionado. Ejemplos de los mismos pueden incluir un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propoxycarbonilo y un grupo butoxycarbonilo. El grupo alcoxycarbonilo C<sub>2-7</sub> es preferentemente un grupo carbonilo unido mediante el "grupo alcoxi C<sub>1-3</sub>" anteriormente mencionado (grupo alcoxycarbonilo C<sub>2-4</sub>), más preferentemente un grupo metoxycarbonilo o un grupo etoxycarbonilo.

En el compuesto (I) de la presente invención, el "grupo di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino" se refiere a un grupo amino unido mediante dos "grupos alquilo C<sub>1-6</sub>" idénticos o diferentes anteriormente mencionados. El grupo di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino es preferentemente un grupo dimetilamino.

20 En el compuesto (I) de la presente invención, el "grupo di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo" se refiere a un grupo carbonilo unido mediante el "grupo di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino" anteriormente mencionado. El grupo di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo es preferentemente un grupo dimetilaminocarbonilo.

25 En el compuesto (I) de la presente invención, el "grupo heteroarilo (el heteroarilo es un anillo de 5 o 6 miembros; el heteroátomo o heteroátomos en el anillo del grupo heteroarilo es de 1 o 2 átomos de nitrógeno, y además, el anillo opcionalmente contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre)" puede ser, por ejemplo, un grupo piridilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirimidilo, un grupo piridazinilo, un grupo oxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo pirrol, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo triazolilo o un grupo tiadiazolilo. El grupo heteroarilo es preferentemente un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros (el heteroátomo en el anillo heteroarilo es un átomo de nitrógeno; y además el anillo opcionalmente contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre), más preferentemente un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo o un grupo tiadiazolilo, incluso más preferentemente un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo o un grupo tiadiazolilo, además preferentemente un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo pirazinilo o un grupo tiadiazolilo, de manera particular, preferentemente un grupo piridilo, un grupo pirimidilo o un grupo pirazinilo.

35 El compuesto (I) de la presente invención tiene un grupo básico y puede por lo tanto formar una sal de adición de ácido con un ácido farmacológicamente aceptable. En la presente invención, ejemplos de la "sal farmacológicamente aceptable del mismo" pueden incluir: hidroácidos, tales como fluorohidrato, clorhidrato, bromhidrato y yodhidrato; sales de ácido inorgánicos, tales como nitrato, perclorato, sulfato y fosfato; alcanosulfonatos inferiores, tales como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y etanosulfonato; arilsulfonatos, tales como bencenosulfonato y p-toluenosulfonato; sales de ácido orgánicos, tales como acetato, malato, fumarato, succinato, citrato, tartrato, oxalato, y maleato; y sales de aminoácido, tales como sal de ornitina, glutamato y aspartato.

El compuesto (I) de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, cuando se deja en la atmósfera, puede formar un hidrato al absorber agua. Tales hidratos también se incluyen en el ámbito de la presente invención.

45 El compuesto (I) de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, cuando se deja en un disolvente, puede formar un solvato después de recuperarse a partir del disolvente. Tales solvatos también se incluyen en el ámbito de la presente invención.

50 El compuesto (I) de la presente invención tiene isómeros ópticos basados en el centro asimétrico en la molécula. Estos isómeros del compuesto de la presente invención y mezclas de estos isómeros, están representados todos mediante una fórmula única, es decir, la fórmula general (I), a menos que se especifique lo contrario. Por lo tanto, debe entenderse que incluso estos isómeros y mezclas de estos isómeros están todos incluidos en el ámbito de la presente invención.

55 El compuesto (I) de la presente invención tiene isómeros geométricos basados en la posición 4-5 del anillo de pirazolopiridina. Se incluyen ambas formas cis y trans en la presente invención, a menos que se especifique lo contrario. Por ejemplo, ambas formas geométricas son producidas, y sus datos instrumentales pueden ser comparados para determinar sus respectivas estructuras. En la presente invención, el grupo trifluorometilo en la posición 4 y el grupo hidroxilo en la posición 5 son preferentemente cis con respecto el uno del otro.

El compuesto (I) de la presente invención puede contener isótopos o isótopos de uno o más átomos que constituyen tal compuesto en una relación no natural. Los ejemplos del isótopo incluyen deuterio ( $^2\text{H}$ ), tritio ( $^3\text{H}$ ), yodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ) y carbono -14 ( $^{14}\text{C}$ ). Como alternativa, el compuesto puede estar radiomarcado con un radioisótopo, por ejemplo, tritio ( $^3\text{H}$ ), yodo -125 ( $^{125}\text{I}$ ) o carbono 14 ( $^{14}\text{C}$ ). Tal compuesto radiomarcado es útil como un agente terapéutico o profiláctico, un reactivo de investigación, por ejemplo, un reactivo de ensayo y un agente de diagnóstico, por ejemplo, un agente de diagnóstico por imagen en vivo. Debe entenderse que todas las variantes isotópicas del compuesto de la presente invención están incluidas en el ámbito de la presente invención, independientemente de si es radioactivo o no.

### **Efectos ventajosos de la invención**

El compuesto representado mediante la fórmula general (I) de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene un excelente efecto activador de LCAT y es útil como principio activo en un agente terapéutico o profiláctico para la arterioesclerosis, cardiopatía arterioesclerótica, cardiopatía coronaria (incluidos insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho, isquemia cardíaca, perturbación cardiovascular, y restenosis causada por angiogénesis), enfermedad cerebrovascular (incluidos ictus e infarto cerebral), vasculopatía periférica (incluidas las complicaciones diabéticas vasculares), dislipidemia, hipo-HDL-colesterolemia, hiper-LDL-colesterolemia, o enfermedad renal, particularmente, un agente antiesclerótico. El compuesto (I) de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene una elevada concentración en la sangre (ABC,  $C_{\text{máx}}$ ) cuando se administra a animales (seres humanos, monos, etc.), y se puede esperar que presente una eficacia farmacológica excelente.

### **Breve descripción de los dibujos**

[Figura 1] La Figura 1 muestra una curva de respuesta a la dosis para determinar el 50 % de la concentración eficaz ( $CE_{50}$ ) de la activación de LCAT en los Ejemplo de ensayo 1 y 2 de la presente invención.

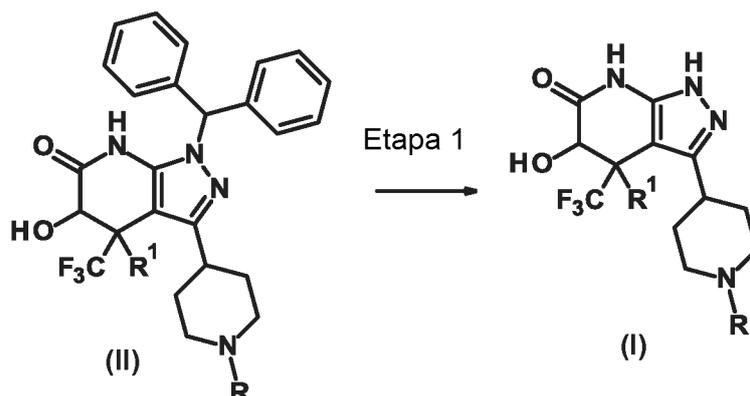
### **Descripción de las realizaciones**

En lo sucesivo en el presente documento, se describirán los procedimientos típicos para producir el compuesto (I) de la presente invención y los compuestos de partida para su uso en la producción del compuesto (I) de la presente invención. Sin embargo, a presente invención no pretende limitarse a estos procedimientos.

#### Procedimiento de producción 1

El procedimiento de producción 1 es un procedimiento para producir el compuesto (I) de la presente invención a partir del compuesto (II).

[Fórmula 3]



En estas fórmulas, R y  $R^1$  son como se han definido anteriormente.

(Etapa 1)

Esta etapa implica eliminar el grupo difenilmetilo del compuesto (II) en un disolvente inerte para producir el compuesto (I).

Ejemplos de un reactivo para su uso en la retirada del grupo difenilmetilo del compuesto (II) incluyen reactivos capaces de retirar un grupo tritilo como se describe en, por ejemplo, P.G. Wuts, T.W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. Tercera edición, 2006, John Wiley & Sons, Inc.

El disolvente usado en esta etapa es preferentemente un alcohol, tal como metanol o etanol; un éter, tal como

tetrahidrofurano o 1,4-dioxano; un haluro de alquilo, tal como diclorometano o cloroformo; un éster, tal como acetato de etilo; un hidrocarburo aromático, tal como tolueno; o un disolvente mezcla de los mismos, más preferentemente un haluro de alquilo, incluso más preferentemente diclorometano.

5 El reactivo usado en esta etapa es preferentemente ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, más preferentemente ácido trifluoroacético. Puede usarse un compuesto conocido como un recuperador de cationes, tal como trietilsilano, anisol o tioanisol como un aditivo.

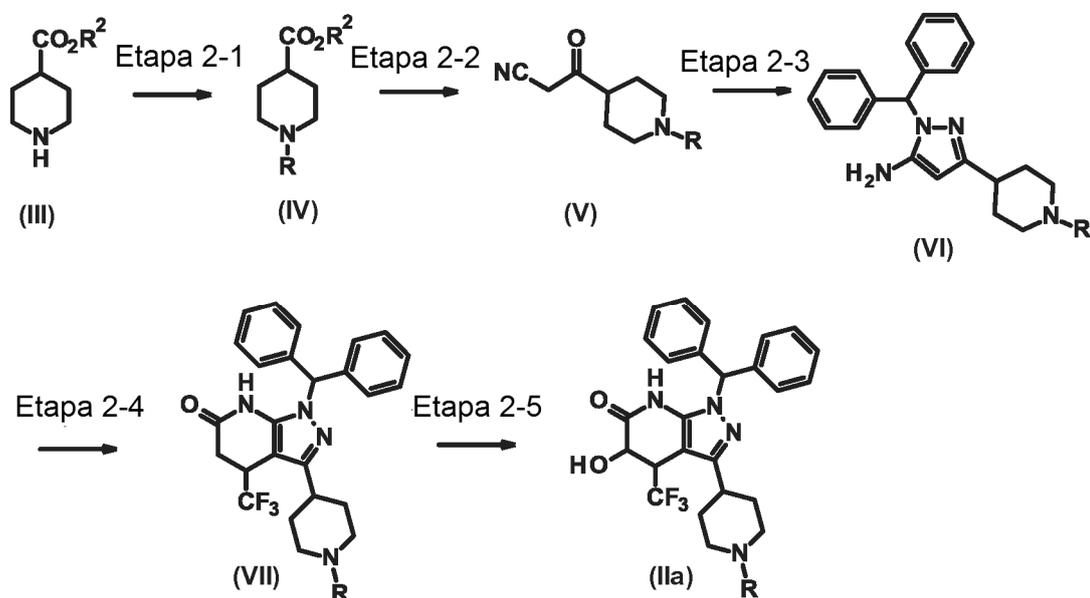
La temperatura de la reacción de esta etapa es preferentemente de 0 °C a 100 °C, más preferentemente de 0 °C a 50 °C.

10 El tiempo de reacción de esta etapa es preferentemente de 5 minutos a 24 horas, más preferentemente de 10 minutos a 6 horas.

Procedimiento de producción 2

El intermedio (II) del compuesto de la presente invención en el que R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno, también puede producirse mediante el siguiente procedimiento:

[Fórmula 4]



15

En estas fórmulas, R es como se ha definido anteriormente y R<sup>2</sup> representa un grupo metilo o un grupo etilo.

(Etapa 2-1)

20 (i) Esta etapa implica hacer reaccionar el compuesto (III) con un agente arilante o un agente heteroarilante a través de la reacción de Buchwald-Hartwig usando un catalizador de paladio en presencia de un ligando distinto del catalizador de paladio y una base en un disolvente inerte para producir el compuesto (IV).

El catalizador de paladio, el ligando, la base y las condiciones de reacción usadas en esta etapa, no se limitan particularmente, siempre que sean reactivos y condiciones para su uso en las reacciones de Buchwald-Hartwig habituales. Los reactivos y las condiciones se describen en, por ejemplo, A.R. Muci, S.L. Buchwald, Top. Curr. Chem. 2002, Vol. 219, pág. 131.

25 El disolvente usado en esta etapa es un éter, tal como éter dietílico, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o *tert*-butil metil éter; o un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno o xileno. El disolvente es preferentemente tolueno o dioxano, más preferentemente tolueno.

El catalizador de paladio usado en esta etapa es preferentemente acetato de paladio (II) o dibencilidenoacetona paladio (0), más preferentemente dibencilidenoacetona paladio (0).

30 El ligando usado en esta etapa es preferentemente triciclohexilfosfina, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 2,2'-bis(difenilfosfanil)1,1'-binaftilo, 2-(diclohexilfosfino)bifenilo o 2-diclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, más preferentemente 2,2'-bis(difenilfosfanil)1,1'-binaftilo.

La base usada en esta etapa es preferentemente carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, *terc*-butóxido sódico o *terc*-butóxido potásico, más preferentemente *terc*-butóxido sódico.

5 El agente arilante o el agente heteroarilante usado en esta etapa se refiere a un compuesto representado por la fórmula R-Cl, R-Br o R-I y es preferentemente un compuesto representado por la fórmula R-Cl o R-Br (en la que R es como se ha definido anteriormente).

La temperatura de la reacción de esta etapa es preferentemente de 20 °C a 150 °C, más preferentemente de 50 °C a la temperatura de reflujo del disolvente.

Para promover la reacción de esta etapa, la solución de reacción puede calentarse y también puede irradiarse con microondas.

10 El tiempo de reacción de esta etapa es preferentemente de 5 minutos a 120 horas, más preferentemente de 10 minutos a 96 horas.

(ii) Como alternativa, esta etapa implica hacer reaccionar el compuesto (III) con un agente arilante o un agente heteroarilante en presencia de una base en un disolvente inerte para producir el compuesto (IV).

15 El disolvente usado en esta etapa puede ser un hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; un éter, tal como éter dietílico, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o *terc*-butil metil éter; un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno o xileno; una amida, tal como formamida, N,N-dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona o hexametilfosfortriamida; o un sulfóxido, tal como dimetilsulfóxido. El disolvente es preferentemente una amida o un sulfóxido, más preferentemente N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido.

20 La base usada en esta etapa puede ser una base orgánica, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, N-metilmorfolina, piridina, dimetilaminopiridina o 2,6-lutidina. La base es preferentemente trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, piridina o dimetilaminopiridina.

25 El agente arilante o el agente heteroarilante usado en esta etapa se refiere a un compuesto representado por la fórmula R-F, R-Cl o R-Br y es preferentemente un compuesto representado por la fórmula R-F o R-Cl (en la que R es como se ha definido anteriormente).

La temperatura de la reacción de esta etapa es preferentemente de 20 °C a 200 °C.

Para promover la reacción de esta etapa, la solución de reacción puede calentarse y también puede irradiarse con microondas.

30 El tiempo de reacción de esta etapa es preferentemente de 5 minutos a 120 horas, más preferentemente de 10 minutos a 96 horas.

(Etapa 2-2)

Esta etapa implica hacer reaccionar el compuesto (IV) con acetonitrilo usando una base en un disolvente inerte para producir el compuesto (V).

35 El disolvente usado en esta etapa puede ser un éter, tal como éter dietílico, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o *terc*-butil metil éter; un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno o xileno; un hidrocarburo alifático, tal como hexano; o un disolvente mezcla de los mismos. El disolvente es preferentemente un éter, más preferentemente tetrahidrofurano.

40 La base usada en esta etapa puede ser preferentemente una base inorgánica, tal como hidruro sódico, carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio; o una base organometálica, tal como *terc*-butóxido sódico, *terc*-butóxido potásico o n-butilitio. La base es más preferentemente hidruro sódico o n-butilitio.

La temperatura de la reacción de esta etapa es preferentemente de -100 °C a 0 °C, más preferentemente de -78 °C a -40 °C.

El tiempo de reacción de esta etapa es preferentemente de 5 minutos a 3 horas, más preferentemente de 15 minutos a 2 horas.

45 (Etapa 2-3)

Esta etapa implica hacer reaccionar el compuesto (V) con un compuesto de difenilmetil hidrazina en un disolvente inerte para producir el compuesto (VI).

50 El disolvente usado en esta etapa puede ser un alcohol, tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, *terc*-butanol, alcohol isoamílico, octanol, ciclohexanol, 2-metoxietanol, dietilenglicol o glicerina; un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno o xileno; o un disolvente mezcla de los mismos. El disolvente

es preferentemente un alcohol, más preferentemente etanol.

El compuesto de difenilmetil hidrazina usado en esta etapa puede ser, por ejemplo, difenilmetil hidrazina anhidra, clorhidrato de difenilmetil hidrazina o acetato de difenilmetil hidrazina. El compuesto de difenilmetil hidrazina es preferentemente clorhidrato de difenilmetil hidrazina o acetato de difenilmetil hidrazina.

- 5 La temperatura de la reacción de esta etapa es preferentemente de 20 °C a 120 °C, más preferentemente de 50 °C a la temperatura de reflujo del disolvente.

El tiempo de reacción de esta etapa es preferentemente de 10 minutos a 24 horas, más preferentemente de 1 hora a 5 horas.

(Etapa 2-4)

- 10 Esta etapa implica hacer reaccionar el compuesto (VI) con un equivalente de trifluoroacetaldehído y ácido de Meldrum en un disolvente inerte para producir el compuesto (VII).

El disolvente usado en esta etapa puede ser un alcohol, tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, *terc*-butanol, alcohol isoamílico, octanol, ciclohexanol, 2-metoxietanol, dietilenglicol o glicerina; un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno o xileno; o un disolvente mezcla de los mismos. El disolvente es preferentemente un alcohol, más preferentemente etanol.

- 15

El equivalente de trifluoroacetaldehído usado en esta etapa puede ser, por ejemplo, trifluoroacetaldehído alquil hemiacetal o trifluoroacetaldehído dialquil acetal. El equivalente de trifluoroacetaldehído es preferentemente trifluoroacetaldehído etil hemiacetal.

- 20 La temperatura de la reacción de esta etapa es preferentemente de 0 °C a 100 °C, más preferentemente de 20 °C a la temperatura de reflujo del disolvente.

El tiempo de reacción de esta etapa es preferentemente de 30 minutos a 24 horas, más preferentemente de 1 hora a 6 horas.

(Etapa 2-5)

- 25 Esta etapa implica hacer reaccionar el compuesto (VII) con un agente de oxidación en presencia de una base en un disolvente inerte para producir el compuesto (IIa).

El disolvente usado en esta etapa puede ser un éter, tal como éter dietílico, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o *terc*-butil metil éter; un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno o xileno; un hidrocarburo alifático, tal como hexano; o un disolvente mezcla de los mismos. El disolvente es preferentemente un éter, más preferentemente tetrahidrofurano.

- 30 La base usada en esta etapa puede ser preferentemente una base inorgánica, tal como hidruro sódico, hidruro potásico, carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio; o una base organometálica, tal como *terc*-butóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, n-butillitio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida potásica o 2,2,6,6-tetrametilpiperidida de litio. La base es preferentemente una base organometálica, más preferentemente diisopropilamida de litio.

- 35 El agente de oxidación usado en esta etapa es preferentemente peróxido de bis(trimetilsililo), 3-fenil-2-(fenilsulfonil)oxaziridina (reactivo de Davis), o (10-alcanforsulfonil)oxaziridina, más preferentemente (10-alcanforsulfonil)oxaziridina.

La temperatura de la reacción de esta etapa es preferentemente de -100 °C a 100 °C, más preferentemente de -78 °C a 30 °C.

- 40 El tiempo de reacción de esta etapa es preferentemente de 1 hora a 10 horas, más preferentemente de 2 horas a 5 horas.

El compuesto (IIa) tiene isómeros cis-trans. Estos isómeros cis-trans pueden separarse mediante un procedimiento conocido, tal como cromatografía. Además, los grupos hidroxilo en las mezclas de isómeros cis-trans del compuesto (IIa) a una relación arbitraria están protegidos, y las mezclas se pueden agitar en presencia de una base en un disolvente inerte, seguido de la retirada del grupo protector para obtener mezclas que tienen isómeros cis-trans del compuesto (IIa) en diferentes relaciones.

- 45

Los ejemplos del grupo protector de hidroxilo usado en esta operación incluyen grupos protectores que son estables en condiciones básicas y que se pueden retirar como se describe en, por ejemplo, P.G. Wuts, T.W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. Tercera edición, 2006, John Wiley & Sons, Inc. El grupo protector es preferentemente un grupo tetrahidropiraniilo.

- 50

La base usada en esta operación puede ser preferentemente una base inorgánica, tal como hidruro sódico, hidruro potásico, carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio; o una base organometálica, tal como *tert*-butóxido sódico, *tert*-butóxido potásico, *n*-butillitio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida potásica o 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de litio. La base es preferentemente una base organometálica, más preferentemente diisopropilamida de litio.

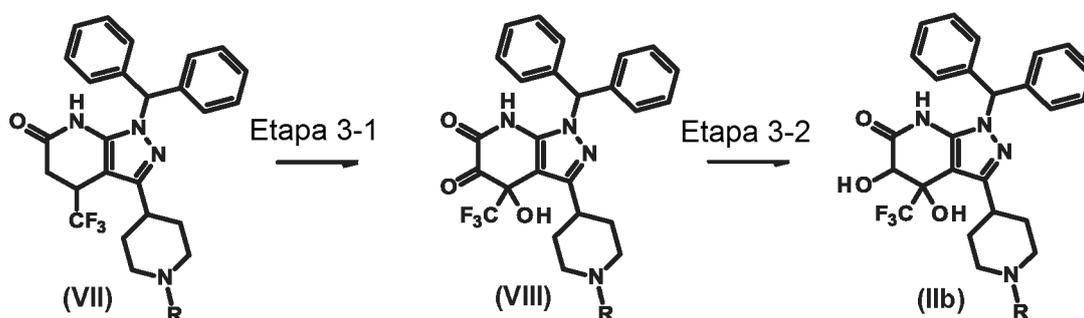
La temperatura de la reacción es preferentemente de -78 °C a 100 °C, más preferentemente de -58 °C a 10 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 1 hora a 10 horas, más preferentemente de 2 horas a 3 horas.

Procedimiento de producción 3

El intermedio (II) del compuesto de la presente invención en el que R<sup>1</sup> es un grupo hidroxilo, también puede producirse mediante el siguiente procedimiento:

[Fórmula 5]



En estas fórmulas, R es como se ha definido anteriormente.

(Etapa 3-1)

Esta etapa implica hacer reaccionar el compuesto (VII) con un agente de oxidación en un disolvente inerte para producir el compuesto (VIII).

El disolvente usado en esta etapa puede ser un hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; un éter, tal como éter dietílico, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o *tert*-butil metil éter; o un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno o xileno. El disolvente es preferentemente un hidrocarburo halogenado, más preferentemente diclorometano.

El agente de oxidación usado en esta etapa es preferentemente un reactivo de Dess-Martin.

La temperatura de la reacción de esta reacción es preferentemente de -5 °C a 40 °C, más preferentemente de 0 °C a 30 °C.

El tiempo de reacción de esta etapa es preferentemente de 30 minutos a 3 horas, más preferentemente de 1 hora a 2 horas.

(Etapa 3-2)

Esta etapa implica hacer reaccionar el compuesto (VIII) con un agente reductor en un disolvente inerte para producir el compuesto (IIIb).

El disolvente usado en esta etapa puede ser un alcohol, tal como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, isobutanol, *tert*-butanol, alcohol isoamílico, octanol, ciclohexanol, 2-metoxietanol, dietilenglicol o glicerina; un éter, tal como éter dietílico, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o *tert*-butil metil éter; un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno o xileno; o un disolvente mezcla de los mismos. El disolvente es preferentemente un alcohol, más preferentemente metanol.

El agente reductor en esta etapa es preferentemente borohidruro sódico.

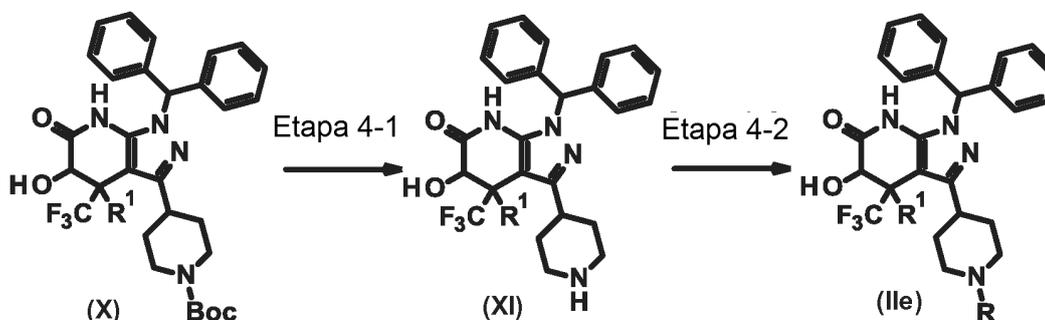
La temperatura de la reacción de esta reacción es preferentemente de -5 °C a 40 °C, más preferentemente de 0 °C a 30 °C.

El tiempo de reacción de esta etapa es preferentemente de 10 minutos a 3 horas, más preferentemente de 30 minutos a 2 horas.

## Procedimiento de producción 4

El intermedio (II) del compuesto de la presente invención, también puede producirse mediante el siguiente procedimiento:

[Fórmula 6]



5

En estas fórmulas, Boc representa un grupo *tert*-butoxicarbonilo y R y R<sup>1</sup> son como se han definido anteriormente.

(Etapa 4-1)

Esta etapa implica retirar el grupo Boc del compuesto (X) para producir el compuesto (XI).

10 El compuesto (X) puede producirse de acuerdo con, por ejemplo, los procedimientos descritos en los Ejemplos de referencia 12, 13, 14 y 16 o los Ejemplos de referencia 25 y 26.

Los ejemplos de un reactivo para su uso en la retirada de Boc del compuesto (X) incluyen reactivos capaces de retirar Boc como se describe en, por ejemplo, P.G. Wuts, T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. Tercera edición, 2006, John Wiley & Sons, Inc.

15 El disolvente usado en esta etapa es preferentemente un alcohol, tal como metanol o etanol; un éter, tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano; un haluro de alquilo, tal como diclorometano o cloroformo; un éster, tal como acetato de etilo; un hidrocarburo aromático, tal como tolueno; un nitrilo, tal como acetonitrilo; o un disolvente mezcla de los mismos, más preferentemente un haluro de alquilo, un nitrilo o un disolvente mezcla de un haluro de alquilo y un nitrilo, incluso más preferentemente un disolvente mezcla de diclorometano y acetonitrilo.

El reactivo usado en esta etapa es preferentemente una combinación de clorotrimetilsilano y yoduro sódico.

20 La temperatura de la reacción de esta etapa es preferentemente de 0 °C a 100 °C, más preferentemente de 0 °C a 50 °C.

El tiempo de reacción de esta etapa es preferentemente de 5 minutos a 24 horas, más preferentemente de 10 minutos a 6 horas.

(Etapa 4-2)

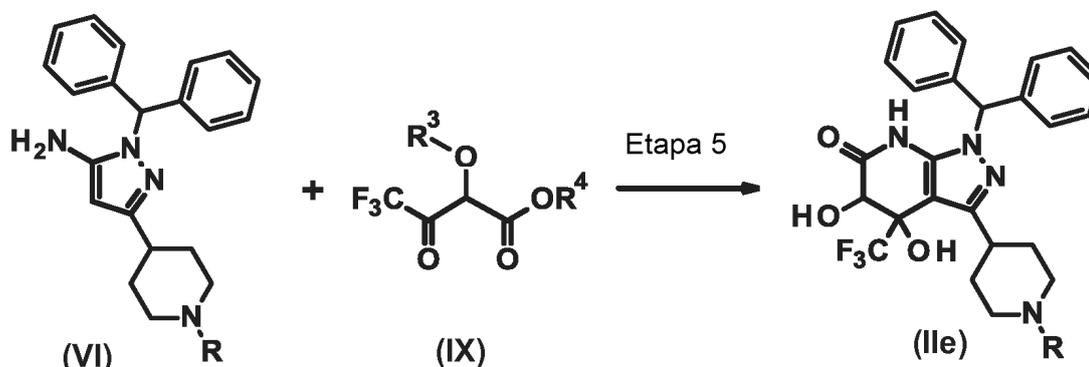
25 Esta etapa implica hacer reaccionar el compuesto (XI) con un agente arilante o un agente heteroarilante en presencia de una base en un disolvente inerte para producir el compuesto (II).

Esta etapa puede realizarse de la misma manera como la 2-1 (ii).

## Procedimiento de producción 5

30 El intermedio (II) del compuesto de la presente invención en el que R<sup>1</sup> es un grupo hidroxilo, también puede producirse mediante el siguiente procedimiento:

[Fórmula 7]



En estas fórmulas, R es como se ha definido anteriormente, R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo trietilsililo, un grupo *tert*-butildimetilsililo o un grupo *tert*-butildifenilsililo y R<sup>4</sup> representa un grupo metilo o un grupo etilo.

(Etapa 5)

Esta etapa implica condensar el compuesto (VI) y el compuesto (IX) en calentamiento en un disolvente inerte para la reacción o en ausencia de un disolvente para producir el compuesto (IIe).

El disolvente usado en esta etapa puede ser un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido trifluoroacético o ácido trifluorometanosulfónico; un éter, tal como éter dietílico, diisopropil éter, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano o *tert*-butil metil éter; un alcohol, tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, *tert*-butanol, alcohol isoamílico, octanol, ciclohexanol, 2-metoxietanol, dietilenglicol o glicerina; un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno o xileno; o un disolvente mezcla de los mismos. El disolvente es preferentemente un disolvente mezcla de etanol y ácido acético.

La temperatura de la reacción de esta etapa es habitualmente de 40 °C a 150 °C, preferentemente de 50 °C a 130 °C, más preferentemente de 60 °C a la temperatura de reflujo del disolvente.

Para promover la reacción de esta etapa, la solución de reacción puede calentarse y también puede irradiarse con microondas.

El tiempo de reacción de esta etapa es habitualmente de 5 minutos a 72 horas, preferentemente de 15 minutos a 24 horas, más preferentemente de 30 minutos a 3 horas.

Cuando R<sup>3</sup> en el compuesto (IX) es un grupo metilo, un grupo trietilsililo, un grupo *tert*-butildimetilsililo o un grupo *tert*-butildifenilsililo, el grupo protector de hidroxilo puede eliminarse del compuesto producido por la reacción mencionada anteriormente mediante un procedimiento descrito en, por ejemplo, P.G. Wuts, T.W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. Tercera edición, 2006, John Wiley & Sons, Inc. para producir el compuesto (IIe).

Si fuese necesario, el producto de cada etapa mencionado anteriormente puede aislarse como el compuesto libre o una sal del mismo de la mezcla de reacción después de la finalización de la reacción por un procedimiento de rutina, por ejemplo, (1) un procedimiento para concentrar directamente la solución de reacción, (2) un procedimiento de retirada por filtración materia insoluble, tal como un catalizador y de concentración del filtrado, (3) un procedimiento de adición de agua y un disolvente inmiscible con agua (por ejemplo, dicloroetano, éter dietílico, acetato de etilo, o tolueno) a la solución de reacción para extraer un producto, o (4) un procedimiento de recogida de un producto cristalizado o precipitado por filtración. El producto aislado puede purificarse, si fuese necesario, mediante un procedimiento de rutina, por ejemplo, recristalización, reprecipitación o diversas técnicas cromatográficas. Como alternativa, el producto de cada etapa puede usarse en la etapa siguiente sin aislarse o purificarse.

El compuesto (I) de la presente invención se aísla y se purifica como el compuesto libre o una sal farmacológicamente aceptable, un hidrato o un solvato del mismo. Puede producirse una sal farmacológicamente aceptable del compuesto (I) de la presente invención a través de una reacción de formación de sal del compuesto (I) mediante un procedimiento de rutina. El aislamiento y la purificación se llevan a cabo aplicando operaciones químicas habituales, tales como extracción, concentración, destilación, cristalización, filtración, recristalización o diversas técnicas cromatográficas.

Pueden separarse diversos isómeros explotando las diferencias en las propiedades fisicoquímicas entre los

isómeros. Por ejemplo, una mezcla racémica puede convertirse a un isómero ópticamente puro mediante, por ejemplo, cristalización fraccionada para producir una sal de diastereómero con una base o ácido ópticamente activo o cromatografía usando una columna quiral. También, puede separarse una mezcla diastereomérica mediante, por ejemplo, cristalización fraccionada o diversas técnicas cromatográficas. Como alternativa, también puede producirse un compuesto ópticamente activo usando un material de partida ópticamente activo apropiado.

Ejemplos de forma de dosificación del compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo pueden incluir: formas de administración oral, tales como comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas y jarabes; y formas de administración parenteral, tales como inyecciones y supositorios. Estas formulaciones pueden administrarse sistemática o localmente.

Ejemplos de formas de medicamentos orales que comprenden el compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo incluyen comprimidos, píldoras, gránulos, polvos, cápsulas, soluciones, suspensión, emulsiones, jarabes y elixires. Ejemplos de formas de medicamentos parenterales que comprenden el compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo incluyen inyecciones, pomadas, geles, cremas, parches, aerosoles, inhalatorios, pulverizadores, gotas oculares y supositorios. Los medicamentos en estas formas se pueden preparar de acuerdo con un procedimiento de rutina usando aditivos seleccionados apropiadamente de acuerdo con la necesidad de aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como excipientes, aglutinantes, diluyentes, estabilizantes, antisépticos, colorantes, solubilizantes, agentes de suspensión, tamponantes y agentes humectantes.

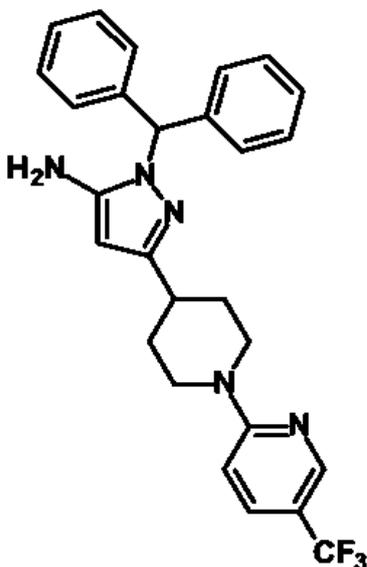
La dosis a la que el compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo se administra, difiere dependiendo de los síntomas, peso corporal y edad del receptor (un animal de sangre caliente, por ejemplo, un ser humano), el procedimiento de administración, etc. Por ejemplo, en el caso de la administración oral, una dosis única es de 0,01 mg/kg de peso corporal (preferentemente 0,03 mg/kg de peso corporal) como límite inferior y 300 mg/kg de peso corporal (preferentemente 100 mg/kg de peso corporal) como límite superior y se administra deseablemente de uno a varios veces al día según los síntomas. En el caso de la administración intravenosa, una dosis única es de 0,01 mg/kg de peso corporal (preferentemente 0,03 mg/kg de peso corporal) como límite inferior y 300 mg/kg de peso corporal (preferentemente 100 mg/kg de peso corporal) como límite superior y se administra deseablemente de uno a varios veces al día según los síntomas.

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a Ejemplos, Ejemplos de prueba y Ejemplos de formulación. Sin embargo, el ámbito de la presente invención no se limita a estos. En los Ejemplos dados a continuación, hexano representa n-hexano; THF representa tetrahidrofurano; IPA representa 2-propanol; DMF representa N,N'-dimetilformamida; DMSO representa dimetilsulfóxido; y CSA representa ácido ( $\pm$ )-10-alcanforsulfónico.

### 35 **Ejemplos**

(Ejemplo de referencia 1) 1-(Difenilmetil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina

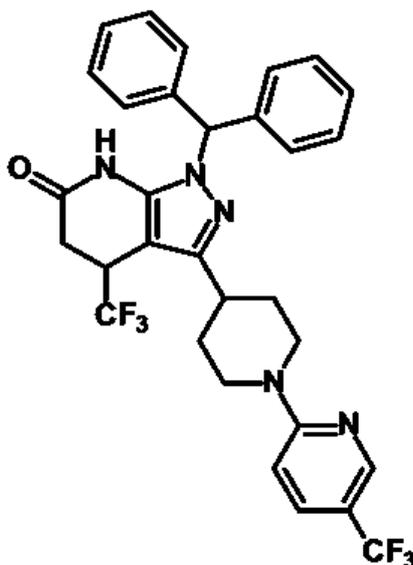
[Fórmula 8]



Se añadió gota a gota n-butilitio (solución 2,69 M en hexano, 17,5 ml, 47,1 mmol) a -78 °C a una solución de

- 5 acetonitrilo anhidro (2,47 ml, 47,1 mmol) en THF anhidro (70 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura que anteriormente durante 10 minutos. Se añadió gota a gota a la misma una solución de 1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (compuesto descrito en el folleto del documento WO2005/40119, 5,69 g, 18,8 mmol) en THF (30 ml), a la misma temperatura que anteriormente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación, se añadió ácido acético (6 ml) a la misma y la temperatura de la mezcla se elevó a temperatura ambiente. A la solución de reacción, se añadieron acetato de etilo y Celite(R), y la mezcla se agitó durante aproximadamente 10 minutos y se filtró a través de Celite. El disolvente en el filtrado se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 90/10 - 50/50 (gradiente)] para obtener un intermedio de nitrilo.
- 10 Se añadió clorhidrato de difenilmetil hidrazina (4,64 g, 19,8 mmol) a una solución del intermedio de nitrilo obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente en etanol (100 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se separó en capas orgánicas y acuosas mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 90/10 - 50/50 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (5,44 g, rendimiento: 61 %).
- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,38 (1H, s), 7,59 (1H, dd, J=9 Hz, 2 Hz), 7,38-7,27 (6H, m), 7,25-7,18 (4H, m), 6,66 (1H, s), 6,64 (1H, s), 5,41 (1H, s), 4,41 (2H, d, J=13 Hz), 3,23 (2H, s), 3,05-2,98 (2H, m), 2,88-2,81 (1H, m), 2,01 (2H, dd, J=13 Hz, 3 Hz), 1,66 (2H, ddd, J = 25 Hz, 13 Hz, 4 Hz).
- 20 (Ejemplo de referencia 2) 1-(Difenilmetil)-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 9]

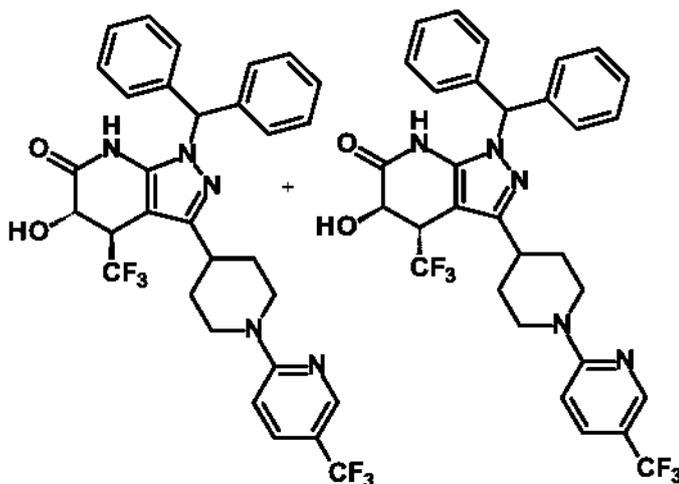


- 25 Se añadió trifluoroacetaldehído etil hemiacetal (2,68 g, 18,6 mmol) a una solución de 1-(difenilmetil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina (4,50 g, 9,42 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 1 y ácido de Meldrum (2,65 g, 18,4 mmol) en etanol (40 ml), y la mezcla se agitó durante 5 horas en calentamiento a reflujo. El disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó tres veces por cromatografía en columna sobre gel de sílice [NH-gel de sílice, eluir: (i) hexano/diclorometano = 50/50 - 0/100 (gradiente), (ii) diclorometano/metanol = 100/0 - 90/10 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (2,85 g, rendimiento: 50 %).
- 30

RMN <sup>1</sup>H (400 Hz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,18 (1H, s), 8,38 (1H, s), 7,75 (1H, dd, J= 9 Hz, 2 Hz), 7,36-7,16 (10H, m), 6,96 (1H, d, J=9 Hz), 6,81 (1H, s), 4,49-4,41 (2H, m), 4,10-4,00 (1H, m), 3,16-2,89 (5H, m), 1,95-1,46 (4H, m).

(Ejemplo de referencia 3) trans-1-(Difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

- 35 [Fórmula 10]

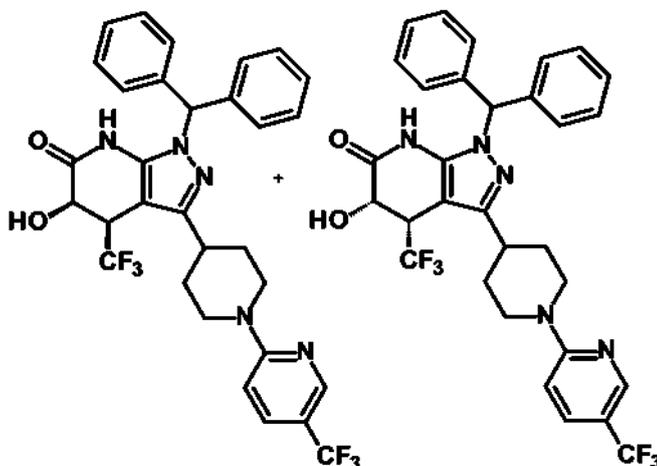


Se añadió n-butilitio (solución 2,6 M en hexano, 1,75 ml, 4,70 mmol) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a una solución de diisopropilamina (0,65 ml, 4,6 mmol) en THF anhidro (12 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura que anteriormente durante 15 minutos. A continuación, se añadió a la misma, una solución de 1-(difenilmetil)-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (980 mg, 1,63 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 2 en THF anhidro (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción, se le añadió a la misma, una solución de (1S)-(+)-(10-alcanforsulfonyl)oxaziridina (302 mg, 1,32 mmol) y (1R)-(-)-(10-alcanforsulfonyl)oxaziridina (302 mg, 1,32 mmol) en THF anhidro (8 ml) a la misma temperatura que anteriormente, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 80/20 - 50/50]. El producto parcialmente purificado obtenidos se purificó se purificó con un disolvente mezcla de diclorometano-metanol para obtener el compuesto del título (611 mg, rendimiento: 61 %).

RMN  $^1\text{H}$  (400 Hz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11,26 (1H, s), 8,38 (1H, s), 7,74 (1H, dd,  $J=9$  Hz, 3 Hz), 7,36-7,15 (10H, m), 6,96 (1H, d,  $J=9$  Hz), 6,81 (1H, s), 6,68 (1H, d,  $J=5$  Hz), 4,50-4,39 (2H, m), 4,20 (1H, d,  $J=5$  Hz), 3,99-3,89 (1H, m), 3,11-2,89 (3H, m), 1,92-1,77 (2H, m), 1,71-1,47 (2H, m).

(Ejemplo de referencia 4) cis-1-(Difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 11]



Se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (0,25 ml, 2,7 mmol) a una solución de trans-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (730 mg, 1,19 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 3 y CSA (30 mg, 0,129 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla se agitó durante 8 horas en calentamiento a reflujo. A la solución de reacción, se le añadió trietilamina y el

disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 80/20 - 60/40 (gradiente)] para obtener un intermedio de alcohol protegido.

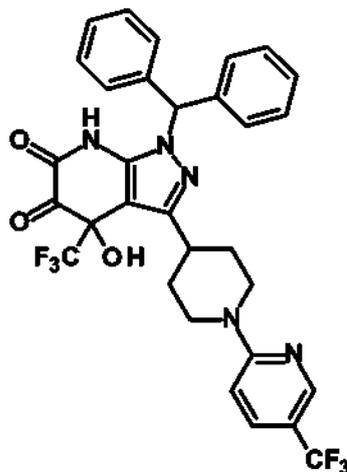
5 Se añadió diisopropilamida de litio (solución 1,09 M en hexano y THF, 3,50 ml, 3,81 mmol) a 0 °C a una solución del intermedio de alcohol protegido obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente en THF anhidro (20 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura que anteriormente durante 2 horas. Se añadió metanol (1 ml) a la misma a -40 °C, y después, la temperatura de la mezcla se elevó a temperatura ambiente. Se añadió a la misma una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por  
10 destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 100/0 - 75/25 (gradiente)] para obtener un intermedio de síntesis.

Se añadió CSA (60 mg, 0,258 mmol) a una solución del intermedio de síntesis obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente en metanol (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y adicionalmente a 50 °C durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió trietilamina (0,2 ml) y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 80/20 - 50/50 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (95 mg, rendimiento: 13 %).  
15

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,21 (1H, s), 8,38 (1H, s), 7,75 (1H, d, J=9 Hz), 7,36-7,23 (8H, m), 7,15 (1H, s),  
20 7,14 (1H, s), 6,96 (1H, d, J=9 Hz), 6,74 (1H, s), 5,80 (1H, d, J=4 Hz), 4,60-4,55 (1H, m), 4,49-4,39 (2H, m), 4,20-4,10 (1H, m), 3,11-2,88 (3H, m), 1,97-1,45 (4H, m).

(Ejemplo de referencia 5) 1-(Difenilmetil)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-4,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5,6-diona

[Fórmula 12]

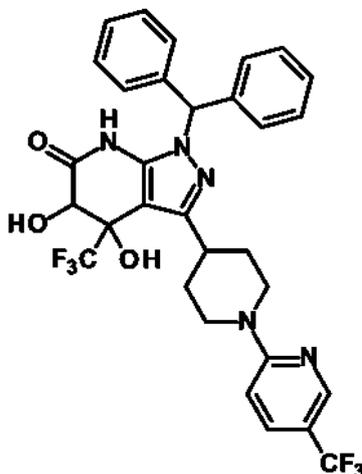


25 Se añadió reactivo de Dess-Martin (210 mg, 0,495 mmol) a una solución de trans-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (200 mg, 0,325 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 3 en diclorometano (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió adicionalmente reactivo de Dess-Martin (100 mg, 0,236 mmol) a la misma y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió adicionalmente reactivo de Dess-Martin (100 mg,  
30 0,236 mmol) a la misma y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 80/20 - 60/40 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (41 mg, rendimiento: 20 %).

35 EM (IEN) m/z: 629 (M+H)<sup>+</sup>.

(Ejemplo de referencia 6) 1-(Difenilmetil)-4,5-dihidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 13]

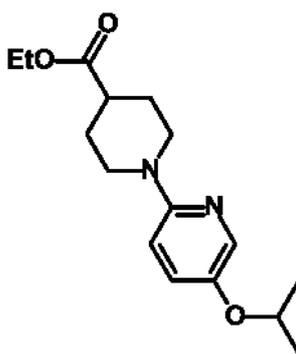


- 5 Se añadió borohidruro sódico (10 mg, 0,264 mmol) a una solución de 1-(difenilmetil)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-4,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5,6-diona (41 mg, 0,0651 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 5 en metanol (2,0 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 70/30 - 60/40 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (31 mg, rendimiento: 75 %).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 Hz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,23 (1H, s), 8,37 (1H, s), 7,73 (1H, d, J=9 Hz), 7,36-7,22 (8H, m), 7,16 (2H, d, J=8 Hz), 6,95 (1H, d, J=9 Hz), 6,84 (1H, s), 6,75 (1H, s), 5,97 (1H, d, J=4 Hz), 4,54-4,38 (3H, m), 3,19 (1H, t, J=11 Hz), 3,04-2,92 (2H, m), 2,00 (1H, d, J=12 Hz), 1,79-1,47 (3H, m).

(Ejemplo de referencia 7) 1-(5-isopropoxipiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 14]



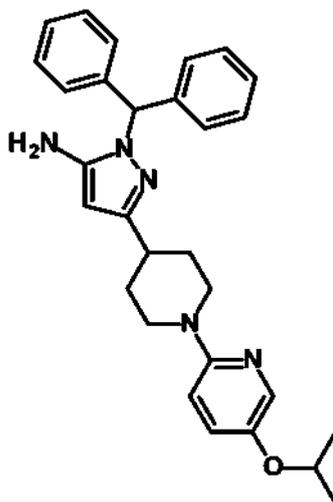
- 20 Se añadieron *tert*-butóxido sódico (0,56 g, 5,79 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,106 g, 0,116 mmol) y *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)1,1'-binaftilo (0,216 g, 0,347 mmol) a una solución de 2-bromo-5-isopropoxipiridina (compuesto descrito en el folleto del documento WO2009/81789, 1,00 g, 4,63 mmol) y piperidin-4-carboxilato de etilo (2,14 ml, 13,9 mmol) en tolueno (22 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 1,5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua a la misma, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 100/0 - 90/10 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (803 mg, rendimiento: 59 %).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,91 (1H, d, J=3 Hz), 7,18-7,13 (1H, m), 6,66 (1H, d, J=9 Hz), 4,41-4,33 (1H, m), 4,15 (2H, c, J=7 Hz), 4,10-4,05 (2H, m), 2,95-2,86 (2H, m), 2,52-2,45 (1H, m), 2,04-1,98 (2H, m), 1,85-1,75 (2H, m), 1,30

(6H, d, J=6 Hz), 1,26 (3H, t, J=7 Hz).

(Ejemplo de referencia 8) 1-(Difenilmetil)-3-[1-(5-isopropoxipiridin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 15]

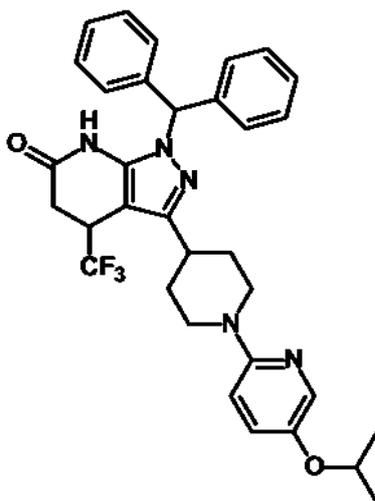


- 5 El compuesto del título (1,65 g, rendimiento: 48 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en Ejemplo de referencia 1 usando 1-(5-isopropoxipiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (2,14 g, 7,32 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 7 en lugar de 1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,92 (1H, d, J=3 Hz), 7,38-7,27 (6H, m), 7,24-7,18 (4H, m), 7,13 (1H, dd, J=9 Hz, 3 Hz), 6,68 (1H, s), 6,66 (1H, d, J=9 Hz), 5,43 (1H, s), 4,41-4,31 (1H, m), 4,19-4,11 (2H, m), 3,27-3,16 (2H, m), 2,89-2,69 (3H, m), 2,05-1,97 (2H, m), 1,79-1,66 (2H, m), 1,30 (6H, d, J=6 Hz).

(Ejemplo de referencia 9) 1-(Difenilmetil)-3-[1-(5-isopropoxipiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 16]



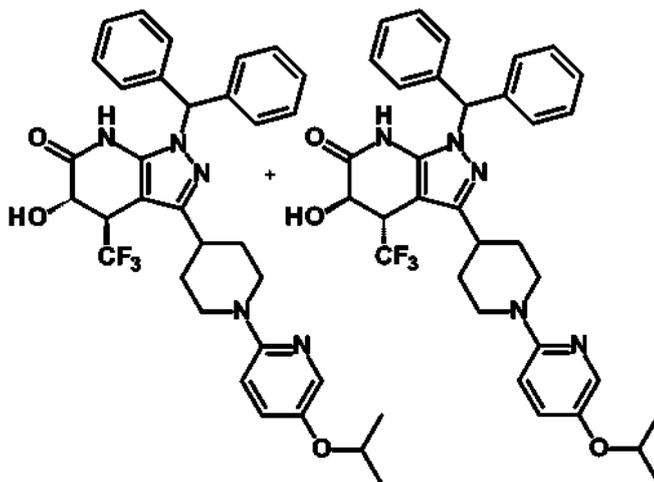
- 15 El compuesto del título (1,50 g, rendimiento: 72 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 2 usando 1-(difenilmetil)-3-[1-(5-isopropoxipiridin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina (1,65 g, 3,53 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 8 en lugar de 1-(difenilmetil)-3-[1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,17 (1H, s), 7,82 (1H, d, J=3 Hz), 7,37-7,17 (11H, m), 6,82-6,76 (2H, m), 4,47-4,37 (1H, m), 4,21-4,11 (2H, m), 4,09-3,98 (1H, m), 3,11 (1H, dd, J=17 Hz, 8 Hz), 2,85-2,70 (4H, m), 1,95-1,53 (4H,

m), 1,22 (6H, d, J=6 Hz).

(Ejemplo de referencia 10) trans-1-(Difenilmetil)-5-hidroxi-3-[1-(5-isopropoxipiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 17]



5

El compuesto del título (1,10 g, rendimiento: 71 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el Ejemplo de referencia 3 usando 1-(difenilmetil)-3-[1-(5-isopropoxipiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (1,50 g, 2,54 mmol) producida en Ejemplo de referencia 9 en lugar de trans-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-[1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il]-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.

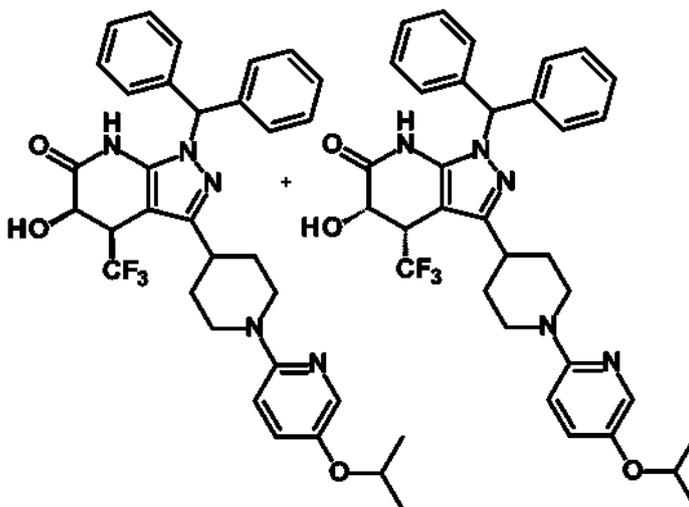
10

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,25 (1H, s), 7,82 (1H, d, J=3 Hz), 7,37-7,18 (11H, m), 6,81 (1H, s), 6,79 (1H, d, J=9 Hz), 6,67 (1H, d, J=5 Hz), 4,47-4,37 (1H, m), 4,22-4,10 (3H, m), 3,97-3,87 (1H, m), 2,86-2,72 (3H, m), 1,90-1,52 (4H, m), 1,22 (6H, d, J=6 Hz).

15

(Ejemplo de referencia 11) cis-1-(Difenilmetil)-5-hidroxi-3-[1-(5-isopropoxipiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 18]



20

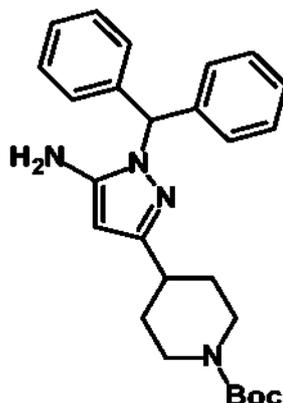
El compuesto del título (66 mg, rendimiento: 15 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 4 usando trans-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-3-[1-(5-isopropoxipiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (0,78 g, 1,3 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 10 en lugar de trans-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-[1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il]-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11,20 (1H, s), 7,82 (1H, d, J=3 Hz), 7,37-7,19 (9H, m), 7,19-7,14 (2H, m), 6,79 (1H, d, J=9 Hz), 6,74 (1H, s), 5,78 (1H, d, J=4 Hz), 4,60-4,53 (1H, m), 4,47-4,36 (1H, m), 4,22-4,08 (3H, m), 2,86-2,72 (3H, m), 1,95-1,83 (1H, m), 1,80-1,52 (3H, m), 1,22 (6H, d, J=6 Hz).

(Ejemplo de referencia 12) 4-[5-Amino-1-(difenilmetil)-1H-pirazol-3-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

5

[Fórmula 19]



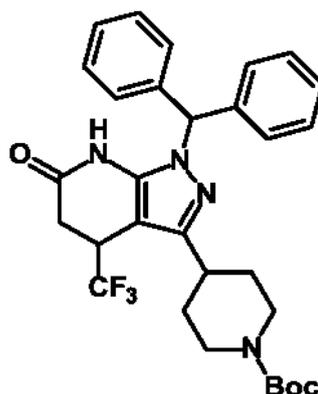
Se añadió clorhidrato de difenilmetil hidrazina (8,57 g, 36,5 mmol) a una solución de 4-(cianoacetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto descrito en el folleto del documento WO2004/14910, 7,1 g, 28 mmol) en etanol (71 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se separó en capas orgánicas y acuosas mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 95/5 - 40/60 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (7,43 g, rendimiento: 59 %).

10

15 RMN  $^1\text{H}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,37-7,19 (10H, m), 6,66 (1H, s), 5,40 (1H, s), 4,11 (1H, s a), 3,23-3,20 (1H, m), 2,82-2,65 (3H, m), 1,89-1,86 (2H, m), 1,61-1,52 (4H, m), 1,46 (9H, s).

(Ejemplo de referencia 13) 4-[1-(Difenilmetil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

[Fórmula 20]



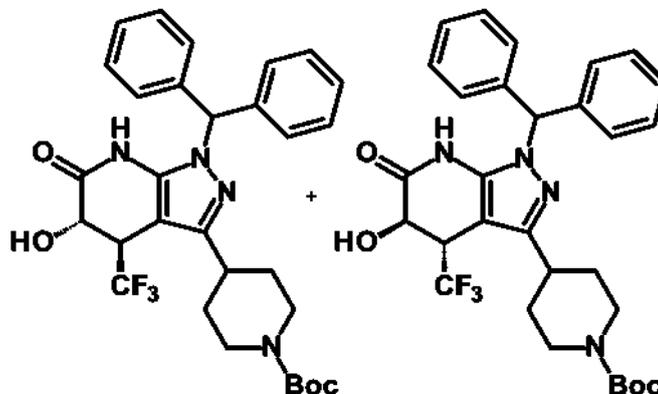
20

El compuesto del título (1,48 g, rendimiento: 46 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el Ejemplo de referencia 2 usando 4-[5-amino-1-(difenilmetil)-1H-pirazol-3-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,50 g, 5,78 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 12 en lugar de 1-(difenilmetil)-3-[1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina.

25 RMN  $^1\text{H}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,44-7,12 (10H, m), 6,69 (1H, s), 4,13 (1H, s a), 3,65-3,55 (1H, m), 2,95-2,69 (7H, m), 1,87-1,55 (4H, m), 1,45 (9H, s).

(Ejemplo de referencia 14) 4-[trans-1-(Difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

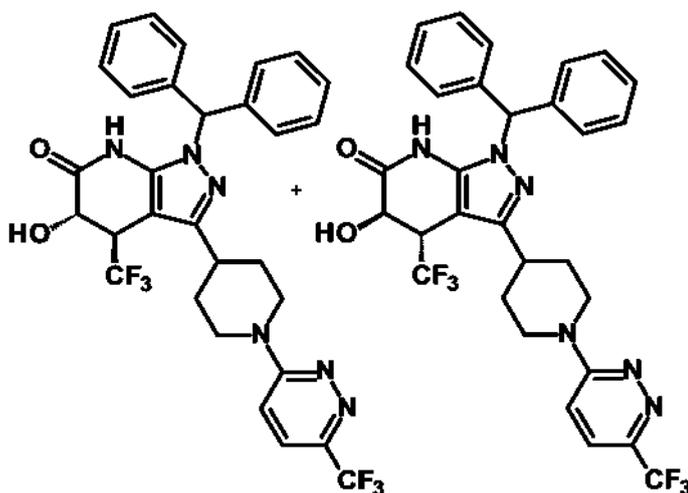
[Fórmula 21]



- 5 El compuesto del título (450 mg, rendimiento: 35 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el Ejemplo de referencia 3 usando 4-[1-(difenilmetil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,24 g, 2,24 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 13 en lugar de trans-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 Hz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,25 (1H, s), 7,37-7,19 (10H, m), 6,82 (1H, s), 6,66 (1H, d, J=5 Hz), 4,19 (1H, d, J=5 Hz), 3,99-3,87 (2H, m), 2,91-2,75 (3H, m), 1,78-1,40 (4H, m), 1,40 (9H, s).

(Ejemplo de referencia 15) trans-1-(Difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 22]

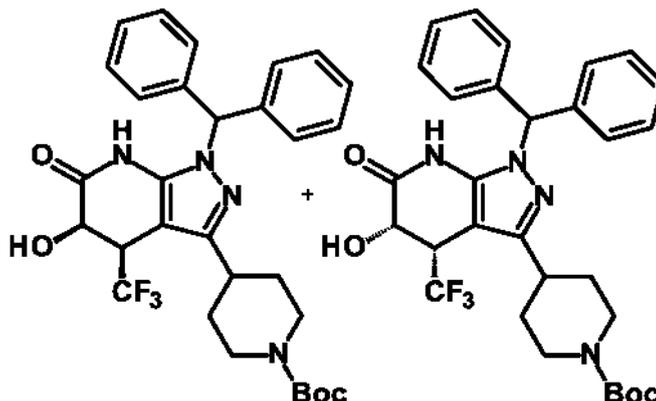


- 15 Se añadieron clorotrimetilsilano (0,10 ml, 0,79 mmol) y yoduro sódico (120 mg, 0,801 mmol) a temperatura ambiente a una solución mezcla de 4-[trans-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (180 mg, 0,79 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 14 en diclorometano (2 ml) y acetonitrilo (2 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas. El disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida para obtener un intermedio de síntesis.
- 20 Se añadieron 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina (130 mg, 0,712 mmol) y N,N-diisopropiletamina (0,20 ml, 1,2 mmol) a una solución del intermedio de síntesis obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente en DMSO (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y medio. A la solución de reacción, se le añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 90/10 - 50/50] para obtener el compuesto del título (123 mg, rendimiento: 63 %).
- 25

RMN  $^1\text{H}$  (400 Hz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11,27 (1H, s), 7,75 (1H, d, J=10 Hz), 7,41 (1H, d, J=10 Hz), 7,35-7,17 (10H, m), 6,82 (1H, s), 6,69 (1H, d, J=5 Hz), 4,55-4,50 (2H, m), 4,21-4,20 (1H, m), 4,00-3,93 (1H, m), 3,19-2,97 (3H, m), 1,96-1,53 (4H, m).

5 (Ejemplo de referencia 16) 4-[cis-1-(Difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

[Fórmula 23]

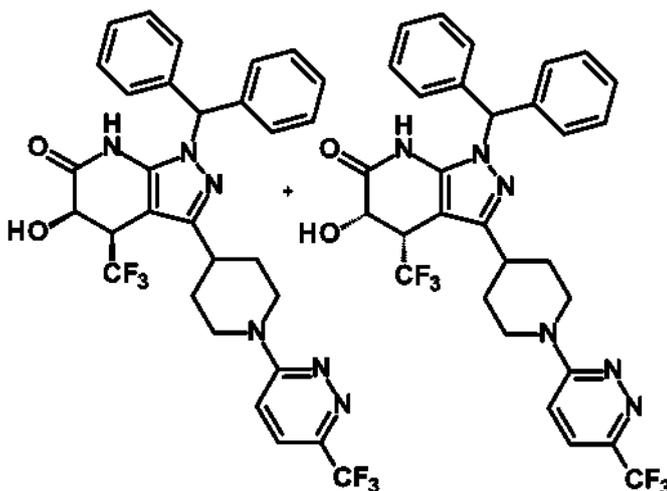


10 El compuesto del título (115 mg, rendimiento: 15 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 4 usando 4-[trans-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (765 mg, 1,34 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 14 en lugar de trans-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11,21 (1H, s), 7,37-7,15 (10H, m), 6,74 (1H, s), 5,79 (1H, d, J=4 Hz), 4,57-4,54 (1H, m), 4,16-3,90 (3H, m), 2,86-2,39 (3H, m), 1,83-1,35 (4H, m), 1,39 (9H, s).

15 (Ejemplo de referencia 17) cis-1-(Difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 24]



20 Se añadieron clorotrimetilsilano (64,6  $\mu\text{l}$ , 0,511 mmol) y yoduro sódico (65,3 mg, 0,435 mmol) a temperatura ambiente a una solución mezcla de 4-[cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (108 mg, 0,189 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 16 en diclorometano (3 ml) y acetonitrilo (1 ml) y la mezcla se agitó durante 4 horas. El disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico al residuo, seguido de la extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un intermedio de síntesis (94 mg).

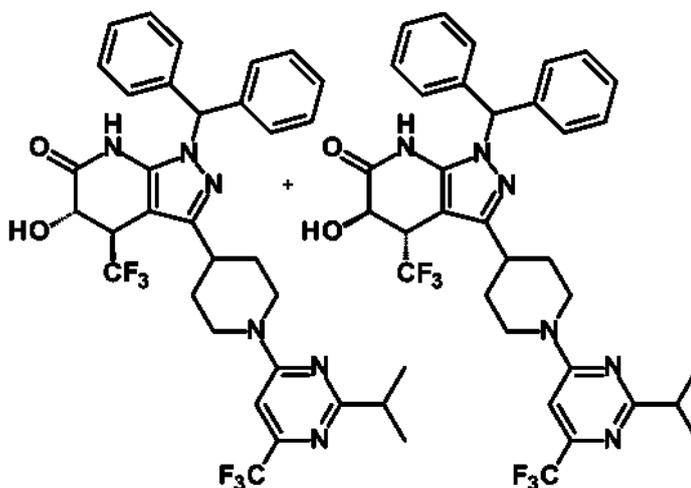
25

Se añadieron 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina (21 mg, 0,16 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (24  $\mu$ l, 0,14 mmol) a una solución de una porción (45 mg) del intermedio de síntesis obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente en DMSO (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 95/5-50/50] para obtener el compuesto del título (34 mg, rendimiento: 58 %).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11,22 (1H, s), 7,75 (1H, d, J=10 Hz), 7,41 (1H, d, J=10 Hz), 7,34-7,24 (8H, m), 7,17-7,13 (2H, m), 6,75 (1H, s), 5,81 (1H, d, J=4 Hz), 4,61-4,48 (3H, m), 4,24-4,11 (1H, m), 3,22-3,09 (2H, m), 3,05-2,94 (1H, m), 2,03-1,94 (1H, m), 1,87-1,79 (1H, m), 1,76-1,63 (1H, m), 1,62-1,51 (1H, m).

(Ejemplo de referencia 18) trans-1-(Difenilmetil)-5-hidroxi-3-{1-[2-isopropil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il}-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 25]

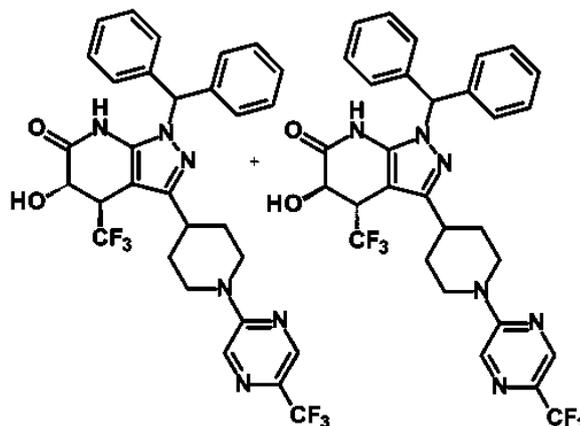


El compuesto del título (300 mg, rendimiento: 96 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 15 usando 4-cloro-2-isopropil-6-(trifluorometil)pirimidina (compuesto descrito en el folleto del documento WO2010/134478, 270 mg, 1,20 mmol) en lugar de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11,27 (1H, s), 7,38-7,23 (9H, m), 7,18 (2H, d, J=7 Hz), 7,07 (1H, s), 6,82 (1H, s), 6,69 (1H, d, J=6 Hz), 4,20 (1H, d, J=6 Hz), 4,03-3,89 (1H, m), 3,19-2,86 (5H, m), 1,98-1,41 (4H, m), 1,21 (6H, d, J=7 Hz).

(Ejemplo de referencia 19) trans-1-(Difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 26]

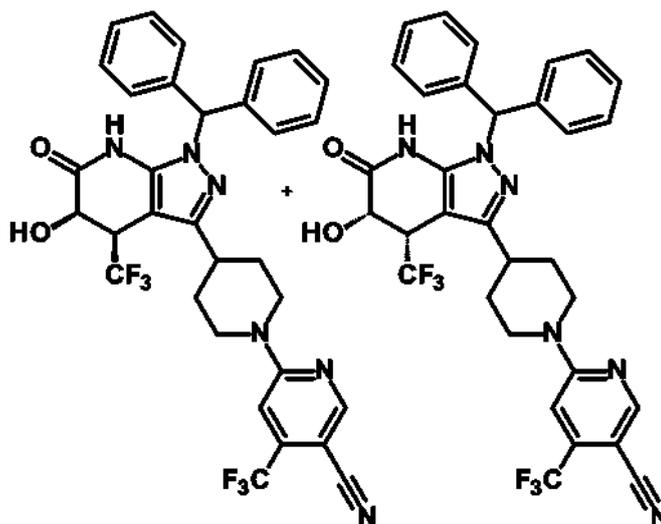


El compuesto del título (106 mg, rendimiento: 62 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 15 usando 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (120 mg, 0,657 mmol) en lugar de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,27 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,43 (1H, s), 7,35-7,17 (10H, m), 6,82 (1H, s), 6,70 (1H, d, J=5 Hz), 4,52-4,46 (2H, m), 4,21-4,19 (1H, m), 3,99-3,92 (1H, m), 3,19-3,14 (2H, m), 3,02-2,95 (1H, m), 1,94-1,85 (2H, m), 1,72-1,51 (2H, m).

(Ejemplo de referencia 20) 6-{4-[cis-1-(Difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo

[Fórmula 27]



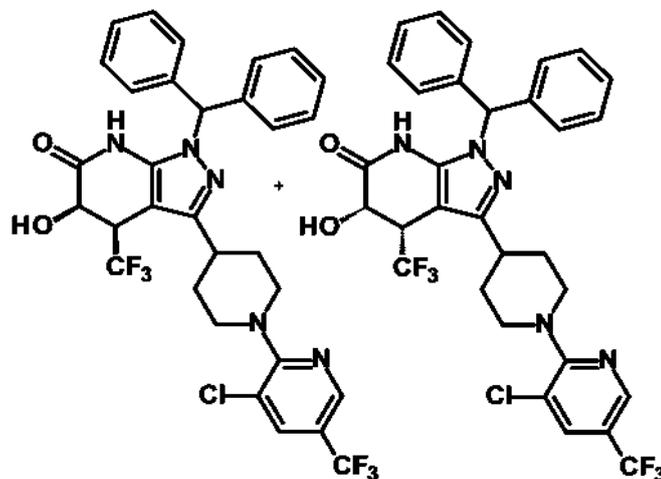
10

El compuesto del título (47 mg, rendimiento: 70 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 17 usando 6-cloro-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo (26 mg, 0,12 mmol) en lugar de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,23 (1H, s), 8,67 (1H, s), 7,37-7,12 (11H, m), 6,75 (1H, s), 5,82 (1H, d, J=4 Hz), 4,69-4,44 (3H, m), 4,24-4,12 (1H, m), 3,26-3,10 (2H, m), 3,05-2,94 (1H, m), 1,91-1,80 (2H, m), 1,71-1,50 (2H, m).

(Ejemplo de referencia 21) cis-3-{1-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 28]

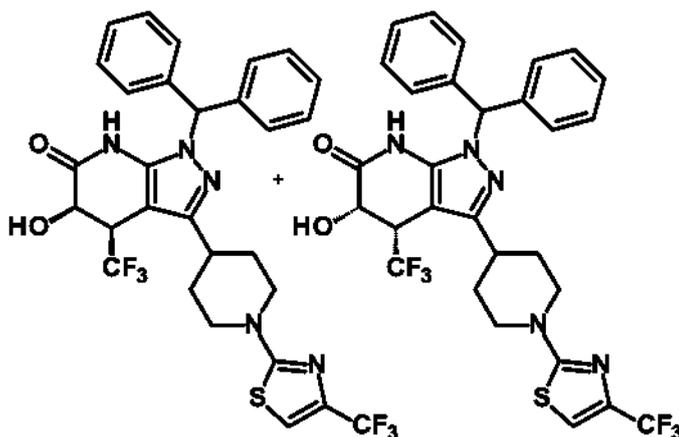


20 El compuesto del título (40 mg, rendimiento: 58 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 17 usando 3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)piridina (25 mg, 0,13 mmol) en lugar de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,22 (1H, s), 8,54 (1H, d, J=2 Hz), 8,16 (1H, d, J=2 Hz), 7,39-7,25 (8H, m), 7,18-7,14 (2H, m), 6,76 (1H, s), 5,81 (1H, d, J=4 Hz), 4,61-4,55 (1H, m), 4,22-4,10 (1H, m), 4,09-3,97 (2H, m), 3,07-2,83 (3H, m), 2,02-1,93 (1H, m), 1,87-1,79 (2H, m), 1,77-1,65 (1H, m).

(Ejemplo de referencia 22) cis-1-(Difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 29]

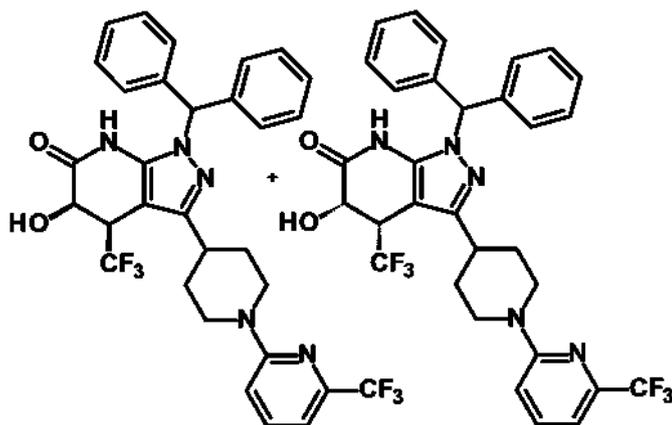


El compuesto del título (12 mg, rendimiento: 15 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 17 usando 2-cloro-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol (45 mg, 0,13 mmol) en lugar de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,39-7,33 (7H, m), 7,08-7,02 (4H, m), 6,90 (1H, d, J=1 Hz), 6,81 (1H, s), 6,67 (1H, s), 4,49 (1H, d, J=7 Hz), 4,07-3,96 (2H, m), 3,65 (1H, d, J=2 Hz), 3,18-3,09 (2H, m), 2,83-2,74 (1H, m), 1,99-1,76 (4H, m).

(Ejemplo de referencia 23) cis-1-(Difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 30]

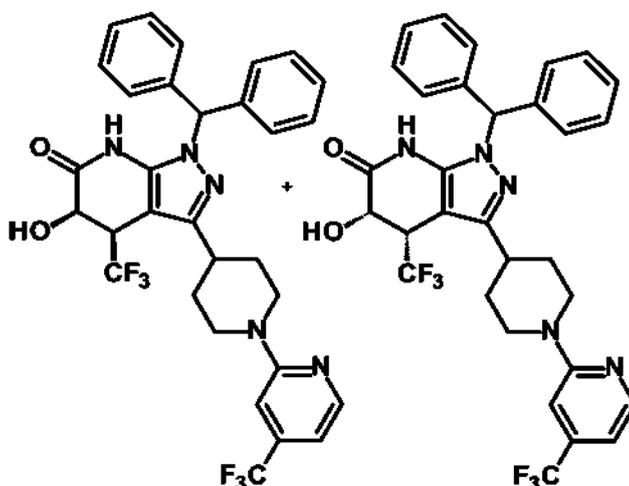


El compuesto del título (18 mg, rendimiento: 24 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 17 usando 2-fluoro-6-(trifluorometil)piridina (24 mg, 0,15 mmol) en lugar de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,21 (1H, s), 7,70 (1H, t, J=8 Hz), 7,37-7,23 (8H, m), 7,18-7,10 (3H, m), 6,97 (1H, d, J=7 Hz), 6,74 (1H, s), 5,80 (1H, d, J=4 Hz), 4,60-4,55 (1H, m), 4,41-4,31 (2H, m), 4,20-4,10 (1H, m), 3,04-2,85 (3H, m), 1,98-1,90 (1H, m), 1,85-1,75 (1H, m), 1,72-1,60 (1H, m), 1,60-1,48 (1H, m).

(Ejemplo de referencia 24) cis-1-(Difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 31]

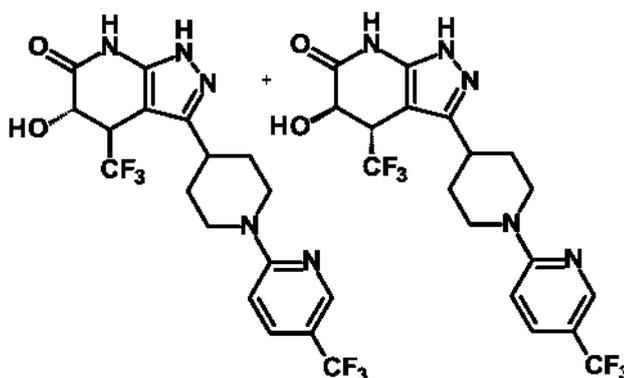


El compuesto del título (29 mg, rendimiento: 36 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 17 usando 2-fluoro-4-(trifluorometil)piridina (42  $\mu$ l, 0,34 mmol) en lugar de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11,21 (1H, s), 8,29 (1H, d, J=5 Hz), 7,37-7,23 (8H, m), 7,18-7,13 (2H, m), 7,08 (1H, s), 6,81 (1H, d, J=5 Hz), 6,74 (1H, s), 5,80 (1H, d, J=4 Hz), 4,61-4,54 (1H, m), 4,47-4,36 (2H, m), 4,22-4,10 (1H, m), 3,06-2,86 (3H, m), 1,97-1,88 (1H, m), 1,83-1,74 (1H, m), 1,72-1,60 (1H, m), 1,60-1,47 (1H, m).

(Ejemplo 1) trans-5-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 32]



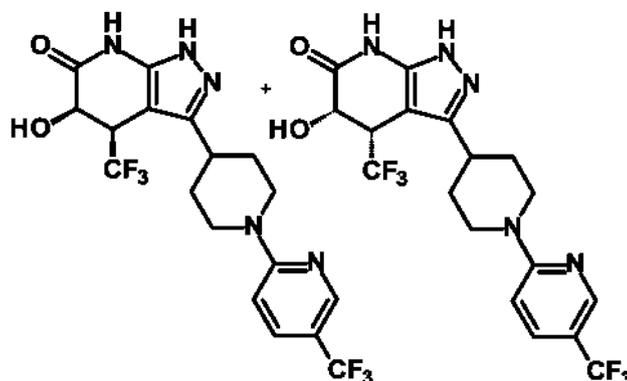
Se añadieron trietilsilano (0,02 ml, 0,13 mmol) y ácido trifluoroacético (2 ml) a una solución de trans-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (34 mg, 0,0552 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 3 en diclorometano (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 60/40 - 0/100 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (20 mg, rendimiento: 81 %).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12,13 (1H, s), 10,52 (1H, s), 8,42 (1H, s), 7,79 (1H, t, J=6 Hz), 6,54 (1H, d, J=5 Hz), 4,63-4,52 (2H, m), 4,16 (1H, d, J=5 Hz), 3,94-3,85 (1H, m), 3,14-2,92 (3H, m), 1,83-1,62 (4H, m), 1,29-1,21 (1H, m);

EM (IEN) m/z: 450 (M+H) $^+$ .

(Ejemplo 2) cis-5-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 33]

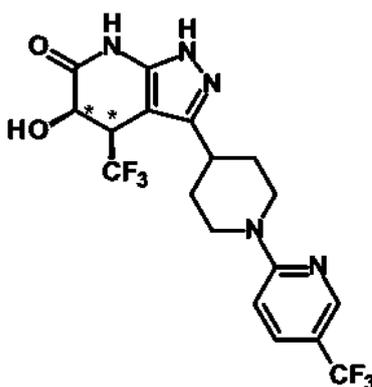


Se añadieron trietilsilano (0,05 ml, 0,3 mmol) y ácido trifluoroacético (3 ml) a una solución de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (95 mg, 0,154 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 4 en diclorometano (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [NH-gel de sílice, eluir: acetato de etilo/metanol = 100/0 - 95/5 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (45 mg, rendimiento: 65 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,18 (1H, s), 10,53 (1H, s), 8,42 (1H, s), 7,79 (1H, dd, J=9 Hz, 2 Hz), 7,01 (1H, d, J=9 Hz), 5,51 (1H, d, J=4 Hz), 4,62-4,52 (2H, m), 4,46-4,42 (1H, m), 4,20-4,11 (1H, m), 3,13-2,93 (3H, m), 1,89-1,56 (4H, m);  
EM (IEN) m/z: 450 (M+H)<sup>+</sup>.

(Ejemplo 3) (+)-cis-5-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 34]



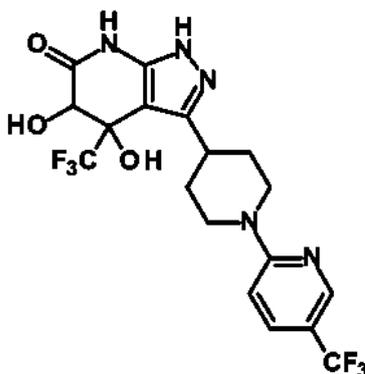
Se disolvió cis-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (0,14 g, 0,31 mmol) producida en el Ejemplo 2 en etanol (30 ml) en calentamiento. Después, a la solución se le añadió hexano (10 ml) y la solución resultante se purificó en 10 porciones divididas mediante HPLC [columna: Chiralpak IA (20 mm d.i. x 250 mm); fabricado por Daicel Corporation, eluir: hexano/etanol = 60/40, caudal: 15 ml/min] para obtener el compuesto del título (51 mg, rendimiento: 36 %, forma ópticamente activa).

La pureza óptica se midió usando HPLC [columna: Chiralpak IA (4,6 mm d.i. x 250 mm); fabricado por Daicel Corporation, eluir: hexano/IPA = 60/40, caudal: 1,0 ml/min].

Pureza óptica: 99 % o más (tiempo de retención: 10,4 min);  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +12° (DMF, c = 1,01).

(Ejemplo 4) 4,5-Dihidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 35]

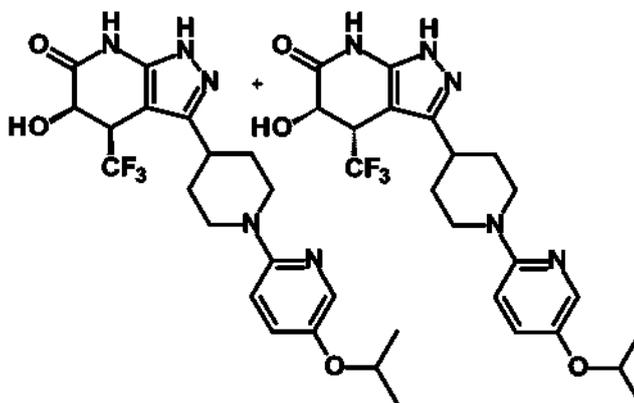


Se añadieron trietilsilano (0,015 ml, 0,094 mmol) y ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución de 1-(difenilmetil)-4,5-dihidroxi-4-(trifluorometil)-3-[1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il]-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (31 mg, 0,049 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 6 en diclorometano (1 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 60/40 - 20/80] para obtener el compuesto del título (15 mg, 0,032 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,22 (1H, s), 10,55 (1H, s), 8,42 (1H, s), 7,79 (1H, dd, J=9 Hz, 2 Hz), 7,00 (1H, d, J=9 Hz), 6,79 (1H, s), 5,66 (1H, d, J=4 Hz), 4,58 (2H, d, J=13 Hz), 4,35 (1H, s), 3,33-3,24 (1H, m), 2,94 (2H, t, J=12 Hz), 1,90 (1H, d, J=10 Hz), 1,76-1,55 (3H, m);  
EM (IEN) m/z: 466 (M+H)<sup>+</sup>.

(Ejemplo 5) cis-5-Hidroxi-3-[1-(5-isopropoxipiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 36]

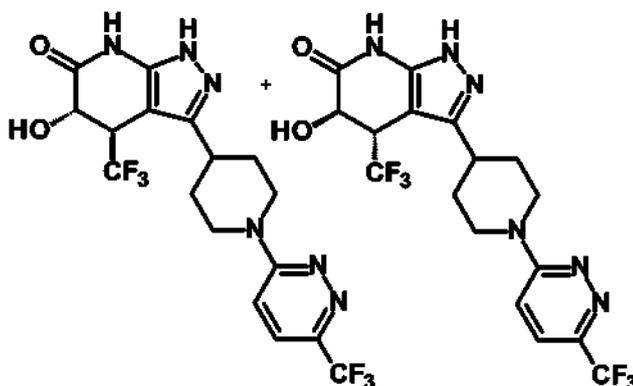


El compuesto del título (25 mg, rendimiento: 54 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-3-[1-(5-isopropoxipiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (64 mg, 0,11 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 11 en lugar de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-[1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il]-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,23 (1H, s), 10,54 (1H, s), 7,84 (1H, d, J=3 Hz), 7,25 (1H, dd, J=9 Hz, 3 Hz), 6,83 (1H, d, J=9 Hz), 5,51 (1H, d, J=4 Hz), 4,47-4,41 (2H, m), 4,32-4,21 (2H, m), 4,19-4,08 (1H, m), 2,98-2,87 (1H, m), 2,80-2,69 (2H, m), 1,86-1,62 (4H, m), 1,23 (6H, d, J = 6 Hz);  
EM (IEN) m/z: 440 (M+H)<sup>+</sup>.

(Ejemplo 6) trans-5-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-[1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]piperidin-4-il]-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 37]

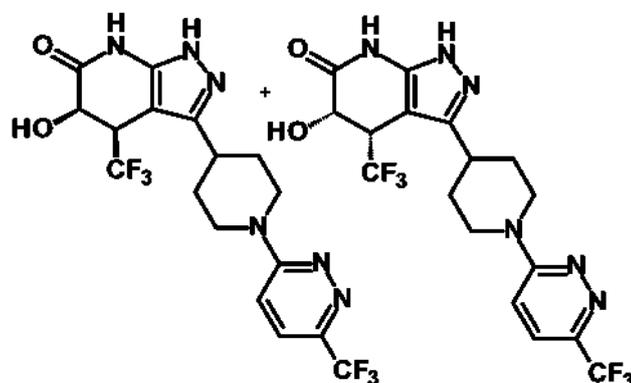


El compuesto del título (14 mg, rendimiento: 96 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando trans-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (20 mg, 0,0324 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 15 en lugar de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12,14 (1H, s), 10,53 (1H, s), 7,82 (1H, d, J=10 Hz), 7,47 (1H, d, J=10 Hz), 6,55 (1H, d, J=5 Hz), 4,69-4,62 (2H, m), 4,17-4,16 (1H, m), 3,94-3,86 (1H, m), 3,17-3,04 (3H, m), 1,86-1,69 (4H, m);  
EM (IEN) m/z: 451 (M+H) $^+$ .

(Ejemplo 7) cis-5-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 38]

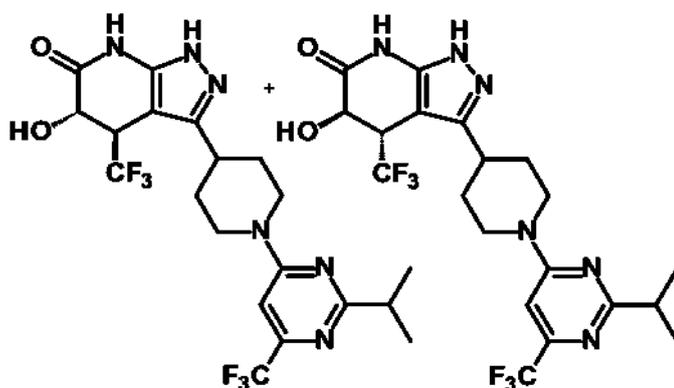


El compuesto del título (17 mg, rendimiento: 73 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (32 mg, 0,052 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 17 en lugar de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12,19 (1H, s), 10,54 (1H, s), 7,81 (1H, d, J=10 Hz), 7,47 (1H, d, J=10 Hz), 5,53 (1H, d, J=4 Hz), 4,73-4,60 (2H, m), 4,48-4,41 (1H, m), 4,23-4,11 (1H, m), 3,19-3,03 (3H, m), 1,93-1,84 (1H, m), 1,82-1,61 (3H, m);  
EM (IEN) m/z: 451 (M+H) $^+$ .

(Ejemplo 8) trans-5-Hidroxi-3-{1-[2-isopropil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il}-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 39]

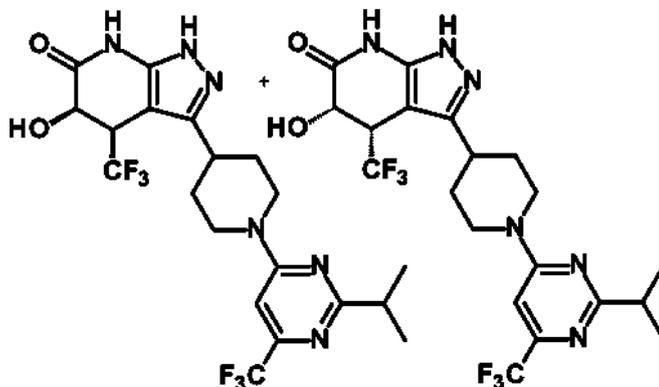


5 El compuesto del título (52 mg, rendimiento: 93 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando trans-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-3-{1-[2-isopropil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il}-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (75 mg, 0,114 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 18 en lugar de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,11 (1H, s), 10,53 (1H, s), 7,14 (1H, s), 6,55 (1H, s a), 5,34-4,58 (2H, m), 4,16 (1H, s), 3,90 (1H, c, J=10 Hz), 3,82-3,35 (2H, m), 3,17-2,87 (2H, m), 1,86-1,60 (4H, m), 1,23 (6H, d, J = 7 Hz); EM (IEN) m/z: 493 (M+H)<sup>+</sup>.

(Ejemplo 9) cis-5-Hidroxi-3-{1-[2-isopropil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il}-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 40]



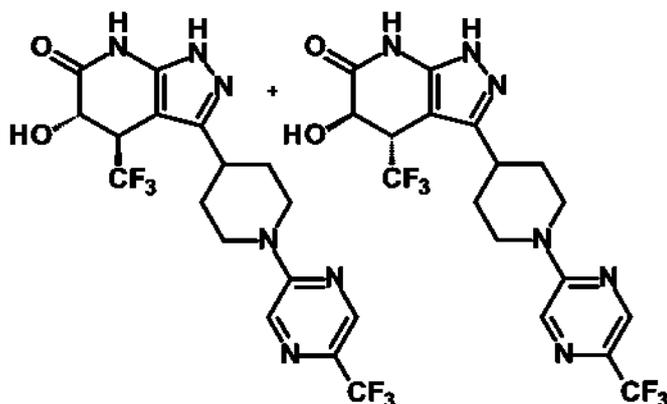
15 Una forma protegida de difenilmetilo se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 4 usando trans-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-3-{1-[2-isopropil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il}-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (300 mg, 0,456 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 18 en lugar de trans-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.

20 El compuesto del título (7 mg, rendimiento: 9 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando la forma protegida del difenilmetilo obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente en lugar de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,12 (1H, s), 10,50 (1H, s), 7,10 (1H, s), 5,49 (1H, s), 4,41-4,39 (1H, m), 4,17-4,05 (1H, m), 3,10-2,84 (4H, m), 1,86-1,52 (4H, m), 1,19 (6H, d, J = 7 Hz); EM (IEN) m/z: 493 (M+H)<sup>+</sup>.

(Ejemplo 10) trans-5-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 41]

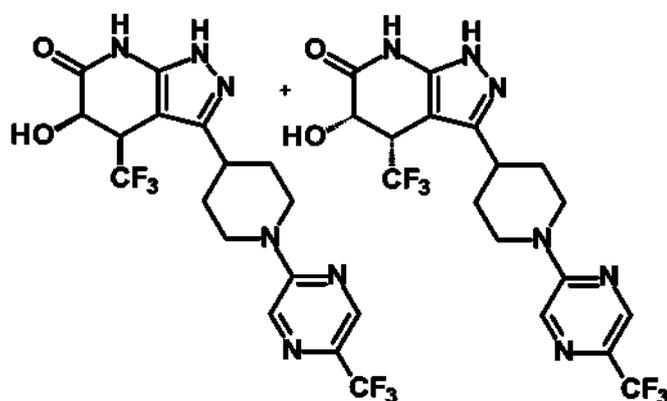


El compuesto del título (70 mg, rendimiento: 90 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando trans-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (106 mg, 0,172 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 19 en lugar de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,13 (1H, s), 10,54 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,50 (1H, s), 6,59 (1H, d, J=5 Hz), 4,66-4,59 (2H, m), 4,17-4,16 (1H, m), 3,98-3,83 (1H, m), 3,18-2,98 (3H, m), 1,87-1,64 (4H, m); EM (IEN) m/z: 451 (M+H)<sup>+</sup>.

(Ejemplo 11) cis-5-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 42]



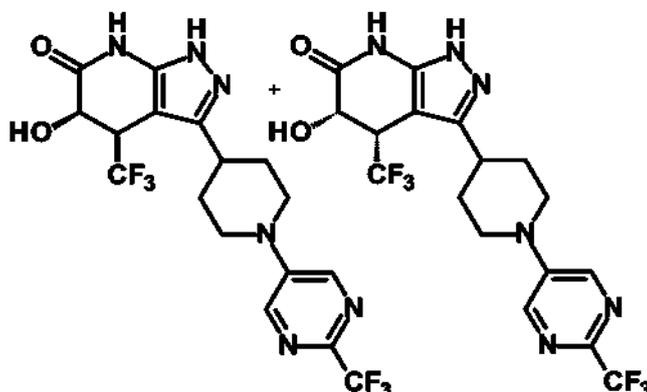
Se obtuvo un intermedio de síntesis a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 15 usando 4-[cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (115 mg, 0,202 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 16 en lugar de 4-[trans-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (90 mg, 0,493 mmol) en lugar de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina.

El compuesto del título (58 mg, rendimiento: 99 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando el intermedio de síntesis obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente en lugar de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,18 (1H, s), 10,54 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,50 (1H, s), 5,54 (1H, d, J=4 Hz), 4,65-4,59 (2H, m), 4,46-4,43 (1H, m), 4,22-4,13 (1H, m), 3,16-3,03 (3H, m), 1,90-1,61 (4H, m); EM (IEN) m/z: 451 (M+H)<sup>+</sup>.

(Ejemplo 12) cis-5-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 43]



Se añadieron clorotrimetilsilano (25  $\mu$ l, 0,20 mmol) y yoduro sódico (25 mg, 0,17 mmol) a temperatura ambiente a una solución mezcla de 4-[cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (42 mg, 0,074 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 16 en diclorometano (3 ml) y acetonitrilo (1 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas. El disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico al residuo, seguido de la extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un intermedio de síntesis.

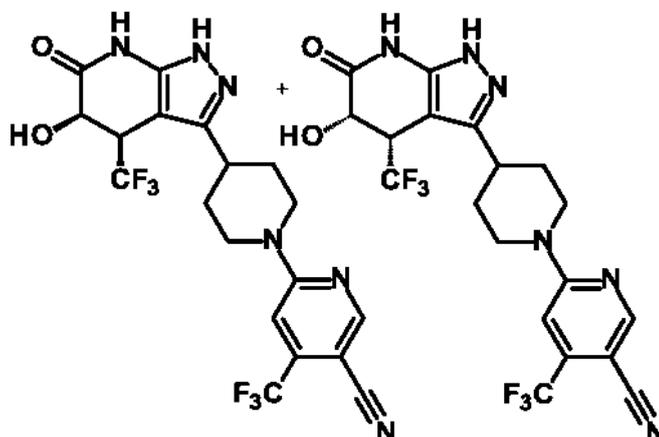
Se añadieron 5-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina (30 mg, 0,16 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (0,050 ml, 0,33 mmol) a una solución del intermedio de síntesis obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente en DMSO (3 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 18 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 80/20 - 0/100] para obtener una forma protegida del difenilmetilo.

El compuesto del título (6,7 mg, rendimiento: 20 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando la forma protegida del difenilmetilo obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente en lugar de *cis*-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-[1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il]-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12,22 (1H, s), 10,55 (1H, s), 8,67 (2H, s), 5,53 (1H, d, J=3 Hz), 4,44 (1H, d, J=6 Hz), 4,25-4,10 (3H, m), 3,14-2,95 (3H, m), 1,93-1,38 (4H, m);  
EM (IEN) m/z: 451 (M+H) $^+$ .

(Ejemplo 13) 6-{4-[*cis*-5-Hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo

[Fórmula 44]



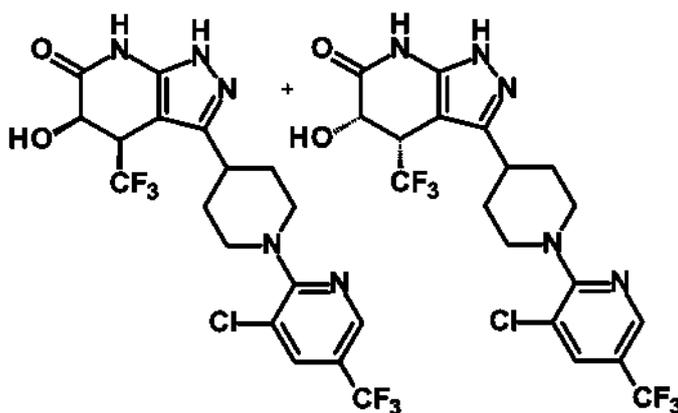
El compuesto del título (23 mg, rendimiento: 69 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el

procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando 6-[4-[cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il]-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo (45 mg, 0,070 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 20 en lugar de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-[1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il]-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,17 (1H, s), 10,54 (1H, s), 8,73 (1H, s), 7,34 (1H, s), 5,54 (1H, d, J=4 Hz), 4,87-4,56 (2H, m), 4,48-4,41 (1H, m), 4,22-4,11 (1H, m), 3,20-3,01 (3H, m), 1,94-1,85 (1H, m), 1,82-1,57 (3H, m); EM (IEN) m/z: 475 (M+H)<sup>+</sup>.

(Ejemplo 14) cis-3-[1-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il]-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

- 10 [Fórmula 45]

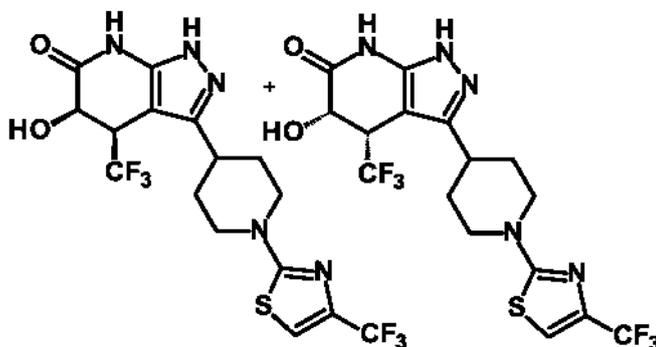


El compuesto del título (21 mg, rendimiento: 78 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando cis-3-[1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il]-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (36 mg, 0,055 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 21 en lugar de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-[1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il]-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,28 (1H, s), 10,54 (1H, s), 8,57 (1H, d, J=2 Hz), 8,20 (1H, d, J=2 Hz), 5,52 (1H, d, J=4 Hz), 4,47-4,42 (1H, m), 4,21-4,07 (3H, m), 3,07-2,91 (3H, m), 1,98-1,74 (4H, m); EM (IEN) m/z: 484 (M+H)<sup>+</sup>.

- 20 (Ejemplo 15) cis-5-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-[1-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-4-il]-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 46]



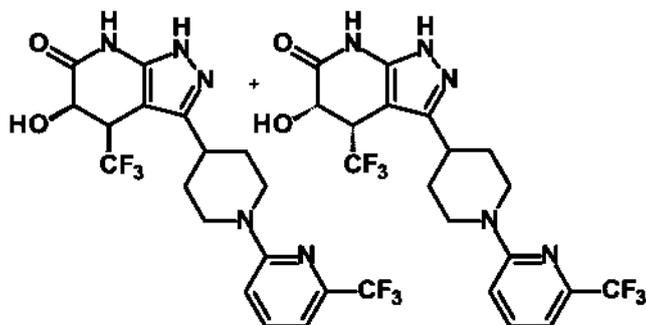
- 25 El compuesto del título (6,4 mg, rendimiento: 73 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-[1-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-4-il]-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (12 mg, 0,019 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 22 en lugar de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-[1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il]-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.

- 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,26 (1H, s), 10,55 (1H, s), 7,55 (1H, d, J=1 Hz), 5,53 (1H, d, J=3 Hz), 4,45 (1H, dd, J=7 Hz, 4 Hz), 4,20-4,11 (1H, m), 4,04-3,95 (2H, m), 3,21-2,99 (3H, m), 1,92-1,67 (4H, m);

EM (IEN) m/z: 456 (M+H)<sup>+</sup>.

(Ejemplo 16) cis-5-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 47]



5

El compuesto del título (16 mg, rendimiento: 71 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (31 mg, 0,050 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 23 en lugar de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.

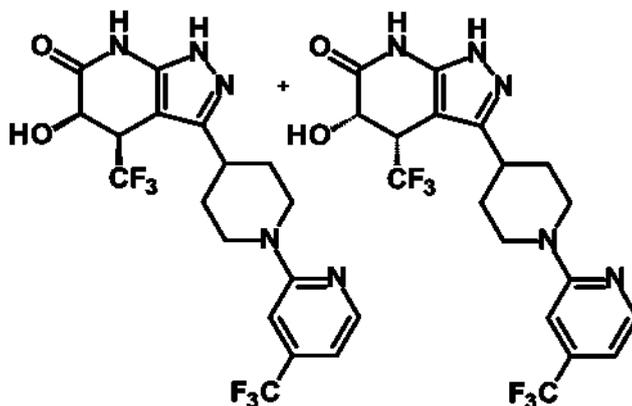
10

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,21 (1H, s), 10,54 (1H, s), 7,74 (1H, t, J=9 Hz), 7,17 (1H, d, J=9 Hz), 7,01 (1H, d, J=7 Hz), 5,51 (1H, d, J=4 Hz), 4,54-4,41 (3H, m), 4,22-4,09 (1H, m), 3,09-2,86 (3H, m), 1,92-1,82 (1H, m), 1,81-1,58 (3H, m);

EM (IEN) m/z: 450 (M+H)<sup>+</sup>.

15 (Ejemplo 17) cis-5-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 48]



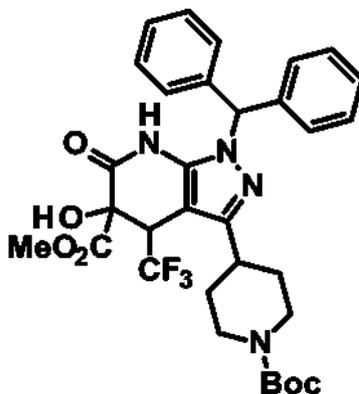
20 El compuesto del título (14 mg, rendimiento: 74 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (26 mg, 0,042 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 24 en lugar de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,19 (1H, s), 10,53 (1H, s), 8,33 (1H, d, J=5 Hz), 7,13 (1H, s), 6,85 (1H, d, J=5 Hz), 5,51 (1H, d, J=4 Hz), 4,62-4,49 (2H, m), 4,47-4,41 (1H, m), 4,21-4,10 (1H, m), 3,10-3,00 (1H, m), 3,00-2,86 (2H, m), 1,89-1,80 (1H, m), 1,78-1,57 (3H, m);

EM (IEN) m/z: 450 (M+H)<sup>+</sup>.

(Ejemplo de referencia 25) 3-[1-(*tert*-Butoxicarbonil)piperidin-4-il]-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo

[Fórmula 49]



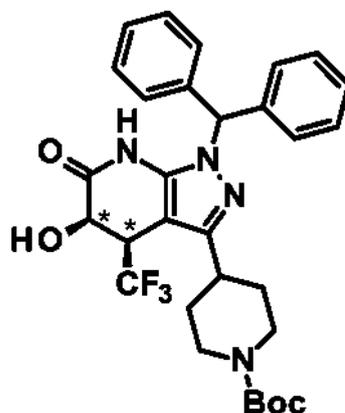
5 Se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (solución en hexano y THF, 14,5 ml, 15,8 mmol) a -78 °C a una solución de 4-[1-(difenilmetil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,92 g, 5,27 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 13 y carbonato dimetilico (0,665 ml, 7,90 mmol) en THF (50 ml). Después de la retirada del baño de enfriamiento, la mezcla se agitó durante 30 minutos mientras que su temperatura se elevaba espontáneamente. A la solución de reacción, se añadió una  
10 solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [NH-gel de sílice, eluir: diclorometano/metanol = 100/0 - 90/10 (gradiente)] para obtener un intermedio de síntesis.

15 Se añadieron 1,8-dazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como DBU; 1,57 ml, 10,5 mmol), (1S)-(+)-(10-alcanforsulfonil)oxaziridina (0,725 g, 3,16 mmol) y (1R)-(-)-(10-alcanforsulfonil)oxaziridina (0,725 g, 3,16 mmol) a una solución del intermedio de síntesis obtenido mediante el procedimiento descrito anteriormente en THF (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera en este orden y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión  
20 reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: diclorometano/metanol = 99/1 - 90/10 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (2,77 g, rendimiento: 84 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11,52 (1H, s), 7,38-7,17 (10H, m), 6,86 (1H, s), 4,12-3,89 (3H, m), 3,73 (3H, s), 2,89-2,67 (3H, m), 1,81-1,29 (4H, m), 1,39 (9H, s).

25 (Ejemplo de referencia 26) (+)-4-[*cis*-1-(Difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-carboxilato

[Fórmula 50]



30 Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,873 g, 20,8 mmol) a una solución mezcla de 3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-

b]piridin-5-carboxilato de metilo (4,36 g, 6,94 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 25 en 1,4-dioxano (50 ml) y agua (20 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a la misma una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera en este orden y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 95/5 - 50/50 (gradiente)] para obtener un intermedio de síntesis.

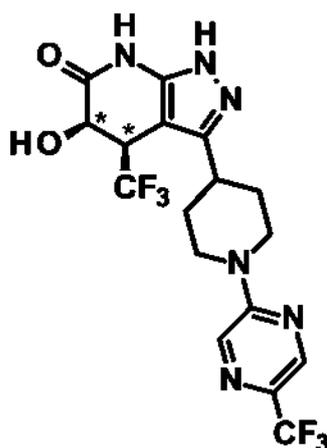
Se disolvió una porción (1,23 g) del intermedio de síntesis obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente en acetato de etilo. A la solución, se le añadió un gel de sílice neutro para la adsorción, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El polvo obtenido se purificó por CL ultrarrápida [columna: Chiralflash IC (30 mm d.i. x 100 mm); fabricado por Daicel Corporation, eluir: hexano/etanol = 91/9, caudal: 12 ml/min] para obtener el compuesto del título (0,55 g, rendimiento: 27 %, forma ópticamente activa).

La pureza óptica se midió usando HPLC [columna: Chiralpak IA (4,6 mm d.i. x 250 mm); fabricado por Daicel Corporation, eluir: hexano/IPA = 70/30, caudal: 1,0 ml/min].

Pureza óptica: 99 % o más (tiempo de retención: 4,3 min);  
 $[\alpha]_D^{25} = +35^\circ$  (DMF, c = 1,00).

(Ejemplo 18) (+)-cis-5-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-[1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperidin-4-il]-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 51]



Se añadieron clorotrimetilsilano (72,3  $\mu$ l, 0,573 mmol) y yoduro sódico (73,1 mg, 0,488 mmol) a una solución mezcla de (+)-4-[cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (121 mg, 0,212 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 26 en diclorometano (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se separó en capas orgánicas y acuosas mediante la adición de una solución acuosas saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida.

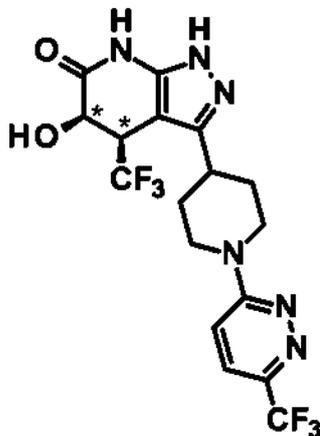
Se añadieron 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (31,4  $\mu$ l, 0,254 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (54,1  $\mu$ l, 0,318 mmol) a una solución del residuo obtenido en DMSO (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se dejó reposar una noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 95/5 - 50/50 (gradiente)] para obtener un intermedio de síntesis.

Se añadieron trietilsilano (0,113 ml, 0,707 mmol) y ácido trifluoroacético (1,35 ml, 17,7 mmol) a una solución del intermedio de síntesis obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente en diclorometano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación, y el residuo se separó en capas orgánicas y acuosas mediante la adición de acetato de etilo y una solución acuosas saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: acetato de etilo/metanol = 100/0 - 95/5 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (66 mg, rendimiento: 71 %, forma ópticamente activa).

$[\alpha]_D^{25} = +13^\circ$  (DMF, c = 1,00).

(Ejemplo 19) (+)-cis-5-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 52]

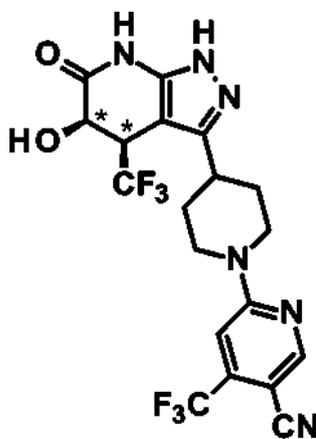


- 5 El compuesto del título (70 mg, rendimiento: 69 %, forma ópticamente activa) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 18 usando 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina (50,6 mg, 0,277 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina.

$[\alpha]_D^{25} = +12^\circ$  (DMF, c = 1,00).

- 10 (Ejemplo 20) (+)-6-{4-[cis-5-Hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo

[Fórmula 53]

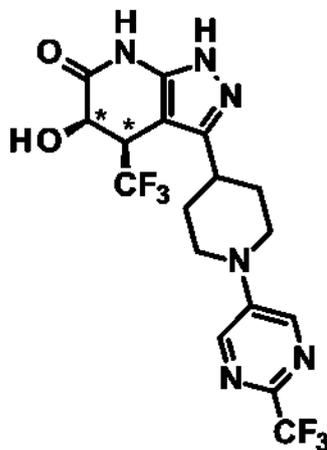


- 15 El compuesto del título (56 mg, rendimiento: 68 %, forma ópticamente activa) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 18 usando 6-cloro-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo (43,9 mg, 0,212 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina.

$[\alpha]_D^{25} = +18^\circ$  (DMF, c = 1,00).

(Ejemplo 21) (+)-cis-5-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 54]



- 5 Se añadieron clorotrimetilsilano (0,31 ml, 2,5 mmol) y yoduro sódico (0,31 g, 2,1 mmol) a una solución mezcla de (+)-4-[cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,52 g, 0,91 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 26 en diclorometano (25 ml) y acetonitrilo (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se separó en capas orgánicas y acuosas mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida.

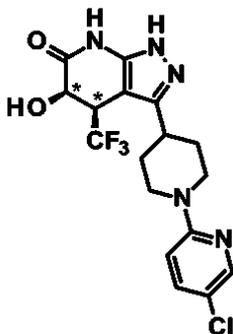
- 15 Se añadieron 5-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina (0,37 ml, 2,0 mmol) y DBU (0,62 ml, 4,2 mmol) a una solución del residuo obtenido en DMSO (30 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 18 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 95/5 - 50/50 (gradiente)] para obtener un intermedio de síntesis.

- 20 Se añadieron trietilsilano (0,200 ml, 1,26 mmol) y ácido trifluoroacético (1,0 ml, 13 mmol) a una solución del intermedio de síntesis obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente en diclorometano (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación, y el residuo se separó en capas orgánicas y acuosas mediante la adición de acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: acetato de etilo/metanol = 50/50 - 0/100 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (0,11 g, rendimiento: 26 %, forma ópticamente activa).

- 25  $[\alpha]_D^{25} = +7,2^\circ$  (DMF, c = 1,00).

(Ejemplo 22) (+)-cis-3-[1-(5-Cloropiridin-2-il)piperidin-4-il]-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 55]



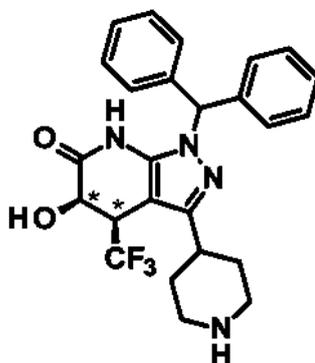
El compuesto del título (39 mg, rendimiento: 44 %, forma ópticamente activa) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 21 excepto que se usó 5-cloro-2-fluoropiridina (55,8 µl, 0,556 mmol) en lugar de 5-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se dejó en reposo en lugar de agitar a 70 °C durante 18 horas.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,20 (1H, s), 10,53 (1H, s), 8,11 (1H, d, J=3 Hz), 7,58 (1H, dd, J=9 Hz, 3 Hz), 6,91 (1H, d, J=9 Hz), 5,51 (1H, s a), 4,45-4,37 (3H, m), 4,18-4,10 (1H, m), 3,04-2,97 (1H, m), 2,92-2,81 (2H, m), 1,84-1,58 (4H, m);  
EM (IEN) m/z: 416 (M+H)<sup>+</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +12° (DMF, c = 1,01).

- 10 (Ejemplo de referencia 27) Forma ópticamente activa de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-3-(piperidin-4-il)-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 56]

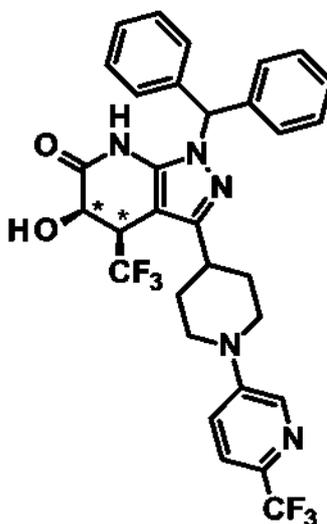


- 15 Se añadieron clorotrimetilsilano (1,42 ml, 11,2 mmol) y yoduro sódico (1,68 g, 11,2 mmol) a una solución mezcla de (+)-4-[cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,20 g, 5,61 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 26 en diclorometano (100 ml) y acetonitrilo (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción, se le añadieron N-diisopropiletilamina (2,86 ml, 16,8 mmol) y agua (15 ml) y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió diclorometano (150 ml) y la mezcla se agitó. El precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (2,00 g, rendimiento: 76 %, forma ópticamente activa).

- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,41-7,11 (10H, m), 6,80 (1H, s), 5,86 (1H, d, J=4 Hz), 4,60-4,55 (1H, m), 4,16-4,07 (1H, m), 3,33-3,21 (2H, m), 2,99-2,87 (3H, m), 2,03-1,66 (4H, m).

(Ejemplo de referencia 28) Forma ópticamente activa de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

- 25 [Fórmula 57]

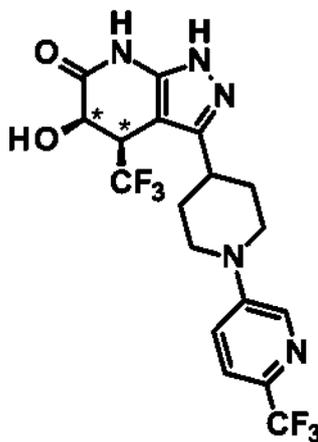


Se añadieron DBU (87,6  $\mu$ l, 0,587 mmol) y 5-fluoro-2-(trifluorometil)piridina (51,9  $\mu$ l, 0,440 mmol) a temperatura ambiente a una suspensión de la forma ópticamente activa de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-3-(piperidin-4-il)-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (0,138 g, 0,293 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 27 en DMSO (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 y después a 60 °C durante 8 horas en un baño de aceite. La solución de reacción se llevó de nuevo a temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera en este orden. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 93/7 - 55/45 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (0,135 g, rendimiento: 75 %, forma ópticamente activa).

10 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,32 (1H, d, J=3 Hz), 7,90 (1H, s), 7,50 (1H, d, J=9 Hz), 7,39-7,34 (6H, m), 7,19 (1H, dd, J=9 Hz, 3 Hz), 7,15-7,10 (4H, m), 6,66 (1H, s), 4,55 (1H, d, J=7 Hz), 3,96-3,81 (3H, m), 3,72 (1H, s), 3,04-2,97 (2H, m), 2,87-2,79 (1H, m), 2,04-1,85 (4H, m).

(Ejemplo 23) (+)-cis-5-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

15 [Fórmula 58]



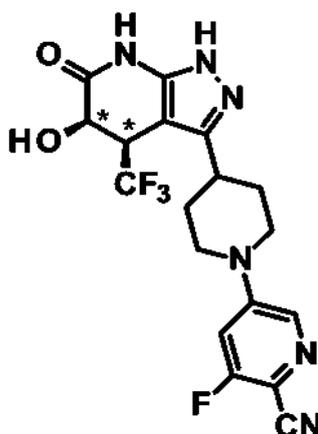
se añadió ácido trifluoroacético (0,8 ml, 10 mmol) a temperatura ambiente a una solución de la forma ópticamente activa de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (0,135 g, 0,219 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 28 y trietilsilano (0,140 ml, 0,877 mmol) en diclorometano (4 ml) y la mezcla se agitó durante 45 minutos. El disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se separó en capas orgánicas y acuosas mediante la adición de acetato de etilo y una solución acuosas saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 83/17 - 0/100 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (88,9 mg, rendimiento: 90 %, forma ópticamente activa).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 12,24 (1H, s), 10,54 (1H, s), 8,46 (1H, d, J=3 Hz), 7,64 (1H, d, J=9 Hz), 7,47 (1H, dd, J=9 Hz, 3 Hz), 5,52 (1H, d, J=4 Hz), 4,45 (1H, dd, J=7 Hz, 4 Hz), 4,20-4,05 (3H, m), 3,06-2,91 (3H, m), 1,87-1,73 (4H, m);

30 EM (IEN) m/z: 450 (M+H) $^+$ ;  
 $[\alpha]_D^{25} = +7,5^\circ$  (DMF, c = 0,958).

(Ejemplo 24) (+)-3-Fluoro-5-{4-[cis-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}piridin-2-carbonitrilo

[Fórmula 59]



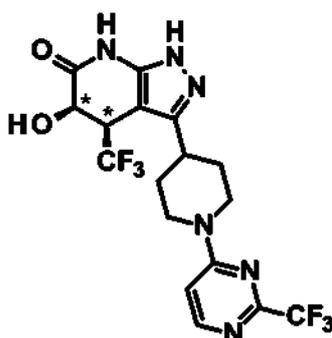
Se añadieron DBU (0,135 ml, 0,901 mmol) y 3,5-difluoropiridin-2-carbonitrilo (94,7 g, 0,676 mmol) a temperatura ambiente a una suspensión de la forma ópticamente activa de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-3-(piperidin-4-il)-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (0,212 g, 0,451 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 27 en DMSO (2 ml) y la mezcla se agitó durante 66 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera en este orden. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 93/7 - 50/50 (gradiente)] para obtener un intermedio de síntesis.

El compuesto del título (84,8 g, rendimiento: 44 %, forma ópticamente activa) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 usando el intermedio de síntesis obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente en lugar de la forma ópticamente activa de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,20 (1H, s), 10,54 (1H, s), 8,36-8,35 (1H, m), 7,45 (1H, dd, J=14 Hz, 2 Hz), 5,53 (1H, d, J=4 Hz), 4,46-4,43 (1H, m), 4,23-4,11 (3H, m), 3,12-3,04 (3H, m), 1,88-1,65 (4H, m);  
EM (IEN) m/z: 425 (M+H)<sup>+</sup>;  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +14° (DMF, c = 1,01).

(Ejemplo 25) (+)-cis-5-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 60]

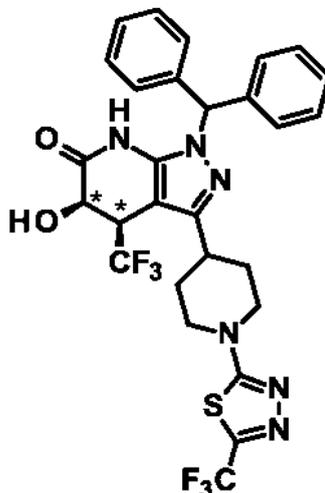


El compuesto del título (0,121 g, rendimiento: 60 %, forma ópticamente activa) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 24 usando 4-cloro-2-trifluorometilpirimidina (0,123 g, 0,676 mmol) en lugar de 3,5-difluoropiridin-2-carbonitrilo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,17 (1H, s), 10,54 (1H, s), 8,34 (1H, d, J=7 Hz), 7,13 (1H, d, J=7 Hz), 5,52 (1H, d, J=4 Hz), 4,74-4,30 (3H, m), 4,21-4,12 (1H, m), 3,16-2,99 (3H, m), 1,91-1,57 (4H, m);  
EM (IEN) m/z: 451 (M+H)<sup>+</sup>;  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +12° (DMF, c = 1,01).

(Ejemplo de referencia 29) Forma ópticamente activa de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 61]



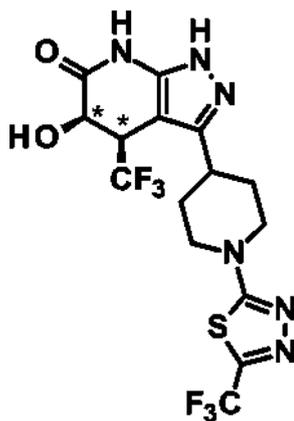
5 Se añadieron DBU (0,135 ml, 0,901 mmol) y 2-cloro-5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol (0,127 g, 0,676 mmol) a temperatura ambiente a una suspensión de la forma ópticamente activa de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-3-(piperidin-4-il)-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (0,212 g, 0,451 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 27 en DMSO (1 ml) y la mezcla se agitó durante 18 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera tres veces. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 95/5 - 50/50 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (0,207 g, rendimiento: 74 %, forma ópticamente activa).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,40-7,37 (6H, m), 7,13-7,06 (5H, m), 6,68 (1H, s), 4,53 (1H, d, J=7 Hz), 4,08-4,00 (2H, m), 3,93-3,85 (1H, m), 3,69 (1H, d, J=3 Hz), 3,39-3,32 (2H, m), 2,92-2,85 (1H, m), 2,04-1,88 (4H, m).

(Ejemplo 26) (+)-cis-5-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

15

[Fórmula 62]



20 Se añadió ácido trifluoroacético (0,8 ml, 10 mmol) a temperatura ambiente a una solución de la forma ópticamente activa de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (0,196 g, 0,315 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 29 y trietilsilano (0,201 ml, 1,26 mmol) en diclorometano (4 ml) y la mezcla se agitó durante 45 minutos. El disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se separó en capas orgánicas y acuosas mediante la adición de acetato de etilo y una solución acuosas saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 80/20 - 0/100 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (0,109 g, rendimiento: 76 %, forma ópticamente activa).

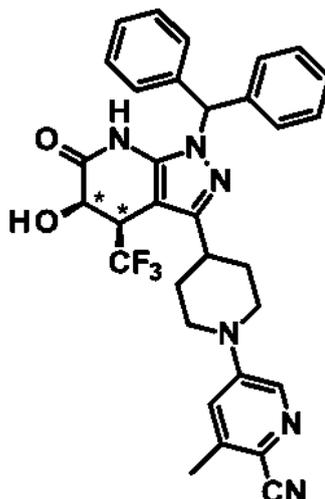
25

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,25 (1H, s), 10,56 (1H, s), 5,54 (1H, s a), 4,45 (1H, d, J=7 Hz), 4,21-4,12 (1H, m),

4,09-4,01 (2H, m), 3,42-3,35 (2H, m), 3,14-3,06 (1H, m), 1,93-1,76 (4H, m);  
EM (IEN) m/z: 457 (M+H)<sup>+</sup>;  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +8,7° (DMF, c = 1,01).

5 (Ejemplo de referencia 30) Forma ópticamente activa de 5-{4-[cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-3-metilpiridin-2-carbonitrilo

[Fórmula 63]

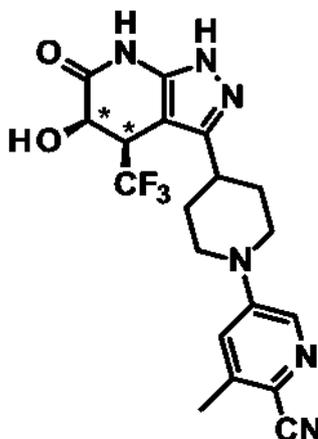


10 Se añadieron carbonato de cesio (0,734 g, 2,25 mmol) y 5-cloro-3-metilpiridin-2-carbonitrilo (0,206 g, 1,35 mmol) a temperatura ambiente a una suspensión de la forma ópticamente activa de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-3-(piperidin-4-il)-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (0,212 g, 0,451 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 27 en DMSO (2 ml) y la mezcla se agitó a 150 °C durante 2 horas. La suspensión de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 92/8 - 50/50 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (0,226 g, rendimiento: 86 %, forma ópticamente activa).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,14 (1H, d, J=3 Hz), 7,40-7,36 (6H, m), 7,12-7,06 (5H, m), 6,91 (1H, d, J=3 Hz), 6,69 (1H, s), 4,53 (1H, d, J=7 Hz), 3,94-3,86 (3H, m), 3,69 (1H, d, J=3 Hz), 3,08-3,00 (2H, m), 2,89-2,81 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,02-1,80 (4H, m).

20 (Ejemplo 27) (+)-5-{4-[cis-5-Hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-3-metilpiridin-2-carbonitrilo

[Fórmula 64]



25 El compuesto del título (0,115 g, rendimiento: 73 %, forma ópticamente activa) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 26 usando la forma ópticamente activa de 5-{4-[cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-3-

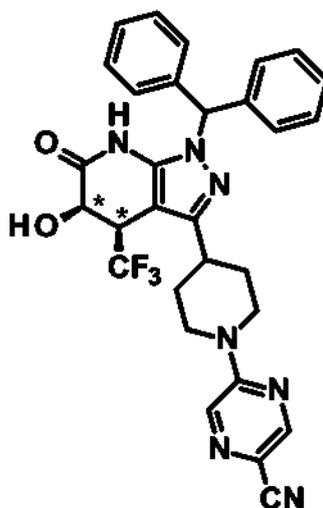
metilpiridin-2-carbonitrilo (0,221 g, 0,377 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 30 en lugar de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,21 (1H, s), 10,53 (1H, s), 8,30 (1H, d, J=3 Hz), 7,33 (1H, d, J=3 Hz), 5,52 (1H, d, J=4 Hz), 4,45-4,43 (1H, m), 4,17-4,11 (3H, m), 3,07-2,94 (3H, m), 2,39 (3H, s), 1,87-1,65 (4H, m);  
EM (IEN) m/z: 421 (M+H)<sup>+</sup>;  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +12° (DMF, c = 0,984).

(Ejemplo de referencia 31) Forma ópticamente activa de 5-{4-[cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}pirazina-2-carbonitrilo

10

[Fórmula 65]



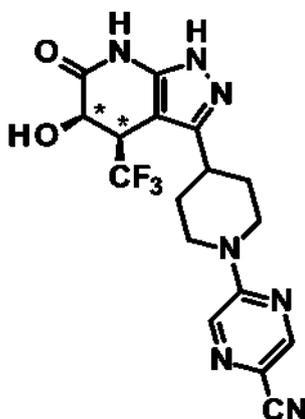
El compuesto del título (132 mg, rendimiento: 66 %, forma ópticamente activa) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 28 usando 5-cloro-2-cianopirazina (73,4 mg, 0,526 mmol) en lugar de 5-fluoro-2-(trifluorometil)piridina.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,31 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,40-7,36 (6H, m), 7,12-7,06 (4H, m), 6,67 (1H, s), 4,54 (1H, d, J=7 Hz), 4,50-4,45 (2H, m), 3,95-3,86 (1H, m), 3,70 (1H, s), 3,24-3,16 (2H, m), 2,94 (1H, tt, J=11 Hz, 4 Hz), 2,04-1,74 (4H, m).

(Ejemplo 28) (+)-5-{4-[cis-5-Hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}pirazina-2-carbonitrilo

20

[Fórmula 66]



El compuesto del título (78 mg, rendimiento: 86 %, forma ópticamente activa) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 26 usando la forma ópticamente activa de 5-{4-[cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}pirazina-2-carbonitrilo (128 mg, 0,223 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 31 en lugar de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-

25

ona.

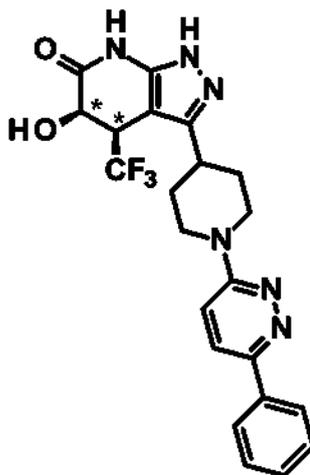
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12,18 (1H, s), 10,54 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,50 (1H, s), 5,53 (1H, s a), 4,68-4,61 (2H, m), 4,45-4,42 (1H, m), 4,20-4,11 (1H, m), 3,14-3,05 (3H, m), 1,92-1,61 (4H, m);

EM (IEN) m/z: 408 (M+H) $^+$ ;

5  $[\alpha]_D^{25} = +17^\circ$  (DMF, c = 1,00).

(Ejemplo 29) Forma ópticamente activa de cis-5-hidroxi-3-[1-(6-fenilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 67]



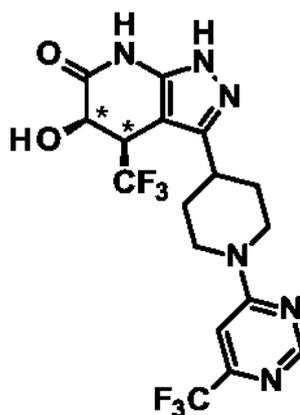
10 Un intermedio de síntesis se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 28 usando 3-cloro-6-fenilpiridazina (0,167 g, 0,876 mmol) en lugar de 5-fluoro-2-(trifluorometil)piridina.

El compuesto del título (29 mg, rendimiento: 14 %, forma ópticamente activa se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 26 usando el intermedio de síntesis obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente en lugar de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-[1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piperidin-4-il]-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.

15 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12,22 (1H, s), 10,54 (1H, s), 8,05-7,94 (3H, m), 7,51-7,40 (4H, m), 5,52 (1H, d, J=4 Hz), 4,64-4,57 (2H, m), 4,47-4,44 (1H, m), 4,22-4,13 (1H, m), 3,53-3,51 (4H, m), 3,08-2,98 (3H, m);  
EM (IEN) m/z: 459 (M+H) $^+$ .

20 (Ejemplo 30) (+)-cis-5-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-[1-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il]-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 68]



25 Se añadieron carbonato de cesio (0,582 g, 1,79 mmol) y 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina (0,163 g, 0,893 mmol) a temperatura ambiente a una suspensión de la forma ópticamente activa de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-3-(piperidin-4-il)-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (210 mg, 0,446 mmol) producida en Ejemplo

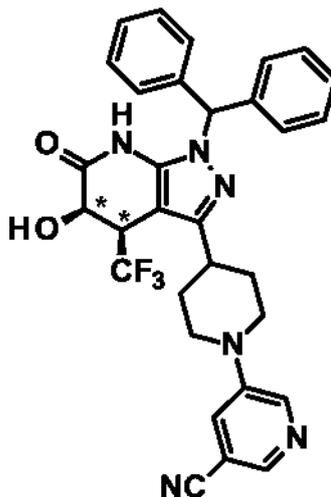
de referencia 27 en DMSO (5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 8 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 100/0 - 60/40 (gradiente)] para obtener un intermedio de síntesis.

Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml, 26,1 mmol) a temperatura ambiente a una solución del intermedio de síntesis obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente y trietilsilano (0,116 ml, 0,727 mmol) en diclorometano (2 ml) y la mezcla se agitó durante 7,5 horas. El disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida y se añadió acetato de etilo al residuo obtenido. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera en este orden y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice preparativa [eluir: diclorometano/metanol = 10/1] para obtener el compuesto del título (48 mg, rendimiento: 24 %, forma ópticamente activa).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,17 (1H, s), 10,55 (1H, s), 8,64 (1H, s), 7,34 (1H, s), 5,54 (1H, d, J=4 Hz), 4,46-4,43 (1H, m), 4,21-4,12 (1H, m), 3,13-2,97 (3H, m), 1,91-1,58 (4H, m);  
EM (IEN) m/z: 451 (M+H)<sup>+</sup>;  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +10° (DMF, c = 1,02).

(Ejemplo de referencia 32) Forma ópticamente activa de 5-{4-[cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}piridin-3-carbonitrilo

[Fórmula 69]

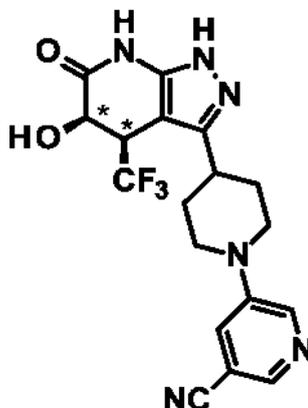


El compuesto del título (42,7 g, rendimiento: 70 %, forma ópticamente activa) se obtuvo a través de una reacción a 80 °C durante 1 hora y después se dejó a 100 °C durante 5 horas mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 30 usando 5-fluoropiridin-3-carbonitrilo (26,0 mg, 0,213 mmol) en lugar de 5-cloro-3-metilpiridin-2-carbonitrilo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,46 (1H, d, J=3 Hz), 8,25 (1H, d, J=2 Hz), 7,43-7,04 (10H, m), 6,91 (1H, s), 6,71 (1H, s), 4,56-4,51 (1H, m), 3,96-3,86 (1H, m), 3,83-3,73 (2H, m), 3,72-3,67 (1H, m), 3,02-2,93 (2H, m), 2,87-2,76 (1H, m), 2,08-1,85 (4H, m).

(Ejemplo 31) (+)-5-{4-[cis-5-Hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}piridin-3-carbonitrilo

[Fórmula 70]

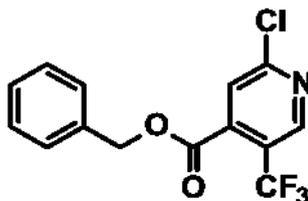


5 El compuesto del título (0,134 g, rendimiento: 85 %, forma ópticamente activa) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 26 usando la forma ópticamente activa de 5-{4-[cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}piridin-3-carbonitrilo (0,222 g, 0,388 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 32 en lugar de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,24 (1H, s), 10,54 (1H, s), 8,62 (1H, d, J=3 Hz), 8,31 (1H, d, J=2 Hz), 7,81 (1H, dd, J=3 Hz, 2 Hz), 5,65-5,34 (1H, m), 4,48-4,38 (1H, m), 4,21-4,09 (1H, m), 4,07-3,92 (2H, m), 3,06-2,78 (3H, m), 1,90-1,63 (4H, m);  
 EM (IEN) m/z: 407 (M+H)<sup>+</sup>;  
 15 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +9,3° (DMF, c = 1,01).

(Ejemplo de referencia 33) 2-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de bencilo

[Fórmula 71]



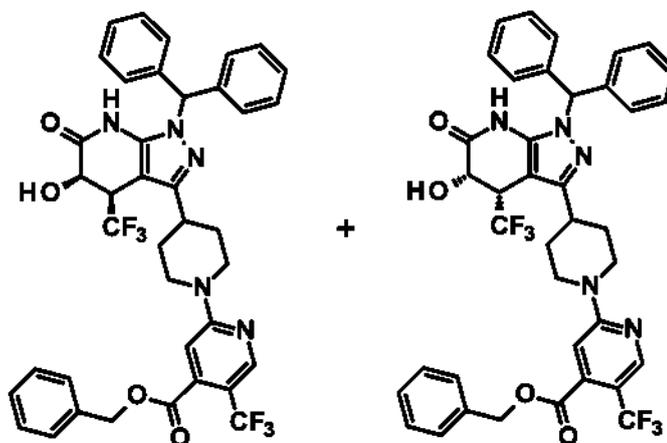
20 Se añadió cloruro de bencilo (0,634 ml, 3,86 mmol) en enfriamiento con hielo a una solución de ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico (0,870 g, 3,86 mmol) y carbonato potásico (0,640 g, 4,63 mmol) en DMF (10 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura que anteriormente durante 10 minutos después a temperatura ambiente durante 3 días. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico enfriado con hielo, seguido de la extracción con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica obtenido se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano:acetato de etilo = 100/0 - 90/10 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (1,22 g, rendimiento: cuantitativo).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,78 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,46-7,36 (5H, m), 5,39 (2H, s).

(Ejemplo de referencia 34) 2-{4-[cis-1-(Difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-5-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de bencilo

30

[Fórmula 72]

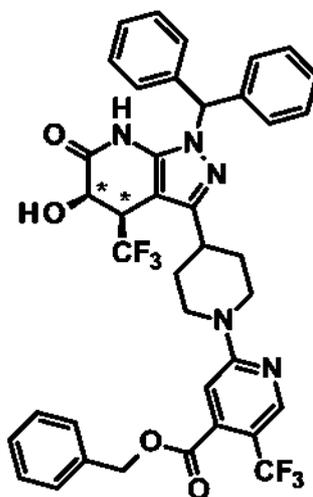


5 El compuesto del título (1,06 g, rendimiento: 73 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 17 usando 2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de bencilo (0,913 g, 2,83 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 33 en lugar de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,43 (1H, s), 7,44-7,33 (11H, m), 7,11-7,06 (5H, m), 6,86 (1H, s), 6,68 (1H, s), 5,34 (2H, s), 4,54-4,51 (1H, m), 4,47-4,41 (2H, m), 3,94-3,86 (1H, m), 3,69 (1H, d, J=3 Hz), 3,12-3,05 (2H, m), 2,89 (1H, tt, J=11 Hz, 4 Hz), 2,01-1,69 (4H, m).

10 (Ejemplo de referencia 35) Forma ópticamente activa de 2-{4-[cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-5-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de bencilo

[Fórmula 73]



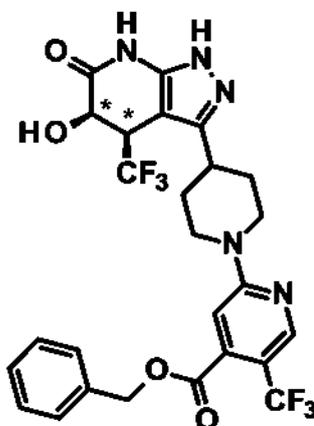
15 Una solución mezcla de 2-{4-[cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-5-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de bencilo (250 mg, 0,333 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 34 en hexano (4 ml) y IPA (2 ml) se purificó por HPLC [columna: Chiralpak IA (20 mm d.i. x 250 mm); fabricado por Daicel Corporation, eluir: hexano/IPA = 70/30, caudal: 18 ml/min] para obtener el compuesto del título (100 mg, rendimiento: 40 %, forma ópticamente activa).

La pureza óptica se midió usando HPLC [columna: Chiralpak IA (4,6 mm d.i. x 150 mm); fabricado por Daicel Corporation, eluir: hexano/IPA = 70/30, caudal: 1,0 ml/min].

20 Pureza óptica: 99 % (tiempo de retención: 4,4 min).

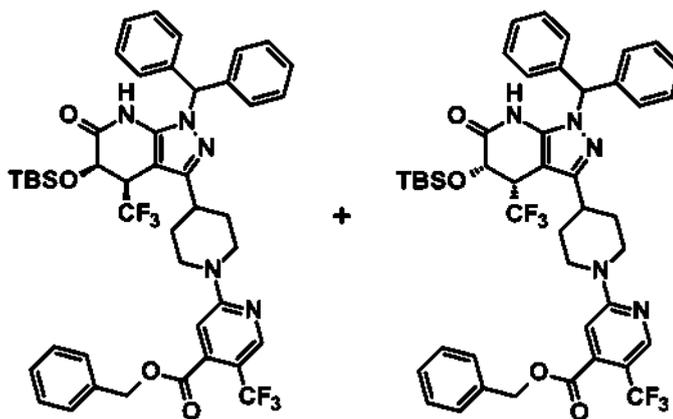
(Ejemplo 32) (+)-2-{4-[cis-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-5-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato DE BENCILO

[Fórmula 74]



- El compuesto del título (60,2 mg, rendimiento: 77 %, forma ópticamente activa) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 26 usando la forma ópticamente activa de 2-{4-[cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-5-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de bencilo (100 mg, 0,133 mmol, forma ópticamente activa) producido en Ejemplo de referencia 35 en lugar de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-[1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piperidin-4-il]-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, seguido de purificación por cromatografía de capa final sobre gel de sílice preparativa [eluir: diclorometano/metanol = 10/1].
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,16 (1H, s), 10,53 (1H, s), 8,49 (1H, s), 7,46-7,34 (5H, m), 7,20 (1H, s), 5,52 (1H, d, J=4 Hz), 5,34 (2H, s), 4,63-4,56 (2H, m), 4,45-4,42 (1H, m), 4,20-4,11 (1H, m), 3,13-2,99 (3H, m), 1,87-1,57 (4H, m);  
EM (IEN) m/z: 584 (M+H)<sup>+</sup>;  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +12° (DMF, c = 1,01).
- 15 (Ejemplo de referencia 36) 2-{4-[cis-5-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-(difenilmetil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-5-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de bencilo

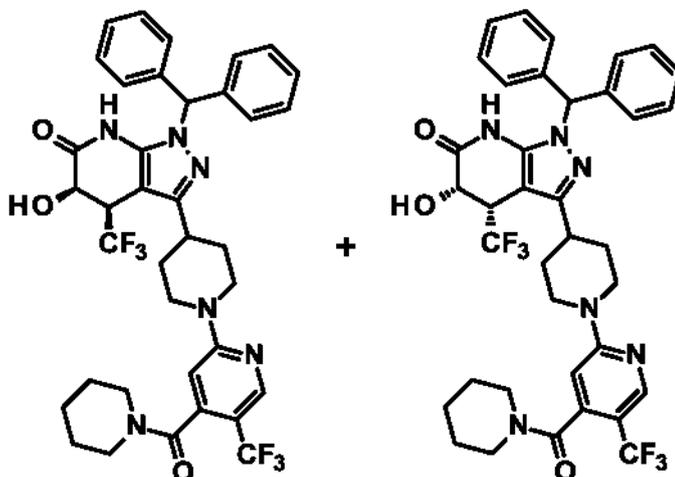
[Fórmula 75]



- Se añadieron *tert*-butildimetilclorosilano (0,404 g, 2,68 mmol) e imidazol (0,243 g, 3,57 mmol) a una solución de 2-{4-[cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-5-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de bencilo (670 mg, 0,894 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 34 en DMF (5 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la solución de reacción, se le añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 100/0 - 85/15 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (673 mg, rendimiento: 87 %).
- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,43 (1H, s), 7,74 (1H, s a), 7,45-7,32 (11H, m), 7,19-7,16 (2H, m), 7,13-7,10 (2H, m), 6,87 (1H, s), 6,62 (1H, s), 5,35 (2H, s), 4,59 (1H, d, J=7 Hz), 4,49-4,38 (2H, m), 3,68-3,60 (1H, m), 3,14-3,04 (2H, m), 2,86 (1H, tt, J=11 Hz, 4 Hz), 1,99-1,72 (4H, m), 0,91 (9H, s), 0,14 (3H, s), 0,08 (3H, s).
- 25

(Ejemplo de referencia 37) cis-1-(Difenilmetil)-5-hidroxi-3-{1-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 76]



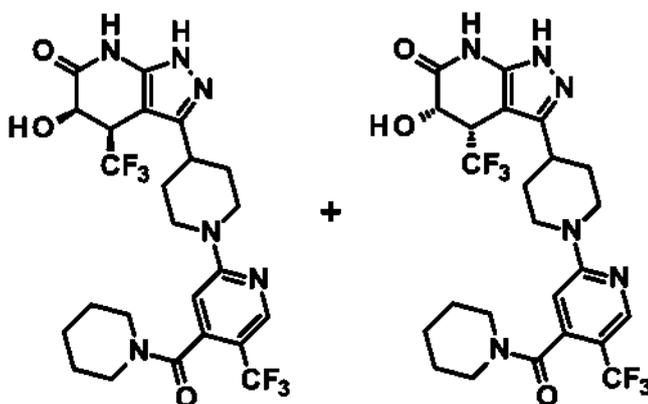
5 Se añadió paladio al 10 %-carbón activo (300 mg) a una solución de 2-{4-[cis-5-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-(difenilmetil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-5-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de bencilo (670 mg, 0,775 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 36 en acetato de etilo (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas en la atmósfera de hidrógeno. Después de la filtración a través de Celite, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto (600 mg).

15 Se añadieron piperidina (35,5  $\mu$ l, 0,388 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,147 g, 0,388 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,133 ml, 0,775 mmol) a temperatura ambiente a una solución de una porción (150 mg) del producto en bruto obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente en DMF (3 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la solución de reacción, se le añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice preparativa [eluir: hexano/acetato de etilo = 2/3] para obtener el compuesto del título (79 mg, rendimiento: 56 %).

20 RMN  $^1$ H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,37 (1H, s), 7,44 (1H, d, J=25 Hz, 4 Hz), 7,37-7,32 (6H, m), 7,11-7,06 (4H, m), 6,67 (1H, s), 6,40 (1H, d, J=4 Hz), 4,50 (1H, d, J=7 Hz), 4,45-4,32 (2H, m), 3,92-3,84 (1H, m), 3,77-3,59 (3H, m), 3,16-3,14 (2H, m), 3,09-2,99 (2H, m), 2,89-2,82 (1H, m), 1,98-1,37 (10H, m).

(Ejemplo 33) cis-5-Hidroxi-3-{1-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 77]



25

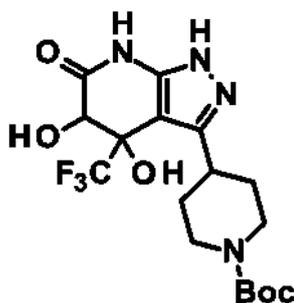
El compuesto del título (44 mg, rendimiento: 51 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 32 usando cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-3-{1-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)-5-

(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il)-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (112 mg, 0,154 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 37 en lugar de la forma ópticamente activa de 2-[4-[cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il]-5-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de bencilo.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,72 (1H, s a), 8,44 (1H, s), 6,51 (1H, s), 4,74-4,69 (1H, m), 4,55 (1H, d, J=7 Hz), 4,44-4,38 (1H, m), 4,16-4,07 (1H, m), 3,97-3,89 (1H, m), 3,78-3,73 (1H, m), 3,63-3,56 (1H, m), 3,21-3,17 (2H, m), 3,13-2,94 (3H, m), 2,01-1,42 (10H, m);  
EM (IEN) m/z: 561 (M+H)<sup>+</sup>.

10 (Ejemplo de referencia 38) 4-[4,5-Dihidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

[Fórmula 78]



15 Una solución de 2-trietilsililoacetato de etilo (compuesto descrito en la bibliografía J. Org. Chem., 2008, Vol. 73, pág. 6268-6278, 18,37 g, 84,13 mmol) y etanol (0,1474 ml, 2,524 mmol) en tolueno (40 ml) se añadió a temperatura ambiente a una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 63 % en aceite, 5,127 g, 134,6 mmol) en tolueno (80 ml), posteriormente se añadió a la misma una solución de trifluoroacetato de etilo (15,07 ml, 126,2 mmol) en tolueno (20 ml), y la mezcla se agitó durante 5 minutos y después se agitó a 80 °C durante 30 minutos. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio en enfriamiento con hielo, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto oleoso en bruto (23,6 g).

20 Una solución mezcla del producto oleoso en bruto (23,6 g) obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente y 4-[5-amino-1-(difenilmetil)-1H-pirazol-3-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,83 g, 25,04 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 12 en etanol (150 ml) y ácido acético (50 ml) se agitó durante 4 horas en calentamiento a reflujo. El disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida y se añadió acetato de etilo al residuo obtenido. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera en este orden y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y hexano al residuo obtenido y el precipitado resultante se recogió por filtración para obtener un sólido. El disolvente en el filtrado se retiró por destilación adicionalmente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 90/10 - 50/50 (gradiente)] y se combinó sobre el sólido obtenido preliminarmente para obtener un intermedio de síntesis.

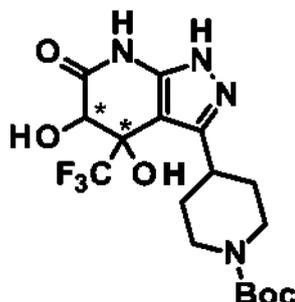
35 Se añadieron trietilsilano (10,7 ml, 67,4 mmol) y ácido trifluoroacético (90 ml, 1176 mmol) a una suspensión del intermedio de síntesis obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente en diclorometano (300 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido, se añadieron éter dietílico y hexano y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El precipitado resultante se recogió por filtración para obtener un sólido incoloro.

40 Una solución de dicarbonato de di-*t*-butilo (5,53 g, 25,4 mmol) y trietilamina (4,69 ml, 33,8 mmol) en acetato de etilo (30 ml) se añadió a temperatura ambiente a una suspensión mezcla del sólido incoloro obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente en acetato de etilo (120 ml) y THF (40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se dejó reposar durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera en este orden y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 50:50 - 0:100 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (3,09 g, rendimiento: 44 %).

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,24 (1H, s), 10,55 (1H, s), 6,76 (1H, s), 5,65 (1H, d, J=4 Hz), 4,33 (1H, s a), 4,13-3,99 (2H, m), 3,20-3,09 (1H, m), 2,84-2,59 (2H, m), 1,84-1,76 (1H, m), 1,66-1,46 (3H, m), 1,42 (9H, s).

(Ejemplo de referencia 39) Forma ópticamente activa de 4-[4,5-dihidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

[Fórmula 79]



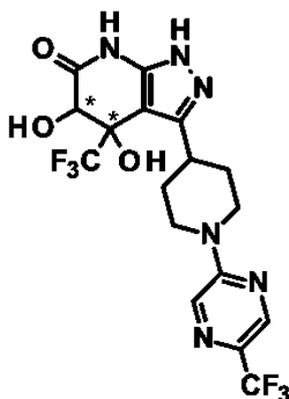
5 Una solución mezcla de 4-[4,5-dihidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,79 g, 1,9 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 38 en acetato de etilo y metanol se adsorbió sobre gel de sílice y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El polvo obtenido se purificó por CL ultrarrápida [columna: Chiralflash IA (30 mm d.i. x 100 mm); fabricado por Daicel Corporation, eluir: hexano/IPA = 90/10, caudal: 12 ml/min] para obtener el compuesto del título (0,34 g, rendimiento: 43 %, forma ópticamente activa).

La pureza óptica se midió usando HPLC [columna: Chiralpak IA (4,6 mm d.i. x 250 mm); fabricado por Daicel Corporation, eluir: hexano/IPA = 80/20, caudal: 1,0 ml/min].

Pureza óptica: 99 % o más (tiempo de retención: 7,7 min).

15 (Ejemplo 34) (+)-4,5-Dihidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 80]



20 Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a temperatura ambiente a una suspensión de la forma ópticamente activa de 4-[4,5-dihidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,34 g, 0,81 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 39 en diclorometano (6 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas. El disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se solidificó mediante la adición de éter dietílico y hexano. El disolvente se retiró por decantación y el sólido obtenido se secó a presión reducida para obtener un intermedio de síntesis.

25 Se añadieron 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (0,15 ml, 1,2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,41 ml, 2,4 mmol) a temperatura ambiente a una solución del intermedio de síntesis obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente en DMSO (5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora y después se dejó reposar durante una noche. A la solución de reacción, se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera en este orden y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 50/50 - 0/1000 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (0,31 g, rendimiento: 82 %, forma ópticamente activa).

30 La pureza óptica se midió usando HPLC [columna: Chiralpak IA (4,6 mm d.i. x 250 mm); fabricado por Daicel Corporation, eluir: hexano/IPA = 60/40, caudal: 1,0 ml/min].

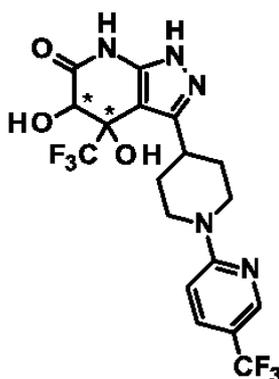
Pureza óptica: 99 % o más (tiempo de retención: 6,7 min);

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,21 (1H, s), 10,57 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,50 (1H, s), 6,81 (1H, s), 5,68 (1H, d, J=4 Hz), 4,69-4,56 (2H, m), 4,37-4,31 (1H, m), 3,46-3,34 (1H, m), 3,11-2,97 (2H, m), 1,98-1,88 (1H, m), 1,83-1,58 (3H, m);

5 EM (IEN) m/z: 467 (M+H)<sup>+</sup>;  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +3,9° (DMF, c = 0,924).

(Ejemplo 35) (+)-4,5-Dihidroxi-4-(trifluorometil)-3-[1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il]-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 81]



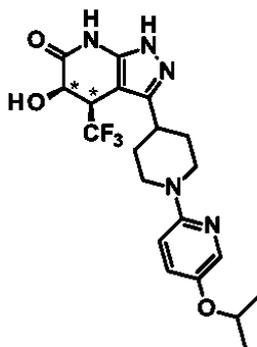
10 El compuesto del título (890 mg, rendimiento: 89 %, forma ópticamente activa) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 34 usando 2-fluoro-5-(trifluorometil)piridina (0,468 ml, 3,89 mmol) en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina.

15 La pureza óptica se midió usando HPLC [columna: Chiralpak IA (4,6 mm d.i. x 250 mm); fabricado por Daicel Corporation, eluir: hexano/IPA = 60/40, caudal: 1,0 ml/min].

Pureza óptica: 99 % o más (tiempo de retención: 6,8 min);  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +4,0° (DMF, c = 1,00).

(Ejemplo 36) (+)-cis-5-Hidroxi-3-[1-(5-isopropoxipiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

20 [Fórmula 82]



25 Se añadió cloroformiato de (+)-mentilo (0,139 ml, 0,655 mmol) a 0 °C a una suspensión mezcla de cis-5-hidroxi-3-[1-(5-isopropoxipiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (0,240 g, 0,546 mmol) producida en el Ejemplo 5 y trietilamina (83,3 μl, 0,601 mmol) en THF (24 ml) y acetato de etilo (6 ml), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas y después a temperatura ambiente durante 16 horas. Además, se añadió THF (24 ml), después, se añadieron además, trietilamina (83,3 μl, 0,601 mmol) y cloroformiato de (+)-mentilo (0,139 ml, 0,655 mmol) a la misma a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Además, se añadieron a la misma trietilamina (41,6 μl, 0,300 mmol) y cloroformiato de (+)-mentilo (69,6 μl, 0,328 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en

30

columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 93/7 - 40/60 (gradiente)] para obtener cada uno de un compuesto (0,156 g) eluído en primer lugar y un compuesto (0,139 g) eluído en segundo lugar.

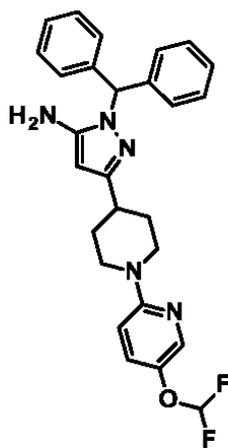
- 5 Se añadió morfolina (43,7  $\mu$ l, 0,502 mmol) a temperatura ambiente a una solución del compuesto eluído en primer lugar, obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente en acetonitrilo (4 ml) y la mezcla se agitó durante 16 horas. Se añadió a la misma diclorometano (3 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, el precipitado resultante se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (70,2 mg, rendimiento: 29 %, forma ópticamente activa).

$[\alpha]_D^{25} = +8,3^\circ$  (DMF, c = 0,922).

(Ejemplo de referencia 40) 3-{1-[5-(Difluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1-(difenilmetil)-1H-pirazol-5-amina

10

[Fórmula 83]



15

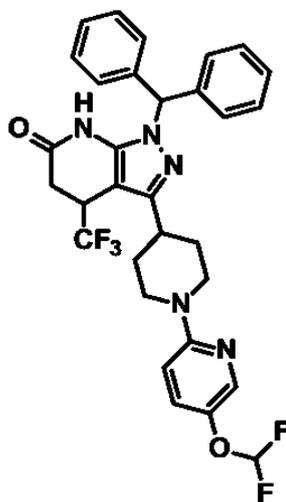
El compuesto del título (2,04 g, rendimiento: 83 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 1 usando 1-[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (compuesto descrito en el folleto del documento WO2013/187462, 1,56 g, 5,19 mmol) en lugar de 1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo y acetato de difenilmetil hidrazina (1,38 g, 5,34 mmol) en lugar de clorhidrato de difenilmetil hidrazina.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,99 (1H, d, J=3 Hz), 7,41 (1H, dd, J=9 Hz, 3 Hz), 7,33-7,19 (10H, m), 6,95 (1H, d, J=75 Hz), 6,87 (1H, d, J=9 Hz), 6,59 (1H, s), 5,31 (1H, s a), 5,17 (1H, s), 4,23-4,20 (2H, m), 2,91-2,84 (2H, m), 2,68-2,58 (1H, m), 1,85-1,80 (2H, m), 1,54-1,44 (2H, m).

20

(Ejemplo de referencia 41) 3-{1-[5-(Difluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1-(difenilmetil)-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahydro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 84]

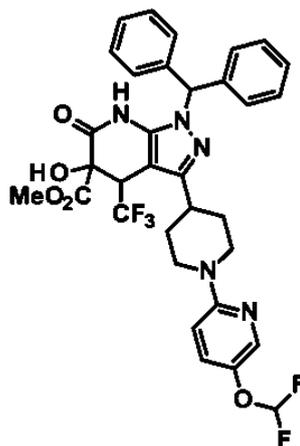


Se añadieron 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (530 mg, 4,72 mmol), ácido de Meldrum (1,35 g, 9,37 mmol) y trifluoroacetaldehído etil hemiacetal (1,30 g, 9,02 mmol) a una solución de 3-{1-[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1-(difenilmetil)-1H-pirazol-5-amina (1,17 g, 2,46 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 40 en etanol (20 ml) y la mezcla se agitó durante 6 horas en calentamiento a reflujo. El disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió ácido acético (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 100/0 - 50/50 (gradiente)] y se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice [NH-gel de sílice, eluir: hexano/acetato de etilo = 100/0 - 50/50 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (1,35 g, rendimiento: 92 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,18 (1H, s), 7,99 (1H, d, J=3 Hz), 7,41 (1H, dd, J=9 Hz, 3 Hz), 7,36-7,17 (10H, m), 6,95 (1H, d, J=74 Hz), 6,88 (1H, d, J=9 Hz), 6,81 (1H, s), 4,30-4,25 (2H, m), 4,09-3,98 (1H, m), 3,15-3,08 (1H, m), 2,94-2,81 (4H, m), 1,91-1,77 (2H, m), 1,72-1,51 (2H, m).

(Ejemplo de referencia 42) 3-{1-[5-(Difluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo

[Fórmula 85]



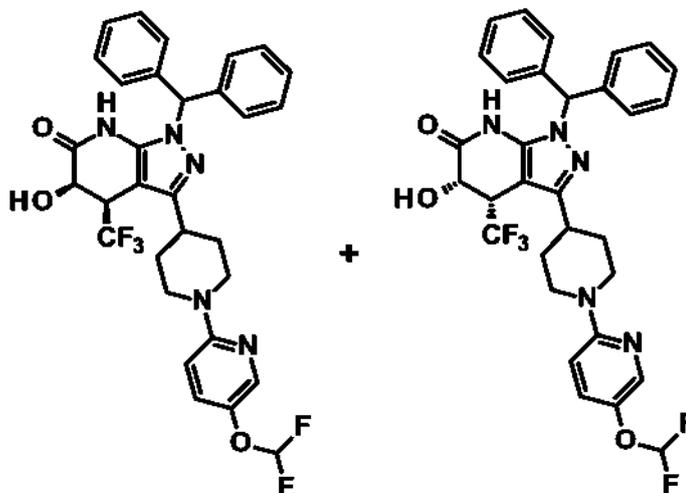
Se añadió carbonato de dimetilo (0,30 ml, 3,6 mmol) a una solución de 3-{1-[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1-(difenilmetil)-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (1,28 g, 2,14 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 41 en THF (20 ml), y la mezcla se enfrió a -78 °C. Después, se añadió gota a gota a la misma diisopropilamida de litio (solución en hexano y THF, 5,90 ml, 6,43 mmol), y la mezcla se calentó a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [NH-gel de sílice, eluir: diclorometano/metanol = 100/0 - 90/10 (gradiente)] para obtener un intermedio de síntesis.

Se añadieron DBU (1,23 ml, 8,25 mmol), (1S)-(+)-(10-alcanforsulfonil)oxaziridina (157 mg, 0,684 mmol) y (1R)-(-)-(10-alcanforsulfonil)oxaziridina (155 mg, 0,676 mmol) a una solución del intermedio de síntesis obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente en THF (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [NH-gel de sílice, eluir: diclorometano/metanol = 100/0 - 90/10 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (558 mg, rendimiento: 39 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,48 (1H, s), 7,95 (1H, d, J=3 Hz), 7,36 (1H, dd, J=9 Hz, 3 Hz), 7,32-7,12 (10H, m), 6,91 (1H, d, J=75 Hz), 6,85-6,81 (2H, m), 4,28-4,17 (2H, m), 4,10-4,03 (1H, m), 3,69 (3H, s), 2,89-2,77 (3H, m), 1,86-1,82 (2H, m), 1,47-1,35 (2H, m).

(Ejemplo de referencia 43) cis-3-{1-[5-(Difluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 86]

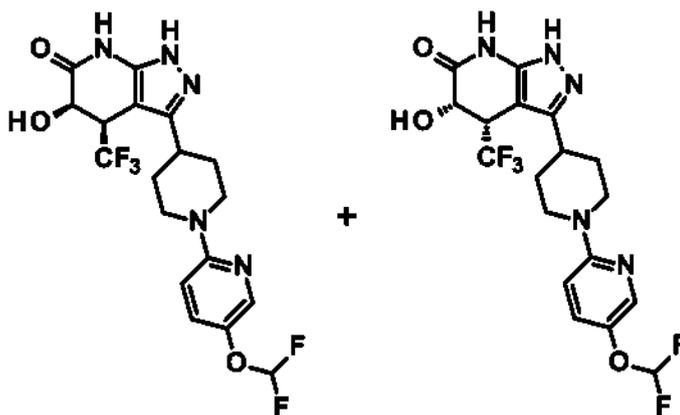


Se añadió hidróxido de litio (60 mg, 2,5 mmol) a una solución mezcla de 3-{1-[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo (558 mg, 0,831 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 42 en etanol (4 ml) y agua (2 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. El disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida, y se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo al residuo obtenido, seguido de la extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 100/0 - 50/50 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (345 mg, rendimiento: 68 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,21 (1H, s), 7,99 (1H, d, J=3 Hz), 7,41 (1H, dd, J=9 Hz, 3 Hz), 7,36-7,14 (10H, m), 6,95 (1H, d, J=74 Hz), 6,88 (1H, d, J=9 Hz), 6,74 (1H, s), 5,79 (1H, d, J=4 Hz), 4,58-4,54 (1H, m), 4,31-4,24 (2H, m), 4,18-4,10 (1H, m), 2,95-2,82 (3H, m), 1,97-1,49 (4H, m).

(Ejemplo 37) cis-3-{1-[5-(Difluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il}-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 87]

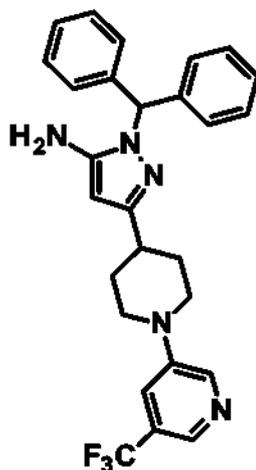


El compuesto del título (103 mg, rendimiento: 87 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 26 usando cis-3-{1-[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (162 mg, 0,264 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 43 en lugar de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, seguido de la purificación del residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: acetato de etilo/metanol = 100/0 - 95/5 (gradiente)].

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,22 (1H, s), 10,53 (1H, s), 8,02 (1H, d, J=3 Hz), 7,44 (1H, dd, J=9 Hz, 3 Hz), 7,25 (1H, s), 6,97 (1H, d, J=74 Hz), 6,92 (1H, d, J=9 Hz), 5,51 (1H, d, J=4 Hz), 4,45-4,34 (2H, m), 4,19-4,10 (1H, m), 3,04-2,94 (1H, m), 2,90-2,80 (2H, m), 1,85-1,58 (4H, m);  
EM (IEN) m/z: 448 (M+H)<sup>+</sup>.

(Ejemplo de referencia 44) 1-(Difenilmetil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 88]

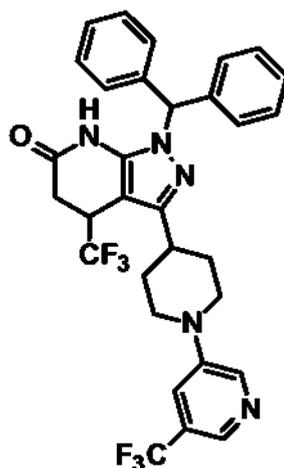


5 El compuesto del título (2,55 g, rendimiento: 80 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 1 usando 1-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (compuesto descrito en el folleto del documento WO2013/187462, 2,02 g, 6,68 mmol) en lugar de 1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,45-8,41 (1H, m), 8,25-8,22 (1H, m), 7,37-7,14 (11H, m), 6,64 (1H, s), 3,78-3,69 (2H, m), 3,25-3,16 (2H, m), 2,94-2,84 (2H, m), 2,78-2,69 (1H, m), 2,06-1,98 (2H, m), 1,82-1,69 (2H, m).

10 (Ejemplo de referencia 45) 1-(Difenilmetil)-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 89]

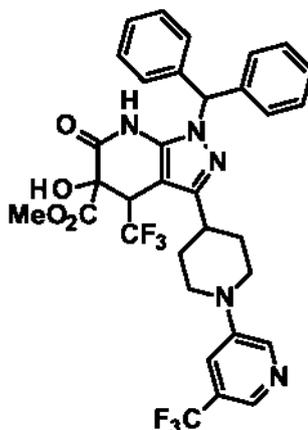


15 La misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 41 se realizó usando 1-(difenilmetil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina (2,55 g, 5,34 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 44 en lugar de 3-{1-[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1-(difenilmetil)-1H-pirazol-5-amina. Al residuo obtenido, se le añadió diisopropil éter y la mezcla se agitó. El precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (2,85 g, rendimiento: 89 %).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,45 (1H, d, J=3 Hz), 8,31-8,25 (1H, m), 7,42-7,08 (10H, m), 7,06-6,99 (1H, m), 6,70 (1H, s), 3,86-3,75 (2H, m), 3,66-3,54 (1H, m), 3,01-2,74 (5H, m), 2,08-1,84 (4H, m).

(Ejemplo de referencia 46) 1-(Difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-il}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo

[Fórmula 90]

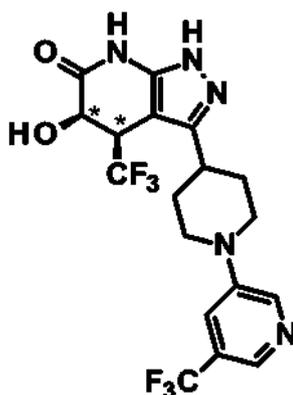


La misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 42 se realizó usando 1-(difenilmetil)-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (2,85 g, 4,7 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 45 en lugar de 3-{1-[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1-(difenilmetil)-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona. Al residuo obtenido, se le añadió metanol y la mezcla se agitó. El precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (0,980 g, rendimiento: 44 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,54 (1H, s), 8,58 (1H, d, J=3 Hz), 8,26-8,23 (1H, m), 7,57-7,53 (1H, m), 7,37-7,24 (8H, m), 7,22-7,17 (2H, m), 6,88 (1H, s), 4,17-4,07 (1H, m), 3,97-3,84 (2H, m), 3,74 (3H, s), 2,98-2,78 (3H, m), 1,98-1,79 (3H, m), 1,68-1,56 (1H, m).

(Ejemplo 38) (+)-cis-5-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 91]



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,183 g, 4,36 mmol) a una solución mezcla de 1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-il}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo (0,980 g, 1,45 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 46 en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (5 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto (0,911 g).

Se obtuvo un intermedio de síntesis a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 26 usando una porción (0,250 g) del producto en bruto obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente en lugar de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.

Una solución mezcla del intermedio de síntesis obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente en acetato de etilo y metanol se adsorbió sobre un gel de sílice y el disolvente se retiró por destilación a presión

reducida. El polvo obtenido se purificó por CL ultrarrápida [columna: Chiralflash IA (30 mm d.i. x 100 mm); fabricado por Daicel Corporation, eluir: hexano/etanol = 20/80, caudal: 10 ml/min] para obtener el compuesto del título (63,5 mg, rendimiento: 35 %, forma ópticamente activa).

5 La pureza óptica se midió usando HPLC [columna: Chiralpak IA (4,6 mm d.i. x 150 mm); fabricado por Daicel Corporation, eluir: etanol, caudal: 2,0 ml/min].

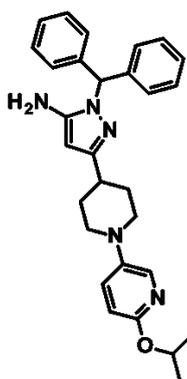
Pureza óptica: 98 % (tiempo de retención: 5,0 min).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,26 (1H, s), 10,55 (1H, s), 8,62 (1H, d, J=3 Hz), 8,29-8,26 (1H, m), 7,63-7,59 (1H, m), 5,53 (1H, d, J=4 Hz), 4,47-4,42 (1H, m), 4,21-4,01 (3H, m), 3,03-2,85 (3H, m), 1,90-1,71 (4H, m);

10 EM (IEN) m/z: 450 (M+H)<sup>+</sup>;  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +5,4° (DMF, c = 1,00).

(Ejemplo de referencia 47) 1-(Difenilmetil)-3-[1-(6-isopropoxipiridin-3-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 92]

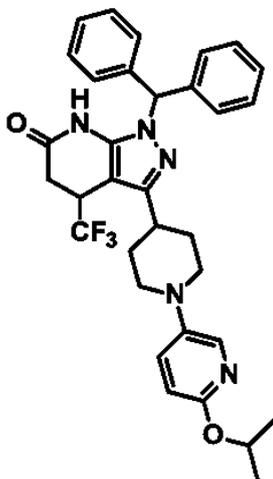


15 El compuesto del título (531 mg, rendimiento: 34 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 1 usando 1-(6-isopropoxipiridin-3-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (compuesto descrito en el folleto del documento WO2013/187462, 980 mg, 3,35 mmol) en lugar de 1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,81 (1H, d, J=3 Hz), 7,37-7,28 (7H, m), 7,23-7,20 (4H, m), 6,67 (1H, s), 6,61 (1H, d, J=9 Hz), 5,46 (1H, s), 5,21-5,15 (1H, m), 3,52-3,47 (2H, m), 3,25 (2H, s), 2,72 (2H, td, J=12 Hz, 3 Hz), 2,67 (1H, tt, J=12 Hz, 4 Hz), 2,05-2,00 (2H, m), 1,88-1,77 (2H, m), 1,32 (6H, d, J=7 Hz).

(Ejemplo de referencia 48) 1-(Difenilmetil)-3-[1-(6-isopropoxipiridin-3-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 93]



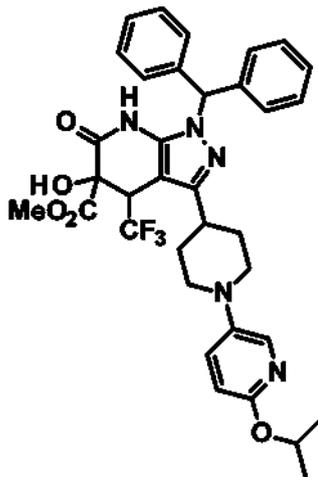
25 El compuesto del título (512 mg, rendimiento: 81 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 41 usando 1-(difenilmetil)-3-[1-(6-isopropoxipiridin-3-il)piperidin-4-

il]-1H-pirazol-5-amina (500 mg, 1,07 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 47 en lugar de 3-{1-[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1-(difenilmetil)-1H-pirazol-5-amina.

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,32 (1H, s a), 7,80 (1H, d, J=3 Hz), 7,38-7,33 (6H, m), 7,28 (1H, dd, J=9 Hz, 3 Hz), 7,23-7,18 (4H, m), 6,67 (1H, s), 6,61 (1H, d, J=9 Hz), 5,21-5,15 (1H, m), 3,66-3,57 (1H, m), 3,56-3,48 (2H, m), 2,90-2,85 (2H, m), 2,77-2,66 (3H, m), 2,12-1,93 (4H, m), 1,33 (6H, d, J=6 Hz).

(Ejemplo de referencia 49) 1-(Difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-3-[1-(6-isopropoxipiridin-3-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo

[Fórmula 94]

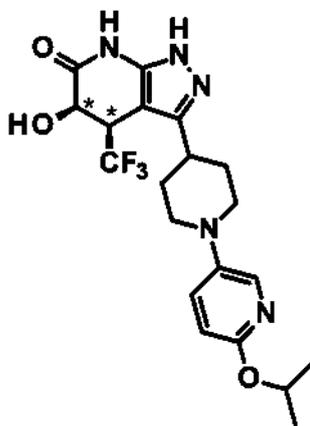


10 El compuesto del título (285 mg, rendimiento: 52 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 42 usando 1-(difenilmetil)-3-[1-(6-isopropoxipiridin-3-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (490 mg, 0,831 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 48 en lugar de 3-{1-[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1-(difenilmetil)-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,78 (1H, d, J=3 Hz), 7,41-7,36 (6H, m), 7,28-7,26 (1H, m), 7,18-7,10 (5H, m), 6,76 (1H, s), 6,61 (1H, d, J=9 Hz), 5,21-5,15 (1H, m), 4,27 (1H, s), 3,89 (3H, s), 3,83-3,76 (1H, m), 3,55-3,46 (2H, m), 2,76-2,66 (3H, m), 2,15-1,82 (4H, m), 1,32 (6H, d, J = 6 Hz).

(Ejemplo 39) Forma ópticamente activa de cis-5-hidroxi-3-[1-(6-isopropoxipiridin-3-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

20 [Fórmula 95]



Se obtuvo un producto en bruto a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 43 usando 1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-3-[1-(6-isopropoxipiridin-3-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo (282 mg, 0,425 mmol) producido en el Ejemplo de

referencia 49 en lugar de 3-[1-[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il]-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo.

5 Se obtuvo un intermedio de síntesis (187 mg) a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 26 usando el producto en bruto obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente en lugar de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-[1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piperidin-4-il]-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.

10 Se añadieron trietilamina (0,0638 ml, 0,461 mmol) y cloroformiato de (+)-mentilo (0,107 ml, 0,502 mmol) a 0 °C a una suspensión mezcla de una porción (184 mg) del intermedio de síntesis obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente en THF (15 ml) y acetato de etilo (5 ml), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 4 horas. Adicionalmente se añadieron a la misma trietilamina (0,0697 ml, 0,502 mmol) y cloroformiato de (+)-mentilo (0,133 ml, 0,628 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Adicionalmente se añadieron a la misma trietilamina (0,0104 ml, 0,754 mmol) y cloroformiato de (+)-mentilo (0,178 ml, 0,837 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. A la mezcla de reacción, se le añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 100/0 - 70/30 (gradiente)] para obtener cada uno de un compuesto (70 mg) eluido en primer lugar y un compuesto (67 mg) eluido en segundo lugar.

20 El compuesto del título (39,3 mg, rendimiento: 22 %, forma ópticamente activa) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 36 usando una porción (68 mg) del compuesto eluido en primer lugar, obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente en lugar de cis-5-hidroxi-3-[1-(5-isopropoxipiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.

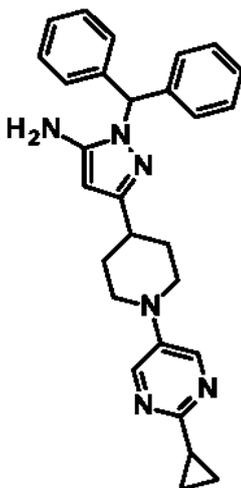
La pureza óptica se midió usando HPLC [columna: Chiralpak IA (4,6 mm d.i. x 150 mm); fabricado por Daicel Corporation, eluir: hexano/etanol = 50/50, caudal: 1,0 ml/min].

Pureza óptica: 98 % (tiempo de retención: 8,9 min);

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,28 (1H, s), 10,55 (1H, s), 7,80 (1H, d, J=3 Hz), 7,44 (1H, dd, J=9 Hz, 3 Hz), 6,63 (1H, d, J=9 Hz), 5,51 (1H, d, J=4 Hz), 5,15-5,09 (1H, m), 4,46-4,43 (1H, m), 4,19-4,10 (1H, m), 3,63-3,58 (2H, m), 2,87-2,79 (1H, m), 2,70-2,62 (2H, m), 1,94-1,75 (4H, m), 1,25 (6H, d, J = 6 Hz);  
EM (IEN) m/z: 440 (M+H)<sup>+</sup>.

(Ejemplo de referencia 50) 3-[1-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)piperidin-4-il]-1-(difenilmetil)-1H-pirazol-5-amina

30 [Fórmula 96]

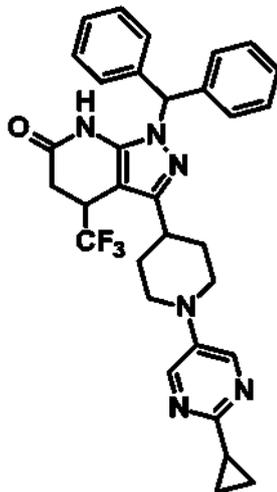


35 El compuesto del título (0,878 g, rendimiento: 34 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 1 usando 1-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (compuesto descrito en el folleto del documento WO2013/187462, 1,60 g, 5,81 mmol) en lugar de 1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,25 (2H, s), 7,37-7,28 (6H, m), 7,22-7,20 (4H, m), 6,67 (1H, s), 5,44 (1H, s), 3,65-3,60 (2H, m), 3,26 (2H, s), 2,85-2,78 (2H, m), 2,75-2,68 (1H, m), 2,19-2,13 (1H, m), 2,06-2,01 (2H, m), 1,85-1,74 (2H, m), 1,04-0,95 (4H, m).

(Ejemplo de referencia 51) 3-[1-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)piperidin-4-il]-1-(difenilmetil)-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

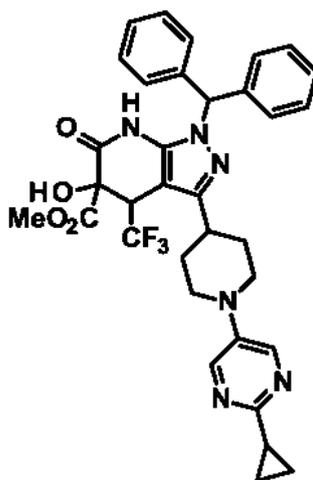
[Fórmula 97]



- 5 El compuesto del título (0,927 g, rendimiento: 84 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 41 usando 3-[1-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)piperidin-4-il]-1-(difenilmetil)-1H-pirazol-5-amina (0,873 g, 1,94 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 50 en lugar de 3-[1-[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il]-1-(difenilmetil)-1H-pirazol-5-amina, seguido de la purificación del residuo obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 90/10 - 20/80 (gradiente)].
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,25 (2H, s), 7,78 (1H, s), 7,39-7,34 (6H, m), 7,18-7,14 (4H, m), 6,68 (1H, s), 3,69-3,56 (3H, m), 2,88-2,70 (5H, m), 2,20-2,13 (1H, m), 2,04-1,90 (4H, m), 1,04-0,96 (4H, m).

(Ejemplo de referencia 52) 3-[1-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)piperidin-4-il]-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo

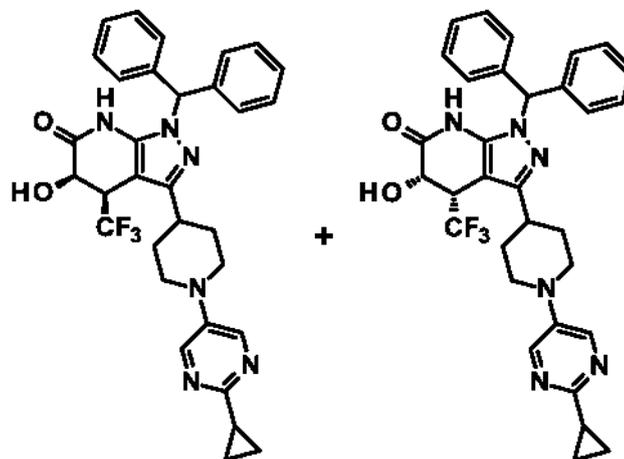
[Fórmula 98]



- 15 La misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 42 se realizó usando 3-[1-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)piperidin-4-il]-1-(difenilmetil)-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (0,927 g, 1,62 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 51 en lugar de 3-[1-[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il]-1-(difenilmetil)-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona. Al residuo obtenido,
- 20 se le añadió diclorometano y la mezcla se agitó. El precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (0,404 g, rendimiento: 39 %).
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,54 (1H, s), 8,34 (2H, s), 7,37-7,25 (9H, m), 7,21-7,19 (2H, m), 6,88 (1H, s), 4,11 (1H, c, J=10 Hz), 3,74-3,67 (5H, m), 2,80-2,70 (3H, m), 2,11-2,05 (1H, m), 1,94-1,77 (3H, m), 1,67-1,57 (1H, m), 0,94-0,84 (4H, m).

(Ejemplo de referencia 53) cis-3-[1-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)piperidin-4-il]-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 99]

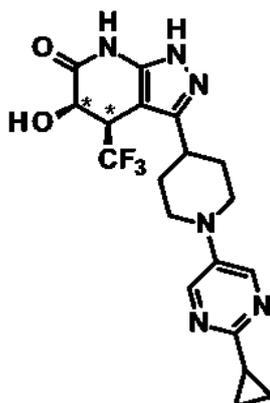


5 El compuesto del título (0,307 g, rendimiento: 84 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 43 usando 3-[1-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)piperidin-4-il]-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo (0,400 g, 0,619 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 52 en lugar de 3-{1-[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,22 (1H, s), 8,35 (2H, s), 7,36-7,17 (10H, m), 6,75 (1H, s), 5,80 (1H, d, J=4 Hz), 4,57 (1H, dd, J=7 Hz, 4 Hz), 4,19-4,10 (1H, m), 3,75-3,68 (2H, m), 2,81-2,71 (3H, m), 2,11-2,05 (1H, m), 1,97-1,91 (1H, m), 1,83-1,65 (3H, m), 0,94-0,84 (4H, m).

15 (Ejemplo 40) Forma ópticamente activa de cis-3-[1-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)piperidin-4-il]-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 100]



20 Se obtuvo un intermedio de síntesis a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 26 usando cis-3-[1-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)piperidin-4-il]-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (0,302 g, 0,513 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 53 en lugar de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-[1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiazol-2-il]piperidin-4-il]-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.

25 Se añadió clorofomato de (+)-mentilo (0,121 ml, 0,571 mmol) a 0 °C a una suspensión mezcla del intermedio de síntesis obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente y trietilamina (72,6 µl, 0,523 mmol) en THF (6 ml) y acetato de etilo (6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Adicionalmente se añadieron a la misma trietilamina (19,8 µl, 0,143 mmol) y clorofomato de (+)-mentilo (40,4 µl, 0,190 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionalmente se añadieron a la misma trietilamina (13,2

5  $\mu\text{l}$ , 0,0952 mmol) y cloroformiato de (+)-mentilo (30,3  $\mu\text{l}$ , 0,143 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 93/7 - 40/60 (gradiente)] para obtener cada uno de un compuesto (111 mg) eluído en primer lugar y un compuesto (83,3 mg) eluído en segundo lugar.

10 El compuesto del título (52,1 mg, rendimiento: 24 %, forma ópticamente activa) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 36 usando el compuesto eluído en primer lugar, obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente en lugar de *cis*-5-hidroxi-3-[1-(5-isopropoxipiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-ona.

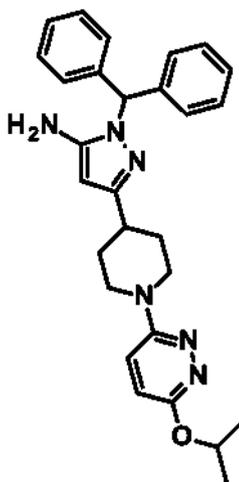
La pureza óptica se midió usando HPLC [columna: Chiralpak IA (4,6 mm d.i. x 250 mm); fabricado por Daicel Corporation, eluir: hexano/etanol = 10/90, caudal: 1,0 ml/min].

Pureza óptica: 99 % (tiempo de retención: 12,5 min);

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 12,26 (1H, s), 10,54 (1H, s), 8,38 (2H, s), 5,51 (1H, d, J=4 Hz), 4,44 (1H, dd, J=7 Hz, 4 Hz), 4,19-4,10 (1H, m), 3,88-3,79 (2H, m), 2,96-2,86 (1H, m), 2,82-2,72 (2H, m), 2,12-2,06 (1H, m), 1,90-1,73 (4H, m), 0,95-0,85 (4H, m);  
EM (IEN) m/z: 423 (M+H)<sup>+</sup>.

(Ejemplo de referencia 54) 1-(Difenilmetil)-3-[1-(6-isopropoxipiridazin-3-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 101]



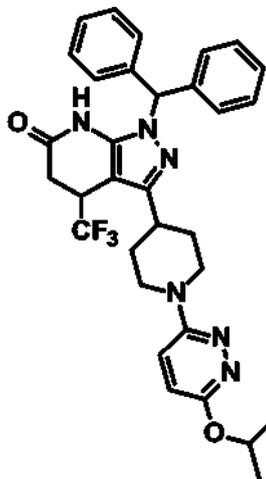
20 Se añadió gota a gota *n*-butillitio (solución 1,6 M en hexano, 23 ml, 36,6 mmol) a -78 °C a una solución de acetonitrilo anhidro (1,92 ml, 36,6 mmol) en THF anhidro (20 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura que anteriormente durante 40 minutos. Se añadió gota a gota a la misma, una solución de 1-[6-(isopropiloxi)piridazin-3-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (compuesto descrito en el folleto del documento WO2013/187462, 4,30 g, 14,7 mmol) en THF anhidro (20 ml), a la misma temperatura que anteriormente y la mezcla se agitó durante 40 minutos. A continuación, se añadió ácido acético (2,52 ml) a la misma y la temperatura de la mezcla se elevó a temperatura ambiente. La solución de reacción se separó en capas orgánicas y acuosas mediante la adición de acetato de etilo y salmuera y se sometieron adicionalmente a extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 100/0 - 60/40 (gradiente)] para obtener un intermedio de síntesis (2,1 g).

35 El compuesto del título (2,68 g, rendimiento: 41 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 12 usando una porción (2,00 g) del intermedio de síntesis obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente en lugar del 4-(cianoacetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,37-7,28 (6H, m), 7,22-7,20 (4H, m), 7,03 (1H, d, J=10 Hz), 6,75 (1H, d, J=10 Hz), 6,67 (1H, s), 5,44-5,38 (2H, m), 4,20-4,15 (2H, m), 3,23 (2H, s), 2,97 (2H, td, J=13 Hz, 3 Hz), 2,79 (1H, tt, J=12 Hz, 4 Hz), 2,04-1,98 (2H, m), 1,78-1,68 (2H, m), 1,37 (6H, d, J=6 Hz).

40 (Ejemplo de referencia 55) 1-(Difenilmetil)-3-[1-(6-isopropoxipiridazin-3-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-ona

[Fórmula 102]

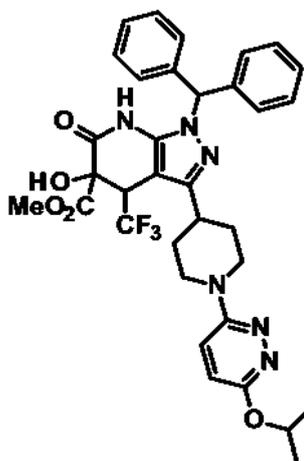


5 La misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 41 se realizó usando 1-(difenilmetil)-3-[1-(6-isopropoxipiridazin-3-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina (2,28 g, 4,87 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 54 en lugar de 3-{1-[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1-(difenilmetil)-1H-pirazol-5-amina. Al residuo obtenido, se le añadieron éter dietílico y hexano y la mezcla se agitó. El precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (2,38 g, rendimiento: 83 %).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,41-7,35 (6H, m), 7,14-7,10 (4H, m), 7,07 (1H, s a), 7,02 (1H, d, J=9 Hz), 6,76 (1H, d, J=9 Hz), 6,70 (1H, s), 5,43-5,36 (1H, m), 4,27-4,15 (2H, m), 3,65-3,56 (1H, m), 3,02-2,95 (2H, m), 2,86-2,78 (3H, m), 2,00-1,79 (4H, m), 1,37 (6H, d, J=6 Hz).

(Ejemplo de referencia 56) 1-(Difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-3-[1-(6-isopropoxipiridazin-3-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo

[Fórmula 103]

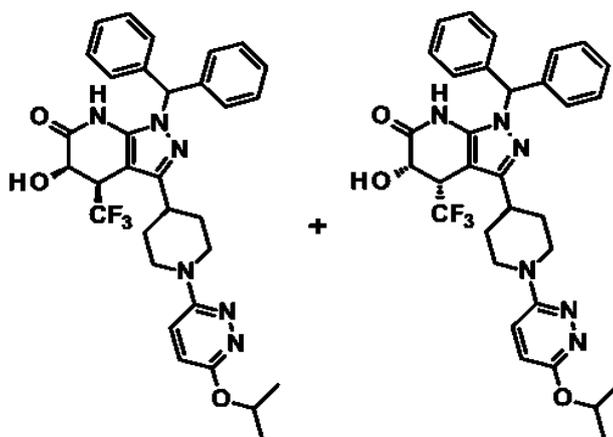


15 La misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 42 se realizó usando 1-(difenilmetil)-3-[1-(6-isopropoxipiridazin-3-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (2,37 g, 4,01 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 55 en lugar de 3-{1-[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1-(difenilmetil)-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona. Al residuo obtenido, se le añadió metanol y la mezcla se agitó. El precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (807 mg, rendimiento: 31 %).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,42-7,36 (6H, m), 7,16-7,14 (2H, m), 7,09-7,06 (2H, m), 7,01 (1H, d, J=10 Hz), 6,83 (1H, s a), 6,79 (1H, s), 6,75 (1H, d, J=9 Hz), 5,43-5,37 (1H, m), 4,26 (1H, s), 4,24-4,18 (2H, m), 3,90 (3H, s), 3,82-3,76 (1H, m), 3,00-2,92 (2H, m), 2,85-2,77 (2H, m), 2,03-1,73 (4H, m), 1,36 (6H, d, J=6 Hz).

25 (Ejemplo de referencia 57) cis-1-(Difenilmetil)-5-hidroxi-3-[1-(6-isopropoxipiridazin-3-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 104]

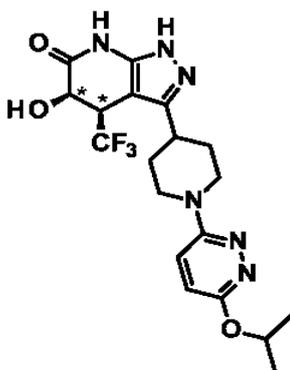


El compuesto del título (716 mg, rendimiento: 98 %) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 43 usando 1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-3-[1-(6-isopropoxipiridazin-3-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo (804 mg, 1,21 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 56 en lugar de 3-{1-[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,42-7,37 (6H, m), 7,12-7,06 (4H, m), 7,02 (1H, d, J=9 Hz), 6,76 (1H, d, J=9 Hz), 6,74-6,72 (2H, m), 5,44-5,37 (1H, m), 4,52 (1H, d, J=7 Hz), 4,28-4,17 (2H, m), 3,97-3,89 (1H, m), 3,69-3,67 (1H, m), 3,03-2,95 (2H, m), 2,86-2,78 (1H, m), 1,91 (4H, ddd, J = 45 Hz, 15 Hz, 11 Hz), 1,37 (6H, d, J=6 Hz).

(Ejemplo 41) (+)-cis-5-Hidroxi-3-[1-(6-isopropoxipiridazin-3-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 105]



Se obtuvo un intermedio de síntesis (501 mg) a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 26 usando cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-3-[1-(6-isopropoxipiridazin-3-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (714 mg, 1,18 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 57 en lugar de cis-1-(difenilmetil)-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-[1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piperidin-4-il]-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.

Se añadieron trietilamina (0,172 ml, 1,24 mmol) y clorofornato de (+)-mentilo (0,288 ml, 1,36 mmol) a 0 °C a una suspensión mezcla de una porción (498 mg) del intermedio de síntesis obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente en THF (15 ml) y acetato de etilo (5 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura que anteriormente durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 3 horas. Adicionalmente se añadieron a la misma trietilamina (23,5 μl, 0,170 mmol) y clorofornato de (+)-mentilo (36,0 μl, 0,170 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se dejó durante una noche. A la mezcla de reacción, se le añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluir: hexano/acetato de etilo = 100/0 - 60/40 (gradiente)] para obtener cada uno de un compuesto (107 mg) eluído en primer lugar y un compuesto (119 mg) eluído en segundo lugar.

El compuesto del título (64,7 mg, rendimiento: 13 %, forma ópticamente activa) se obtuvo a través de la misma reacción como en el procedimiento descrito en el Ejemplo 36 usando una porción (105 mg) del compuesto eluído en primer lugar, obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente en lugar de cis-5-hidroxi-3-[1-(5-isopropoxipiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,23 (1H, s), 10,54 (1H, s), 7,40 (1H, d, J=10 Hz), 6,94 (1H, d, J=10 Hz), 5,51 (1H, d, J=4 Hz), 5,28-5,21 (1H, m), 4,46-4,43 (1H, m), 4,33-4,26 (2H, m), 4,19-4,11 (1H, m), 3,02-2,95 (1H, m), 2,92-2,81 (2H, m), 1,86-1,65 (4H, m), 1,31 (6H, d, J = 6 Hz);  
EM (IEN) m/z: 441 (M+H)<sup>+</sup>;  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +10° (DMF, c = 1,01).

10 (Ejemplo de ensayo 1) Medición de la Actividad de LCAT (*in vitro*)

Una fracción compuesta por HDL3 (1,125 < peso específico < 1,210 g/ml) se obtuvo del plasma de una persona sana mediante centrifugación con gradiente de densidad. La fracción obtenida se dializó contra solución salina tamponada con fosfato (pH 7,4) y se usó como fuente de enzimas y aceptor de LCAT. Cada fármaco experimental se preparó por disolución en dimetil sulfóxido. [<sup>14</sup>C]Colesterol que contiene DTNB (reactivo de Ellman, concentración final: 0,5 mM), mercaptoetanol (concentración final: 12,5 mM), y albúmina de suero de ternera al 0,6 % se añadieron a una solución salina tamponada con fosfato (pH 7,4) que contenía HDL3 1 mg/ml, y a continuación se añadió el fármaco experimental al mismo a concentraciones variables para ajustar la cantidad total a 80 µl. Esta mezcla se incubó a 37°C durante aproximadamente 16 horas. A continuación, una solución mixta de hexano e isopropanol (relación de mezclado = 3:2) se añadió a la anterior para detener la reacción. Después de la agitación, la capa de hexano se recogió, y esta capa se evaporó a sequedad. Una solución de cloroformo (concentración: 10 mg/ml) se añadió a lo anterior, y la mezcla se distribuyó en una placa de gel de sílice en capa fina y se reveló usando una solución mixta de hexano, dietil éter, y acetato de etilo (relación de mezcla = 85:15:2). La radioactividad de una parte correspondiente a oleato de colesterol se midió usando un analizador de imágenes BAS-2500 (fabricado por Fujifilm Corp.). Una muestra no suplementada con el fármaco experimental se trató y analizó análogamente. El valor CE<sub>50</sub> de la activación de LCAT se calculó de acuerdo con la expresión proporcionada a continuación con respecto a la actividad de LCAT en la muestra no suplementada con el fármaco experimental. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

[Expresión 1]

$$Y = \text{Inferior} + \frac{(\text{Superior} - \text{Inferior})}{1 + 10^{\text{LogCE}_{50} - X}}$$

30 en la que X representa el logaritmo de la concentración de fármaco experimental;  
Y representa la sensibilidad (actividad de LCAT) al fármaco experimental;  
Superior representa el valor máximo (meseta máxima);  
Inferior representa el valor mínimo (meseta mínima); y  
CE<sub>50</sub> representa el 50 % de la concentración eficaz.

Tabla 1

Compuesto de ensayo	CE <sub>50</sub> (µM)
Compuesto de Ejemplo 1	0,88
Compuesto de Ejemplo 2	0,040
Compuesto de Ejemplo 3	0,013
Compuesto de Ejemplo 4	0,022
Compuesto de Ejemplo 5	0,16
Compuesto de Ejemplo 6	2,22
Compuesto de Ejemplo 7	0,11
Compuesto de Ejemplo 8	0,63
Compuesto de Ejemplo 9	0,027
Compuesto de Ejemplo 10	0,34
Compuesto de Ejemplo 11	0,029

(continuación)	
Compuesto de ensayo	CE <sub>50</sub> (µM)
Compuesto de Ejemplo 12	0,035
Compuesto de Ejemplo 13	0,037
Compuesto de Ejemplo 14	0,38
Compuesto de Ejemplo 15	0,29
Compuesto de Ejemplo 16	0,062
Compuesto de Ejemplo 17	0,031
Compuesto de Ejemplo 18	0,009
Compuesto de Ejemplo 19	0,035
Compuesto de Ejemplo 20	0,051
Compuesto de Ejemplo 21	0,018
Compuesto de Ejemplo 22	0,032
Compuesto de Ejemplo 23	0,008
Compuesto de Ejemplo 24	0,030
Compuesto de Ejemplo 25	0,10
Compuesto de Ejemplo 26	0,065
Compuesto de Ejemplo 27	0,037
Compuesto de Ejemplo 28	0,16
Compuesto de Ejemplo 29	0,011
Compuesto de Ejemplo 30	0,063
Compuesto de Ejemplo 31	0,034
Compuesto de Ejemplo 32	0,007
Compuesto de Ejemplo 33	0,057
Compuesto de Ejemplo 34	0,004
Compuesto de Ejemplo 35	0,007
Compuesto de Ejemplo 36	0,041
Compuesto de Ejemplo 37	0,094
Compuesto de Ejemplo 38	0,024
Compuesto de Ejemplo 39	0,092
Compuesto de Ejemplo 40	0,070
Compuesto de Ejemplo 41	0,035

Como se observa de estos resultados, el compuesto de la presente invención tiene un excelente efecto activador de LCAT y es útil como medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades tales como dislipidemia y arterioesclerosis.

5 (Ejemplo de ensayo 2) Medición de la Actividad de LCAT (plasma)

El plasma de un ser humano, un macaco, o un ratón transgénico LCAT humano se usó como fuente de enzimas y aceptor de LCAT. Cada fármaco experimental se preparó por disolución en dimetil sulfóxido. [14C]Colesterol que

5 contiene DTNB (reactivo de Ellman, concentración final: 0,5 mM), mercaptoetanol (concentración final: 12.5 mM), y albúmina de suero de ternera al 0,6 % se añadieron a 5 µl de cada plasma y 45 µl de PBS, y el compuesto experimental se añadió adicionalmente a los anteriores a concentraciones variables para ajustar la cantidad total a 80 µl. Esta mezcla se incubó a 37°C durante aproximadamente 16 horas. A continuación, una solución mixta de hexano e isopropanol (relación de mezclado = 3:2) se añadió a la anterior para detener la reacción. Tras la adición de agua y agitación, la capa de hexano se recogió, y esta capa se evaporó a sequedad. Una solución de cloroformo (concentración: 10 mg/ml) se añadió a lo anterior, y la mezcla se distribuyó en una placa de gel de sílice en capa fina y se reveló usando una solución mixta de hexano, dietil éter, y acetato de etilo (relación de mezcla = 85:15:2). La radioactividad de una parte correspondiente a oleato de colesterol se midió usando un analizador de imágenes BAS-2500 (fabricado por Fujifilm Corp.). Una muestra no suplementada con el fármaco experimental se trató y analizó análogamente. El valor CE<sub>50</sub> de la activación de LCAT se calculó de acuerdo con la expresión proporcionada a continuación con respecto a la actividad de LCAT en la muestra no suplementada con el fármaco experimental.

[Expresión 2]

$$Y = \text{Inferior} + \frac{(\text{Superior} - \text{Inferior})}{1 + 10^{\text{LogCE}_{50} - X}}$$

15 en la que X representa el logaritmo de la concentración de fármaco experimental;  
Y representa la sensibilidad (actividad de LCAT) al fármaco experimental;  
Superior representa el valor máximo (meseta máxima);  
Inferior representa el valor mínimo (meseta mínima); y  
CE<sub>50</sub> representa el 50 % de la concentración eficaz.

20 (Ejemplo de ensayo 3) Medición de la actividad de LCAT (*ex vivo*)

Se midió la actividad de LCAT en el plasma de un macaco o un ratón transgénico LCAT humano. [14C]Colesterol que contiene DTNB (reactivo de Ellman, concentración final: 0,26 mM), mercaptoetanol (concentración final: 2 mM), y albúmina de suero de ternera al 0,6 % se añadieron a 25 µl de cada plasma para ajustar la cantidad total a 40 µl. Esta mezcla se incubó a 37°C durante 1 hora. A continuación, una solución mixta de hexano e isopropanol (relación de mezclado = 3:2) se añadió a la anterior para detener la reacción. Tras la adición de agua y agitación, la capa de hexano se recogió, y esta capa se evaporó a sequedad. Una solución de cloroformo (concentración: 10 mg/ml) se añadió a lo anterior, y la mezcla se distribuyó en una placa de gel de sílice en capa fina y se reveló usando una solución mixta de hexano, dietil éter, y acetato de etilo (relación de mezcla = 85:15:2). La radioactividad de una parte correspondiente a oleato de colesterol se midió usando un analizador de imágenes BAS-2500 (fabricado por Fujifilm Corp.). Se comparó la tasa de cambio de la activación de LCAT en cada punto temporal en comparación con la actividad de LCAT antes de la administración.

(Ejemplo de ensayo 4) Ensayo de eficacia del fármaco en macacos

35 Cada fármaco experimental se disolvió en una solución mixta de propilenglicol (Sigma-Aldrich Corp.)-Tween 80 (Sigma-Aldrich Corp.) [4/1 (v/v)] o una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5 % (p/v), y la solución se administró por vía oral a un macaco durante 1 o 7 días. En el día 1 o 7 del periodo de administración, la sangre se recogió antes de la administración y después de la administración, y se obtuvo el plasma. El contenido de colesterol en el plasma se midió usó un kit comercialmente disponible (Cholesterol-E Wako, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). El perfil de lipoproteína se analizó mediante HPLC (columna: LipopropakXL, fabricada por Tosoh Corp.). El contenido de colesterol HDL y colesterol no HDL se calculó de acuerdo con la siguiente expresión de cálculo:

40 Contenido de colesterol HDL = Contenido de colesterol en el plasma x (Área de pico del HDL colesterol / Suma total de picos)

Contenido de colesterol en no HDL = Contenido de colesterol en el plasma x (Área de pico del colesterol no HDL / Suma total de picos)

45 La tasa (%) de aumento en el nivel de colesterol HDL después de la administración de una única dosis de 10 mg/kg en comparación con los niveles antes de la administración se determinó a partir de la ABC antes de la administración y 24 horas después de la administración. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Compuesto de ensayo	Tasa de aumento en el nivel de HDL después de la administración de una única dosis
Compuesto de Ejemplo 3	658
Compuesto de Ejemplo 18	644

(continuación)

Compuesto de ensayo	Tasa de aumento en el nivel de HDL después de la administración de una única dosis
Compuesto de Ejemplo 20	454
Compuesto de Ejemplo 21	483
Compuesto de Ejemplo 22	581
Compuesto de Ejemplo 30	290
Compuesto de Ejemplo 34	590
Compuesto de Ejemplo 35	482

(Ejemplo de ensayo 5) Eficacia del fármaco en ratones transgénicos LCAT humanos

5 Cada fármaco experimental se disolvió en una solución mixta de propilenglicol-Tween 80 [4/1 (v/v)] o una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5 % (p/v), y la solución se administró por vía oral a un ratón transgénico LCAT humano durante 1, 4, o 7 días. En el día 1, 4, o 7 del periodo de administración, la sangre se recogió antes de la administración y después de la administración, y se obtuvo el plasma. El contenido de colesterol en el plasma se midió usó un kit comercialmente disponible (Cholesterol-E Wako, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). El perfil de lipoproteína se analizó mediante HPLC (columna: LipopropakXL, fabricada por Tosoh Corp.). El contenido de colesterol HDL y colesterol no HDL se calculó de acuerdo con la siguiente expresión de cálculo:

10 
$$\text{Contenido de colesterol HDL} = \text{Contenido de colesterol en el plasma} \times \left( \frac{\text{Área de pico del HDL colesterol}}{\text{Suma total de picos}} \right)$$

$$\text{Contenido de colesterol en no HDL} = \text{Contenido de colesterol en el plasma} \times \left( \frac{\text{Área de pico del colesterol no HDL}}{\text{Suma total de picos}} \right)$$

15 Como se observa de estos resultados, el compuesto de la presente invención presenta un excelente efecto activador de LCAT y es útil como medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades tales como dislipidemia y arterioesclerosis.

(Ejemplo de formulación 1) Cápsula dura

20 Cada una de las carcassas de una cápsula de gelatina dura convencional de dos partes se rellenoó con 100 mg del compuesto del Ejemplo 1 en forma en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio para producir una cápsula unitaria, que a su vez se lavó y posteriormente se secó.

(Ejemplo de formulación 2) Cápsula blanda

25 Una mezcla del compuesto del Ejemplo 2 introducido en un aceite digestible, por ejemplo, aceite de soja, aceite de algodón o aceite de oliva, se preparó e inyectó dentro de una envoltura de gelatina usando una bomba de desplazamiento positivo para obtener una cápsula blanda que contiene 100 mg del principio activo, que a su vez se lavó y posteriormente se secó.

(Ejemplo de Formulación 3) Comprimido

30 De acuerdo con un procedimiento rutinario, se produjo un comprimido usando 100 mg del compuesto del Ejemplo 3, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa.

Si se desea, el comprimido se reviste.

(Ejemplo de formulación 4) Suspensión

35 Se produjo una suspensión que contenía 100 mg del Compuesto del Ejemplo 4 pulverizado en un polvo fino, 100 mg de carboxi metilcelulosa sódica, 5 mg de benzoato sódico, 1,0 g de una solución de sorbitol (Farmacopea japonesa) y 0,025 ml de vanilina en 5 ml.

(Ejemplo de formulación 5) Inyección

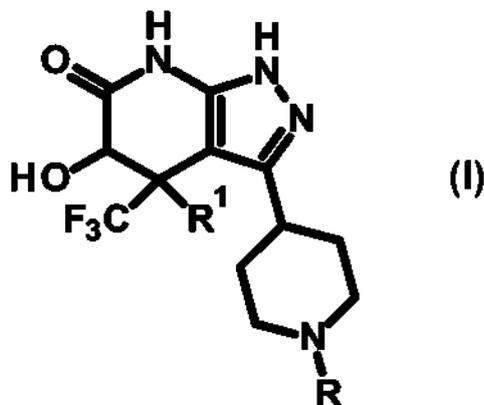
El compuesto del Ejemplo 6 (1,5 % en peso) se agitó en un 10 % en peso de propilenglicol, posteriormente se ajustó a un volumen fijo con agua de inyección, y a continuación se esterilizó para preparar una inyección.

**Aplicabilidad industrial**

El compuesto representado mediante la fórmula general (I) de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene un excelente efecto activador de LCAT y es especialmente útil como principio activo en un agente terapéutico o profiláctico para la arterioesclerosis, cardiopatía arterioesclerótica, cardiopatía coronaria (incluidos los síndromes coronarios agudos, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho, isquemia cardíaca, perturbación cardiovascular, y restenosis causada por angiogénesis), enfermedad cerebrovascular (incluidos ictus e infarto cerebral), vasculopatía periférica (incluida la vascular periférica arterial y las complicaciones diabéticas vasculares), dislipidemia, deficiencia de LCAT, hipo-HDL-colesterolemia, hiper-LDL-colesterolemia, diabetes mellitus, hipertensión, síndrome metabólico, enfermedad del Alzheimer, opacidad de la córnea, o enfermedad renal, particularmente, un agente antiesclerótico.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



5 en la que R representa un grupo arilo opcionalmente sustituido (el sustituyente o sustituyentes es de 1 a 3 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>, un grupo fenilo, un grupo alcoxicarbonilo C<sub>2-7</sub>, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo y un grupo di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino) o  
 10 un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido (el heteroarilo es un anillo de 5 o 6 miembros; el heteroátomo o heteroátomos en el anillo del grupo heteroarilo es de 1 o 2 átomos de nitrógeno, y además, el anillo opcionalmente contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; y el sustituyente o sustituyentes es 1 o 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>, un grupo fenilo, un grupo alcoxicarbonilo C<sub>2-7</sub>, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo y un grupo di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino) y R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo arilo opcionalmente sustituido (el sustituyente o sustituyentes es de 1 a 3 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>, un grupo fenilo, un grupo alcoxicarbonilo C<sub>2-7</sub>, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo y un grupo di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino).

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo arilo opcionalmente sustituido (el sustituyente o sustituyentes es de 1 a 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano y un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub>).

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo fenilo opcionalmente sustituido (el sustituyente o sustituyentes es de 1 a 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de cloro, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi y un grupo ciano).

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo fenilo opcionalmente sustituido (el sustituyente o sustituyentes es de 1 a 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi y un grupo ciano).

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido (el heteroarilo es un anillo de 5 o 6 miembros; el heteroátomo o heteroátomos en el anillo del grupo heteroarilo es de 1 o 2 átomos de nitrógeno, y además, el anillo opcionalmente contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; y el sustituyente o sustituyentes es 1 o 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>, un grupo fenilo, un grupo alcoxicarbonilo C<sub>2-7</sub>, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo y un grupo di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino).

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo heteroarilo sustituido (el heteroarilo es un anillo de 5 o 6 miembros; el heteroátomo en el anillo del grupo heteroarilo es un átomo de nitrógeno, y además, el anillo opcionalmente contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; el sustituyente o sustituyentes es 1 o 2 grupos idénticos o diferentes

seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub>, un grupo alcoxicarbonilo C<sub>2-4</sub> y un grupo benciloxicarbonilo).

5 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, tiadiazolilo o tiazolilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes es de 1 a 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, un grupo ciclopropilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub>, un grupo alcoxicarbonilo C<sub>2-4</sub> y un grupo benciloxicarbonilo).

10 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo piridilo, pirimidilo, pirazinilo o piridazinilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes es de 1 a 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo isopropilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo ciano y un grupo isopropoxi).

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo piridilo, pirimidilo, pirazinilo o tiadiazolilo sustituido con un grupo trifluorometilo.

15 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo piridilo, pirimidilo o pirazinilo sustituido con un grupo trifluorometilo.

12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno.

20 13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que el compuesto o la sal se selecciona entre el grupo que consiste en:

5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,

5-hidroxi-3-[1-(5-isopropoxipiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,

25 5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,

5-hidroxi-3-[1-[2-isopropil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,

5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,

30 5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,

6-[4-[5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il]-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo,

35 3-[1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il]-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,

5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,

5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,

40 5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,

3-[1-(5-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il]-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,

5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,

45 hidroxil-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,

5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,

50 5-hidroxi-3-[1-(6-isopropoxipiridazin-3-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,

5-hidroxi-3-[1-(6-isopropoxipiridazin-3-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, y

3-[1-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)piperidin-4-il]-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que el compuesto o la sal se selecciona entre el grupo que consiste en:

(+)-cis-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-

- b]piridin-6-ona,  
 (+)-cis-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,  
 (+)-cis-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,  
 (+)-cis-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,  
 (+)-cis-6-{4-[5-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo,  
 (+)-cis-3-[1-(5-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il]-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,  
 (+)-cis-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,  
 (+)-cis-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,  
 (+)-cis-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,  
 (+)-cis-5-hidroxi-3-[1-(6-isopropoxipiridazin-3-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona,  
 (+)-cis-5-hidroxi-3-[1-(6-isopropoxipiridazin-3-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, y  
 (+)-cis-3-[1-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)piperidin-4-il]-5-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.
15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es un grupo hidroxilo.
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que el compuesto o la sal se selecciona entre el grupo que consiste en:
- 4,5-dihidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, y
- 4,5-dihidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que el compuesto o la sal se selecciona entre el grupo que consiste en:
- (+)-4,5-dihidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, y  
 (+)-4,5-dihidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.
18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo fenilo opcionalmente sustituido (el sustituyente o sustituyentes es de 1 a 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de cloro, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi y un grupo ciano) y R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno.
19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo fenilo opcionalmente sustituido (el sustituyente o sustituyentes es de 1 a 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi y un grupo ciano) y R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno.
20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, tiadiazolilo o tiazolilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes es de 1 a 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, un grupo ciclopropilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub>, un grupo alcocarbonilo C<sub>2-4</sub> y un grupo benciloxicarbonilo) y R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno.
21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo piridilo, pirimidilo, pirazinilo o piridazinilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes es de 1 a 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo isopropilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo ciano y un grupo isopropoxi) y R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno.
22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo piridilo, pirimidilo o pirazinilo sustituido con un grupo trifluorometilo y R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo fenilo opcionalmente sustituido (el sustituyente o sustituyentes es de 1 a 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de cloro, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi y un grupo ciano) y R<sup>1</sup> es un grupo hidroxilo.
- 5 24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo fenilo opcionalmente sustituido (el sustituyente o sustituyentes es de 1 a 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi y un grupo ciano) y R<sup>1</sup> es un grupo hidroxilo.
- 10 25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, tiadiazolilo o tiazolilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes es de 1 a 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, un grupo ciclopropilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub>, un grupo alcoxicarbonilo C<sub>2-4</sub> y un grupo benciloxicarbonilo) y R<sup>1</sup> es un grupo hidroxilo.
- 15 26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo piridilo, pirimidilo, pirazinilo o piridazinilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes es de 1 a 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo isopropilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo ciano y un grupo isopropoxi) y R<sup>1</sup> es un grupo hidroxilo.
- 20 27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo piridilo, pirimidilo o pirazinilo sustituido con un grupo trifluorometilo y R<sup>1</sup> es un grupo hidroxilo.
28. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y 15 a 27 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que el grupo trifluorometilo en la posición 4 del anillo de pirazolopiridina y el grupo hidroxilo en la posición 5 del mismo son cis con respecto el uno del otro.
- 25 29. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, 15, 16 y 18 a 28 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que la rotación óptica es (+).
- 30 30. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo.
31. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de la arterioesclerosis.
- 30 32. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de la dislipidemia.
33. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad ocasionada por un aumento en la concentración del colesterol LDL en la sangre.
- 35 34. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad ocasionada por una disminución en la concentración de colesterol HDL en la sangre.

[Figura 1]

