

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 516**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.04.2015 PCT/EP2015/000793**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.11.2015 WO15169421**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2015 E 15720259 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 3140295**

54 Título: **Derivados de heterociclil-butanamida**

30 Prioridad:

07.05.2014 EP 14001613

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

22.02.2019

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**BUCHSTALLER, HANS-PETER y
DORSCH, DIETER**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 701 516 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 heterocicliil-butanamida

Antecedentes de la invención

5 La invención tenía el objetivo de encontrar nuevos compuestos que tuvieran propiedades valiosas, en particular los que se pueden usar para la preparación de medicamentos.

10 La presente invención se refiere a derivados de heterocicliil-butanamida que inhiben la actividad de las Tanquirasas (TANK) y la poli(ADP-ribosa)polimerasa PARP-1. Los compuestos de esta invención son, por lo tanto, útiles para tratar enfermedades tales como cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación. La presente invención también proporciona métodos para preparar estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y los compuestos para su uso en métodos para tratar enfermedades utilizando composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

15 La enzima nuclear poli(ADP-ribosa)polimerasa-1 (PARP-1) es un miembro de la familia de enzimas PARP. Esta creciente familia de enzimas consiste en PARP tales como, por ejemplo: PARP-1, PARP-2, PARP-3 y Vault-PARP; y Tanquirasas (TANK), tal como, por ejemplo: TANK-1 y TANK-2. PARP también se conoce como poli(adenosina 5'-difosfo-ribosa) polimerasa o PARS (poli(ADP-ribosa)sintetasa).

20 TANK-1 parece ser necesaria para la polimerización de poli(ADP-ribosa) asociada con el huso mitótico. La actividad de poli(ADP-ribosil)ación de TANK-1 podría ser crucial para la formación precisa y el mantenimiento de la bipolaridad del huso. Además, se ha demostrado que se requiere la actividad de PARP de TANK-1 para la separación normal de los telómeros antes de la anafase. La interferencia con la actividad de PARP tanquirasa da como resultado una mitosis aberrante, que engendra una detención transitoria del ciclo celular, probablemente debido a la activación del punto de control del huso, seguida de la muerte celular. Por lo tanto, se espera que la inhibición de las tanquirasas tenga un efecto citotóxico en las células tumorales en proliferación (documento WO 2008/107478).

Los inhibidores de PARP se describen por M. Rouleau et al. en Nature Reviews, Volumen 10, 293-301 en estudios clínicos sobre el cáncer (Tabla 2, página 298).

25 De acuerdo con una revisión de Horvath y Szabo (Drug News Perspect 20(3), abril de 2007, 171-181) los estudios más recientes demostraron que los inhibidores de la PARP mejoran la muerte de las células cancerosas principalmente porque interfieren con la reparación del ADN en varios niveles. Estudios más recientes también han demostrado que los inhibidores de PARP inhiben la angiogénesis, ya sea inhibiendo la expresión del factor de crecimiento o inhibiendo las respuestas proliferativas celulares inducidas por el factor de crecimiento. Estos hallazgos también podrían tener implicaciones en el modo de los efectos anticancerosos de los inhibidores de PARP *in vivo*.

30 Además, un estudio de Tentori et al. (Eur. J. Cancer, 2007, 43 (14) 2124-2133) muestra que los inhibidores de PARP anulan el VEGF o la migración inducida por el factor de crecimiento placentario y previenen la formación de redes de tipo túbulos en sistemas basados en células, y alteran la angiogénesis *in vivo*. El estudio también demuestra que la angiogénesis inducida por el factor de crecimiento es deficiente en los ratones knock-out para PARP-1. Los resultados del estudio proporcionan evidencia de que la PARP se dirige contra la angiogénesis, añadiendo nuevas implicaciones terapéuticas al uso de los inhibidores de PARP en el tratamiento del cáncer.

35 Se sabe que los defectos en las rutas de señalización conservadas desempeñan un papel clave en los orígenes y el comportamiento de todos los cánceres (E.A.Fearon, Cancer Cell, Vol. 16, Edición 5, 2009, 366-368). La ruta Wnt es una diana para la terapia contra el cáncer. Una característica clave de la ruta Wnt es la proteólisis regulada (degradación) de la β -catenina por el complejo de destrucción de β -catenina. Las proteínas como WTX, APC o Axin están involucradas en el proceso de degradación. Una degradación adecuada de la β -catenina es importante para evitar una activación inadecuada de la ruta Wnt que se ha observado en muchos cánceres. Las Tanquirasas inhiben la actividad de Axin y, por lo tanto, inhiben la degradación de β -catenina.

40 Por consiguiente, los inhibidores de tanquirasa aumentan la degradación de la β -catenina. Un artículo en la revista *Nature* no solo ofrece información nueva e importante sobre las proteínas que regulan la señalización de Wnt, sino que también respalda el enfoque para antagonizar los niveles de β -catenina y la localización a través de moléculas pequeñas (Huang et al., 2009; Nature, Vol 461, 614-620). El compuesto XAV939 inhibe el crecimiento de células de cáncer DLD-1. Se encontró que XAV939 bloqueaba la acumulación de β -catenina estimulada por Wnt al aumentar los niveles de las proteínas AXIN1 y AXIN2. El trabajo posterior de los autores estableció que XAV939 regula los niveles de AXIN a través de la inhibición de las tanquirasas 1 y 2 (TNKS1 y TNKS2), ambas de las cuales son miembros de la familia de proteínas poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) (S.J. Hsiao et al., Biochimie 90, 2008, 83-92).

Se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la invención y las sales de los mismos tienen propiedades

farmacológicas muy valiosas mientras se toleran bien.

La presente invención se refiere específicamente a los compuestos de la fórmula I que inhiben la Tanquirasa 1 y 2, a composiciones que comprenden estos compuestos, y a los compuestos y composiciones para el uso en el tratamiento de enfermedades y dolencias inducidas por TANK.

- 5 Los compuestos de la fórmula I pueden usarse además para el aislamiento e investigación de la actividad o expresión de TANK. Además, Además, son particularmente adecuados para su uso en métodos de diagnóstico para enfermedades relacionadas con la actividad TANK no regulada o alterada.

- 10 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primate, particularmente seres humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de enfermedades humanas.

- 15 La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención se puede determinar mediante ensayos *in vitro*. Típicamente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto de acuerdo con la invención a diversas concentraciones durante un período de tiempo que es suficiente para permitir que los agentes activos, tales como anti IgM, induzcan una respuesta celular, tal como la expresión de un marcador de superficie, usualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Los ensayos *in vitro* se pueden realizar usando células cultivadas de sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de marcador de superficie expresada se evalúa mediante citometría de flujo usando anticuerpos específicos que reconocen el marcador.

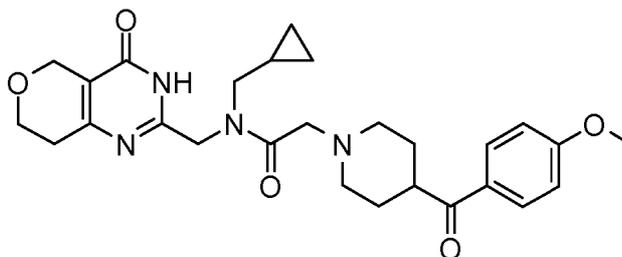
- 20 La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Una dosis terapéutica es típicamente suficientemente considerable para reducir la población de células no deseadas en el tejido diana mientras se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento generalmente continúa hasta que se produce una reducción considerable, por ejemplo, una reducción de al menos aproximadamente el 50 % en la carga celular, y puede continuar hasta que esencialmente no se detecten más células no deseadas en el cuerpo.

Técnica anterior

- 25 E. Wahlberg et al., Nature Biotechnology (2012), 30(3), 283.

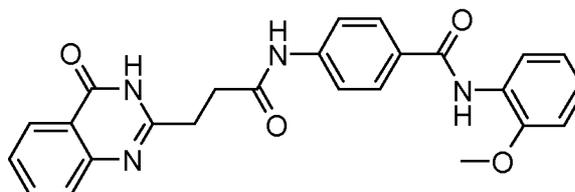
M. D. Shultz et al., Journal of Medicinal Chemistry 2013 (publicado el 11.07.2013)

En la misma publicación, se describe el siguiente derivado de benzoilpiperidina como inhibidor de Tanquirasa:



Cl_{50} (TNKS1) = 2 nM, Cl_{50} (TNKS2) = 0,6 nM; ensayo celular: CE_{50} = 35 nM.

- 30 H. Bregman et al., Journal of Medicinal Chemistry (2013), 56(3), 1341. La siguiente quinazolinona se describe como inhibidor de Tanquirasa:

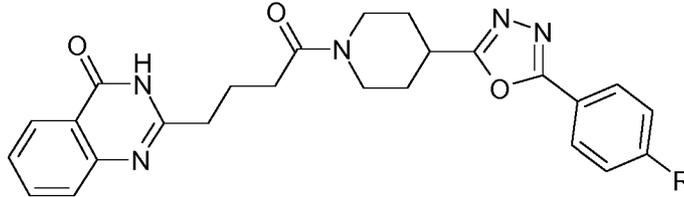


Cl_{50} (TNKS1) = 7,4 nM, Cl_{50} (TNKS2) = 4,4 nM; ensayo celular: CE_{50} = 320 nM.

Los compuestos de la presente invención son significativamente más activos.

Se describen otros inhibidores de tanquirasa en los documentos WO 2013/012723, WO 2013/010092 y WO 2013/008217.

5 Recientemente se publicó una patente (WO 2014/036022 A1) que reivindica quinazolinonas adicionales. Se muestra un ejemplo a continuación (R = F)



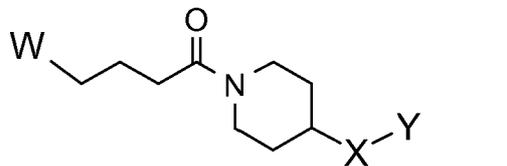
Para este compuesto, se indican los siguientes datos: Cl_{50} (TNKS1) = 18,8 nM, Cl_{50} (TNKS2) = 2,59 nM; ensayo celular: CE_{50} = 247 nM en la solicitud de patente.

10 Se describen derivados de oxoquinazolinil-butanamida para el tratamiento de cáncer en el documento WO 2015/014442 A1.

Se dan datos comparativos en la Tabla 3.

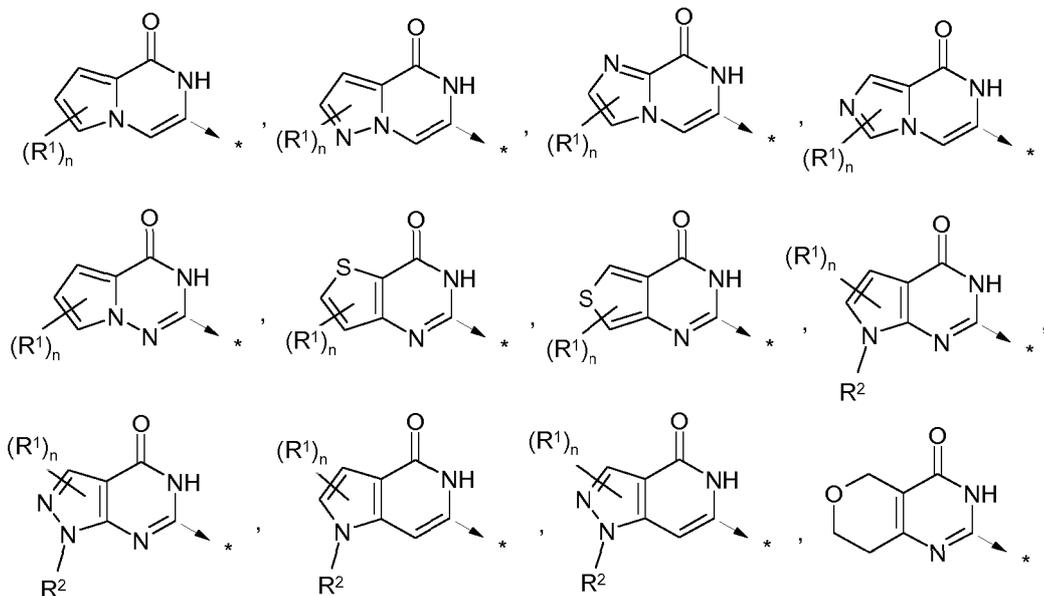
Sumario de la invención

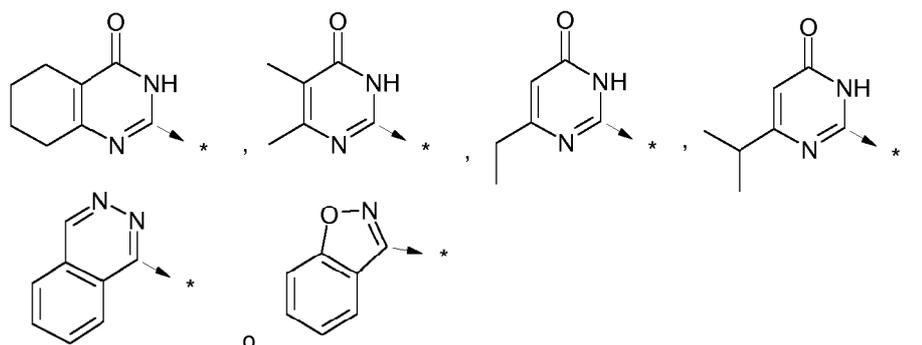
La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



15 en la que

W representa





en la que * indica el punto de unión al resto propileno,

- X representa CO,
 5 Y representa Ar o Het¹,
 R¹ representa H, F, Cl, CN, CH₃, CF₃, CHF₂, CH₂OH u OCH₃,
 R² representa H o CH₃,
 Ar representa fenilo, que está sin sustituir, o mono, di o trisustituido por Hal, NO₂, CN, A, OR³, S(O)_mR³, N(R³)₂, COA, COOR³, CON(R³)₂, SO₂N(R³)₂, NR³COR³, NR³SO₂A, NR³CON(R³)₂ y/o Het²,
 10 Het¹ representa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono o disustituido por Hal, NO₂, Ar¹, CN, A, OR³, N(R³)₂, CON(R³)₂, Het² y/o =O,
 Het² representa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono o disustituido por Hal, NO₂, Ar¹, CN, A, OR³, N(R³)₂, CON(R³)₂ y/o =O,
 15 Ar¹ representa fenilo, que está sin sustituir, o mono, di o trisustituido por Hal, NO₂, CN, A, OR³, S(O)_mR³, N(R³)₂, COA, COOR³, CON(R³)₂, NR³COR³ y/o NR³SO₂A,
 A representa alquilo sin ramificar o ramificado con 1 - 8 átomos de C, en la que uno o dos grupos no adyacentes de CH y/o CH₂ pueden reemplazarse por átomos de N u O y en la que pueden reemplazarse 1-7 átomos de H por F, Cl y/o OH,
 20 R³ representa H o alquilo sin ramificar o ramificado con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,
 Hal representa F, Cl, Br o I,
 m representa 0, 1 o 2,
 n representa 1 o 2,

- 25 y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.

La invención también se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos.

Además, la invención se refiere a derivados farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I.

- 30 El término solvatos de los compuestos se entiende como aducciones de moléculas de solventes inertes sobre los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcóxidos.

Se entiende que la invención también se refiere a los solvatos de las sales.

- 35 El término derivados farmacéuticamente aceptables significa, por ejemplo, las sales de los compuestos de acuerdo con la invención y también los llamados compuestos profármacos.

- Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto de fórmula I que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de otra manera en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto activo, particularmente un compuesto de fórmula I. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, derivados y metabolitos de un compuesto de fórmula I que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. En determinadas realizaciones, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de los restos de ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos se pueden preparar típicamente usando métodos bien conocidos, tales como los descritos por Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6^a ed. (Donald
- 40
- 45

J. Abraham ed., 2001, Wiley) and Design and Application of Prodrugs (H.Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh).

5 La expresión "cantidad eficaz" representa la cantidad de un medicamento o de un principio farmacéutico activo que causa en un tejido, sistema, sistema, animal o ser humano una respuesta médica o biológica que es buscada o deseada, por ejemplo, por un investigador o médico.

Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" representa una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia: mejora del tratamiento, la curación, la prevención o la eliminación de una enfermedad, síndrome, afección, dolencia, trastorno o efectos secundarios o también la reducción del avance de una enfermedad, dolencia o trastorno.

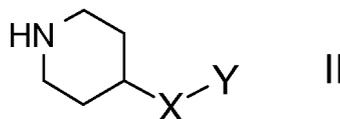
10 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también incluye las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo, en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

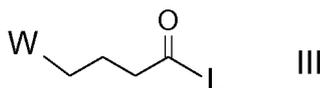
Estas son particularmente preferiblemente mezclas de compuestos estereoisoméricos.

15 "Tautómeros" se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en el que se encuentra el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo, por ejemplo, de si el compuesto es un sólido o está en una solución orgánica o acuosa.

20 La invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, y sales de los mismos, y a un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, caracterizados por que un compuesto de la fórmula II



en la que X e Y tienen los significados indicados en la reivindicación 1, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III



25 en la que W tiene los significados indicados en la reivindicación 1, y L representa Cl, Br, I o un grupo modificado funcionalmente libre o reactivo, y/o una base o ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

30 Anteriormente y más adelante, los radicales W, X e Y tienen los significados indicados para la fórmula I, a menos que se indique explícitamente otra cosa.

35 A representa alquilo, está sin ramificar (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C. A preferiblemente representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o *terc*-butilo, además, también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo. A muy particularmente preferiblemente representa alquilo que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Además, A representa preferiblemente CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH o CH₂CH₂OCH₃.

40 W preferiblemente representa

R¹ preferiblemente representa H, F, Cl, CH₃ o CH₂OH.

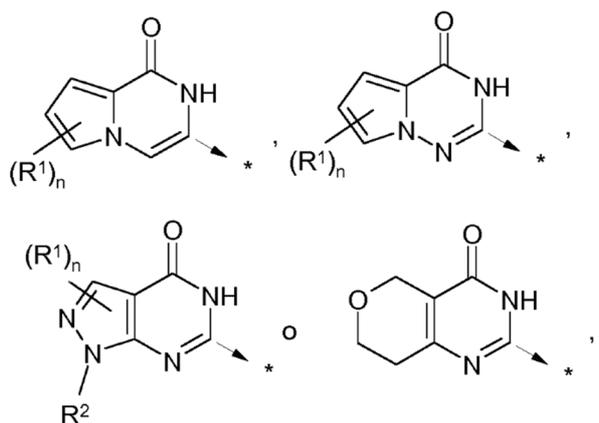
R³ preferiblemente representa H o CH₃.

Ar preferiblemente representa fenilo, que está sin sustituir, o mono, di o trisustituido por Hal, CN, A y/o OR³.

Het¹ preferiblemente representa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono o disustituido por Ar¹, CN, A, OR³, N(R³)₂, Het² y/o =O.

Het² preferiblemente pirimidilo.

Ar¹ preferiblemente representa fenilo.

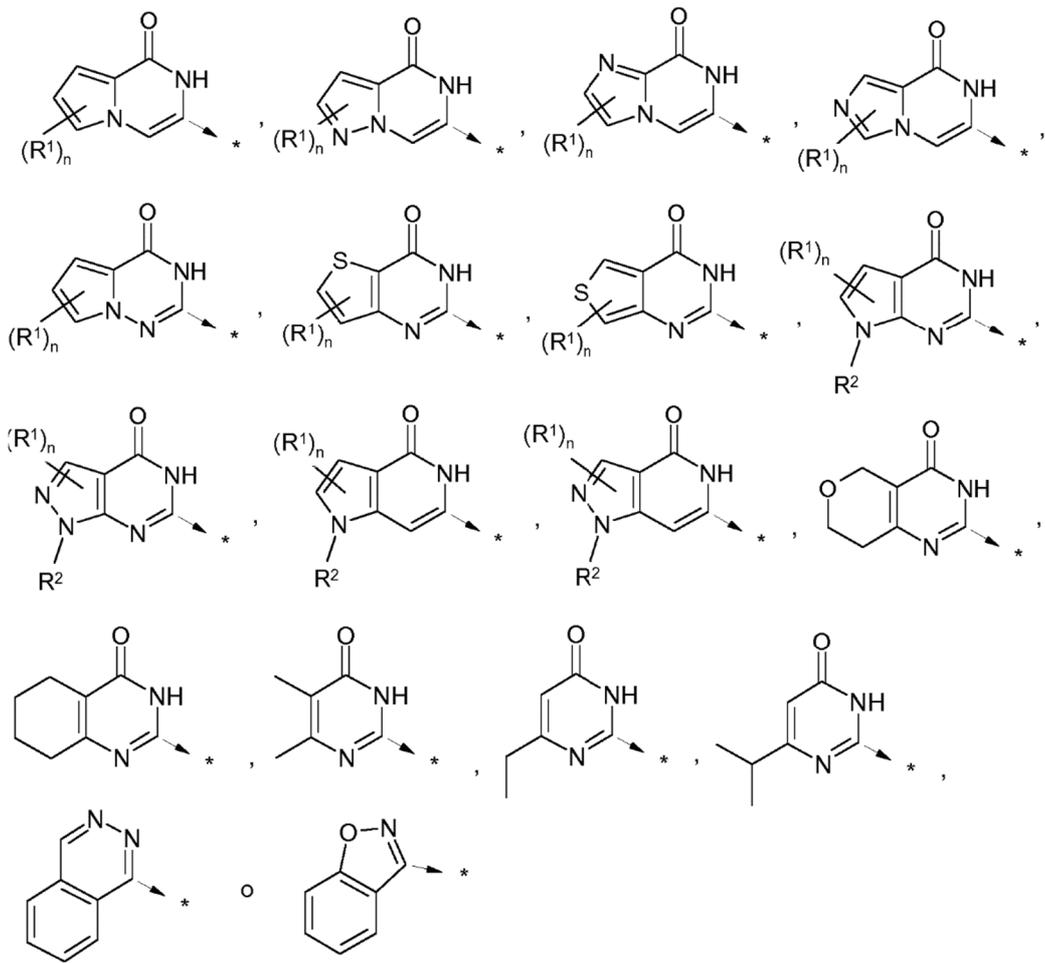


A lo largo de toda la invención, todos los radicales que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir, son independientes unos de otros.

Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o más centros quirales y, por lo tanto, pueden aparecer en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula I incluye todas estas formas.

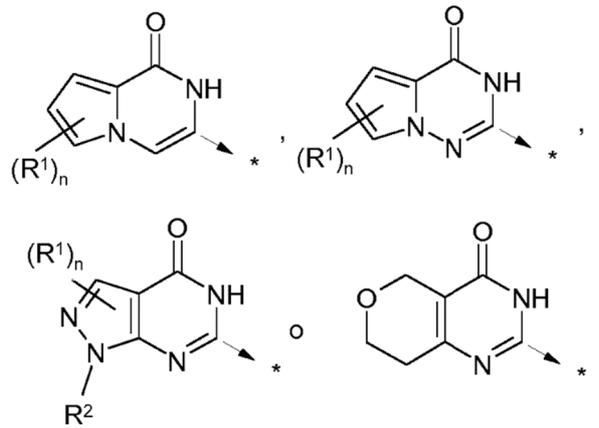
Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, a los compuestos de la fórmula I en la que al menos uno de dichos radicales tiene uno de los significados preferidos indicados anteriormente. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden expresarse mediante las siguientes subfórmulas la a lj, que se ajustan a la fórmula I y en la que los radicales no designados con mayor detalle tienen el significado indicado para la fórmula I, pero en la que

- | | | |
|-------|------------------|--|
| en la | Ar | representa fenilo, que está sin sustituir, o mono, di o trisustituido por Hal, CN, A y/o OR ³ ; |
| en lb | Het ¹ | representa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono o disustituido por Ar ¹ , CN, A, OR ³ , N(R ³) ₂ , Het ² y/o =O; |
| en lc | Het ² | representa pirimidilo; |
| en ld | Ar ¹ | representa fenilo; |
| en le | W | representa |



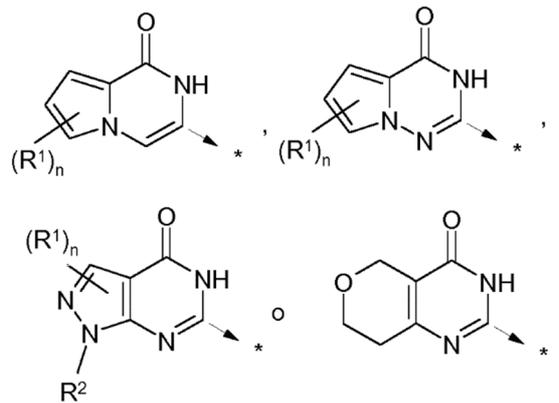
en la que * indica el punto de unión al resto propileno,

- X representa CO,
- Y representa Ar o Het¹,
- 5 R¹ representa H, F, Cl, CN, CH₃, CF₃, CHF₂, CH₂OH u OCH₃,
- R² representa H o CH₃,
- Ar representa fenilo, que está sin sustituir, o mono, di o trisustituido por Hal, CN, A y/o OR³,
- Het¹ representa furilo, tienilo, pirroli, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono o disustituido por
- 10 Ar¹, CN, A, OR³, N(R³)₂, Het² y/o =O,
- Het² representa pirimidilo,
- Ar¹ representa fenilo,
- A representa alquilo sin ramificar o ramificado con 1 - 8 átomos de C, en la que uno o dos grupos no adyacentes de CH y/o CH₂ pueden reemplazarse por átomos de N u O y en la que pueden reemplazarse 1-7 átomos de H
- 15 por F, Cl y/o OH,
- R³ representa H o alquilo sin ramificar o ramificado con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,
- Hal representa F, Cl, Br o I,
- n representa 1 o 2;
- en lf W representa



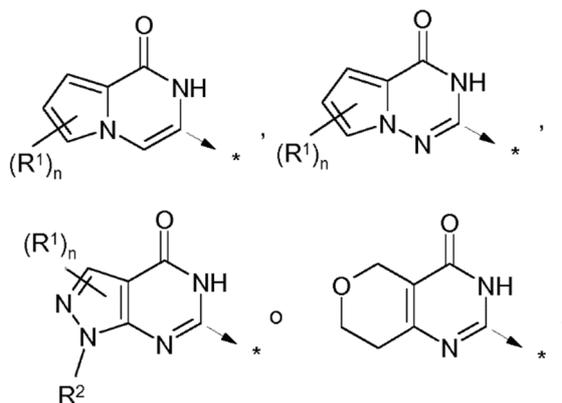
en la que * indica el punto de unión al resto propileno;

en la que W representa



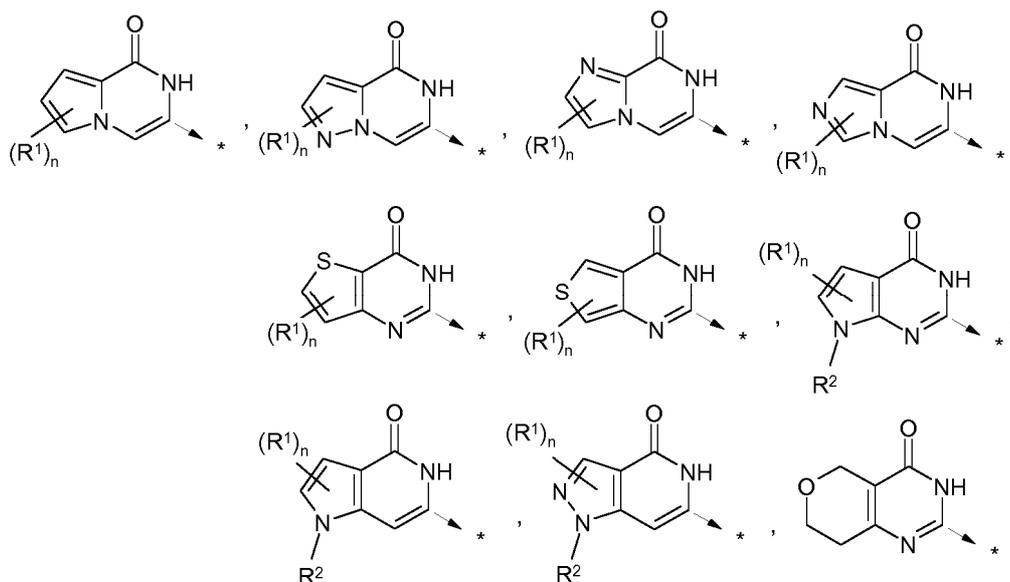
5 en la que * indica el punto de unión al resto propileno,

- X representa CO,
- Y representa Ar o Het¹,
- R¹ representa H, F o CH₃,
- R² representa H o CH₃,
- 10 Ar representa fenilo, que está mono o disustituido por Hal y/o OR³,
- Het¹ representa pirazolilo o piridilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono o disustituido por A, OR³, N(R³)₂ y/o Het²,
- Het² representa pirimidilo,
- A representa alquilo sin ramificar o ramificado con 1 - 8 átomos de C,
- 15 R³ representa H o alquilo sin ramificar o ramificado con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,
- Hal representa F, Cl, Br o I,
- n representa 1;
- en la que W representa



en la que * indica el punto de unión al resto propileno,

- X representa CO,
- Y representa Ar o Het¹,
- 5 R¹ representa H, F, Cl, CN, CH₃, CF₃, CHF₂, CH₂OH u OCH₃,
- R² representa H o CH₃,
- Ar representa fenilo, que está sin sustituir, o mono, di o trisustituido por Hal, CN, A y/o OR³,
- Het¹ representa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono o disustituido por
- 10 Ar¹, CN, A, OR³, N(R³)₂, Het² y/o =O,
- Het² representa pirimidilo,
- Ar¹ representa fenilo,
- A representa alquilo sin ramificar o ramificado con 1 - 8 átomos de C,
- 15 en la que uno o dos grupos no adyacentes de CH y/o CH₂ pueden reemplazarse por átomos de N u O y en la que pueden reemplazarse 1-7 átomos de H por F, Cl y/o OH,
- R³ representa H o alquilo sin ramificar o ramificado con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,
- Hal representa F, Cl, Br o I
- n representa 1 o 2;
- en li W representa



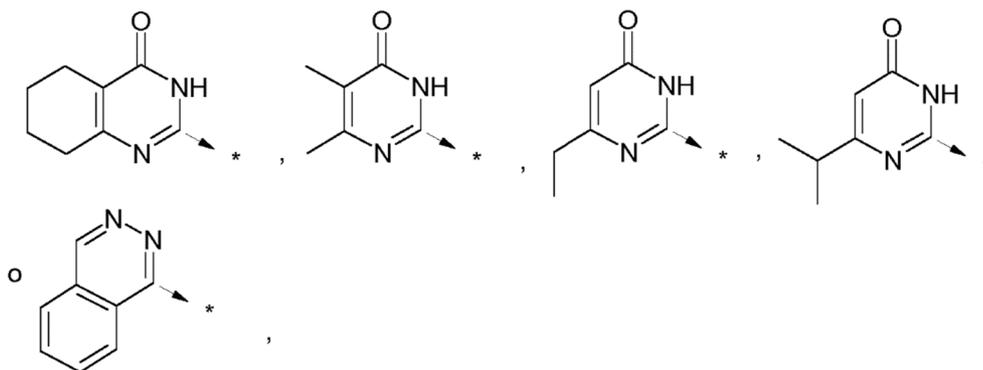
20

en la que * indica el punto de unión al resto propileno,

- X representa CO,
- Y representa Ar o Het¹,
- 25 R¹ representa H, F, Cl, CN, CH₃, CF₃, CHF₂, CH₂OH u OCH₃,
- R² representa H o CH₃,

ES 2 701 516 T3

- Ar representa fenilo, que está sin sustituir, o mono, di o trisustituido por Hal, CN, A y/o OR³,
 Het¹ representa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono o disustituido por Ar¹, CN, A, OR³, N(R³)₂, Het² y/o =O,
 5 Het² representa pirimidilo,
 Ar¹ representa fenilo,
 A representa alquilo sin ramificar o ramificado con 1 - 8 átomos de C,
 R³ representa H o alquilo sin ramificar o ramificado con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,
 Hal representa F, Cl, Br o I, n representa 1 o 2;
 10 en l) W representa



en la que * indica el punto de unión al resto propileno,

- X representa CO,
 Y representa Ar o Het¹,
 15 R¹ representa H, F, Cl, CN, CH₃, CF₃, CHF₂, CH₂OH u OCH₃,
 R² representa H o CH₃,
 Ar representa fenilo, que está sin sustituir, o mono, di o trisustituido por Hal, CN, A y/o OR³,
 Het¹ representa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono o disustituido por Ar¹, CN, A, OR³, N(R³)₂, Het² y/o =O,
 20 Het² representa pirimidilo,
 Ar¹ representa fenilo,
 A representa alquilo sin ramificar o ramificado con 1 - 8 átomos de C,
 R³ representa H o alquilo sin ramificar o ramificado con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,
 25 Hal representa F, Cl, Br o I,
 n representa 1 o 2;

y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.

- 30 Los compuestos de la fórmula I y también los materiales de partida para su preparación se preparan, además, por métodos conocidos per se, como se describe en la bibliografía (por ejemplo, en los trabajos estándar, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos, en condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También se puede hacer uso aquí de variantes conocidas per se que no se mencionan aquí con mayor detalle.

- 35 Los compuestos de partida de la fórmula II y III son generalmente conocidos. Si son novedosos, sin embargo, pueden prepararse por métodos conocidos per se.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse, preferiblemente, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.

- 40 En los compuestos de la fórmula III, L preferiblemente representa Cl, Br, I o un grupo modificado libre o reactivo, tal como, por ejemplo, un éster activado, un imidazolida o alquilsulfoniloxi que tiene 1-6 átomos de C (preferiblemente metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi que tiene 6-10 átomos de C (preferiblemente fenilo o p-tolilsulfoniloxi).

La reacción se realiza generalmente en presencia de un agente de unión a ácido, preferiblemente una base orgánica,

tal como DIPEA, trietilamina, dimetilanimilina, piridina o quinolina.

La adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo u otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente de potasio, sodio, calcio o cesio, también puede ser favorable.

Según las condiciones utilizadas, el tiempo de reacción es entre unos pocos minutos y 14 días, la temperatura de reacción es entre aproximadamente -30 ° y 140 °, normalmente entre -10 ° y 90 °, en particular entre aproximadamente 0° y aproximadamente 70°.

Los ejemplos de disolventes inertes adecuados son hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tal como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o *tert*-butanol; éteres, tales como éter dietílico, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, tal como etilenglicol monometilo o monoetil éter, etilenglicol dimetil éter (diglima); cetonas, tal como acetona o butanona; amidas, tal como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tal como acetonitrilo; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tal como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro, tal como nitrometano o nitrobenzoceno; ésteres, tal como acetato de etilo, o mezclas de dichos disolventes.

Se da preferencia particular a acetonitrilo, 1,2-dicloroetano, diclorometano y/o DMF.

Sales farmacéuticas y otras formas

Dichos compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar en su forma final no salina. Por otro lado, la presente invención también incluye el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I se preparan en su mayor parte por métodos convencionales. Si el compuesto de la fórmula I contiene un grupo carboxilo, se puede formar una de sus sales adecuadas haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para obtener la correspondiente sal de adición de base. Dichas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, incluyendo hidróxido potásico, hidróxido sódico e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo, tal como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metal alcalino, por ejemplo, etóxido potásico y propóxido sódico; y diversas bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I también se incluyen. En el caso de ciertos compuestos de la fórmula I, las sales de adición de ácido pueden formarse tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, haluros de hidrógeno, tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sales correspondientes de los mismos, tal como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil- y monoarilsulfonatos, tal como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sales correspondientes de los mismos, tal como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfato, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, formiato, galacterato (de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una restricción.

Además, las sales de bases de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y cinc, pero esto no pretende representar una restricción. De las sales mencionadas anteriormente, se da preferencia al amonio; las sales de metales alcalinos de sodio y potasio, y las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de fórmula I que se derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, que también incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitlohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris-(hidroximetil)metilamina (trometamina), pero esto no pretende representar una restricción.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse usando agentes tales como haluros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo

y *terc*-butilo; sulfatos de dialquilo (C₁-C₄), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de arilalquilo (C₁-C₄), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Los compuestos solubles en agua y en aceite de acuerdo con la invención se pueden preparar usando tales sales.

- 5 Las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que se prefieren incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosionato y trometamina, pero esto no pretende representar una restricción.

Se da particular preferencia al clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

- 10 Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de fórmula I se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, causando la formación de la sal de una manera convencional. La base libre se puede regenerar poniendo la forma de sal en contacto con una base y aislando la base libre de una manera convencional. Las formas de base libre difieren en cierto sentido de las formas de sal correspondientes de las mismas con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares; para los fines de la invención, sin embargo, las sales corresponden de otro modo a sus respectivas formas de base libre.

Como se ha mencionado, las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

- 20 Las sales de adición de bases de compuestos ácidos de acuerdo con la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, causando la formación de la sal de una manera convencional. El ácido libre se puede regenerar poniendo la forma de sal en contacto con un ácido y aislando el ácido libre de una manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en cierto sentido de las formas de sal correspondientes de las mismas con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares; para los fines de la invención, sin embargo, las sales corresponden de otro modo a sus respectivas formas de ácido libre.

- 25 Si un compuesto de acuerdo con la invención contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también incluye sales múltiples. Las formas de sal múltiples típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y trihidrocloruro, pero esto no pretende representar una restricción.

- 30 Con respecto a lo indicado anteriormente, se puede ver que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en la presente conexión se entiende como un principio activo que comprende un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, en particular, si esta forma de sal imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas en el principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo utilizado anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar este principio por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía antes e incluso puede tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

Isótopos

- 40 Además, se pretende que un compuesto de la fórmula I incluya formas marcadas con isótopos del mismo. Una forma marcada con isótopos de un compuesto de fórmula I es idéntica a este compuesto, aparte del hecho de que uno o más átomos del compuesto han sido reemplazados por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o un número másico que difiere de la masa atómica o número másico del átomo que suele aparecer de forma natural. Los análisis de isótopos que están fácilmente disponibles comercialmente y que pueden incorporarse en un compuesto de la fórmula I mediante métodos bien conocidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F y ³⁶Cl, respectivamente. Se pretende que un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera que contenga uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos forme parte de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopos de la fórmula I se puede utilizar de varias maneras beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto marcado con isótopos de la fórmula I en la que, por ejemplo, un radioisótopo, tal como ³H o ¹⁴C, se ha incorporado como adecuado para ensayos de medicamentos y/o distribución de tejidos de sustratos. Estos radioisótopos, es decir, tritio (³H) y carbono-14 (¹⁴C), son particularmente preferidos debido a una preparación sencilla y una excelente detectabilidad. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo, deuterio (²H), en un compuesto de la fórmula I tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con isótopo. Una estabilidad metabólica mayor se traduce directamente en una semivida *in vivo* aumentada o dosificaciones menores, que en la mayoría de las circunstancias representaría una realización preferida de la

presente invención. Un compuesto marcado con isótopos de la fórmula I generalmente puede prepararse realizando los procedimientos descritos en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplo y en la parte de preparación en el presente texto, reemplazando un reactivo no marcado por isótopos por un reactivo marcado por isótopos fácilmente disponible.

- 5 El deuterio (^2H) también puede incorporarse en un compuesto de fórmula I con el propósito de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto del isótopo cinético primario. El principal efecto del isótopo cinético es un cambio en la velocidad de una reacción química que es resultado del intercambio de núcleos isotópicos, que a su vez es causado por el cambio en las energías del estado fundamental necesario para la formación de enlaces covalentes después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado generalmente da como resultado una disminución de la energía del estado fundamental para un enlace químico y, por lo tanto, causa una reducción en la tasa de ruptura del enlace que limita la velocidad. Si la ruptura del enlace se produce en o cerca de una región de punto de silla a lo largo de la coordenada de una reacción de múltiples productos, las relaciones de distribución del producto pueden alterarse sustancialmente. Para explicación: si el deuterio está unido a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, son típicas diferencias de velocidad de $k_M/k_D = 2-7$. Si esta diferencia de velocidad se aplica con éxito a un compuesto de la fórmula I que es susceptible de oxidación, el perfil de este compuesto *in vivo* puede modificarse drásticamente y dar como resultado propiedades farmacocinéticas mejoradas.

20 Cuando se descubren y se desarrollan agentes terapéuticos, el experto en la técnica intenta optimizar los parámetros farmacocinéticos mientras conserva las propiedades *in vitro* deseables. Es razonable suponer que muchos compuestos con malos perfiles farmacocinéticos son susceptibles al metabolismo oxidativo. Los ensayos microsómicos *in vitro* de hígado actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el curso del metabolismo oxidativo de este tipo, que a su vez permite el diseño racional de compuestos deuterados de fórmula I con estabilidad mejorada a través de la resistencia a dicho metabolismo oxidativo. De este modo se obtienen mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de fórmula I, que se pueden expresar cuantitativamente en términos de aumentos en la semivida *in vivo* ($t_{1/2}$), concentración en el efecto terapéutico máximo ($C_{\text{máx}}$), área bajo la curva de respuesta a la dosis (AUC) y F; y en términos de depuración reducida, dosis y costes de materiales.

30 Lo siguiente pretende para ilustrar lo anterior: un compuesto de fórmula I que tiene múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo, átomos de hidrógeno bencílico y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, se prepara como una serie de análogos en los que diversas combinaciones de átomos de hidrógeno son reemplazadas por átomos de deuterio, de modo que algunos, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de deuterio. Las determinaciones de semivida permiten una determinación favorable y precisa de la medida en que la mejora en la resistencia al metabolismo oxidativo ha mejorado. De esta manera, se determina que la semivida del compuesto precursor se puede prolongar hasta en un 100 % como resultado de un intercambio de deuterio-hidrógeno de este tipo.

35 El intercambio de deuterio-hidrógeno en un compuesto de la fórmula I también se puede usar para lograr una modificación favorable del espectro de metabolitos del compuesto de partida para disminuir o eliminar los metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si un metabolito tóxico surge a través de la escisión oxidativa del enlace carbono-hidrógeno (CH), se puede suponer razonablemente que el análogo deuterado disminuirá o eliminará en gran medida la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación particular no determina la etapa de determinación de velocidad. Se puede encontrar información adicional sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio de deuterio-hidrógeno, por ejemplo, en Hanzlik et al., J. Org. Chem. **55**, 3992-3997, 1990, Reider et al., J. Org. Chem. **52**, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. **14**, 1-40, 1985, Gillette et al, Biochemistry **33**(10) 2927-2937, 1994, y Jarman et al. Carcinogenesis **16**(4), 683-688, 1993.

45 La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o sus derivados farmacéuticamente aceptables, solvatos y estereoisómeros del mismo, incluidas mezclas de los mismos en todas las relaciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

50 Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Dicha unidad puede comprender, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, particularmente preferiblemente de 5 mg a 100 mg, de un compuesto de acuerdo con la invención, dependiendo de la afección tratada, el método de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o parcial, como se ha indicado anteriormente, o una fracción correspondiente de las mismas de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un proceso que es generalmente conocido en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración a través de cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, por métodos por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal,

sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo administración subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas formulaciones pueden prepararse utilizando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el principio activo con los uno o más excipientes o adyuvantes.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden administrarse como unidades separadas, tal como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

10 Por lo tanto, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente de principio activo puede combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar, tal como, por ejemplo, un carbohidrato comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Un aroma, conservante, dispersante y colorante también pueden estar presentes.

15 Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo como se ha descrito anteriormente y rellenando cubiertas de gelatina conformadas con el mismo. Se pueden añadir emolientes y lubricantes, tal como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, a la mezcla en polvo antes de la operación de relleno. También se puede añadir un desintegrante o solubilizante, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se haya tomado la cápsula.

20 Además, si se desea o es necesario, se pueden incorporar también aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados, así como colorantes, a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tal como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes hechos de maíz, caucho natural y sintético, tal como, por ejemplo, goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro sódico y similares. Los desintegrantes incluyen, sin limitarse a los mismos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o presionando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un desintegrante y comprimiendo la mezcla completa para dar comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular humedeciéndola con un aglutinante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y comprimiéndolos a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede procesar a través de una máquina de fabricación de comprimidos, dando grumos de forma no uniforme, que se rompen para formar gránulos. Los gránulos se pueden lubricar mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para evitar que se peguen a los moldes de fundición de comprimidos. La mezcla lubricada se comprime entonces para dar comprimidos. Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte de flujo libre y luego comprimirse directamente para dar comprimidos sin realizar las etapas de granulación o prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca que consiste en una capa de sellado de laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. Se pueden añadir tintes a estos recubrimientos para poder diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.

45 Los líquidos orales, tal como, por ejemplo, solución, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosificación de modo que una cantidad dada comprenda una cantidad preespecificada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Asimismo, pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, tal como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de sorbitol de polioxitileno, conservantes, aditivos de sabor, tal como, por ejemplo, aceite de menta piperita o edulcorantes naturales, o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

50 Las formulaciones unitarias de dosificación para la administración oral, si se desea, pueden encapsularse en cápsulas. La formulación también puede prepararse de tal manera que la liberación se prolongue o se retrase, tal como, por ejemplo, recubriendo o incrustando material en partículas en polímeros, cera y similares.

55 Los compuestos de la fórmula I y sales farmacéuticas, tautómeros y estereoisómeros de los mismos también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tal como, por ejemplo, pequeñas vesículas unilamelares, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilaminadas. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tal como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

- Los compuestos de la fórmula I y las sales, tautómeros y estereoisómeros de los mismos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles como vehículos de medicamentos dirigidos. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol u óxido de polietileno polilisisina, sustituidos con radicales palmitoílo. Además, los compuestos se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-epsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.
- 5
- 10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden administrarse como emplastos independientes para un contacto prolongado y cercano con la epidermis del receptor. Por lo tanto, por ejemplo, el principio activo puede administrarse del yeso por iontoforesis, como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).
- 15 Los compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizados, aerosoles o aceites.
- Para el tratamiento del ojo u otro tejido externo, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como ungüento o crema tópica. En el caso de una formulación para dar un ungüento, el principio activo puede emplearse con una base parafínica o una base de crema miscible en agua. Como alternativa, el principio activo puede formularse para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.
- 20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica en el ojo incluyen gotas oculares, en las que el principio activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, en particular un disolvente acuoso.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca incluyen pastillas para chupar, pastillas y enjuagues bucales.
- 25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que la sustancia portadora es un sólido comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se toma el tabaco, es decir, por inhalación rápida a través de las fosas nasales desde un recipiente que contiene el polvo que se mantiene cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración en forma de aerosol nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora incluyen soluciones de principio activo en agua o aceite.
- 30
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación incluyen polvos o brumas finamente particuladas, que pueden generarse por diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.
- 35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden administrarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor a tratar; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en contenedores de dosis única o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en un estado secado por congelación (liofilizado), de modo que solo la adición del líquido portador estéril, por ejemplo agua para inyección, antes de su uso es necesaria. Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas de acuerdo con la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.
- 40
- 45 No hace falta decir que, además de los constituyentes mencionados en particular anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; por lo tanto, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para administración oral pueden comprender saporíferos.
- Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I depende de una serie de factores, incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del animal, la afección precisa que requiere el tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación, y el método de administración, y se determina en última instancia por el médico o veterinario que lo trata. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención está generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y particularmente típicamente en el intervalo de 1
- 50

5 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Por lo tanto, la cantidad real al día para un mamífero adulto que pesa 70 kg está generalmente entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad se puede administrar como una dosis única al día o generalmente en una serie de dosis parciales (tal como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con la invención *per se*. Se puede suponer que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otras afecciones mencionadas anteriormente.

10 Se puede lograr un tratamiento combinado de este tipo con la ayuda de la dispensación simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los productos de combinación de este tipo emplean los compuestos de acuerdo con la invención.

La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o sales derivados farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, y al menos un principio activo del medicamento adicional.

La invención también se refiere a un conjunto (kit) que consiste en envases separados de

15 (a) una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones,
y

b) una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.

20 El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender, por ejemplo, ampollas separadas, cada una de las cuales contiene una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones,

y una cantidad eficaz de otro principio activo de medicamento en forma disuelta o liofilizada.

25 "Tratamiento", como se usa en el presente documento, significa un alivio, total o parcial, de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o una desaceleración, o la interrupción de la progresión o empeoramiento de esos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno en un sujeto con riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.

30 El término "cantidad eficaz" en relación con un compuesto de fórmula (I) puede significar una cantidad capaz de aliviar, total o parcialmente, los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o ralentizar o detener una progresión o empeoramiento adicional de esos síntomas, o la prevención o el suministro de profilaxis para la enfermedad o trastorno en un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en el presente documento, tal como afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, cáncer o afecciones metabólicas.

35 En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) es una cantidad que inhibe una tanquirasa en una célula, tal como, por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) inhibe la tanquirasa en una celda en un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o un 99 %, en comparación con la actividad de tanquirasa en una célula no tratada. La cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I), por ejemplo, en una composición farmacéutica, puede estar a un nivel que ejerza el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal de un sujeto en dosis unitarias para administración oral y parenteral.

40 **USO**

Los presentes compuestos son adecuados como principios farmacéuticos activos para mamíferos, especialmente para seres humanos, en el tratamiento de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

45 La presente invención incluye el uso de los compuestos de fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención del cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

Los ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto, reacción de hipersensibilidad retardada y similares.

5 También se incluye el uso de los compuestos de fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inducida por la tanquirasa o una afección inducida por tanquirasa en un mamífero, en la que para este método, se le administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención a un mamífero enfermo que necesita dicho tratamiento. La cantidad terapéutica varía de acuerdo con la enfermedad específica y puede ser determinada por el experto en la técnica sin demasiado esfuerzo.

10 La expresión "enfermedades o afecciones inducidas por tanquirasa" se refiere a afecciones patológicas que dependen de la actividad de una o más tanquirasas. Las enfermedades asociadas con la actividad de tanquirasa incluyen cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, para el uso para el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición, regulación y/o inhibición de la modulación de la tanquirasa desempeña un papel importante.

15 La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, para el uso para la inhibición de la tanquirasa.

20 La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, para el uso para el tratamiento de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

25 La presente invención describe específicamente métodos para tratar o prevenir el cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o solvato del mismo. Los cánceres representativos cuyos compuestos de fórmula I son útiles para el tratamiento o prevención incluyen, pero sin limitación, cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquio, laringe, faringe, tórax, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, uterino, cuello del útero, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductivos, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervio central, tumores sólidos y tumores transmitidos por la sangre.

Las enfermedades cardiovasculares representativas cuyos compuestos de fórmula I son útiles para el tratamiento o prevención incluyen, pero sin limitación, reestenosis, aterosclerosis y sus consecuencias, tales como, ictus, infarto de miocardio, daño isquémico en el corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo o cerebro.

35 La presente invención describe un método para tratar una enfermedad proliferativa, autoinmune, antiinflamatoria o infecciosa que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

Preferiblemente, la presente invención describe un método en el que la enfermedad es un cáncer.

40 Particularmente preferible, la presente invención describe un método en el que la enfermedad es un cáncer, en el que la administración es simultánea, secuencial o en alternancia con la administración de al menos otro agente farmacológico activo.

Los compuestos descritos de la fórmula I pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, incluyendo agentes anticancerosos.

Como se usa en el presente documento, el término "agente anticanceroso" se refiere a cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer con el fin de tratar el cáncer.

45 El tratamiento anticanceroso definido anteriormente puede aplicarse como una monoterapia o puede implicar, además de los compuestos descritos en el presente documento de fórmula I, terapia de cirugía convencional o radioterapia o medicinal. Dicha terapia medicinal, por ejemplo, una quimioterapia o una terapia dirigida, puede incluir uno o más, pero preferentemente uno, de los siguientes agentes antitumorales:

Agentes alquilantes

50 tales como altretamina, bendamustina, busulfán, carmustina, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, dacarbazina,

ifosfamida, improsulfano, tosilato, lomustina, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfano, mecloretamina, carbocuoona; apaziquona, fotemustina, glufosfamida, palifosfamida, pipobromano, trofosfamida, uramustina, TH-302⁴, VAL-083⁴;

Compuestos de platino

- 5 tales como carboplatino, cisplatino, eptaplatino, hidrato de miriplatino, oxaliplatino, lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino; lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino;

agentes de alteración del ADN

tales como amrubicina, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazona, trabectedina, clofarabina; amsacrina, brostalicina, pixantrona, laromustina^{1,3};

- 10 inhibidores de topoisomerasa

tal como etopósido, irinotecán, razoxano, sobuzoxano, tenipósido, topotecán; amonafida, belotecán, acetato de eliptinio, voreloxin;

Modificadores de microtúbulos

- 15 tales como cabacitaxel, docetaxel, eribulina, ixabepilona, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vinorelbina, Vindesina, vinflunina; fosbretabulina, tesetaxel;

Antimetabolitos

- 20 tales como asparaginasa³, azacitidina, levofolionato de calcio, capecitabina, cladribina, citarabina, encitabina, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, pralatrexato, azatioprina, tioguanina, carmofur; doxifluridina, elacitarabina, raltitrexed, sapacitabina, tegafur^{2,3}, trimetrexato;

Antibióticos anticancerosos

- 25 tales como bleomicina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C, romidepsin, estreptozocina, valrubicina, zinostatina, zorubicina, daunorubicina, plicamicina; aclarubicina, peplomicina, pirarrubicina;

Hormonas/Antagonistas

- 30 tales como abarelix, abiraterona, bicalutamida, buserelina, calusterona, clorotrianiseno, degarelix, dexametasona, estradiol, fluocortolona flouximasterona, flutamida, fulvestrant, goserelina, histrelina, leuprorelina, megestrol, mitotano, nafarelina, nandrolona, nilutamida, octreotida, prednisolona, raloxifeno, tamoxifeno, tirotrópina alfa, toremifeno, trilostano, triptorelina, dietilestilbestrol; acolbifeno, danazol, deslorelina, epitioestanol, orteronel, enzalutamida^{1,3};

Inhibidores de aromatasa

tales como aminoglutehimida, anastrozol, exemestano, fadrozol, letrozol, testolactona; formestano;

- 35 Inhibidores de cinasa de molécula pequeña

- tales como crizotinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, bosutinib, gefitinib, axitinib; afatinib, alisertib, dabrafenib, dacomitinib, dinaciclib, dovitinib, enzastaurina, nintedanib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, midostaurina, motesanib, neratinib, orantinib, perifosina, ponatinib, radotinib, rigosertib, tipifarnib, tivantinib, tivozanib, trametinib, pimasertib, alaninato de brivanib, cediranib, apatinib⁴, S-malato de cabozantinib^{1,3}, ibrutinib^{1,3}, icotinib⁴, buparlisib², cipatinib⁴, cobimetinib^{1,3}, idelalisib^{1,3}, fedratinib¹, XL-647⁴;

Fotosensibilizadores

tales como metoxsalen³;

porfímero sódico, talaporfina, temoporfina;

Anticuerpos

- tales como alemtuzumab, besilesomab, brentuximab vedotina, cetuximab, denosumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, bevacizumab, pertuzumab^{2,3};
- 5 catumaxomab, elotuzumab, epratuzumab, farletuzumab, mogamulizumab, necitumumab, nimotuzumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, oregovomab, ramucirumab, rilatumumab, siltuximab, tocilizumab, zalutumumab, zanolimumab, matuzumab, dalotuzumab^{1,2,3}, onartuzumab^{1,3}, racotumomab¹, tabalumab^{1,3}, EMD-525797⁴, nivolumab^{1,3};

Citocinas

- 10 tales como aldesleucina, interferón alfa², interferón alfa2a³, interferón alfa2b^{2,3}; celmoleucina, tasonermina, teceleucina, oprelvecina^{1,3}, interferón beta-1a recombinante⁴;

Conjugados farmacológicos

- tales como diftitox de denileuquina, ibritumomab tiuxetan, iobenguano I123, prednimustina, emtansina de trastuzumab, estramustina, gemtuzumab, ozogamicina, aflibercept;
- 15 besudotox de cintredequina, edotreotida, inotuzumab ozogamicina, naptumomab estafenatox, oportuzumab monatox, tecnecio (99mTc) arcitumomab^{1,3}, vintafolida^{1,3};

Vacunas

tales como sipuleucel³; vitespen³, emepepimut-S³, oncoVAX⁴, rindopepimut³, troVax⁴, MGN-1601⁴, MGN-1703⁴;

Diversos

- 20 alitretinoína, bexaroteno, bortezomib, everolimus, ácido ibandronico, imiquimod, lenalidomida, lentinan, metirosina, mifamurtida, ácido pamidronico, pegaspargasa, pentostatina, sipuleucel³, sizofiran, tamibaroteno, temsirolimus, talidomida, tretinoína, vismodegib, ácido zolendronico, vorinostat;
- 25 celecoxib, cilengitida, entinostat, etanidazol, ganetespib, idronoxilo, iniparib, ixazomib, lonidamina, nimorazol, panobinostat, peretinoina, plitidepsina, pomalidomida, procodazol, ridaforolimus, tasquinimod, telotristat, timalfasina, tirapazamina, tosedostat, trabedersen, ubenimex, valsopodar, gendicina⁴, picibanilo⁴, reolisina⁴, clorhidrato de retaspimicina^{1,3}, trebananib^{2,3}, virulizina⁴, carfilzomib^{1,3}, endostatina⁴, immucotel⁴, belinostat³, MGN-1703⁴;

¹ **Prop. INN** (Denominación común internacional propuesto (**Proposed International Nonproprietary Name**))

² **Rec. INN** (Denominación común internacional recomendada (**Recommended International Nonproprietary Names**))

³ **USAN** (Nombre adoptado por Estados Unidos (**United States Adopted Name**))

- 30 ⁴ **sin INN.**

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las siguientes definiciones:

- ac. (acuoso), h (hora), g (gramo), l (litro), mg (miligramo), MHz (Megahertzio), min (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), equiv. (equivalente), ml (mililitro), l (microlitro), ACN (acetonitrilo), AcOH (ácido acético), CDCl₃ (cloroformo deuterado), CD₃OD (metanol deuterado), CH₃CN (acetonitrilo), c-hex (ciclohexano), DCC (diciclohexil carbodiimida), DCM (diclorometano), DIC (diisopropil carbodiimida), DIEA (diisopropil-etilamina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por electronebulización), EtOAc (acetato de etilo), Et₂O (éter dietílico), EtOH (etanol), HATU (hexafluorofosfato de dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metileno)-dimetilamonio), HPLC (Cromatografía líquida de alto rendimiento), i-PrOH (2-propanol), K₂CO₃ (carbonato potásico), LC (Cromatografía líquida), MeOH (metanol), MgSO₄ (sulfato de magnesio), MS (espectrometría de masas), MTBE (Metil *tert*-butil éter), NaHCO₃ (bicarbonato sódico), NaBH₄ (borohidruro sódico), NMM (N-metil morfolina), RMN (Resonancia Magnética Nuclear), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), TR (temperatura ambiente), Tr (tiempo de retención), SPE (extracción en fase sólida), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), TEA (trietilamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (Cromatografía de capa fina), UV (Ultravioleta).

Descripción de los ensayos *in vitro*

Abreviaturas:

GST = glutatión-S-transferasa

FRET = Transferencia de energía de resonancia de fluorescencia

HTRF® = (fluorescencia homogénea de tiempo resuelto)

5 HEPES = tampón de ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina etanosulfónico

DTT = Ditiotreitól

BSA = albúmina de suero bovino

CHAPS = detergente;

CHAPS = 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato

10 Streptavidin-XLent® es un conjugado de estreptavidina-XL665 de alto grado para el cual las condiciones de acoplamiento se han optimizado para producir un conjugado con rendimientos mejorados para algunos ensayos, particularmente aquellos que requieren una alta sensibilidad.

Medición de la inhibición celular de tanquirasa

15 Dado que se ha descrito que las Tanquirasas modulan el nivel celular de Axin2 (Huang et al., 2009; Nature), el aumento del nivel de Axin2 se usa como lectura para la determinación de la inhibición celular de las Tanquirasas en un ensayo basado en Luminex.

Las células de la línea celular de carcinoma de colon DLD1 se colocan en placas de 96 pocillos con $1,5 \times 10^4$ células por pocillo. Al día siguiente, las células se tratan con una dilución en serie del compuesto de ensayo en siete etapas, por triplicado, con una concentración final de DMSO del 0,3 %. Después de 24 horas, las células se lisan en tampón
20 de lisis (Tris/HCl 20 mM, pH 8,0, NaCl 150 mM, NP40 al 1 %, glicerol al 10 %) y los lisados se eliminan mediante centrifugación a través de una placa de filtro de 96 pocillos (0,65 μ m). La proteína Axin2 se aísla de los lisados celulares mediante incubación con un anticuerpo monoclonal anti-Axin2 (R&D Systems #MAB6078) que está unido a las carboxiperlas fluorescentes. Después, Axin2 unido se detecta específicamente con un anticuerpo policlonal anti-Axin2
25 (Cell Signaling #2151) y un anticuerpo secundario PE-fluorescente apropiado. La cantidad de proteína Axin2 aislada se determina en una máquina Luminex²⁰⁰ (Luminex Corporation) de acuerdo con las instrucciones del fabricante contando 100 eventos por pocillo. La inhibición de Tanquirasa por los compuestos de ensayo da como resultado niveles más altos de Axin2 que se correlaciona directamente con un aumento de la fluorescencia detectable. Como
30 controles, las células se tratan con disolvente solo (control neutro) y con un inhibidor de referencia de Tanquirasa IWR-2 (3E-06 M) que se denomina como control para el aumento máximo de Axin2. Para el análisis, los datos obtenidos se normalizan frente al control de disolvente no tratado y se ajustan para la determinación de los valores de CE₅₀ utilizando el software Assay Explorer (Accelrys).

Descripción del ensayo PARP1

Prueba de actividad bioquímica de PARP-1: Ensayo de autoparsilación

35 El ensayo de autoparsilación se realiza en dos etapas: la reacción enzimática en la que Parp-1 etiquetada con His transfiere ADP-ribosa/ADP-ribosa biotinilada a sí misma desde NAD/NAD biotinilado como co-sustrato y se analiza la reacción de detección en la que FRET de tiempo resuelto entre el anticuerpo anti-His marcado con criptato unido a la etiqueta His de la enzima y la estreptavidina marcada con XLent® unida al residuo de biotina-parsilación. La actividad de autoparsilación es detectable directamente a través del aumento en la señal HTRF.

40 El ensayo de autoparsilación se realiza como un formato de ensayo HTRF® de 384 pocillos (Cisbio, Codolet, Francia) en placas de microtitulación de 384 pocillos Greiner de bajo volumen nb. Parp-1 etiquetado con His 35 nM (humano, recombinante, Enzo Life Sciences GmbH, Lörrach, Alemania) y una mezcla de bio-NAD 125 nM (Biolog, Life science Inst., Bremen, Alemania) y NAD 800 nM como co-sustrato se incuban en un volumen total de 6 μ l (Tris/HCl 100 mM, cloruro de Mg 4 mM, 0,01 % de IGEPAL® CA630, DTT 1 mM, DMSO al 0,5 %, pH 8, 13 ng/ μ l de ADN activado (BPS Bioscience, San Diego, Estados Unidos)) en ausencia o presencia del compuesto de ensayo (10 concentraciones de
45 dilución) durante 150 minutos a 23 °C. La reacción se detiene mediante la adición de 4 μ l de la solución de detención/detección (SA-XLent® 70 nM (Cisbio, Codolet, Francia), Anti-His-K® 2,5 nM (anti-His marcado con Eu, Cisbio, Codolet, Francia) en HEPES 50 mM, KF 400 mM, BSA al 0,1 %, EDTA 20 mM, pH 7,0). Después de 1 hora de

incubación a temperatura ambiente, el HTRF se mide con un lector multimodo Envision (Perkin Elmer LAS Germany GmbH) en la longitud de onda de excitación 340 nm (modo láser) y en las longitudes de onda de emisión 615 nm y 665 nm. Se determina la relación de las señales de emisión. El valor completo utilizado es la reacción libre de inhibidores. El valor cero farmacológico utilizado es Olaparib (LCIabs, Woburn, Estados Unidos) en una concentración final de 1 μ M. Los valores inhibitorios (CI50) se determinan utilizando el programa Symyx Assay Explorer® o Condosseo® de GeneData.

Descripción del ensayo ELISA de TNKS1 y TNKS2

Pruebas de actividad bioquímica de TNKS 1 y 2: ELISA de actividad (ensayo de autoparsilación)

Para el análisis de la actividad de autoparsilación de TNKS 1 y 2, se realizó un ELISA de actividad: En la primera etapa, se captura TNKS etiquetado con GST en una placa recubierta con glutatión. Luego, se realiza el ensayo de actividad con NAD biotinilado en ausencia/presencia de los compuestos. Durante la reacción enzimática la TNKS etiquetada con GST transfiere ADP-ribosa biotinilada por sí misma desde NAD biotinilado como cosustrato. Para la detección, se añade conjugado de estreptavidina-HRP que se une a la TNKS biotinilada y de esta manera se captura a las placas. La cantidad de TNKS biotinilada frente a autoparsilada se detecta con un sustrato de luminiscencia para HRP. El nivel de la señal de luminiscencia se correlaciona directamente con la cantidad de TNKS autoparsilada y, por lo tanto, con la actividad de TNKS.

El ELISA de actividad se realiza en placas de microtitulación recubiertas con Glutatión de 384 pocillos (placa recubierta con Glutatión de captura Express, Biocat, Heidelberg, Alemania). Las placas se preequilbran con PBS. Luego se incuban las placas con 50 μ l de Tnks-1 etiquetada con GST de 20 ng/pocillo (1023-1327 aa, preparado en el laboratorio), respectivamente, Tnks-2 etiquetada con GST (873-1166 aa, preparada en el laboratorio) en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, cloruro de Mg 4 mM, Pluronic F-68 al 0,05 %, DTT 2 mM, pH 7.7) durante la noche a 4° C. Las placas se lavan 3 veces con PBS-Tween-20. Los pocillos se bloquean mediante incubación a temperatura ambiente durante 20 minutos con 50 μ l de tampón de bloqueo (PBS, Tween-20 al 0,05 %, BSA al 0,5 %). Después de esto, las placas se lavan 3 veces con PBS-Tween-20. La reacción enzimática se realiza en 50 μ l de solución de reacción (HEPES 50 mM, cloruro de Mg 4 mM, Pluronic F-68 al 0,05 %, DTT 1,4 mM, DMSO al 0,5 %, pH 7,7) con bio-NAD 10 μ M (Biolog, Life science Inst., Bremen, Alemania) como co-sustrato en ausencia o presencia del compuesto de ensayo (10 concentraciones de dilución) durante 1 hora a 30° C. La reacción se detiene por 3 lavados con PBS-Tween-20. Para la detección, se añaden 50 μ l de 20 ng/ μ l de estreptavidina, conjugado HRP (MoBiTec, Göttingen, Alemania) en PBS/Tween-20 al 0,05 %/BSA al 0,01 % y las placas se incuban durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de lavar tres veces con PBS-Tween-20, se añaden 50 μ l de solución de sustrato sensible SuperSignal ELISA Femto Maximum (ThermoFisherScientific (Pierce), Bonn, Alemania). Después de 1 minuto de incubación a temperatura ambiente, se miden las señales de luminiscencia con un lector multimodal Envision (Perkin Elmer LAS Germany GmbH) a 700 nm. El valor completo utilizado es la reacción libre de inhibidores. El valor cero farmacológico utilizado es XAV-939 (Tocris) en una concentración final de 5 μ M. Los valores inhibitorios (CI50) se determinan utilizando el programa Symyx Assay Explorer® o Condosseo® de GeneData.

Anteriormente y más adelante, todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos, "tratamiento convencional" significa: se añade agua si es necesario, el pH se ajusta, si es necesario, a valores entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo o diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora, y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice y/o por cristalización. Valores de Rf sobre gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol, 9:1.

Estabilidad microsomal del método de ensayo (depuración intrínseca)

Se usa un ensayo de estabilidad microsomal para medir la depuración *in vitro* (Clint). El ensayo implica medir la velocidad de desaparición de un compuesto debido a su actitud intrínseca a metabolizar ("intrínseco" significa que la desaparición no se ve afectada por otras propiedades como la permeabilidad, la unión, etc., que desempeñan un papel cuando se cuantifica la depuración *in vivo*). La estabilidad microsomal (depuración intrínseca, Clint) y, por lo tanto, la estabilidad metabólica se dan generalmente como μ l/min/mg de proteína. Se puede visualizar como el volumen de solución que 1 mg de microsomas puede depurar del compuesto en un minuto.

Instrumentación

Se usó una estación de trabajo Tecan Genesis (RSP 150/8) para realizar las incubaciones microsomales. El análisis se realizó usando un sistema Waters ACQUITY UPLC acoplado a un espectrómetro de masas ABSciex API3000. El análisis de los datos se realizó usando Assay Explorer (Symyx).

Condiciones de UPLC

Columna: Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 μ m (Waters)

ES 2 701 516 T3

Fases móviles: A = ácido fórmico al 0,1 % en agua; B = acetonitrilo

Tiempo del gradiente	% de A	% de B
inicial	90	10
0,47	5	95
0,65	5	95
0,66	90	10

Caudal: 0,750 ml/min; Detección: ESI, MRM; Inyección: 10 µl; Temperatura de la columna: 50 °C

Productos químicos

- Tampón de fosfato potásico: tampón de fosfato potásico 0,05 M pH 7,4 que contiene MgCl₂ 1 mM
- 5
- NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato): 22,5 mg de NADPH-Na₄ en 1,8 ml de tampón de fosfato potásico
 - Acetonitrilo: acetonitrilo al 50 % en vol. (1 volumen de acetonitrilo, 1 volumen de agua)
 - DMSO: DMSO al 20 % en vol. en agua
 - Solución madre de 20 mg/ml de microsomas de hígado humano o de ratón (proteína)/ml en tampón fosfato

Solución madre de compuesto 10 mM en DMSO al 100 %

- 10 La ¹H RMN se registró en un espectrómetro Bruker DPX-300, DRX-400, AVII-400 o en un espectrómetro a 500 MHz, usando una señal residual de disolvente deuterado como patrón interno. Los desplazamientos químicos (δ) se indican en ppm con respecto a la señal de disolvente residual (δ = 2,49 ppm para ¹H RMN en DMSO-d₆). Los datos de ¹H RMN se indican de la siguiente manera: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento, y número de hidrógenos). La multiplicidad se abrevia como se indica a continuación: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete), a (ancho).
- 15

Condiciones de HPLC:

Gradiente: A:B = 90:10 a 0:100 en 5,5 min; Caudal: 2,75 ml/min
A: Agua + TFA (0,01 % en vol.); B: Acetonitrilo + TFA (0,01 % en vol.)
Columna: Chromolith SpeedROD RP 18e 50-4,6
20 Longitud de onda: 220 nm

Condiciones de HPLC (2):

Gradiente: A:B = 99:1 a 0:100 en 5,5 min; Caudal: 2,75 ml/min
A: Agua + TFA (0,01 % en vol.); B: Acetonitrilo + TFA (0,01 % en vol.)
Columna: Chromolith SpeedROD RP 18e 50-4,6
25 Longitud de onda: 220 nm

Condiciones de HPLC/MS (A):

Gradiente: A:B = 96:4 a 0:100 en 3,4 min; Caudal: 2,40 ml/min
A: Agua + ácido fórmico (0,05 %); B: Acetonitrilo + ácido fórmico (0,04 %)
Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e, 50 x 4,6 mm²
30 Longitud de onda: 220 nm

Condiciones de HPLC/MS (B):

Gradiente: 0 min: 5 % de B, 8 min: 100 % de B, 8,1 min: 100 % de B, 8,5 min: 5 % de B, 10 min: 5 % de B
caudal: 2,0 ml/min
A: Agua + TFA (0,1 % en vol.); B: Acetonitrilo + TFA (0,1 % en vol.)
35 Columna: XBridge C8, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm
Longitud de onda: 220 nm

Condiciones de HPLC/MS (C):

Gradiente: 0 min: 0 % de B, 0,4 min: 0 % de B, 3,2 min: 100 % de B, 3,8 min: 100 % de B, 3,81 min: 0 % de B, 4,5 min 0 % de B;

caudal: 2,0 ml/min

5 A: Agua + ácido fórmico (0,05 %); B: Acetonitrilo + ácido fórmico (0,04 %)

Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e, 100-3 mm

Longitud de onda: 220 nm

Condiciones de HPLC/MS (D):

Gradiente: 0 min: 5 % de B, 8 min: 100 % de B, 8,1 min: 100 % de B, 8,5 min: 5 % de B, 10 min 5 % de B;

10 Caudal: 1 ml/min;

A: agua + NH₄HCO₃ 10 mM; B: ACN

Columna: XBridge C8, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm

Condiciones de HPLC/MS (E):

Gradiente: 0 min: 0 % de B, 1,4 min: 100 % de B, 2,0 min: 100 % de B, 2,01 min: 0 % de B, 2,5 min 0 % de B; caudal:

15 2,0 ml/min

A: Agua + ácido fórmico (0,05 %); B: Acetonitrilo + ácido fórmico (0,04 %)

Columna: Kinetex XB-C18 2,6 µm 50-4,6 mm

Longitud de onda: 220 nm

Condiciones de HPLC/MS (F):

Gradiente: 0 min: 10 % de B, 2,5 min: 95 % de B, 4,5 min: 95 % de B, 4,6 min: 10 % de B, 6 min: 10 % de B

20 caudal: 1,5 ml/min

A: Agua + TFA (0,1 % en vol.); B: Acetonitrilo + TFA (0,1 % en vol.)

Columna: Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm

Longitud de onda: 220 nm

25 Datos farmacológicos

Tabla 1 Inhibición de tanquirasas de compuestos representativos de la fórmula I

Compuesto N.º	CE ₅₀ [M] Ensayo celular de TNKS	Compuesto N.º	CE ₅₀ [M] Ensayo celular de TNKS
"C1"	2,60 E-10	"C11"	9,00 E-10
"C2"	5,00 E-10	"C12"	4,90 E-10
"C3"	2,90 E-10	"C13"	4,10 E-07
"C4"	3,40 E-10	"C15"	1,50E-09
		"C22"	4,50 E-09
		"C31"	2,20 E-10
		"C33"	1,50 E-09
"C8"	2,80 E-09	"C34"	4,80 E-09
"C9"	7,20 E-10	"C35"	4,20 E-10
"C10"	6,70 E-09	"C36"	4,10 E-09
"C37"	1,00 E-09	"C47"	4,50 E-07
"C38"	5,40 E-09	"C48"	4,40 E-09
"C39"	3,10 E-09	"C49"	3,10 E-10
"C40"	3,20 E-09	"C50"	3,80 E-07
"C41"	1,80 E-09	"C52"	4,60 E-09
"C42"	4,80 E-09		
"C43"	4,30 E-09		
		"C56"	3,60 E-08
		"C57"	7,70 E-10

ES 2 701 516 T3

Compuesto N.º	CE ₅₀ [M] Ensayo celular de TNKS	Compuesto N.º	CE ₅₀ [M] Ensayo celular de TNKS
		"C62"	3,50 E-09
"C71"	2,90 E-09	"C119"	3,30 E-08
"C78"	2,90 E-09	"C120"	1,30 E-09
"C99"	1,10 E-08	"C121"	6,80 E-08
"C105"	3,90 E-07	"C123"	3,40 E-09
"C113"	2,60 E-09	"C126"	1,30 E-08
"C114"	2,50 E-08		
		"C131"	1,60 E-08
		"C132"	7,70 E-10
		"C133"	6,40 E-08
"C135"	3,90 E-08	"C146"	8,70 E-08
"C136"	3,60 E-09	"C147"	8,10 E-10
"C137"	1,90 E-08	"C148"	1,40 E-09
"C142"	2,00 E-08	"C153"	1,70 E-09
"C143"	1,70 E-09	"C154"	9,70 E-10
"C144"	8,30 E-08	"C155"	1,60 E-08
"C157"	2,70 E-09	"C168"	3,40 E-08
"C158"	4,40 E-09	"C169"	2,50 E-09
"C159"	3,60 E-08	"C170"	1,90 E-08
"C164"	2,50 E-08	"C175"	3,70 E-08
"C165"	1,70 E-09	"C177"	6,70 E-08
"C166"	1,80 E-07	"C179"	1,70 E-08
"C180"	3,30 E-09		
"C181"	7,30 E-09		
		"C198"	7,50 E-08
"C186"	1,40 E-08	"C199"	3,30 E-09
"C190"	1,90 E-07	"C200"	3,70 E-06
"C191"	2,00 E-07	"C202"	2,20 E-06
"C192"	4,90 E-08	"C207"	1,10 E-06
"C193"	1,00 E-07	"C208"	5,20 E-09
"C209"	1,00 E-08	"C219"	2,40 E-08
"C210"	3,60 E-09	"C220"	4,00 E-08
"C211"	1,40 E-08	"C221"	2,70 E-08
"C212"	6,10 E-09	"C222"	2,60 E-09

ES 2 701 516 T3

Compuesto N.º	CE ₅₀ [M] Ensayo celular de TNKS	Compuesto N.º	CE ₅₀ [M] Ensayo celular de TNKS
"C213"	8,60 E-08	"C223"	3,30 E-09
"C214"	1,50 E-08	"C224"	1,80 E-08
"C215"	1,80 E-08	"C225"	1,40 E-08
"C216"	5,20 E-08	"C226"	2,50 E-08
"C217"	3,00 E-08	"C227"	3,70 E-09
"C218"	1,40 E-07	"C228"	2,90 E-06
"C229"	1,60 E-06	"C239"	1,50 E-08
"C230"	4,70 E-08	"C240"	5,80 E-07
"C231"	5,40 E-09	"C241"	3,50 E-08
		"C242"	8,80 E-07
"C233"	5,40 E-08	"C243"	3,40 E-08
"C234"	1,60 E-08	"C244"	2,10 E-08
"C235"	3,90 E-09	"C245"	4,80 E-09
"C236"	2,10 e-08	"C246"	2,50 E-08
"C237"	1,00 E-08	"C247"	2,10 E-08
"C238"	5,60 E-08	"C248"	8,70 E-09
"C249"	1,80 E-09		
"C250"	4,60 E-08		
"C251"	7,00 E-08		
"C252"			
"C253"	7,00 E-07		
"C254"	2,60 E-07		
"C255"	2,70 E-06		
"C256"	2,60 E-06		
"C257"	9,30 E-06		
"D1"	5,40 E-07		

Los compuestos mostrados en la Tabla 1 se prefieren particularmente compuestos de acuerdo con la invención.

Tabla 2 Inhibición de tanquirasas de compuestos representativos de la fórmula I

Compuesto N.º	Cl ₅₀ [M] PARP	Cl ₅₀ [M] TNKS1 ELISA	Cl ₅₀ [M] TNKS2 ELISA
"C1"	7,30 E-07	1,80 E-10	1,80 E-10
"C2"		2,40 E-10	1,40 E-10
"C3"	8,20 E-07	1,40 E-10	1,70 E-10
"C4"		1,40 E-10	1,50 E-10
"C8"	2,90 E-06	<1,00 E-10	1,60 E-10
"C9"		2,00 E-10	1,30 E-10
"C10"		3,20 E-10	1,30 E-10
"C11"	2,70 E-06	1,40 E-10	1,60 E-10
"C12"		1,30 E-10	1,40 E-10
"C13"		1,20 E-09	7,40 E-10
"C15"	1,70E-06	2,30E-10	1,70E-10
"C22"	5,20 E-06	2,50 E-10	3,00 E-10
"C31"		2,00 E-10	1,70 E-10

ES 2 701 516 T3

Compuesto N.º	Cl ₅₀ [M] PARP	Cl ₅₀ [M] TNKS1 ELISA	Cl ₅₀ [M] TNKS2 ELISA
"C32"	1,70E-05	1,20 E-10	1,40 E-10
"C33"	5,50 E-06	1,60 E-10	1,20 E-10
"C34"	1,10 E-06	5,40 E-10	3,30 E-10
"C35"	1,30 E-07	1,90 E-10	1,10 E-10
"C36"	3,50 E-06	3,90 E-10	2,80 E-10
"C37"	6,20 E-07	<1,00 E-10	<1,00 E-10
"C38"	2,40 E-06	2,80 E-10	1,10 E-10
"C39"	2,10 E-06	1,80 E-10	3,70 E-10
"C40"	1,60 E-06	1,70 E-10	<1,00 E-10
"C41"	6,30 E-06	1,80 E-10	1,30 E-10
"C42"	1,20 E-05	1,20 E-10	<1,00 E-10
"C43"	1,80 E-05	5,20 E-10	3,50 E-10
"C48"	7,30 E-06	4,50 E-10	3,10 E-10
"C49"	9,90 E-06	1,60 E-10	1,40 E-10
"C50"	2,30 E-05	1,10 E-08	4,00 E-09
"C52"	1,90 E-06	1,40 E-09	4,80 E-10
"C55"	4,00 E-07	1,80 E-10	1,20 E-10
"C57"	4,80 E-10	1,90 E-10	1,80 E-10
"C62"	8,00 E-07	1,60 E-10	1,20 E-10
"C71"	1,20 E-06	2,40 E-10	1,60 E-10
"C78"	1,20 E-06	2,40 E-10	1,60 E-10
"C99"	6,70 E-06	3,70 E-10	1,10 E-08
"C105"	2,90 E-05	4,30 E-10	5,70 E-10
"C113"	2,90 E-05	3,80 E-10	2,40 E-10
"C114"	1,30 E-06	6,80 E-10	8,20 E-10
"C119"	8,50 E-07	9,00 E-10	6,20 E-10
"C120"	1,90 E-06	4,00 E-10	1,90 E-10
"C121"	3,10 E-06	4,70 E-09	2,4 E-09
"C123"	1,20 E-06	6,70 E-10	5,70 E-10
"C126"	5,60 E-07	2,30 E-10	1,60 E-10
"C54"	1,50 E-06	4,70 E-09	1,80 E-09
"C131"	2,70 E-07	3,60 E-10	2,10 E-10
"C132"	4,40 E-07	<1,00 E-10	1,10 E-10
"C133"	1,00 E-06	2,10 E-09	7,50 E-10
"C135"	4,20 E-07	4,90 E-10	4,70 E-10
"C136"	3,10 E-06	2,50 E-10	2,10 E-10
"C137"	2,10 E-05	1,50 E-09	1,00 E-09
"C142"	7,20 E-06	1,40 E-08	1,40 E-08
"C143"	4,80 E-06	1,90 E-10	1,60 E-10
"C144"	1,10 E-05	7,30 E-09	3,50 E-09
"C146"		2,20 E-09	1,40 E-09
"C147"	3,70 E-07	<1,00 E-10	<1,00 E-10
"C148"	7,70 E-07	2,80 E-10	1,90 E-10
"C153"	2,00 E-06	1,70 E-10	1,60 E-10
"C154"	6,10 E-07	1,60 E-10	1,30 E-10

ES 2 701 516 T3

Compuesto N.º	Cl ₅₀ [M] PARP	Cl ₅₀ [M] TNKS1 ELISA	Cl ₅₀ [M] TNKS2 ELISA
"C155"	6,00 E-07	5,70 E-10	3,80 E-10
"C157"	8,60 E-07	3,10 E-10	2,60 E-10
"C158"	2,10 E-06	4,40 E-10	9,20 E-10
"C159"	2,20 E-06	1,20 E-09	2,70 E-09
"C164"	2,20 E-06	7,90 E-10	2,80 E-09
"C165"	2,10 E-06	2,20 E-10	2,20 E-10
"C166"	1,40 E-06	1,20 E-08	1,70 E-08
"C168"	5,80 E-06	1,00 E-09	3,50 E-09
"C169"	2,20 E-06	1,70 E-10	2,20 E-10
"C170"	2,80 E-06	6,70 E-10	9,90 E-10
"C175"	4,90 E-06	4,70 E-10	8,10 E-10
"C177"	8,00 E-06	7,10 E-09	4,80 E-09
"C179"	1,10 E-05	5,20 E-10	1,10 E-09
"C180"	1,90 E-06	1,80 E-10	<1,00 E-10
"C181"	2,30 E-06	6,50 E-10	2,40 E-10
"C186"	1,20 E-06	4,10 E-10	1,90 E-09
"C190"	8,70 E-07	7,10 E-10	3,20 E-10
"C191"	2,80 E-06	8,70 E-10	6,90 E-10
"C192"	1,20 E-05	5,60 E-09	2,10 E-09
"C193"	8,00 E-06	7,40 E-09	2,60 E-09
"C198"	5,20 E-06	1,20 E-08	4,00 E-09
"C199"	2,20 E-06	2,70 E-10	2,20 E-10
"C200"		1,70 E-07	2,20 E-08
"C202"	1,80 E-05	8,10 E-09	3,10 E-09
"C207"		7,10 E-09	2,80 E-09
"C208"	6,00 E-06	2,50 E-10	2,30 E-10
"C209"	8,50 E-06	7,60 E-10	7,90 E-10
"C210"	7,50 E-06	3,80 E-10	3,20 E-10
"C211"	1,40 E-05	7,00 E-10	2,80 E-10
"C212"	5,60 E-06	3,90 E-10	1,30 E-09
"C213"	1,10 E-05	1,20 E-09	5,20 E-10
"C214"	8,50 E-06	2,20 E-09	1,30 E-09
"C215"	5,00 E-06	1,50 E-09	1,40 E-09
"C216"	1,50 E-06	2,50 E-09	1,30 E-09
"C217"	6,60 E-06	2,00 E-09	2,70 E-09
"C218"		2,00 E-09	8,50 E-10
"C219"	2,50 E-05	2,00 E-09	1,20 E-09
"C220"	6,20 E-06	4,20 E-09	3,70 E-09
"C221"	1,90 E-06	2,10 E-09	2,00 E-09
"C222"	1,20 E-06	2,40 E-10	2,90 E-10
"C223"	8,40 E-07	6,00 E-10	5,10 E-10
"C224"	3,10 E-06	8,70 E-10	7,10 E-10
"C225"	7,00 E-07	7,30 E-10	4,00 E-10
"C226"	1,80 E-06	1,60 E-09	9,50 E-10
"C227"	4,10 E-07	6,60 E-10	4,20 E-10

ES 2 701 516 T3

Compuesto N.º	Cl ₅₀ [M] PARP	Cl ₅₀ [M] TNKS1 ELISA	Cl ₅₀ [M] TNKS2 ELISA
"C228"		1,40 E-08	2,20 E-09
"C229"	2,40 E-05	2,30 e-08	2,30 E-09
"C230"	1,80 E-06	5,10 E-09	2,10 E-09
"C231"	4,50 E-06	3,60 E-10	5,40 E-10
"C233"	5,30 E-06	1,20 E-09	2,30 E-09
"C234"	1,80 E-05	6,60 E-10	3,00 E-10
"C235"	3,00 E-06	5,70 E-10	3,90 E-10
"C236"	1,00 E-05	4,80 E-10	2,40 E-10
"C237"	1,00 E-05	6,60 E-10	3,00 E-10
"C238"	4,10 E-06	1,50 E-09	1,50 E-09
"C239"	2,40 E-05	2,60 E-09	8,20 E-10
"C240"	1,90 E-05	1,40 E-08	5,30 E-09
"C241"		1,10 E-08	4,90 E-09
"C242"		2,40 E-08	7,10 E-09
"C243"	4,20 E-06	4,70 E-10	2,20 E-10
"C244"	1,80 E-06	8,10 E-10	2,80 E-10
"C245"	5,80 E-06	4,10 E-10	1,70 E-10
"C246"	1,30 E-05	6,30 E-10	3,20 E-10
"C247"	3,50 E-06	3,30 E-09	6,60 E-10
"C248"	2,40 E-06	7,00 E-10	2,30 E-10
"C249"	1,10 E-06	4,20 E-10	1,20 E-10
"C250"		2,80 E-09	1,10 E-09
"C251"		7,80 e-09	2,90 E-09
"C252"		3,50 E-08	1,70 E-08
"C253"		3,10 E-08	1,90 E-08
"C254"		2,80 E-08	1,50 E-08
"C255"		1,10 E-07	4,90 E-08
"C256"		1,60 E-07	6,50 E-08
"C257"		1,10 E-07	5,80 E-08
"C258"		1,50 E-07	9,50 E-08
"C259"		7,30 E-07	4,60 E-07
"C262"		7,10 E-09	1,20 E-09
"C263"		5,10 E-09	3,30 E-10
"D1"	3,10 E-06	1,20 E-07	8,50 E-08

Explicación: 3,00 E-06 significa $3,00 \times 10^{-6}$

Los compuestos mostrados en la Tabla 2 se prefieren particularmente compuestos de acuerdo con la invención.

Tabla 3

5 Datos comparativos:

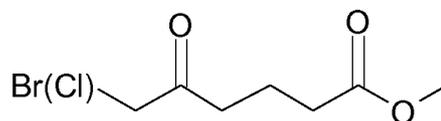
Compuesto	CE ₅₀ [M] Ensayo celular de TNKS	Solubilidad pH 7,4 (mg/ml)	Estabilidad microsomal CLint Hígado de ratón	Estabilidad microsomal CLint Humano
Del documento WO 2015/014442 A1, página 60/61 2-{4-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona ("A1")	2,00 E-09	0,018	120	104
Del documento WO 2015/014442 A1, página 63 6,8-difluoro-2-{4-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona ("A5")	2,60 E-09	0,005	86	58
"C41"	1,80 E-09	0,055	36	25
"C43"	4,30 E-09	0,207	36	15
"C48"	4,40 E-09	0,206	59	20
"C42"	4,80 E-09	0,158	51	16
"C52"	4,60 E-09	0,868	<10	<10
"C137"	1,90 E-08	0,070	78	10
"C157"	2,70 E-09	0,272	46	22
"C179"	1,70 E-08	0,058	29	11
"C199"	3,30 E-09	0,585	44	12
"C208"	5,20 E-09	0,101	26	<10
"C214"	1,50 E-08	0,394	41	21

Los compuestos de acuerdo con la presente invención muestran mayor solubilidad y mayor estabilidad microsomal en comparación con "A1" y "A5" divulgado en el documento WO 2015/014442 A1.

Los compuestos mostrados en la Tabla 3 se prefieren particularmente compuestos de acuerdo con la invención.

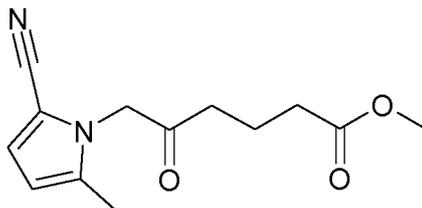
5 Síntesis de intermedios:

Éster metílico del ácido 6-bromo-5-oxo-hexanoico (mezcla de producto de Br y Cl)



- Se disolvió éster dietílico del ácido 2-acetil-pentanodioico (99,4 g; 0,432 mol) en éter dietílico seco (600 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota bromo (22,1 ml; 0,432 mol) mediante una jeringa en una atmósfera de argón en 15 min. La solución amarilla se agitó a 0 °C durante 15 min, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 14 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo oleoso se disolvió en una mezcla de ácido acético glacial (200 ml) y ácido clorhídrico (37 %, 200 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se calentó a 80 °C y se agitó durante 4 h más. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en metanol (50 ml) y se añadió ácido sulfúrico (98 %, 1 ml). La mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 4 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 500 ml de diclorometano, se lavó dos veces con agua, una vez con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró por succión y se evaporó a sequedad. El residuo oleoso (69,9 g) se purificó por destilación; rendimiento: 44,2 g de aceite de color pardo (Tr: 1,88 min, pureza: 77,3 %).

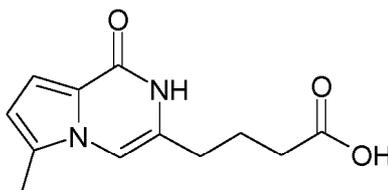
A1.1: Éster metílico del ácido 6-(2-ciano-5-metil-pirrol-1-il)-5-oxo-hexanoico



5 Se disolvieron 5-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (400 mg; 3,769 mmol) y éster metílico del ácido 6-bromo-5-oxo-hexanoico (1,64 g; 5,654 mmol) en acetona seca (8 ml) y se añadió carbonato potásico (1,04 g; 7,538 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se filtró por succión y la torta de filtro se lavó con acetona. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Companion RF; 100 g de columna de gel de sílice C18).

10 Las fracciones combinadas se evaporaron para dar un residuo acuoso, se hicieron básicas con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajeron 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad para dar 882 mg (92 %) de aceite de color verde claro (pureza: 97,2 %; Tr: 2,40 min).

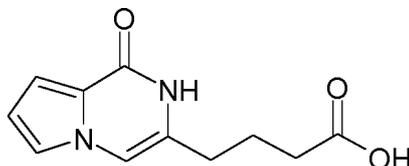
A1.2: Ácido 4-(6-metil-1-oxo-1,2-dihidro-pirrol[1,2-a]pirazin-3-il)-butírico



Éster metílico del ácido 6-(2-ciano-5-metil-pirrol-1-il)-5-oxo-hexanoico (500 mg;

15 1,957 mmol) y carbonato potásico (1,35 g; 9,787 mmol) se suspendieron en metanol (5 ml). Se añadió dimetilsulfóxido seco (0,42 ml; 5,872 mmol) seguido de la adición gota a gota de peróxido de hidrógeno (30 % en agua; 0,60 ml; 5,872 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 5 min y a temperatura ambiente durante 2 h. La suspensión se diluyó con agua, se acidificó con una solución al 10 % de ácido cítrico y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. El precipitado se filtró por succión, se lavó con agua y acetonitrilo y se secó al vacío a 60 °C durante 2 h; rendimiento: 326 mg (69 %) de sólido incoloro (pureza: 96,9 %; Tr: 1,71 min); LC/MS (A), Tr: 1,45 min; (M+H) 235.

A2: Ácido 4-(1-oxo-1,2-dihidro-pirrol[1,2-a]pirazin-3-il)-butírico



A2 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para A1; rendimiento: 391 mg (84 %) de sólido incoloro (pureza: 100 %; Tr: 1,47 min); LC/MS (A), Tr: 1,33 min; (M+H) 221.

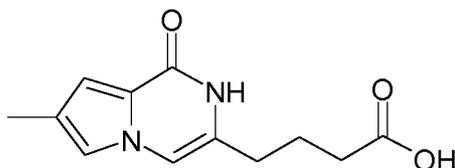
25 A3.1: Éster etílico del ácido 1-(5-metoxycarbonil-2-oxo-pentil)-4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

30 Se disolvieron éster etílico del ácido 4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (500,0 mg; 3,264 mmol) y éster metílico del ácido 6-bromo-5-oxo-hexanoico (1,42 g; 4,896 mmol) en acetona seca (8 ml) y se añadió carbonato potásico (0,90 g; 6,528 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, a 50 °C durante 14 h y a 60 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Companion RF; 80 g de columna de gel de sílice Si50); rendimiento: 964 mg (100 %) de aceite incoloro (pureza: 100 %; Tr: 2,77 min).

A3.2: Éster metílico del ácido 4-(7-metil-1-oxo-1,2-dihidro-pirrol[1,2-a]pirazin-3-il)-butírico

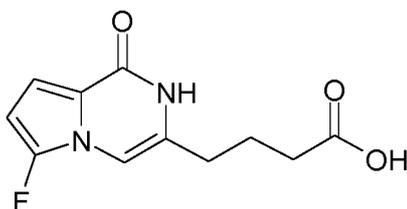
- 5 A éster etílico del ácido 1-(5-metoxicarbonil-2-oxo-pentil)-4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (0,96 g; 3,264 mmol) y acetato amónico (7,00 g; 90,812 mmol) se les añadió ácido acético glacial (7 ml) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 4,5 h, se enfrió a temperatura ambiente y se dejó en reposo durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron por succión y se evaporaron a sequedad. El residuo oleoso se purificó por cromatografía ultrarrápida (Companion RF; 80 g de columna de gel de sílice Si50); rendimiento: 183 mg (22 %) de aceite de color pardo (pureza: 99,2 %; Tr: 2,06 min).

A3.3: Ácido 4-(7-Metil-1-oxo-1,2-dihidro-pirrol[1,2-a]pirazin-3-il)-butírico



- 10 Se suspendió éster metílico del ácido 4-(7-metil-1-oxo-1,2-dihidro-pirrol[1,2-a]pirazin-3-il)-butírico (183,0 mg; 0,731 mmol) en dioxano (2,5 ml). Se añadió unas soluciones de hidróxido sódico (2 N; 548 µl; 1,097 mmol) mientras se agitaba y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió HCl (2 N; 550 µl; 1,100 mmol) y el precipitado formado se filtró por succión, se lavó con agua, acetonitrilo y éter dietílico y se secó al vacío a 50 °C durante 2 h; rendimiento: 76 mg (44 %) de sólido incoloro (pureza: 100 %; Tr: 1,74 min); LC/MS (A), Tr: 1,48 min; (M+H) 235.
- 15 A4.1: Éster metílico del ácido 5-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico Se disolvió éster metílico del ácido 1H-pirrol-2-carboxílico (5,00 g; 38,761 mmol) en acetonitrilo (100 ml), se añadió selectfluor (15,90 g; 42,637 mmol) y temperatura de la mezcla se elevó desde la temperatura ambiente a 60 °C en 5 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (400 ml) y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con sulfato sódico, se filtraron por succión y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida
- 20 (Companion RF; 330 g de columna de gel de sílice Si50); rendimiento: 911 mg (15 %) de un sólido de color amarillo pálido (pureza: 91,9 %; Tr: 1,76 min); LC/MS (A), Tr: 1,59 min; (M+H) 144.

A4.4: Ácido 4-(6-fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-pirrol[1,2-a]pirazin-3-il)-butírico



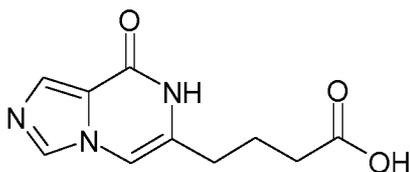
- 25 Las Etapas A4.2 - A4.4 se realizaron como se ha descrito para A3; rendimiento: 95 mg (30 %) de un sólido de color pardo pálido (pureza: 85,8 %; Tr: 1,72 min); LC/MS (A), Tr: 1,47 min; (M+H) 239.

A5.1: Éster etílico del ácido (Z)-3-dimetilamino-2-isociano-acrílico Se agitaron éster etílico del ácido isociano-acético (5,46 ml; 50,00 mmol) y 1-*terc*-butoxi-N,N,N',N'-tetrametil-metanodiamina (20,65 ml; 100,00 mmol) a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo (8,4 g, aceite de color pardo) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 30 A5.2: Éster etílico del ácido 1-bencil-1H-imidazol-4-carboxílico Se agitaron éster etílico del ácido (Z)-3-dimetilamino-2-isociano-acrílico (4,87 g; 28,967 mmol) y bencilamina (3,41 ml, 31,864 mmol) a 70 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía (330 g de columna de gel de sílice; diclorometano/metanol) para proporcionar 3,93 g (57 %) en forma de un aceite de color pardo (pureza: 97 %; Tr: 2,09 min).

- 35 A5.3: Amida del ácido 1-bencil-1H-imidazol-4-carboxílico Se disolvieron éster etílico del ácido 1-bencil-1H-imidazol-4-carboxílico (3,93 g; 17,067 mmol) y cloruro de amonio (274,0 mg, 5,120 mmol) en una solución de amoniaco (32 %; 45 ml) y se calentó en un autoclave a 105 °C y 6,2 bar durante 14 h. El producto se filtró por succión, se lavó con agua y se secó al vacío a 50 °C durante 14 h; rendimiento: 2,13 g (63 %) de sólido de color beige; (pureza: 99,5 %; Tr: 1,35 min).

- 40 A5.4: Ácido 4-(8-oxo-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-il)-butírico



Se disolvieron amida del ácido 1-bencil-1H-imidazol-4-carboxílico (470,0 mg; 2,336 mmol) y éster metílico del ácido 6-bromo-5-oxo-hexanoico (1,02 g; 3,504 mmol) en una mezcla de DMF (2 ml) y acetonitrilo (8 ml) y se agitó a 90 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se evaporó a sequedad. Al residuo oleoso obtenido se le añadió imidazol (6,36 g; 93,428 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón a 175 °C durante 4 h. La mezcla de reacción de color pardo oscuro se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se evaporó hasta un tercio del volumen y después se purificó por cromatografía (Companion RF; 205 g de columna de gel de sílice RP18). Las fracciones combinadas se evaporaron a sequedad. El residuo oleoso se disolvió en agua, se liofilizó y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 A6.1: Éster etílico del ácido 2-(5-metoxicarbonil-2-oxo-pentil)-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

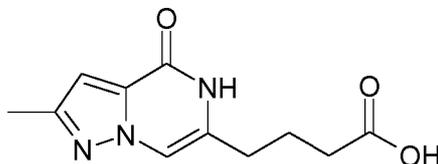
A una solución de éster etílico del ácido 5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (771 mg, 5,00 mmol) y éster metílico del ácido 6-bromo-5-oxo-hexanoico (1,19 g, 5,35 mmol) en THF (10 ml) se le añade carbonato de litio (406 mg, 5,50 mmol). La suspensión resultante se agita en un vial de reacción cerrado a 100 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente, se evapora a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar éster etílico del ácido 2-(5-metoxicarbonil-2-oxo-pentil)-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico en forma de un aceite de color pardo; HPLC/MS (C), Tr: 2,55 min; [M+H] 297; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,71 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,23 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,55 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,33 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,75 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

En una reacción análoga usando carbonato de cesio en lugar de carbonato de litio, se obtiene el otro isómero éster etílico del ácido 1-(5-metoxicarbonil-2-oxo-pentil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico; sólido de color beige, HPLC/MS (C), Tr: 2,37 min; [M+H] 297; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,55 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,23 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,57 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,32 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,75 (p, J = 7,3 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

A6.2: Éster metílico del ácido 4-(2-metil-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-butírico

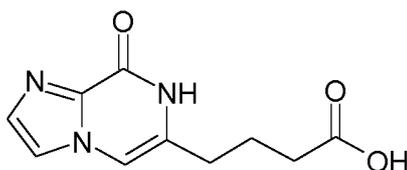
A una solución de éster metílico del ácido 2-(5-metoxicarbonil-2-oxo-pentil)-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (945 mg; 3,19 mmol) en ácido acético (5,83 ml) se le añade acetato amónico (2,46 g, 31,9 mmol). La suspensión se calienta a 100 °C y se agitó a esta temperatura durante 16 h. La mezcla de reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente y se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para proporcionar éster metílico del ácido 4-(2-metil-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-butírico en forma de un sólido de color blanco; HPLC/MS (C), Tr: 2,02 min; [M+H] 250.

A6.3: Ácido 4-(2-metil-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-butírico



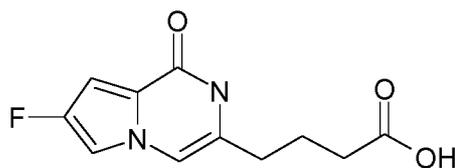
A una solución de éster metílico del ácido 4-(2-metil-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-butírico (189,0 mg, 0,76 mmol) en metanol (1,5 ml) se le añade una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 1,53 ml, 1,53 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 4 h a temperatura ambiente. Se añade exceso de agua y ácido clorhídrico acuoso 2 M para alcanzar un valor de pH de 3. El precipitado resultante se elimina por filtración, se lava con agua y se seca al vacío para proporcionar ácido 4-(2-metil-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-butírico en forma de un sólido mullido incoloro; HPLC/MS (C), Tr: 1,84 min; [M+H] 236; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,07 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 2,43 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,83 (p, J = 7,5 Hz, 2H).

40 A7: Ácido 4-(8-Oxo-7,8-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-butírico



Las Etapas A7.1 - A7.3 se realizaron como se ha descrito para A3; rendimiento: 201 mg (54 %) de un sólido de color pardo pálido (pureza: 99,7 %; Tr (2): 2,25 min); LC/MS (A), Tr: 0,79 min; (M+H) 222.

A8: Ácido 4-(7-fluoro-1-oxo-1,2-dihidro-pirrol[1,2-a]pirazin-3-il)-butírico



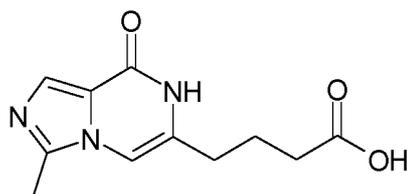
5

Las Etapas A8.1 - A8.3 se realizaron como se ha descrito para A3; rendimiento: 124 mg (100 %) de sólido de color beige (pureza: 97 %); LC/MS (C), Tr: 1,99 min; (M+H) 239.

10 A9.1: Éster metílico del ácido 2-metil-1*H*-imidazol-4-carboxílico Se disolvió ácido 2-metil-1*H*-imidazol-4-carboxílico (5,0 g; 37,665 mmol) en metanol seco (75 ml) y se añadió ácido sulfúrico concentrado (2,41 ml; 45,198 mmol) mientras se agitaba a temperatura ambiente. Después de unos pocos minutos se formó una solución de color amarillo transparente. Se calentó a reflujo y se agitó durante 24 h. Se añadió gota a gota más cantidad de ácido sulfúrico concentrado (1 ml; 18,761 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 h más. Esto se repitió una vez más y después la mezcla de reacción se trató. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó hasta un quinto del volumen. El residuo oleoso se hizo básico (pH 9) con NaOH 2 N y se extrajo exhaustivamente con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron por succión y se evaporaron a sequedad; rendimiento: 4,15 g (78 %) de sólido incoloro (pureza: 98,9 %; Tr (2): 0,65 min); LC/MS (A), Tr: 0,34-0,40 min; (M+H) 141,1.

20 A9.2: Éster metílico del ácido 1-bencil-2-metil-1*H*-imidazol-4-carboxílico Se suspendieron éster metílico del ácido 2-metil-1*H*-imidazol-4-carboxílico (1,50 g; 10,586 mmol) y carbonato de cesio (6,90 g; 21,172 mmol) en acetonitrilo (20 ml). Mientras se agitaba en una atmósfera de argón se añadió gota a gota bromuro de bencilo (1,32 ml; 11,115 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. El precipitado resultante se filtró por succión y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo (2,68 g de aceite de color amarillo; pureza del 94,8 %; Tr: 1,55 min) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A9.4: ácido 4-(3-metil-8-oxo-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-il)-butírico



25 Las Etapas A9.3 - A9.4 se realizaron como se ha descrito para A5; rendimiento: 373 mg (57 %) de sólido de color pardo (pureza: 94,1 %; Tr (2): 2,27 min); LC/MS (A), Tr: 0,67 min; (M+H) 236,1.

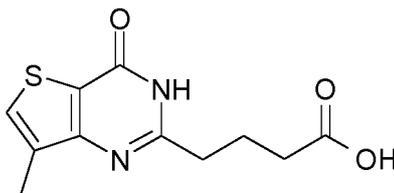
A10.1: Ácido 3-amino-4-metil-tiofeno-2-carboxílico

30 A una solución de éster metílico del ácido 3-amino-4-metil-tiofeno-2-carboxílico (5,00 g; 29,20 mmol) en agua (75 ml) se le añadió hidróxido sódico (5,84 g; 146,01 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó (pH 6-7) con una solución 1,5 N de HCl. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar ácido 3-Amino-4-metil-tiofeno-2-carboxílico (3,0 g; 61%) en forma de un sólido incoloro; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,18 (s, 1H), 6,38 (s a, 2H), 2,00 (s, 3H). LC/MS (B), Tr: 2,23 min.

A10.2: Amida del ácido 3-amino-4-metil-tiofeno-2-carboxílico

A una solución de ácido 3-amino-4-metil-tiofeno-2-carboxílico (3,00 g; 19,09 mmol) en THF (60 ml) y DMF (3 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (16,83 ml; 95,43 mmol), HOBt (3,95 g; 28,63 mmol) y EDCI (5,72 g; 28,63 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió carbonato de amonio (9,17 g; 95,43 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, sulfato sódico y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando DCM y MeOH (9:1) como eluyente para proporcionar amida del ácido 3-amino-4-metil-tiofeno-2-carboxílico (1,50 g; 47 %) en forma de un sólido de color blanquecino; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,04 (s, 1H), 6,81 (s a, 2H), 6,27 (s a, 2H), 1,98 (s, 3H); LC/MS (D), Tr: 2,95 min; (M+H) 157.

A10.3: ácido 4-(7-Metil-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-butírico



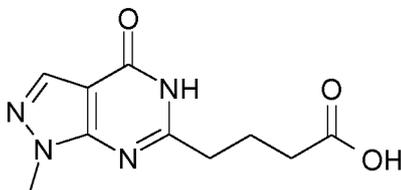
A una solución de amida del ácido amino-4-metil-tiofeno-2-carboxílico (1,50 g; 9,60 mmol) en tolueno (22,5 ml) se le añadió dihidro-piran-2,6-diona (1,23 g; 10,56 mmol) y se calentó a reflujo durante 16 h a 140 °C. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se cristalizó con DCM y metanol, el sólido se recogió por filtración, se lavó con DCM y se secó por succión para proporcionar ácido 4-(7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-butírico (0,60 g; 24 %) en forma de un sólido incoloro; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12,35 (s a, 1H), 12,07 (s a, 1H), 7,77 (s, 1H), 2,68-2,64 (t, 2H) 2,32-2,22 (m, 5H), 1,98-1,92 (m, 2H). LC/MS (B), Tr: 2,19 min; (M+H) 253.

A11.1: 5-Amino-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo

A una mezcla de metil-hidrazina (377,0 mg; 8,255 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió en porciones 2-[1-etoxi-(E)-metilideno]but-3-inenitrilo (1,0 g; 8,255 mmol) a 25-26 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25-26 °C mientras precipitaba un sólido. El sólido se filtró por succión y se secó para proporcionar el compuesto del título (0,60 g; 60 %) en forma de un sólido incoloro; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,49 (s, 1H), 6,52 (s a, 2H), 3,50 (s, 3H); LC/MS (D), Tr: 1,95 min; (M+H) 123.

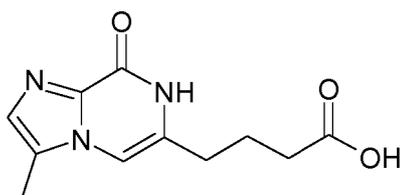
A11.2: Amida del ácido 5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico Se añadió en porciones 5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (12,0 g; 0,098 mol) a ácido sulfúrico (36 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua enfriada con hielo. El pH de la solución se ajustó a pH 8 usando una solución acuosa de amonio. Se formó un precipitado que se filtró, se lavó con agua (20 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (13,0 g; 94 %) en forma de un sólido de color blanquecino; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,50 (s, 1H), 7,13 (s a, 1H), 6,75 (s a, 1H), 6,31 (s, 2H), 3,48 (s, 3H); LC/MS (D), Tr: 0,95 min; (M+H) 141,2.

A11.3: Ácido 4-(1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-butírico



Se calentaron amida del ácido 5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (8,00 g; 0,0566 mol) y dihidro-piran-2,6-diona (6,59 g; 0,0566 mol) a 150 °C durante 6 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El sólido resultante se suspendió con acetato de etilo (200 ml) que contenía metanol (20 %) durante 15 min, se filtró por succión y se secó para proporcionar el compuesto del título (3,00 g; 22 %) en forma de un sólido incoloro; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,96 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,66-2,63 (m, 2H), 2,31-2,29 (m, 2H), 1,97-1,91 (m, 2H); LC/MS (B), Tr: 1,54 min; (M+H) 237,3.

A12: Ácido 4-(3-Metil-8-oxo-7,8-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-butírico



Las Etapas A12.1 - A12.3 se realizaron como se ha descrito para A7; rendimiento: 36 mg (58 %) de sólido incoloro (pureza: 93,4 %; Tr (2): 2,29 min); LC/MS (A), Tr: 0,91 min; (M+H) 236,1

A13.1: Éster etílico del ácido 1-amino-5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

- 5 A una solución de éster etílico del ácido 5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico éster (10,00 g; 62,02 mmol) en DMF (200,0 ml) se le añadió gota a gota una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF; 93,03 ml; 93,03 mmol) a -10 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 1 h, después se añadió gota a gota O-difenilfosforilhidroxilamina (27,40 g; 111,63 mmol) en DMF (200,0 ml) a -10 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó lentamente a TA y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo para obtener el compuesto del título (10,00 g; 95 %). LC/MS (B), Tr: 3,42 min; (M+H) 169,0.

A13.2: Ácido 1-amino-5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

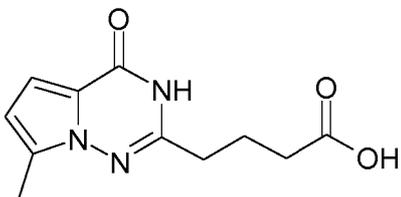
- 15 A una solución de éster etílico del ácido 1-Amino-5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (10,00 g; 58,74 mmol) en agua (150,00 ml) se le añadió hidróxido sódico (11,75 g; 293,71 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con una solución 1,5 N de HCl a pH 6-7. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (4,00 g; 49 %). LC/MS (B), Tr: 1,41 min; (M+H) 141,0.

20 A13.2: Amida del ácido 1-amino-5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

- A una solución de ácido 1-amino-5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (4,00 g; 26,83 mmol) en THF (80,00 ml) se le añadieron HOBt (5,55 g; 40,25 mmol) y EDC.HCl (8,04 g; 40,25 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió carbonato de amonio (14,32 g; 134,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, y sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna usando DCM y MeOH (9:1) como eluyente para proporcionar amida del ácido 1-

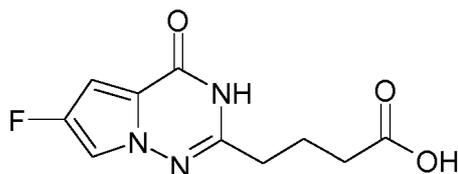
Amino-5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (0,80 g, 21%). LC/MS (B), Tr: 0,99 min; (M+H) 140,0.

A13.4: Ácido 4-(7-Metil-4-oxo-3,4-dihidro-pirrol-2-il)-butírico



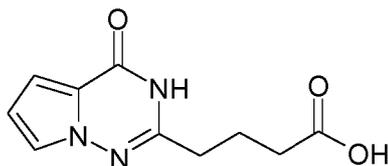
- 30 Una mezcla de amida del ácido 1-Amino-5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (100,0 mg; 0,68 mmol) y dihidro-piran-2,6-diona (79,0 mg; 0,68 mmol) en tolueno (2,00 ml) se calentó a reflujo durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se recogió en NaOH 2 N (50 ml) y se calentó a reflujo durante 5 h. La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH 5-6 con ácido acético glacial. El precipitado formado se recogió por filtración y se secó por succión para proporcionar ácido 4-(7-Metil-4-oxo-3,4-dihidro-pirrol-2-il)-butírico (120,00 mg; 74 %) en forma de un sólido de color pardo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12,08 (s a, 1H), 11,46 (s, 1H), 6,76 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 2,55-2,49 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,34-2,29 (m, 2H), 1,94-1,88 (m, 2H). LC/MS (B), Tr: 2,54 min; (M+H) 236,2.

A14: Ácido 4-(6-Fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-pirrol-2-il)-butírico



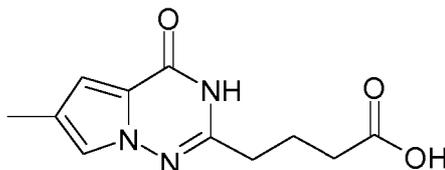
Las Etapas A14.1 - A14.4 se realizaron de forma análoga a A13; rendimiento: 1,80 g (44 %) de sólido de color pardo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12,08 (s a, 1H), 11,80 (s a, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 2,29 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H). LC/MS (B), Tr: 2,47 min; (M+H) 240,0.

5 A15: Ácido 4-(4-Oxo-3,4-dihidro-pirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)-butírico



Las Etapas A15.1 - A15.4 se realizaron de forma análoga a A13; rendimiento: 2,88 g (79 %) de sólido de color pardo pálido (pureza: 97,4 %; Tr: 1,41 min); LC/MS (A), Tr: 1,35 min; (M+H) 222,1.

A16: Ácido 4-(6-Metil-4-oxo-3,4-dihidro-pirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)-butírico



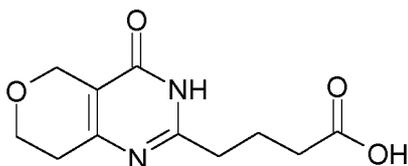
10

Las Etapas A16.1 - A16.4 se realizaron de forma análoga a A13; rendimiento: 0,55 g (42 %) de sólido incoloro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12,11 (s a, 1H), 11,62 (s a, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,50-2,49 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,90-1,85 (m, 2H). LC/MS (B), Tr: 2,51 min; (M+H) 236,0.

A17.1: Éster etílico del ácido 4-(4-Oxo-3,5,7,8-tetrahidro-4H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il)-butírico

15 A una solución de éster etílico del ácido 4-carbamidoil-butírico (1,80 g; 7,70 mmol) y éster metílico del ácido 4-oxo-tetrahidro-pirano-3-carboxílico (1,54 g; 9,24 mmol) en metanol (18,00 ml) se le añadió trietilamina (2,18 ml; 15,41 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en DCM (250 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico, y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando DCM/metanol como eluyente para proporcionar éster etílico del ácido 4-(4-Oxo-3,5,7,8-tetrahidro-4H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il)-butírico (1,20 g; 57 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. El producto aislado de la cromatografía que contenía una mezcla de etilo y éster metílico se tomó tal cual para la siguiente etapa. A17.2: Ácido 4-(4-Oxo-3,5,7,8-tetrahidro-4H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il)-butírico

20



25 A una solución de A17.1 (1,20 g; 4,41 mmol) en THF (1,44 ml), se le añadieron metanol (0,72 ml), y agua (0,16 ml) hidróxido de litio monohidrato (0,56 g; 13,22 mmol) y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se acidificó a pH 5-6 con ácido acético glacial y se evaporó a sequedad. El residuo se trituró con DCM - metanol (100 ml), se filtró y se secó por succión para proporcionar ácido 4-(4-Oxo-3,5,7,8-tetrahidro-4H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il)-butírico (0,25 g; 24,0 %) en forma de un sólido incoloro. LC/MS (B), Tr: 0,67/0,89 min; (M+H) 239,0.

30 A18.1: Éster metílico del ácido 4-*tert*-butoxicarbonilamino-5-metil-tiofeno-3-carboxílico

Se disolvió diisopropilamina (4,863 ml; 0,034 mol) en THF (70,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la solución se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota n-Butil litio (1,6 M en hexano; 18,70 ml; 0,030 mol) a -78 °C durante un periodo de 30 min y la solución se calentó a -10 °C y se agitó durante 30 min. La solución se enfrió de nuevo a -78 °C y después se añadió gota a gota éster metílico del ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-tiofeno-3-carboxílico (3,500 g; 0,014 mol) disuelto en THF (70,0 ml) durante un periodo de 30 min y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió gota a gota yodometano (0,941 ml; 0,015 mol) disuelto en THF (35,0 ml) a -78 °C y la mezcla de reacción se calentó lentamente a 0 °C y se agitó durante 1 h a esta temperatura. La mezcla de reacción se enfrió a -5 °C y se inactivó con una solución al 5 % de cloruro de amonio (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La mezcla en bruto se purificó con cromatografía en columna usando DCM que contenía metanol (2 %) como eluyente para proporcionar éster metílico del ácido 4-*terc*-Butoxicarbonilamino-5-metil-tiofeno-3-carboxílico (1,80 g; 0,006 mol; 47 %) en forma de un sólido de color amarillo; LC/MS (B), Tr: 4,48 min; (M+H)- BOC) 172,0.

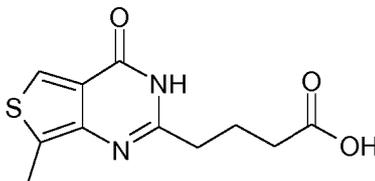
A18.2: Éster *terc*-butílico del ácido (4-carbamoil-2-metil-tiofen-3-il)-carbámico

A una solución agitada de A18.1 (1,26 g; 4,64 mmol) en Metanol (13,0 ml) en un autoclave se le añadió una solución de amoníaco en metanol (7 M; 130,0 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando DCM/metanol (1%) como eluyente; Rendimiento: 0,78 g (66 %) de sólido de color pardo claro;

A18.3: Clorhidrato de amida del ácido 4-amino-5-metil-tiofeno-3-carboxílico

A una solución agitada de A18.2 (0,274 g; 1,07 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml) a 0 °C se le añadió HCl en dioxano (6,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se trituró con éter, el sólido se filtró, se secó y se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

A18.4: Ácido 4-(7-Metil-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[3,4-d]pirimidin-2-il)-butírico

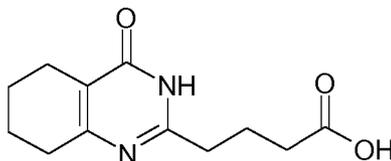


La reacción se realizó como se ha descrito en A13.4 usando trietilamina como base; rendimiento: 0,38 g (61%) de sólido blanquecino; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12,01 (s a, 1H), 11,47 (s a, 1H), 8,14 (s, 1H), 2,56-2,54 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,32-2,30 (m, 1H), 2,28-2,21 (m, 2H), 1,95-1,70 (m, 1H); LC/MS (F), Tr: 1,44 min; (M+H) 253,0.

A19.1: Éster etílico del ácido 4-(4-Oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro-quinazolin-2-il)-butírico

La reacción se realizó como se ha descrito en A13.4 usando éster etílico del ácido 2-oxo-ciclohexano-carboxílico; rendimiento: 2,24 g (26 %) de goma de color amarillo pálido; LC/MS (F), Tr: 1,62 min; (M+H) 265,2.

A19.2: Ácido 4-(4-Oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro-quinazolin-2-il)-butírico



A19.1 se hidrolizó en el ácido correspondiente a 100 °C durante 24 h usando HCl ac. (6 N). La mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se trituró con acetato de etilo, se filtró por succión y se secó al vacío; rendimiento: 0,30 g (95 %) de sólido de color amarillo pálido; LC/MS (F), Tr: 1,37 min; (M+H) 237,0.

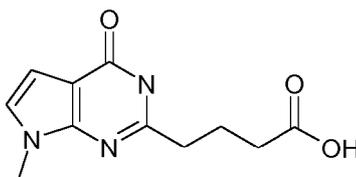
A20.1: 2-Amino-1-metil-1H-pirrol-3-carbonitrilo

A una solución de 2,2-dimetoxi-etil)-metil-amina (16,40 ml; 149,86 mmol) en DCM (96 ml) se añadió malononitrilo (10,00 g; 149,86 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Se añadió ácido tolueno-4-sulfónico (52,67 g; 299,72 mmol) y mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se concentró al vacío, se hizo básico con una solución al 10 % de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo/éter de petróleo; rendimiento: 3,27 g (18,0 %) de sólido de color pardo pálido.

- 5 A20.2: Ácido 4-(3-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-ilcarbamoil)-butírico Una mezcla de A20.1 (0,50 g; 3,64 mmol) y dihidropirran-2,6-diona (0,42 g; 3,64 mmol) en tolueno (10,0 ml) se calentó a reflujo durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se trituroó con acetato de etilo, se filtró por succión y se secó; rendimiento: 0,23 g (27 %) de sólido de color pardo.

A20.3: Ácido 4-(7-Metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)-butírico

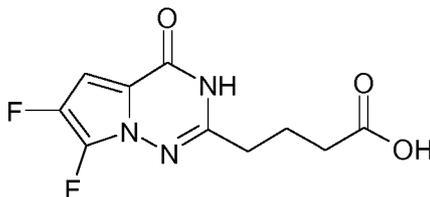


10

A una solución agitada de A20.2 (523,0 mg; 2,22 mmol) en hidróxido potásico acuoso al 10 % (20,0 ml) se le añadió peróxido de hidrógeno (solución al 30 %; 40,0 ml) a 0 °C, posteriormente se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH 4 con ácido acético. El precipitado formado se filtró, se trituroó con n-hexano, se filtró y se secó; rendimiento: 529,0 mg (99 %) de sólido incoloro; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12,09 (s, 1H), 11,74 (s, 1H), 7,02 (d, J = 3,20 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 3,20 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,64 (t, J = 8,00 Hz, 2H), 2,31-2,34 (m, 2H), 1,94 (t, J = 6,80 Hz, 2H). LC/MS (B), Tr: 1,75 min; (M+H) 236,0.

15

A21: Ácido 4-(6,7-Difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)-butírico



- 20 A14 (100,0 mg; 0,402 mmol) se suspendió en acetonitrilo (3,0 ml) y ácido acético (1,0 ml; 17,485 mmol). Se añadió Selectfluor (164,8 mg; 0,442 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 1,5 h. La suspensión de color pardo pálido se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron por succión y se evaporaron a sequedad; rendimiento: 88 mg de sólido de color pardo (mezcla de material de partida y producto). Se usó sin purificación adicional; LC/MS (B), Tr: 1,61 min; (M+H) 258,1.

25

A22.1: 2-Metil-3-oxo-butiramida

Se recogió éster etílico del ácido 2-Metil-3-oxo-butírico (5,00 g; 34,68 mmol) en un tubo a presión y se añadió amoniaco ac. (100,0 ml) a temperatura ambiente, después la mezcla de reacción se calentó en a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida; rendimiento: 3,27 g (82 %) de sólido blanquecino.

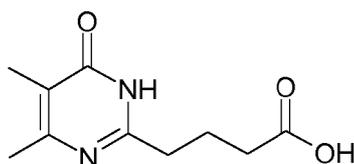
30

A22.2: Amida del ácido (Z)-3-amino-2-metil-but-2-enoico

Una suspensión de A22,1 (0,85 g; 7,38 mmol) en o-xileno (20,0 ml) se calentó a 115 °C y se burbujeó gas amoniaco en la mezcla de reacción durante 5 h a esta temperatura. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se eliminó el amoniaco purgando con nitrógeno y después la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se secó (0,30 g; sólido de color blanquecino) y se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

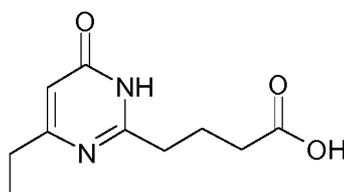
35

A22.3: Ácido 4-(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-butírico



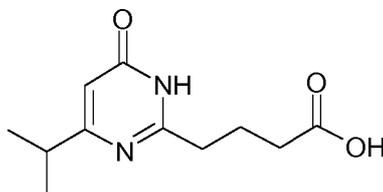
- 5 A22.2 (0,67 g; 5,83 mmol) y dihidro-piran-2,6-diona (1,02 g; 8,74 mmol) se disolvieron en tolueno (6,0 ml) y se calentó a 130 °C durante 6 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se trituroó con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (50:50), se filtró por succión y se secó; rendimiento: 0,29 g; (24 %) de sólido de color blanquecino; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12,0 (s a, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,35-2,32 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,24-2,22 (m, 2H), 1,75-1,71 (m, 2H); LC/MS (F), Tr: 0,79 min; (M+H) 211,0.

A23: Ácido 4-(4-Etil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-butírico



- 10 Las Etapas A23.1 - A23.3 se realizaron de forma análoga a A22; rendimiento: 0,35 g; (5 %) de sólido de color pardo pálido. LC/MS (F), Tr: 0,81 min; (M+H) 211,0.

A24: Ácido 4-(4-Isopropil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-butírico



- 15 Las Etapas A24.1 - A24.3 se realizaron de forma análoga a A22; rendimiento: 0,91 g; (39 %) de sólido de color pardo. LC/MS (F), Tr: 1,34 min; (M+H) 225,0.

A25.1: 3-Bromo-3H-isobenzofuran-1-ona

- 20 Una mezcla de 3H-isobenzofuran-1-ona (10,00 g; 73,06 mmol), 1-bromo-pirrolidin-2,5-diona (13,79 g; 76,72 mmol) y peróxido de dibenzoilo (1,05 g; 3,65 mmol) a reflujo en tetracloro-metano (100,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía; rendimiento: 12,04 g (77 %) de sólido incoloro; LC/MS (A), Tr: 2,01 min; (M+H) 212,9/214,9.

A25.2: Bromuro de (3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-trifenil-fosfonio

- 25 A A25.1 (1,26 g; 5,929 mmol) y trifenil-fosfano (1,57 g; 5,929 mmol) se le añadió acetonitrilo (10,0 ml) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El residuo se trituroó con éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío; rendimiento: 2,71 g (96 %) de sólido incoloro; LC/MS (A), Tr: 1,71 min; (M+H) 395,1.

- 30 A25.3: Éster metílico del ácido 4-[3-Oxo-3H-isobenzofuran-(1E)-ilideno]-butírico A25.2 (2,71 g; 5,736 mmol) se suspendió en diclorometano (40,0 ml). Mientras se agitaba, se añadió éster metílico del ácido 4-oxo-butírico (0,67 ml; 5,736 mmol) en una atmósfera de argón seguido de la adición gota a gota de trietilamina (874,6 µl; 6,309 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con agua, se secó con sulfato sódico, se filtró por succión y se evaporó a sequedad. El residuo sólido se trituroó en MTB-Éter, se filtró por succión, se lavó con MTB-Éter. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo (1,04 g, sólido de color amarillo) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

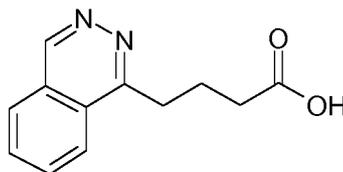
A25.4: Éster metílico del ácido 4-(4-Oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-il)-butírico A25.3 (1,633 g; 4,486 mmol) se disolvió en

- etanol (20,0 ml) y se enfrió a 0-5 °C. Se añadió gota a gota hidróxido de hidrazinio (0,44 ml; 8,973 mmol) durante un periodo de 5 min y la mezcla se agitó durante 1 h a 0-5 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 h y se evaporó a sequedad. El residuo oleoso se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró por succión y se evaporó a sequedad. El residuo oleoso se purificó por cromatografía. Las fracciones combinadas se evaporaron para dar un residuo acuoso, que se hizo básico con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se trituroó con MTB-Éter, se filtró por succión, se lavó con un poco de MTB-Éter y se secó; rendimiento: 0,54 g (49 %) de sólido incoloro; LC/MS (A), Tr: 1,61 min; (M+H) 247,1.
- 5
- 10 A25.5: Éster metílico del ácido 4-(4-Cloro-ftalazin-1-il)-butírico A25.4 (500,0 mg; 2,016 mmol) se suspendió en acetonitrilo (5,0 ml). Se añadió oxicloruro de fósforo (0,37 ml; 4,032 mmol) en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó to 50 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua (50 ml) y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró por succión y se evaporó a sequedad; rendimiento: 455 mg (85 %) de sólido de color pardo;
- 15 LC/MS (A), Tr: 1,87 min; (M+H) 265,1/267,0.

A25.6: Éster metílico del ácido 4-ftalazin-1-il-butírico

A25.5 (100,0 mg; 0,378 mmol) y trimetilamina (63,0 µl; 0,453 mmol) se disolvieron en THF (10,0 ml) y se hidrogenaron sobre Pd-C (5 %) a temperatura ambiente y presión normal. La mezcla de reacción se filtró por succión y el residuo se lavó con THF y metanol. El filtrado se evaporó a sequedad y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 20 A25.7: Ácido 4-ftalazin-1-il-butírico



- A25.6 se saponificó con hidróxido sódico en 1,4-dioxano (0,60 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron por succión y se evaporaron a sequedad; rendimiento: 42 mg (49 %) de sólido de color pardo pálido; LC/MS (A), Tr: 1,08 min; (M+H) 217,3.
- 25

A26.1: 3-Benzo[d]isoxazol-3-il-propionitrilo

- A una solución de 3-(2-bromo-etil)-benzo[d]isoxazol (2,50 g; 10,95 mmol) en DMF (100,0 ml), se le añadió cianuro sódico (1,07 g; 21,90 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida: rendimiento: 1,17 g (61%); LC/MS (F), Tr: 2,37 min; (M+H) 173,0.
- 30

A26.2: Ácido 3-benzo[d]isoxazol-3-il-propiónico

- A una solución de hidróxido potásico (16,77 g; 269,086 mmol) en agua (94 ml), se añadió gota a gota A26.1 (1,17 g; 6,73 mmol) disuelto en etanol (24 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida, se acidificó con HCl conc. y el producto precipitado se filtró por succión, se lavó con hexano seco y se secó; rendimiento: 0,92 g (71 %); LC/MS (F), Tr: 2,17 min; (M+H) 192,0.
- 35

A26.3: 3-Benzo[d]isoxazol-3-il-propan-1-ol

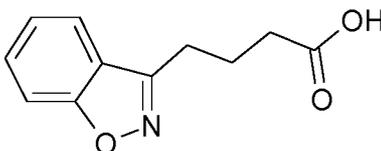
- A una solución de ácido 3-Benzo[d]isoxazol-3-il-propiónico (0,92 g; 4,764 mmol) en THF (18 ml), se añadió gota a gota sulfuro de borano dimetilo (2,44 ml; 23,820 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (10 ml) a 0 °C durante 5 min y después se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución 1 M de carbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad; rendimiento: 0,47 g (55 %); LC/MS (F), Tr: 2,15 min; (M+H) 178,0.
- 40

- 45 A26.4: 3-(3-Bromo-propil)-benzo[d]isoxazol

A una solución de A26,3 (0,47 g; 2,626 mmol) en benceno (19 ml), se añadió gota a gota tri-bromuro de fosforo (0,50 ml; 5,252 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 18 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución al 10 % de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna; rendimiento: 0,32 g (50 %); LC/MS (F), Tr: 2,92 min; (M+H) 240,0/242,0.

A26.5: 4-Benzo[d]isoxazol-3-il-butironitrilo

A una solución de A26.4 (0,32 g; 1,319 mmol) en DMF (13 ml), se le añadió cianuro sódico (0,13 g; 2,639 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, rendimiento: 0,24 g (97 %); LC/MS (F), Tr: 2,50 min; (M+H) 187,0. A26.6: Ácido 4-benzo[d]isoxazol-3-il-butírico



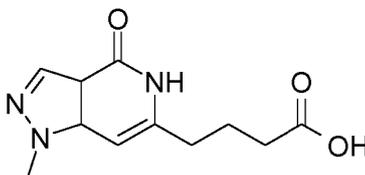
A26.5 (0,24 g; 1,276 mmol) se saponificó como se ha descrito para A26.2; rendimiento: 0,20 g (76 %) $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12,16 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 3,03 (t, $J = 15,2$ Hz, 2H), 2,36 (t, $J = 14,8$ Hz, 2H), 2,07-1,98 (m, 2H). LC/MS (F), Tr: 2,26 min; (M+H) 206,0.

A27.1: Éster metílico del ácido 6-(4-Ciano-2-metil-2H-pirazol-3-il)-hex-5-inoico

A una solución agitada de 5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (1,50 g; 8,06 mmol) en dioxano (30,00 ml), se le añadieron éster metílico del ácido hex-5-inoico (1,53 g; 12,10 mmol), etil-diisopropil-amina (4,26 ml; 24,19 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (0,68 g; 0,81 mmol) y yoduro cobre (0,16 g; 0,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 15-25 % en hexano); Rendimiento: 0,60 g (27 %); LC/MS (F), Tr: 2,48 min; (M+H) 232,0.

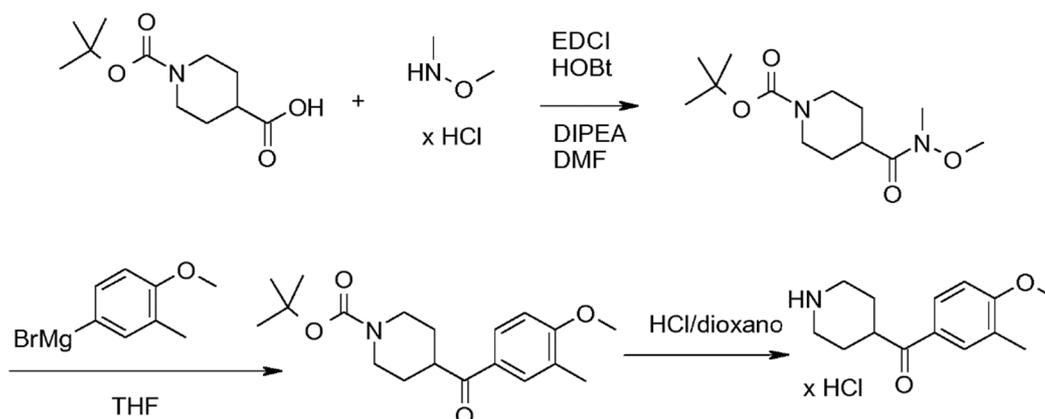
A27.2: Éster metílico del ácido 6-(4-Carbamoil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-hex-5-inoico y ácido 6-(4-Carbamoil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-hex-5-inoico Una solución de A27.1 (150,00 mg; 0,65 mmol) en ácido sulfúrico (1,50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo (160 mg) era una mezcla de éster metílico y ácido y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A27.3: Ácido 4-(1-Metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)-butírico



A una solución de A27.2 (70 mg) en etanol (7,00 ml) se le añadió hidróxido potásico (27 mg; 0,44 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h, se extrajo con diclorometano. La capa acuosa se acidificó con una solución 1,5 N de HCl, se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol al 5-10 % en cloroformo); rendimiento: 25,0 mg (66 %) de sólido de color pardo pálido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,97 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,24 (t, $J = 7,20$ Hz, 2H), 1,90-1,82 (m, 2H); LC/MS (F), Tr: 2,53 min; (M+H) 236,2.

Síntesis de B1: Clorhidrato de (4-metoxi-3-metil-fenil)-piperidin-4-il-metanona



B1.1: Éster *tert*-butílico del ácido 4-(Metoxi-metil-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico

A una solución de éster mono-*tert*-butílico del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico (25,00 g, 107,72 mmol) en DMF (250 ml) se le añade N,N-diisopropil etilamina (57,01 ml, 323,16 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (1,67 g, 10,77 mmol), clorhidrato de (3-dimetilamino-propil)-etil-carbodiimida (25,03 g, 129,27 mmol) seguido de la adición de clorhidrato de 0,N-dimetil-hidroxilamina (11,68 g, 118,49 mmol) en pequeñas porciones a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo (300 ml), se lava con bicarbonato sódico al 10 % (2 x 200 ml), HCl 0,5 N (2 x 100 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora al vacío para proporcionar éster *tert*-butílico del ácido 4-(metoxi-metil-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico en forma de líquido incoloro;

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4,15-4,09 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,79-2,72 (m, 3H), 1,72-1,60 (m, 4H), 1,44 (s, 9H); LC/MS (B): 173,2 (M+H; masa escindida por BOC), Tr: 3,54 min.

B1.2: Éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-carboxílico

Se añadieron yodo (0,93 mg) y 5 ml de 4-bromo-2-metil anisol (5,96 g, 29,06 mmol) disuelto en THF (40 ml) a una suspensión de limaduras de magnesio (0,72 g, 29,06 mmol) en THF seco (40 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después se calentó hasta 50 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la solución restante de 4-bromo-2-metil anisol en THF se añadió gota a gota durante un periodo de 20 min. La mezcla se agitó durante 2 h más a temperatura ambiente para completar la disolución de magnesio. Esta solución de reactivo de Grignard se añadió gota a gota a una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-(metoxi-metil-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico (4,00 g, 14,53 mmol) en THF (40,00 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 h. Después, se enfrió a 0 °C, se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico al 10 % (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice (230-400) y éter de petróleo/acetato de etilo (0-30 %) como gradiente de elución para proporcionar éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-carboxílico en forma de un sólido incoloro;

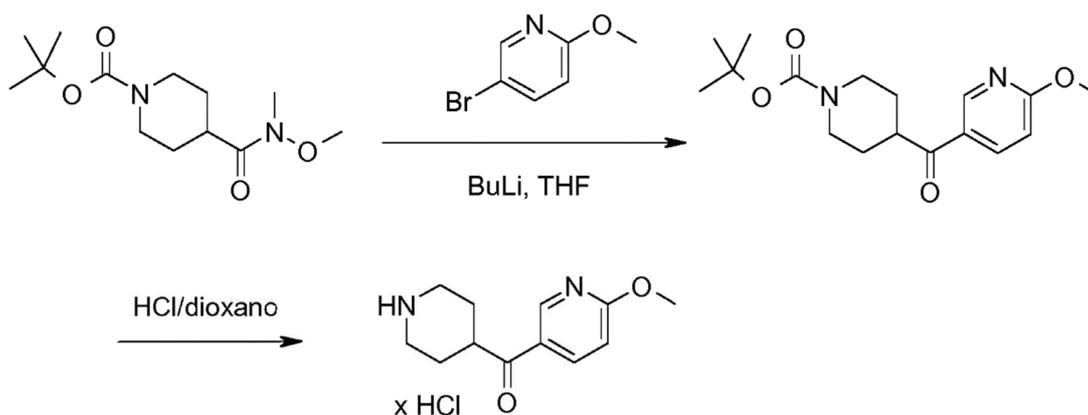
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,82 (dd, *J* = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,17 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,41-3,34 (m, 1H), 2,93-2,86 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,76-1,65 (m, 2H), 1,45 (s, 9H); LC/MS (B): 234,3 (M+H; masa escindida por BOC), Tr: 5,31 min.

B1.3: Clorhidrato de (4-metoxi-3-metil-fenil)-piperidin-4-il-metanona

Una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-carboxílico (1,50 g, 4,36 mmol) en dioxano/HCl (3 M, 14,53 ml, 43,60 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h en una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida para proporcionar clorhidrato de (4-metoxi-3-metil-fenil)-piperidin-4-il-metanona en forma de un sólido incoloro.

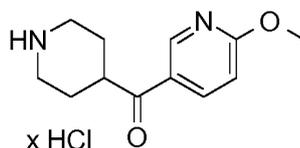
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,25 (s a, 1H), 8,92 (s a, 1H), 7,90 (dd, *J* = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,29-3,25 (m, 2H), 3,06-2,97 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 2H); LC/MS (B): 234,3 (M+H), Tr: 2,65 min.

Síntesis de B2: Clorhidrato de (6-Metoxi-piridin-3-il)-piperidin-4-il-metanona

B2.1: Éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-Metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-carboxílico

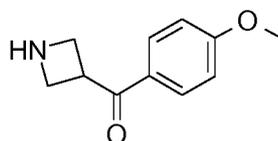
A una solución de 5-bromo-2-metoxi-piridina (6,60 g; 34,40 mmol) en THF (132 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota *n*-butil litio (1,6 M en hexanos) (25,80 ml; 41,28 mmol) a -78 °C y se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Se añadió gota a gota una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-(metoxi-metil-carbamoyl)-piperidin-1-carboxílico (10,52 g; 37,84 mmol) en THF (25 ml) a -78 °C y se agitó durante 4 h a -78 °C. Después, la mezcla de reacción se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó por NH₄Cl saturado (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (60-120) y éter de petróleo/acetato de etilo como gradiente de elución para proporcionar éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-carboxílico (5,00 g; 44,5 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 8,80 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,20-4,17 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,35-3,27 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,47 (s, 9H); LC/MS (B): 265 (M+H; masa escindida por BOC), Tr: 4,64 min.

B2.2: Clorhidrato de (6-Metoxi-piridin-3-il)-piperidin-4-il-metanona



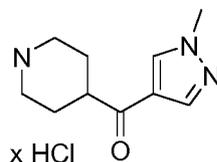
Sólido incoloro; LC/MS (B): 221,0 (M+H), Tr 1,84 min; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 9,21 (s, 1H), 8,91 (d, *J* = 1,08 Hz, 2H), 8,23-8,20 (m, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,76 Hz, 1H), 6,55 (s a, 3H), 6,09 (s a, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,78-3,67 (m, 1H), 3,29-3,26 (m, 2H), 3,04-2,95 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,82-1,71 (m, 2H).

B3: Clorhidrato de azetidín-3-il-(4-metoxi-fenil)-metanona



Preparado de forma similar a como se ha descrito para B1; sólido de color beige; LC/MS (A): 228,1 (M+H), Tr: 1,12 min.

B4: Clorhidrato de (1-Metil-1H-pirazol-4-il)-piperidin-4-il-metanona

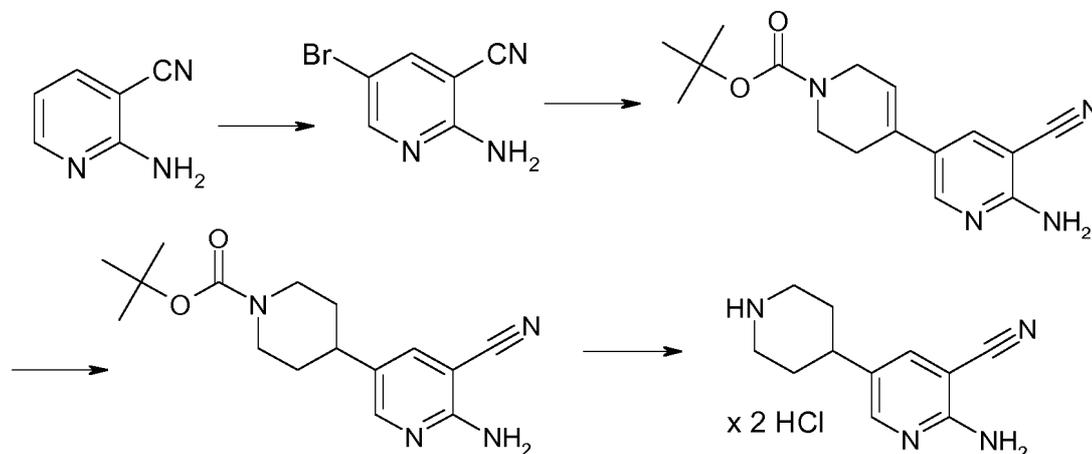


Se disolvieron 4-yodo-1-metil-1H-pirazol (1,12 g; 5,385 mmol) y éster *terc*-butílico del ácido 4-(metoxi-metil-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico (1,47 g; 5,385 mmol) en THF seco (15 ml) en una atmósfera de argón. Mientras se agitaba, la solución de color amarillo claro transparente se enfrió a -60 °C y se añadió gota a gota butil litio (solución al 15 % en n-hexano) (3,72 ml; 5,923 mmol) a esta temperatura durante un periodo de 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min entre -60 y -45 °C, después se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con una solución al 10 % de ácido cítrico, se diluyó con acetato de etilo (70 ml) y se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad.

El residuo oleoso se purificó por cromatografía ultrarrápida (Companion RF; 120 g de columna de gel de sílice Si50); rendimiento: 999 mg (63 %) de aceite de color verde claro (pureza: 99,4; Tr: 2,33 min); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,42 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 3,97 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,15 (tt, *J* = 11,4, 3,6 Hz, 1H), 2,93 -2,75 (m, 2H), 1,76 -1,67 (m, 2H), 1,33-1,46 (m, 11H); LC/MS (A), Tr: 1,93 min; 238,1 (M+H; masa escindida por BOC);

La escisión por Boc proporcionó el compuesto del título; sólido incoloro; LC/MS (A): 194,2 (M+H), Tr: 0,34/0,47 min.

Síntesis de B5: Diclorhidrato de 6-amino-1,2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-5-carbonitrilo



15

B5.1: 2-Amino-5-bromo-nicotinonitrilo

A una solución de 2-amino-nicotinonitrilo (0,50 g; 4,11 mmol) en ácido acético (10 ml) se le añadió carbonato sódico (0,48 g; 4,52 mmol) a 0 °C seguido de la adición gota a gota de bromo (0,74 g; 4,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó al vacío, el residuo se suspendió en agua (50 ml), se filtró por succión y se secó para proporcionar el compuesto del título (0,60 g; 73 %). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,26 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,13 (s a, 2H); LC/MS (B), Tr: 2,59 min; (M+2H) 200.

20

B5.2: Éster *terc*-butílico del ácido 6-amino-5-ciano-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico

A una solución de 2-amino-5-bromo-nicotinonitrilo (0,60 g; 3,02 mmol) en dioxano (24 ml) y agua (6 ml) se le añadieron éster *terc*-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (1,04 g; 3,32 mmol) y Na₂CO₃ (0,98 g; 9,05 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 30 min. Se añadió 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), complejo con diclorometano (0,13 g; 0,15 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando éter de petróleo y acetato de etilo (5:5) para proporcionar el compuesto del título (450,0 mg; 50 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,32 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,49 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,37 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H); LC/MS (B), Tr: 3,50 min; (M+H) 301,2.

30

B5.3: Éster *terc*-butílico del ácido 6-amino-5-ciano-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico

Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido 6-Amino-5-ciano-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico (5,00 g; 16,63 mmol) en metanol (150 ml) y se hidrogenó con paladio sobre carbono (10 % p/p) (1,77 g; 1,66 mmol) durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; rendimiento: 4,50 g (87 %) de un sólido de color amarillo pálido (pureza: 97 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,11 (d, *J* = 2,4

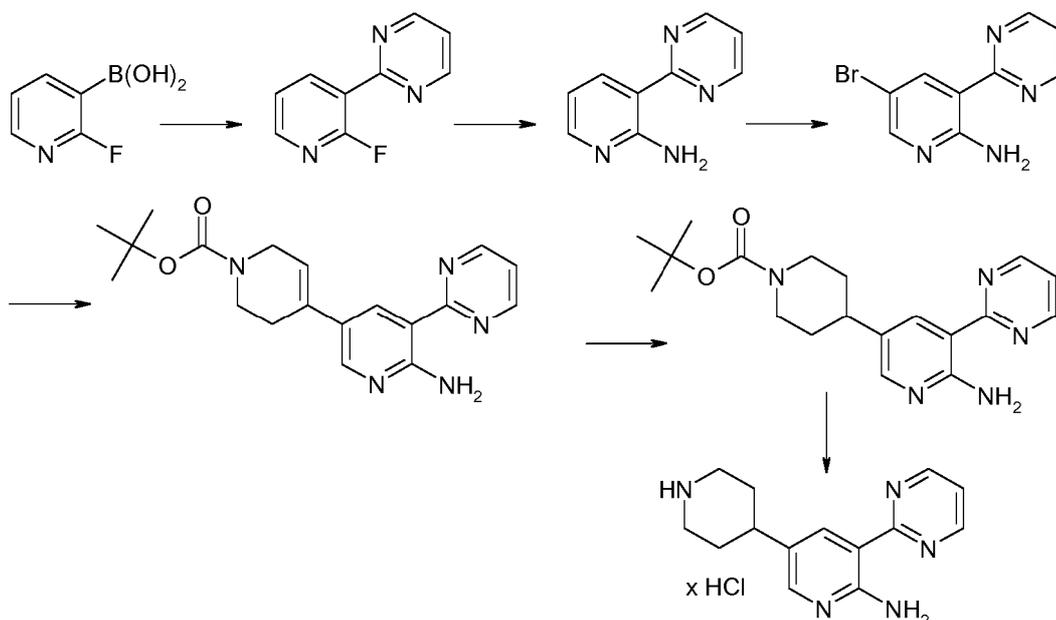
35

Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 4,05-4,01 (m, 2H), 2,85-2,55 (m, 2H), 2,59-2,53 (m, 1H), 1,67 (d, $J = 12,2$ Hz, 2H), 1,47-1,38 (m, 11H); LC/MS (B), Tr: 3,27 min; (M+H-t-Butilo) 247.

B5.4: Diclorhidrato de 6-Amino-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-5-carbonitrilo

- 5 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 6-amino-5-ciano-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico (4,50 g; 14,43 mmol) en 1,4-dioxano (45 ml) se le añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano) (10,82 ml; 43,30 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,50 g; 85 %) en forma de un sólido incoloro: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9,22-8,95 (m, 2H), 8,15-7,98 (m, 5H), 3,38-3,29 (m, 2H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,85-2,70 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,80-1,58 (m, 2H); LC/MS (B), Tr: 2,13 min; (M+H) 203,2.

- 10 Síntesis de B6: Clorhidrato de 5-pirimidin-2-il-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamina



B6.1: 2-(2-Fluoro-piridin-3-il)-pirimidina

- 15 A una solución de ácido (2-fluoro-3-piridil)borónico (6,00 g; 40,45 mmol) en 1,4-dioxano (108 ml) y agua (12 ml), se le añadieron 2-bromo-pirimidina (6,56 g; 40,45 mmol) y Na_2CO_3 (13,12 g; 121,36 mmol) y la solución se desgasificó durante 30 min. Después, se añadió 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II), complejo con diclorometano (1,70 g; 2,02 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando éter de petróleo - acetato de etilo (8:2) para proporcionar el compuesto del título (3,00 g; 42 %) en forma de un sólido de color blanquecino; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,91 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,64 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,57 (t, $J = 9,8$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H); LC/MS (B), Tr: 1,77 min; (M+H) 176.

B6.2: 3-Pirimidin-2-il-piridin-2-ilamina

- 25 A una solución de 2-(2-fluoro-piridin-3-il)-pirimidina (11,0 g; 62,55 mmol) en THF (110 ml), se le añadió amoníaco (6 M en THF) (330 ml) a -20 °C. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 40 h en autoclave. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (230-400) y éter de petróleo - acetato de etilo (2:8) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (6,50 g; 60 %) en forma de un sólido de color blanquecino; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,91 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,64 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,70-6,67 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 1,49 min; (M+H) 173.

- 30 B6.3: 5-Bromo-3-pirimidin-2-il-piridin-2-ilamina

A una solución de 3-pirimidin-2-il-piridin-2-ilamina (6,30 g; 36,22 mmol) en acetonitrilo (315 ml), se le añadió NBS (7,89 g; 43,47 mmol) a 0 °C durante 5 min en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó en agitación a temperatura

ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta 50 ml seguido de una filtración en caliente. El residuo se lavó con éter de petróleo para proporcionar 5-bromo-3-pirimidin-2-il-piridin-2-ilamina (8,50 g; 93 %) en forma de un sólido de color amarillo; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,93 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H); LC/MS (B), Tr: 2,25 min; (M+2H) 253/255.

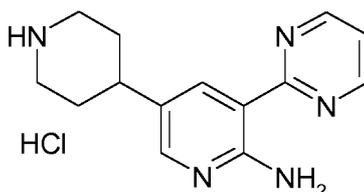
5 B6.4: Éster *terc*-butílico del ácido 6-Amino-5-pirimidin-2-il-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico

A una solución de 5-bromo-3-pirimidin-2-il-piridin-2-ilamina (4,80 g; 19,03 mmol) en 1,4-dioxano (192 ml) y agua (48 ml), se le añadieron éster *terc*-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (6,54 g; 20,94 mmol) y Na_2CO_3 (6,18 g; 57,10 mmol) y la solución se desgasificó durante 30 min. Después, se añadió 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaldio (II), complejo con diclorometano (0,80 g; 0,95 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó a 90 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando éter de petróleo - acetato de etilo (5:5) para proporcionar el compuesto del título (6,20 g; 90 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,93 (s, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,94 (s a, 2H), 7,42 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 3,98-3,98 (m, 2H), 3,56-3,53 (m, 2H), 2,49-2,48 (m, 2H), 1,42 (s, 9H); LC/MS (B), Tr: 3,52 min; (M+H) 354,2.

B6.5: Éster *terc*-butílico del ácido 6-amino-5-pirimidin-2-il-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico

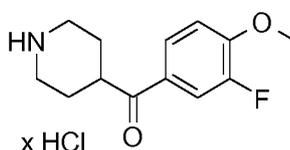
Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido 6-Amino-5-pirimidin-2-il-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico (1,20 g; 3,31 mmol) en metanol (36 ml) y se hidrogenó con paladio sobre carbono (10 % p/p) (0,24 g; 0,23 mmol) a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título (1,00 g; 77 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido; LC/MS (B), Tr: 3,51 min; (M+H) 356,3.

B6.6: Clorhidrato de 5-pirimidin-2-il-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamina



A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 6-amino-5-pirimidin-2-il-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico (1,00 g; 2,54 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano) (5,00 ml; 20,00 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar clorhidrato de 5-pirimidin-2-il-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamina (0,80 g; 94 %) en forma de un sólido de color amarillo; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9,15-9,14 (m, 1H), 9,05-9,02 (m, 3H), 8,95-8,92 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,62 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,38-3,35 (m, 1H), 2,98-2,93 (m, 3H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 2H); LC/MS (B), Tr: 1,31 min; (M+H) 256,2.

30 B7: Clorhidrato de (3-fluoro-4-metoxi-fenil)-piperidin-4-il-metanona

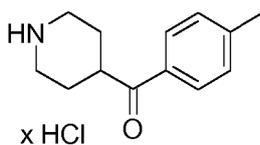


Preparación como se ha descrito para B1; sólido incoloro; LC/MS (B): 238,0 (M+H), Tr 2,38 min;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9,29 (s a, 1H), 8,98 (s a, 1H), 7,89-7,81 (m, 2H), 7,32-7,28 (t, 16,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,79-3,67 (m, 1H), 3,31-3,22 (m, 2H), 3,06-2,95 (m, 2H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 2H).

35 B8: Clorhidrato de piperidin-4-il-p-tolil-metanona

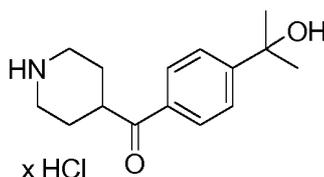
ES 2 701 516 T3



Preparación como se ha descrito para B1; sólido incoloro; LC/MS (F): 204,2 (M+H), Tr 2,26 min;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9,29 (s a, 1H), 8,97 (s a, 1H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,35-3,23 (m, 2H), 3,10-2,98 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,85-1,73 (m, 2H).

5 B9: Clorhidrato de [4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-piperidin-4-il-metanona

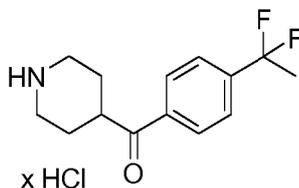


Preparación similar a B1; sólido incoloro; LC/MS (F): 248,3 (M+H), Tr 1,50 min;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9,02 (s a, 1H), 8,71 (s a, 1H), 7,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,20 (s, 1H), 3,79-3,69 (m, 1H), 3,35-3,24 (m, 2H), 3,08-2,96 (m, 2H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,43 (s, 6H).

10

B10: Clorhidrato de [4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-piperidin-4-il-metanona



Preparación similar a B1; sólido blanquecino; LC/MS (A): 254,1 (M+H), Tr 1,38 min.

B11: Clorhidrato de (1-etil-1H-pirazol-4-il)-piperidin-4-il-metanona

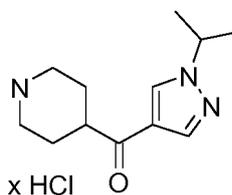


15

Preparación como se ha descrito para B4; sólido blanquecino; LC/MS (B): 208,2 (M+H), Tr: 1,26 min;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9,27 (s a, 1H), 8,75 (s a, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 4,20-4,11 (m, 2H), 3,31-3,22 (m, 3H), 2,99-2,88 (m, 2H), 1,93-1,68 (m, 4H), 1,42-1,31 (m, 3H).

B12: Clorhidrato de (1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-piperidin-4-il-metanona

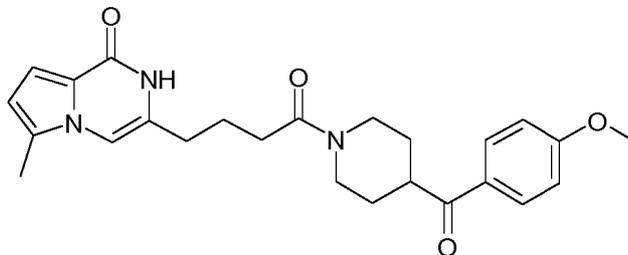


20

Preparación como se ha descrito para B4; sólido blanquecino; LC/MS (F): 222,2 (M+H), Tr: 1,54 min.

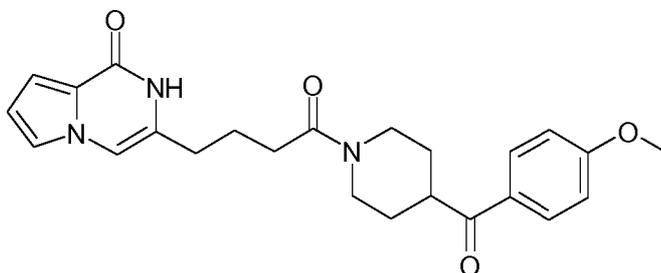
Ejemplos

3-{4-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-6-metil-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona ("C1")



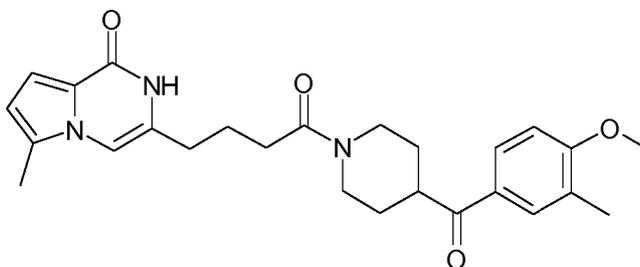
- 5 Se suspendieron A1 (50,0 mg; 0,207 mmol), clorhidrato de (4-metoxi-fenil)-piperidin-4-il-metanona (68,8 mg; 0,269 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (67,4 mg; 0,352 mmol) y benzotriazol-1-ol hidrato (41,2 mg; 0,269 mmol) en DMF (0,5 ml). Se añadió 4-metilmorfolina (91 μ l; 0,827 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Un precipitado incoloro formado entre las capas, que se filtró por succión, se lavó con agua y acetonitrilo y se secó al vacío a 60 °C durante 2 h; rendimiento: 57 mg (63 %) de sólido incoloro (pureza: 98,9 %; Tr: 2,46 min); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,38 (s, 1H), 8,13 - 7,86 (m, 2H), 7,19 - 6,99 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,74 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,54 - 4,25 (m, 1H), 3,98 - 3,75 (m, 4H), 3,74 - 3,52 (m, 1H), 3,25 - 3,08 (m, 1H), 2,80 - 2,69 (m, 1H), 2,43 - 2,27 (m, 7H), 1,93 - 1,70 (m, 4H), 1,59 - 1,26 (m, 2H); LC/MS (A), Tr: 2,01 min; (M+H) 436.

15 3-{4-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona ("C2")



- 20 "C2" se preparó como se ha descrito para "C1" usando A2; rendimiento: 38 mg (39 %) de sólido incoloro (pureza: 98,4 %; Tr: 2,37 min); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,45 (s, 1H), 8,11 - 7,88 (m, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,11 - 6,97 (m, 2H), 6,84 - 6,78 (m, 1H), 6,49 (dd, *J* = 4,0, 2,5 Hz, 1H), 4,57 - 4,32 (m, 1H), 4,04 - 3,78 (m, 4H), 3,77 - 3,57 (m, 1H), 3,25 - 3,09 (m, 1H), 2,82 - 2,68 (m, 1H), 2,45 - 2,26 (m, 4H), 1,90 - 1,69 (m, 4H), 1,61 - 1,26 (m, 2H); LC/MS (A), Tr: 1,93 min; (M+H) 422.

3-{4-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-6-metil-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona ("C3")

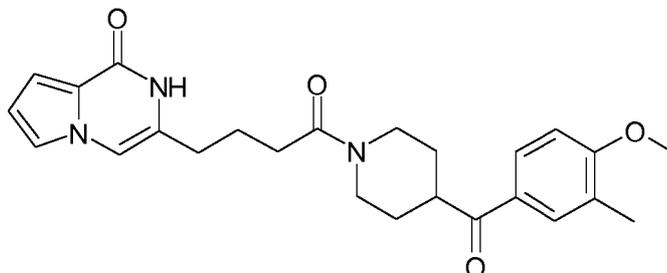


- 25 Se suspendieron A1 (50,0 mg; 0,207 mmol), B1 (61,4 mg; 0,228 mmol) y hexafluorofosfato de [dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metileno]-dimetil-amonio (118,0 mg; 0,310 mmol) en DMF (2 ml). Se añadió N-etildisopropilamina (0,11 ml; 0,620 mmol) (el pH de la solución fue alcalino) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se formó una suspensión de color amarillo. El precipitado se filtró por succión. El residuo se lavó con agua, acetonitrilo y éter dietílico y se secó al vacío a 50 °C durante 3 h; rendimiento: 74 mg (78

ES 2 701 516 T3

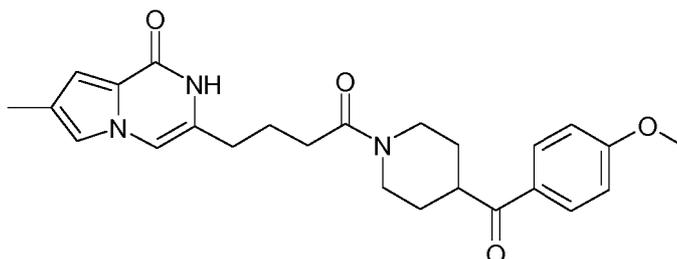
(%) de polvo incoloro (pureza: 98,6 %; Tr: 2,61 min); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,38 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,74 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,48 - 4,34 (m, 1H), 3,96 - 3,80 (m, 4H), 3,74 - 3,56 (m, 1H), 3,25 - 3,09 (m, 1H), 2,83 - 2,69 (m, 1H), 2,44 - 2,27 (m, 7H), 2,20 (s, 3H), 1,91 - 1,68 (m, 4H), 1,58 - 1,22 (m, 2H); LC/MS (A), Tr: 2,14 min; (M+H) 450.

5 3-[4-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona ("C4")



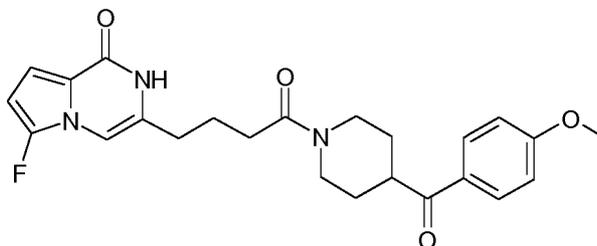
10 "C4" se preparó como se ha descrito para "C3" usando A2 y B1; rendimiento: 66 mg (66 %) de polvo incoloro (pureza: 100 %; Tr: 2,51 min); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,44 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 2,2, 1,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 2,5, 1,5 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,81 (ddd, *J* = 3,9, 1,5, 0,7 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 4,0, 2,5 Hz, 1H), 4,55 - 4,29 (m, 1H), 4,00 - 3,78 (m, 4H), 3,74 - 3,59 (m, 1H), 3,23 - 3,10 (m, 1H), 2,82 - 2,70 (m, 1H), 2,44 - 2,27 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,89 - 1,67 (m, 4H), 1,59 - 1,26 (m, 2H); LC/MS (A), Tr: 2,07 min; (M+H) 436.

3-[4-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-7-metil-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona ("C8")



15 "C8" se preparó como se ha descrito para "C3" usando A3. El tratamiento usual proporcionó 36 mg. Se obtuvo más cantidad de producto a partir del filtrado por cromatografía (Companion RF; 55 g de columna de gel de sílice C18); rendimiento: 50 mg (84 %) de polvo incoloro (pureza: 100 %; Tr: 2,47 min); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,36 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,22 - 6,88 (m, 4H), 6,60 (s, 1H), 4,55 - 4,28 (m, 1H), 4,00 - 3,74 (m, 4H), 3,74 - 3,55 (m, 1H), 3,24 - 3,07 (m, 1H), 2,83 - 2,61 (m, 1H), 2,43 - 2,21 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,92 - 1,66 (m, 4H), 1,61 - 1,24 (m, 2H);
20 LC/MS (A), Tr: 2,03 min; (M+H) 436.

6-Fluoro-3-[4-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona ("C9")

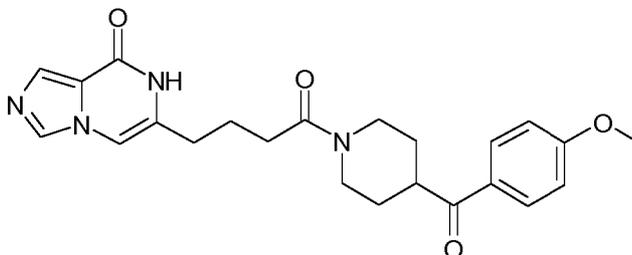


25 "C9" se preparó como se ha descrito para "C3" usando A4. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía (Agilent 1260 HPLC prep.; Columna: Waters SunFire C18 5 μm 30x150 mm). Las fracciones combinadas se evaporaron para dar un residuo acuoso, se hicieron básicas con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo sólido se trituró con éter dietílico/acetato de etilo (9:1), se filtró por succión, se lavó con un poco de acetonitrilo y éter dietílico y se secó al vacío a 60 °C durante 2 h; rendimiento: 30 mg (54 %) de polvo incoloro (pureza: 100 %; Tr: 2,49 min); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,51 (s, 1H), 8,05 - 7,87 (m, 2H), 7,12 - 7,00 (m, 2H),

ES 2 701 516 T3

6,95 (s, 1H), 6,82 - 6,70 (m, 1H), 6,23 - 6,11 (m, 1H), 4,50 - 4,29 (m, 1H), 3,96 - 3,78 (m, 4H), 3,65 (tt, $J = 11,3, 3,7$ Hz, 1H), 3,18 (td, $J = 13,0, 2,7$ Hz, 1H), 2,75 (td, $J = 12,6, 2,8$ Hz, 1H), 2,45 - 2,28 (m, 4H), 1,90 - 1,69 (m, 4H), 1,60 - 1,43 (m, 1H), 1,43 - 1,27 (m, 1H); LC/MS (A), Tr. 2,03 min; (M+H) 440,2.

6-{4-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona ("C10")

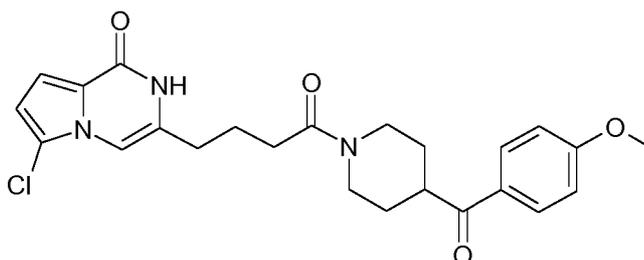


5

El Ejemplo 10 se preparó como se ha descrito para "C3" usando A5; rendimiento: 16 mg (11 %) de sólido incoloro (pureza: 98,5 %; Tr: 1,99 min); ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,64 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 4,48 - 4,31 (m, 1H), 3,98 - 3,79 (m, 4H), 3,70 - 3,59 (m, 1H), 3,22 - 3,11 (m, 1H), 2,80 - 2,69 (m, 1H), 2,43 - 2,30 (m, 4H), 1,86 - 1,69 (m, 4H), 1,58 - 1,42 (m, 1H), 1,42 - 1,28 (m, 1H); LC/MS (A), Tr: 1,64 min; (M+H) 423.

10

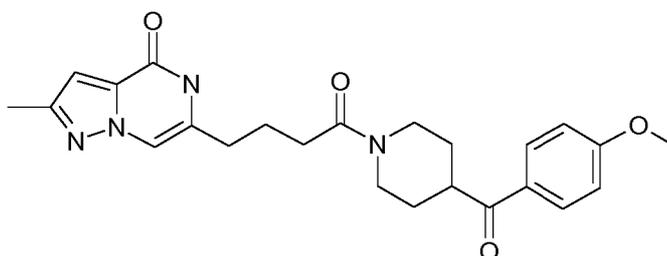
6-Cloro-3-{4-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona ("C11")



"C11" se preparó como se ha descrito para "C9"; pureza: 97 %; Tr: 2,59 min; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,73 (s, 1H), 8,02 - 7,95 (m, 2H), 7,10 - 7,02 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,90 (dd, $J = 4,2, 0,6$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,45 - 4,34 (m, 1H), 3,96 - 3,79 (m, 4H), 3,64 (tt, $J = 11,2, 3,6$ Hz, 1H), 3,23 - 3,13 (m, 1H), 2,80 - 2,68 (m, 1H), 2,43 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,40 - 2,28 (m, 2H), 1,88 - 1,71 (m, 4H), 1,56 - 1,42 (m, 1H), 1,36 (ddt, $J = 20,5, 12,5, 3,0$ Hz, 1H); LC/MS (A), Tr. 2,03 min; (M+H) 456/458.

15

6-{4-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-2-metil-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona ("C12")

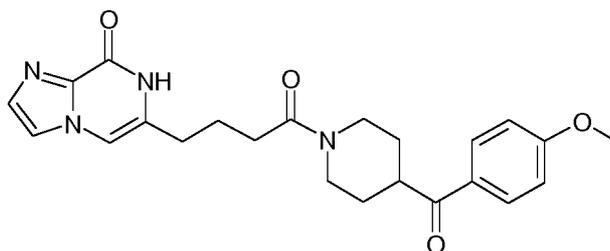


"C12" se preparó como se ha descrito para "C3" usando A6. El residuo se cristalizó en 2-propanol; rendimiento: 58 mg (32 %) de polvo incoloro; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,15 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,39 (dt, $J = 13,1, 3,7$ Hz, 1H), 3,93 - 3,86 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,64 (tt, $J = 11,2, 3,7$ Hz, 1H), 3,17 (td, $J = 13,1, 2,7$ Hz, 1H), 2,78 - 2,71 (m, 1H), 2,43 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,35 (td, $J = 7,4, 5,0$ Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,83 (c, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,81 - 1,71 (m, 2H), 1,57 - 1,43 (m, 1H), 1,43 - 1,26 (m, 1H); LC/MS (C), Tr: 2,40 min; [M+H] 437.

20

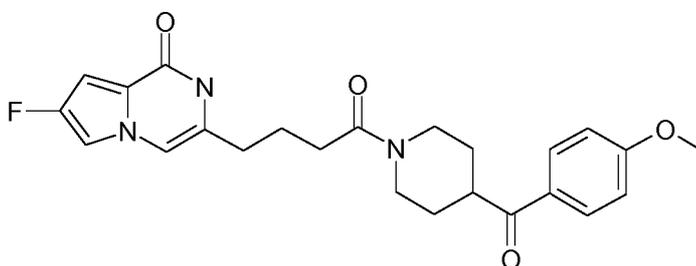
6-{4-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-7H-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ona ("C13")

25



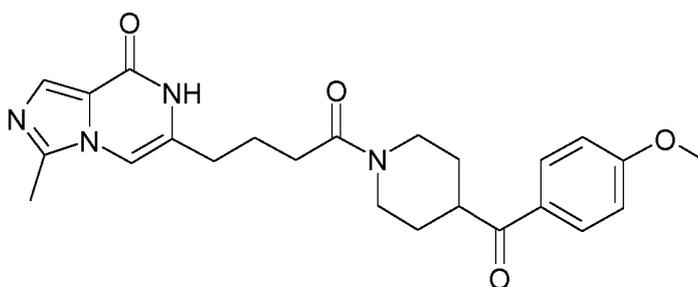
5 "C13" se preparó como se ha descrito para "C3" usando A7; rendimiento: 41 mg (43 %) de sólido incoloro (pureza: 98,6 %; Tr: 2,01 min); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,15 (s, 1H), 8,11 - 7,87 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,19 - 6,98 (m, 2H), 4,53 - 4,29 (m, 1H), 4,01 - 3,77 (m, 4H), 3,75 - 3,54 (m, 1H), 3,26 - 3,09 (m, 1H), 2,84 - 2,66 (m, 1H), 2,47 - 2,28 (m, 4H), 1,95 - 1,68 (m, 4H), 1,62 - 1,26 (m, 2H); LC/MS (A), Tr: 1,66 min; (M+H) 423.

7-Fluoro-3-{4-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona ("C31")



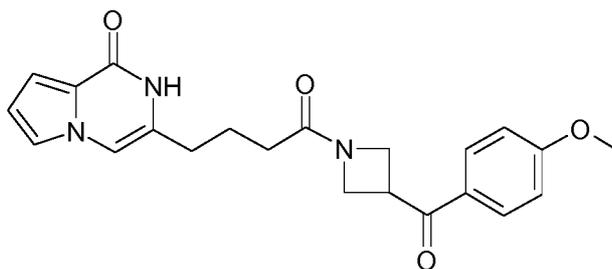
10 El compuesto se preparó como se ha descrito para "C3" usando A8; rendimiento: 145 mg (63 %) de sólido incoloro (pureza: 96 %); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10,68 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,16 - 6,94 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 4,49 - 4,32 (m, 1H), 3,97 - 3,78 (m, 4H), 3,64 (t, $J = 11,3$ Hz, 1H), 3,17 (t, $J = 13,1$ Hz, 1H), 2,83 - 2,65 (m, 1H), 2,45 - 2,26 (m, 4H), 1,91 - 1,69 (m, 4H), 1,28 - 1,57 (m, 2H); LC/MS (C), Tr: 2,51 min; (M+H) 440,1.

6-{4-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3-metil-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona ("C33")



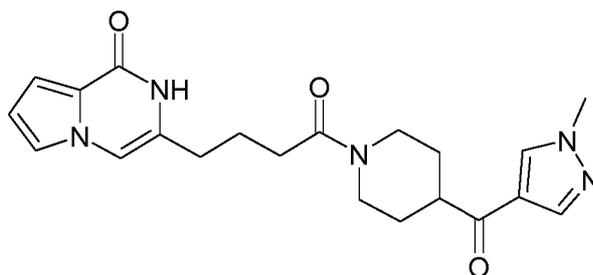
15 "C33" se preparó como se ha descrito para "C3" usando A9; rendimiento: 68 mg (65 %) de un sólido de color pardo pálido (pureza: 98,5 %, Tr: 1,91 min); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10,57 (s, 1H), 8,13 - 7,92 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,16 - 6,94 (m, 3H), 4,56 - 4,32 (m, 1H), 3,97 - 3,78 (m, 4H), 3,74 - 3,58 (m, 1H), 3,24 - 3,12 (m, 1H), 2,83 - 2,68 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,44 - 2,32 (m, 4H), 1,93 - 1,70 (m, 4H), 1,60 - 1,43 (m, 1H), 1,43 - 1,27 (m, 1H); LC/MS (A), Tr: 1,55 min; (M+H) 437,2.

3-{4-[3-(4-Metoxi-benzoil)-azetidín-1-il]-4-oxo-butil}-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona ("D1")



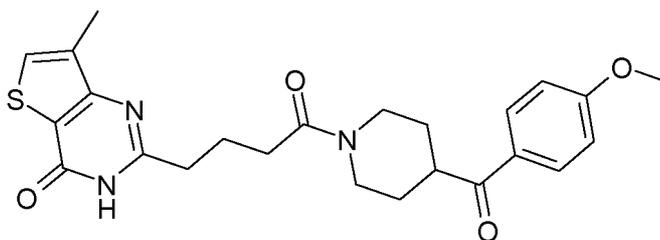
5 "D1" se preparó como se ha descrito para "C3" usando A2 y B3; rendimiento: 54 mg (50 %) de sólido incoloro (pureza: 95,2 %, Tr: 2,21 min); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,40 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,33 (dd, *J* = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,83 - 6,75 (m, 1H), 6,46 (dd, *J* = 3,9, 2,5 Hz, 1H), 4,44 - 4,29 (m, 2H), 4,28 - 4,15 (m, 1H), 4,17 - 4,05 (m, 1H), 3,97 - 3,87 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,33 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,08 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,85 - 1,71 (m, 2H); LC/MS (A), Tr: 1,82 min; (M+H) 394,2.

3-{4-[4-(1-Metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona ("C22")



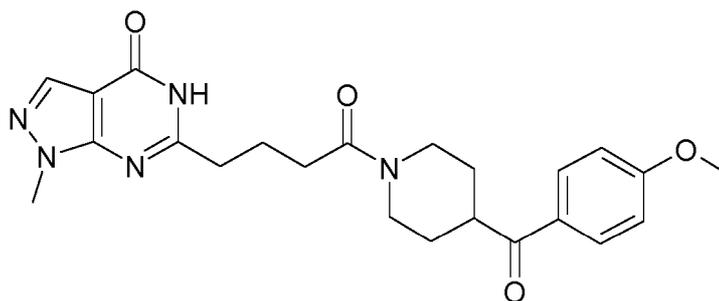
10 "C22" se preparó como se ha descrito para "C3" usando A2 y B4; rendimiento: 64 mg (71 %) de sólido incoloro (pureza: 99,5 %, Tr: 1,84 min); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,41 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,34 (dd, *J* = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,86 - 6,71 (m, 1H), 6,46 (dd, *J* = 4,0, 2,5 Hz, 1H), 4,51 - 4,30 (m, 1H), 3,96 - 3,78 (m, 4H), 3,25 - 3,17 (m, 1H), 3,16 - 3,01 (m, 1H), 2,74 - 2,60 (m, 1H), 2,43 - 2,24 (m, 4H), 1,89 - 1,67 (m, 4H), 1,59 - 1,42 (m, 1H), 1,42 - 1,27 (m, 1H); LC/MS (A), Tr: 1,53 min; (M+H) 396,2.

2-{4-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona ("C35")



15
20
25 A una solución de ácido 4-(7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-butírico (150,00 mg; 0,59 mmol) y clorhidrato de (4-metoxi-fenil)-piperidin-4-il-metanona (151,41 mg; 0,59 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió trietilamina (0,25 ml; 1,76 mmol) seguido de la adición gota a gota de T3P (50 % en acetato de etilo) (644,06 mg; 0,88 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El disolvente se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en DCM (50 ml), se lavó con bicarbonato sódico al 10 % (2 x 50 ml), agua (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó por recristalización con acetonitrilo para proporcionar 2-{4-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona (220 mg; 81%) en forma de un sólido incoloro; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,51 (s a, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,42-4,32 (m, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 1H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,56-2,51 (m, 2H), 2,44-2,39 (m, 2H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,58-1,45 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,75 min; (M+H) 454,2.

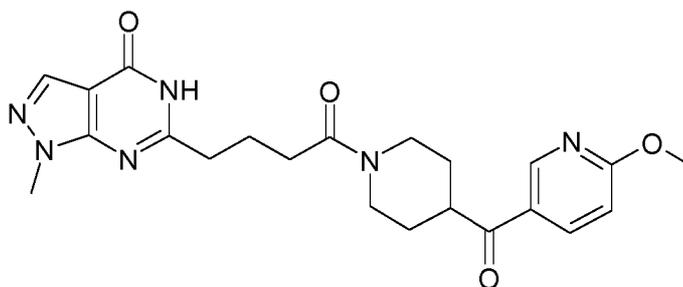
6-{4-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-1-metil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona ("C41")



- 5 "C41" se preparó como se ha descrito para "C35" usando A11; rendimiento: 185 mg (52 %) de sólido incoloro; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,00 (s, 1H), 8,01 -7,95 (m, 3H), 7,05 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 4,39 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 3,91 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,86-3,83 (m, 6H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,16 (t, $J = 12,5$ Hz, 1H), 2,74-2,71 (m, 1H), 2,70-2,64 (m, 2H), 2,45-2,38 (m, 2H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,56-1,43 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,21 min; (M+H) 438,3.

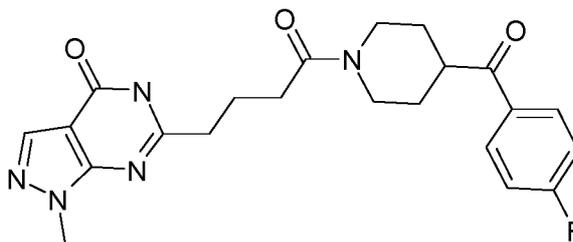
Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

6-{4-[4-(6-Metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-1-metil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona ("C43")



- 10 Rendimiento: 120 mg (34 %) de sólido incoloro; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,01 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,22 (dd, $J = 2,4, 8,7$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 3,94-3,87 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,16 (t, $J = 11,8$ Hz, 1H), 2,78-2,63 (m, 3H), 2,48-2,36 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,39-1,29 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 2,88 min; (M+H) 439,3.

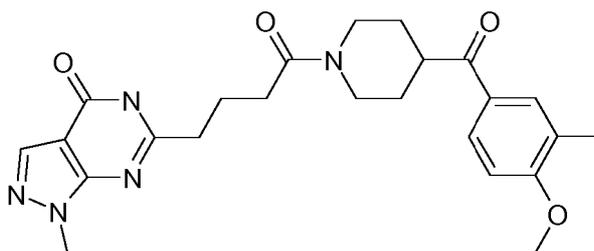
6-{4-[4-(4-Fluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-1-metil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona ("C48")



- 15 Rendimiento: 280 mg (81 %) de sólido incoloro; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 12,01 (s, 1H), 8,12-8,06 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,39-7,33 (m, 2H), 4,39 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,91 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,73-3,64 (m, 1H), 3,16 (t, $J = 11,9$ Hz, 1H), 2,76-2,62 (m, 3H), 2,44-2,35 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 1H), 1,37-1,26 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,38 min; (M+H) 426,2.

- 20 6-{4-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoyl)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-1-metil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona ("C49")

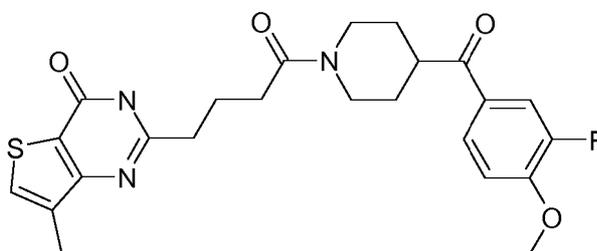
ES 2 701 516 T3



Rendimiento: 200 mg (55 %) de sólido incoloro; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]

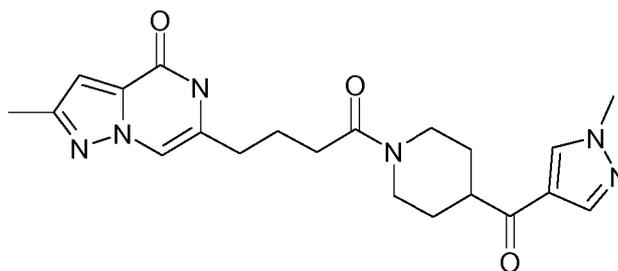
12,01 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,95-3,83 (m, 7H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,21-3,12 (m, 1H), 2,78-2,63 (m, 3H), 2,46-2,37 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,54-1,42 (m, 1H), 1,37-1,25 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,65 min; (M+H) 452,2.

2-{4-[4-(3-Fluoro-4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona ("C55")



Rendimiento: 200 mg (50 %) de sólido blanquecino; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12,35 (s, 1H), 7,88-7,77 (m, 3H), 7,29 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,65-3,42 (m, 1H), 3,19-2,98 (m, 1H), 2,79- 2,70 (m, 3H), 2,69-2,64 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,00-1,95 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,52-1,47 (m, 1H), 1,37-1,27 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,80 min; (M+H) 472,2.

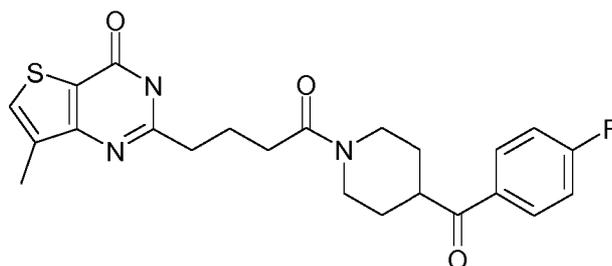
2-Metil-6-{4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona ("C209")



Rendimiento: 91 mg (75 %) de sólido incoloro;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,39 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,21 (tt, *J* = 11,3, 3,6 Hz, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,67 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 2,43 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,38-2,32 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,88-1,71 (m, 5H), 1,49 (m, 1H), 1,35 (m, 1H); LC/MS (C), Tr: 2,03 min; (M+H) 411,1.

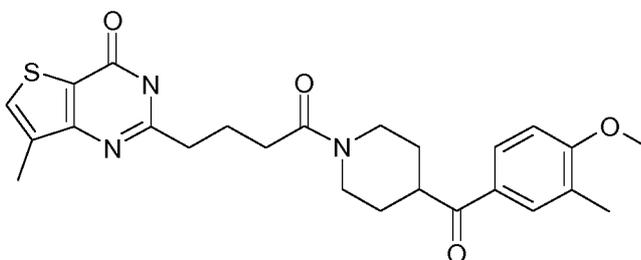
2-{4-[4-(4-Fluorobenzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil}-7-metil-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona ("C131")



Rendimiento: 220 mg (60 %) de sólido incoloro;

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,33 (s, 1H), 8,07 (dd, $J = 3,4, 6,8$ Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,36 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,48-4,33 (m, 1H), 3,99-3,82 (m, 1H), 3,71-3,61 (m, 1H), 3,22-3,08 (m, 1H), 2,72-2,61 (m, 3H), 2,48-2,39 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 2H), 1,58-1,41 (m, 1H), 1,39-1,29 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,88 min; (M+H) 442,3.

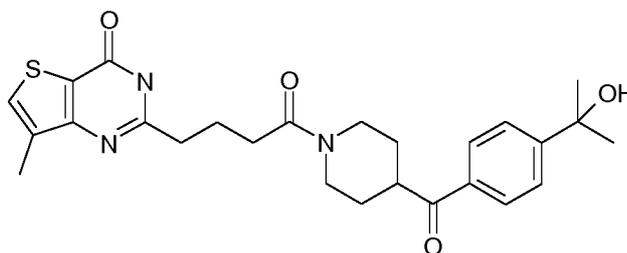
2-{4-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil}-7-metil-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona ("C132")



Rendimiento: 100 mg (26 %) de sólido incoloro,

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,35 (s, 1H), 7,88 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 7,80-7,77 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,48-4,32 (m, 1H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,69-3,59 (m, 1H), 3,28-3,04 (m, 1H), 2,79-2,61 (m, 3H), 2,47-2,33 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,01-1,90 (m, 2H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,57-1,43 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,88 min; (M+H) 442,3.

2-{4-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)benzoil]-1-piperidil]-4-oxo-butil}-7-metil-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona ("C133")

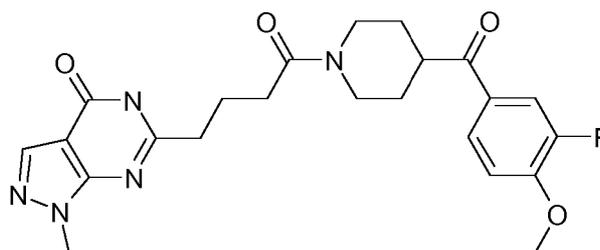


15

Rendimiento: 85 mg (43 %) de sólido incoloro;

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,35 (s a, 1H), 7,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,30 (s a, 1H), 4,44-4,33 (m, 1H), 3,98-3,85 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,29-3,11 (m, 1H), 2,79-2,61 (m, 3H), 2,48-2,31 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,81-1,73 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,43 (s, 6H), 1,38-1,31 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,35 min; (M+H) 482,2.

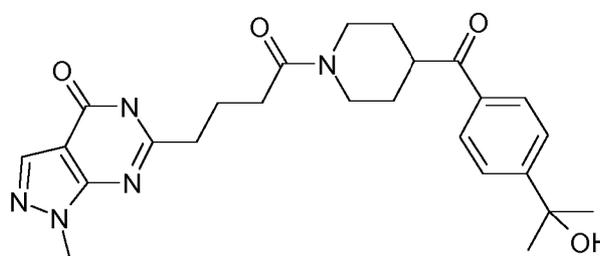
6-{4-[4-(3-Fluoro-4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-1-metil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona ("C42")



Rendimiento: 172 mg (47 %) de sólido incoloro;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,02 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,83-7,80 (m, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,40-4,37 (m, 1H), 3,92-3,86 (m, 7H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 3H), 2,40-2,38 (m, 2H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,52-1,43 (m, 1H), 1,35-1,27 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,39 min; (M+H) 456,2.

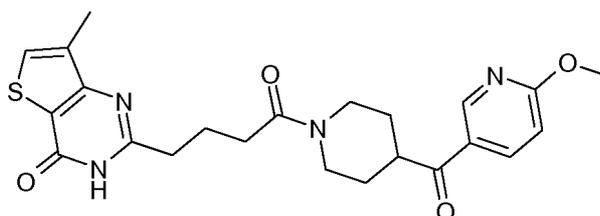
6-{4-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)benzoil]-1-piperidil}-4-oxo-butil}-1-metil-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona ("C50")



Rendimiento: 175 mg (46 %) de sólido incoloro;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,01 (s, 1H), 7,97-7,92 (m, 3H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,18 (s, 1H), 4,48 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,92-3,84 (m, 4H), 3,71- 3,63 (m, 1H), 3,17 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,76-2,62 (m, 3H), 2,42-2,36 (m, 2H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,43 (s, 6H), 1,35- 1,25 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 2,95 min; (M+H) 466,2.

2-{4-[4-(6-Metoxipiridin-3-carbonil)-1-piperidil]-4-oxo-butil}-7-metil-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona ("C126")

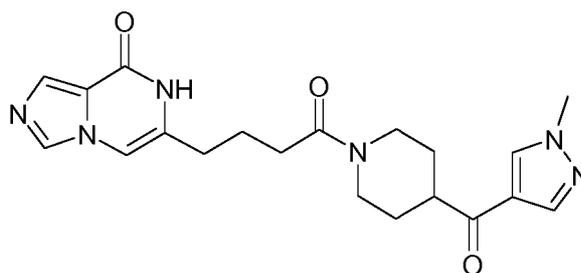


15 Rendimiento: 90 mg (24 %) de sólido incoloro;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,35 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,44-4,35 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,22-3,01 (m, 1H), 2,79-2,61 (m, 3H), 2,48-2,33 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,01-1,89 (m, 2H), 1,79- 1,62 (m, 2H), 1,51-1,42 (m, 1H), 1,40-1,23 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,39 min; (M+H) 455,3.

20 6-{4-[4-(1-Metilpirazol-4-carbonil)-1-piperidil]-4-oxo-butil}-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona ("C207")

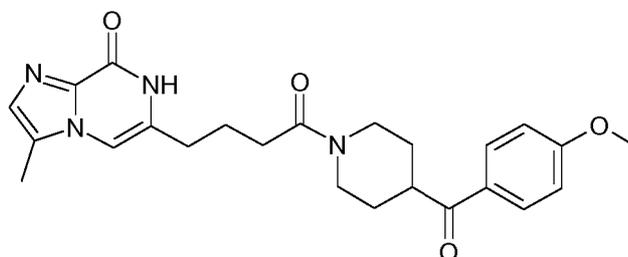
ES 2 701 516 T3



Rendimiento: 17 mg (16 %) de sólido incoloro (pureza: 98,4 %; Tr: 1,28 min);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,63 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,18-8,15 (m, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,45-4,33 (m, 1H), 3,96-3,80 (m, 4H), 3,28-3,16 (m, 1H), 3,16-3,04 (m, 1H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 4H), 1,86-1,71 (m, 4H), 1,56-1,41 (m, 1H), 1,41-1,27 (m, 1H); LC/MS (A), Tr: 0,34 min; (M+H) 397,2.

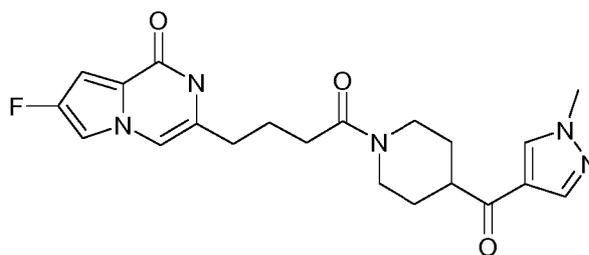
6-[4-[4-(4-Metoxibenzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-3-metil-7H-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ona ("C32")



Rendimiento: 47 mg (74 %) de sólido incoloro (pureza: 98,9 %; Tr: 2,01 min);

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,10 (s, 1H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,09-7,01 (m, 2H), 4,45-4,36 (m, 1H), 3,95-3,81 (m, 4H), 3,66 (tt, *J* = 11,2, 3,4 Hz, 1H), 3,23-3,13 (m, 1H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,46 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,42-2,32 (m, 5H), 1,86 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,59-1,42 (m, 1H), 1,42-1,28 (m, 1H); LC/MS (A), Tr: 1,62 min; (M+H) 437,2.

7-Fluoro-3-[4-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona ("C78")

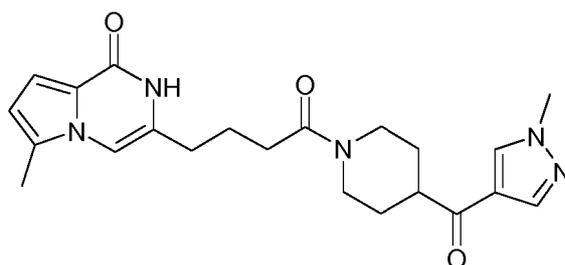


15 Rendimiento: 173 mg (63 %) de sólido incoloro (pureza: 95 %);

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,68 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 3,3, 1,9 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,62 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,92-3,84 (m, 4H), 3,22 (tt, *J* = 11,4, 3,7 Hz, 1H), 3,10 (t, *J* = 12,1 Hz, 1H), 2,67 (t, *J* = 11,8 Hz, 1H), 2,43-2,27 (m, 4H), 1,87-1,70 (m, 4H), 1,55-1,42 (m, 1H), 1,391,29 (m, 1H); LC/MS (E), Tr: 1,17 min; (M+H) 414,1.

20 6-Metil-3-[4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona ("C62")

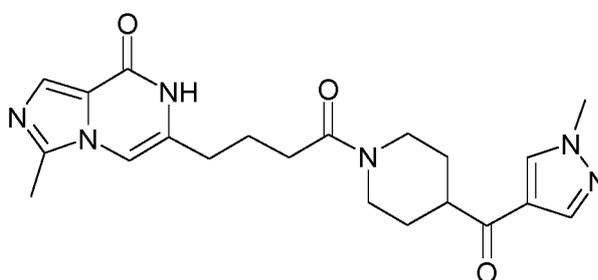
ES 2 701 516 T3



Rendimiento: 74 mg (87 %) de polvo incoloro (pureza: 100 %; Tr: 1,99 min);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,36 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,96-7,94 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,74 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,29-6,25 (m, 1H), 4,40 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,93-3,84 (m, 4H), 3,27-3,17 (m, 1H), 3,16-3,06 (m, 1H), 2,73-2,63 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 7H), 1,87-1,72 (m, 4H), 1,55-1,28 (m, 2H); LC/MS (A), Tr: 1,60 min; (M+H) 410,2.

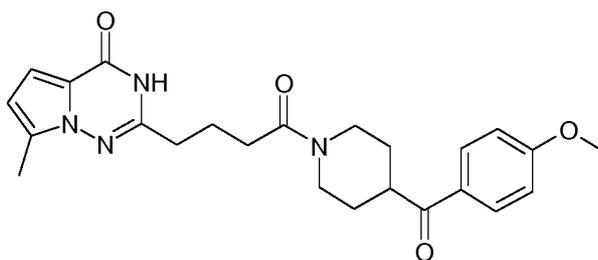
3-Metil-6-{4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona ("C105")



Rendimiento: 50 mg (56 %) de sólido incoloro (pureza: 98,5 %; Tr (2): 2,53 min);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,44-4,35 (m, 1H), 3,94-3,82 (m, 4H), 3,27-3,16 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,72-2,62 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,42-2,31 (m, 4H), 1,88-1,71 (m, 4H), 1,56-1,27 (m, 2H); LC/MS (A), Tr: 1,16 min; (M+H) 411,1.

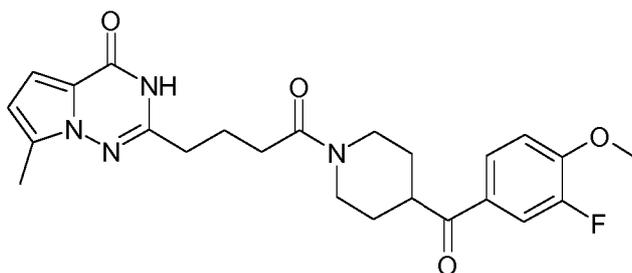
2-{4-[4-(4-Metoxibenzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C37")



Rendimiento: 68 mg (73 %) de sólido de color amarillo pálido;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,46 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,75 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,98-3,85 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,69-3,59 (m, 1H), 3,38-3,10 (m, 1H), 2,79-2,66 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 2H), 2,49-2,43 (m, 2H), 2,42-2,31 (m, 3H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,89-1,71 (m, 2H), 1,58-1,32 (m, 1H), 1,31-0,82 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 4,0 min; (M+H) 437,3.

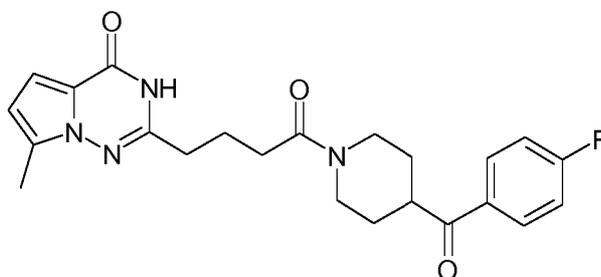
2-{4-[4-(3-Fluoro-4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C147")



Rendimiento: 45 mg (47 %) de sólido de color amarillo pálido;

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,46 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 2,0, 12,3$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 6,31-6,28 (m, 1H), 4,58-4,29 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,71-3,60 (m, 1H), 3,38-3,11 (m, 1H), 2,78-2,61 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 2H), 2,49- 2,39 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,02-1,82 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,50-1,42 (m, 1H), 1,39-1,19 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 4,1 min; (M+H) 455,3.

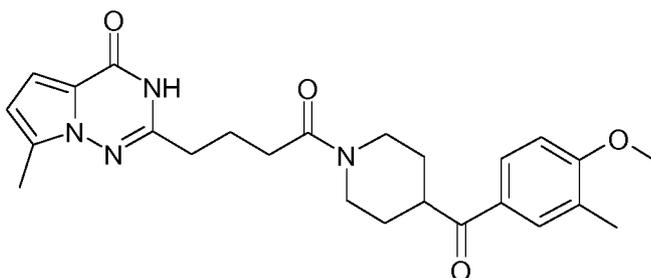
2-{4-[4-(4-Fluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-4-oxo-butyl}-7-metil-3H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C153")



Rendimiento: 69 mg (80 %) de sólido blanquecino;

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,45 (s, 1H), 8,12-7,95 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 2H), 6,75 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 6,31-6,28 (m, 1H), 4,38 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,90 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,74-3,63 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,45-2,37 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,53-1,42 (m, 1H), 1,38-1,26 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 4,13 min; (M+H) 425,2.

2-{4-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoyl)-piperidin-1-il]-4-oxo-butyl}-7-metil-3H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C154")

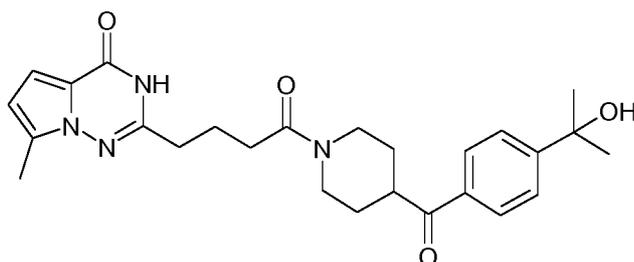


15

Rendimiento: 62 mg (67 %) de sólido blanquecino;

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,45 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,04 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 3,92-3,86 (m, 4H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 1H), 2,76-2,64 (m, 1H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,49-2,39 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,97-1,86 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,49-1,41 (m, 1H), 1,36- 1,26 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 4,45 min; (M+H) 451,2.

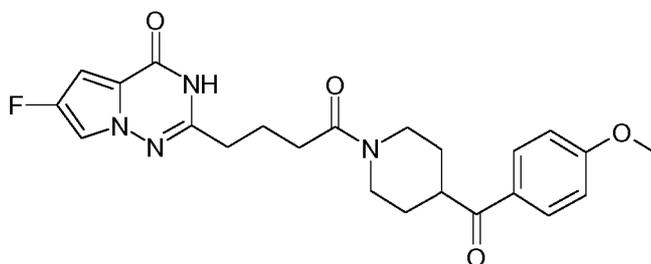
2-(4-{4-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-benzoyl]-piperidin-1-il]-4-oxo-butyl}-7-metil-3H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C155")



Rendimiento: 33 mg (36 %) de sólido de color amarillo pálido;

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,46 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,75 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,38 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,90 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,72-3,64 (m, 1H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,73 (t, $J = 12,4$ Hz, 1H), 2,54-2,51 (m, 2H), 2,47-2,38 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,96-1,86 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,54-1,45 (m, 1H), 1,43 (s, 6H), 1,34-1,24 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,64 min; (M+H) 465,2.

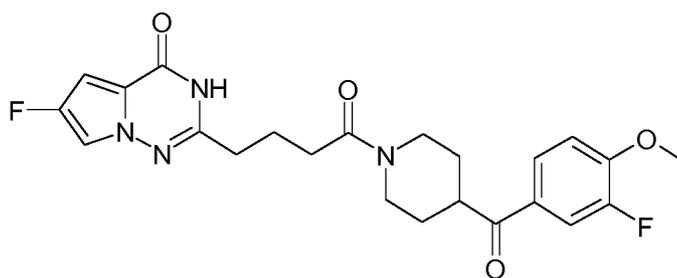
6-Fluoro-2-{4-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butyl}-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C39")



Rendimiento: 65 mg (57 %) de sólido incoloro;

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,79 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,63- 7,62 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,68 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,74-2,68 (m, 1H), 2,53-2,51 (m, 2H), 2,41-2,36 (m, 2H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,52-1,44 (m, 1H), 1,36-1,28 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,97 min; (M+H) 441,2.

6-Fluoro-2-{4-[4-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butyl}-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C169")

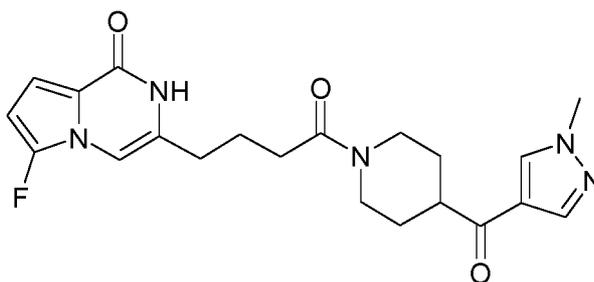


15

Rendimiento: 60 mg (52 %) de sólido incoloro;

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,29 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,37 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 3,93-3,86 (m, 4H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,15 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,74-2,64 (m, 1H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,41-2,34 (m, 2H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,79-1,60 (m, 2H), 1,54-1,42 (m, 1H), 1,36-1,26 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 4,17 min; (M+H) 459,2.

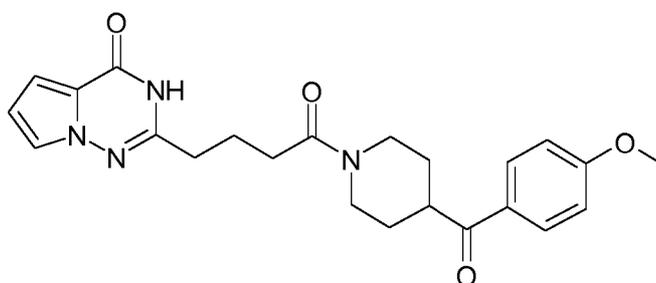
6-Fluoro-3-{4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butyl}-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona ("C208")



Rendimiento: 43 mg (61 %) de polvo incoloro (pureza: 98,9 %; Tr: 1,98 min);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,57 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,82 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 6,22 (t, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,59-4,34 (m, 1H), 4,06-3,84 (m, 4H), 3,33-3,22 (m, 1H), 3,22-3,08 (m, 1H), 2,82-2,65 (m, 1H), 2,51 - 2,29 (m, 4H), 1,96-1,75 (m, 4H), 1,65-1,48 (m, 1H), 1,48-1,32 (m, 1H); LC/MS (A), Tr: 1,61 min; (M+H) 414,2.

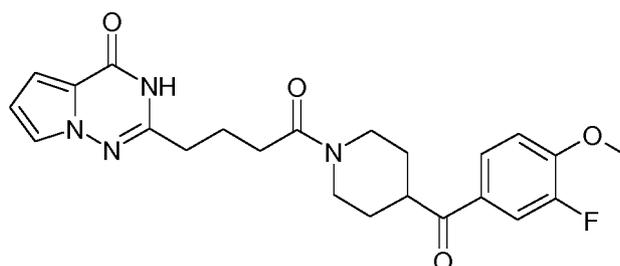
2-[4-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C36")



Rendimiento: 25 mg (34 %) de sólido incoloro;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,55 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,52 (dd, *J* = 1,6, 2,6 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,80 (dd, *J* = 1,6, 4,3 Hz, 1H), 6,51-6,43 (m, 1H), 4,39 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,64 (t, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,16 (t, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,79-2,62 (m, 1H), 2,60-2,46 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 2H), 1,99-1,81 (m, 2H), 1,78-1,63 (m, 2H), 1,56-1,45 (m, 1H), 1,39-1,22 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,71 min; (M+H) 423,3.

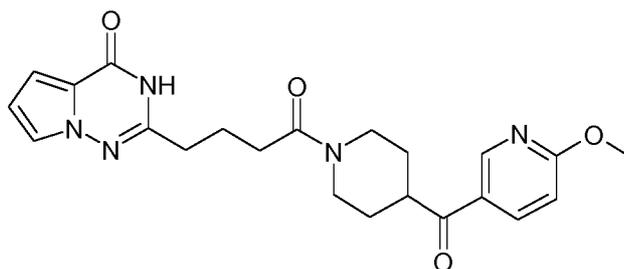
2-[4-[4-(3-Fluoro-4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C136")



15 Rendimiento: 100 mg (50 %) de sólido incoloro;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,56 (s, 1H), 7,95-7,80 (m, 2H), 7,52 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,88-6,81 (m, 1H), 6,48 (dd, *J* = 2,6; 4,2 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,98-3,82 (m, 1H), 3,66 (t, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,16 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,59-2,43 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 2H), 2,01-1,83 (m, 2H), 1,89-1,71 (m, 2H), 1,51-1,42 (m, 1H), 1,39-1,20 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,85 min; (M+H) 441,2.

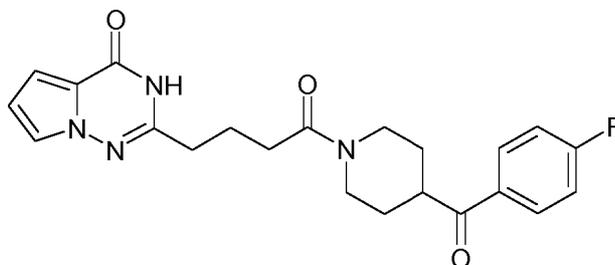
20 2-[4-[4-(6-Metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C137")



Rendimiento: 50 mg (43 %) de sólido incoloro;

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,56 (s, 1H), 8,90 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 2,4; 8,8$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 1,7; 2,6$ Hz, 1H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,82 (dd, $J = 1,7; 4,3$ Hz, 1H), 6,48 (dd, $J = 2,6; 4,3$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,16 (t, $J = 10,9$ Hz, 1H), 2,78-2,64 (m, 1H), 2,59-2,45 (m, 2H), 2,43-2,32 (m, 2H), 2,01-1,90 (m, 2H), 1,88-1,73 (m, 2H), 1,55-1,43 (m, 1H), 1,38-1,20 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,41 min; (M+H) 424,0.

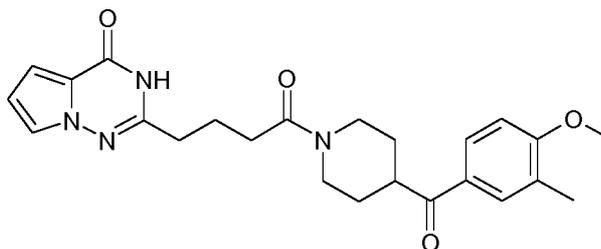
2-{4-[4-(4-Fluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C142")



10 Rendimiento: 45 mg (64 %) de sólido incoloro;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,55 (s, 1H), 8,08 (dd, $J = 5,6, 8,8$ Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,36 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,82 (dd, $J = 1,6; 4,3$ Hz, 1H), 6,48 (dd, $J = 2,6, 4,2$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,90 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 3,69 (t, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,16 (t, $J = 11,4$ Hz, 1H), 2,79-2,69 (m, 1H), 2,58-2,43 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 2H), 1,98-1,83 (m, 2H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,59-1,43 (m, 1H), 1,39-1,29 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,83 min; (M+H) 411,2.

15 2-{4-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoyl)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C143")

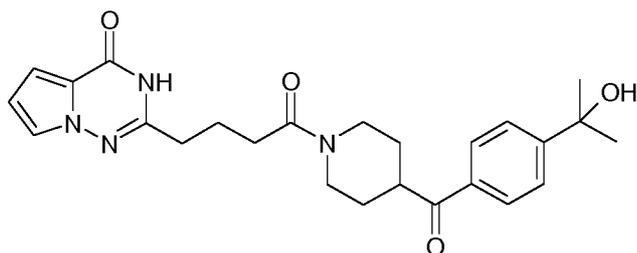


Rendimiento: 35 mg (46 %) de sólido incoloro;

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,55 (s, 1H), 7,89 (dd, $J = 2,1,8,6$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,53 (dd, $J = 1,7, 2,6$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 1,6; 4,2$ Hz, 1H), 6,48 (dd, $J = 2,6; 4,3$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,64 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,16 (t, $J = 13,8$ Hz, 1H), 2,72 (t, $J = 12,5$ Hz, 1H), 2,59-2,45 (m, 2H), 2,44-2,31 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,99-1,82 (m, 2H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,58-1,41 (m, 1H), 1,39-1,21 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 4,08 min; (M+H) 437,3.

2-{4-[4-(4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-benzoyl)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C144")

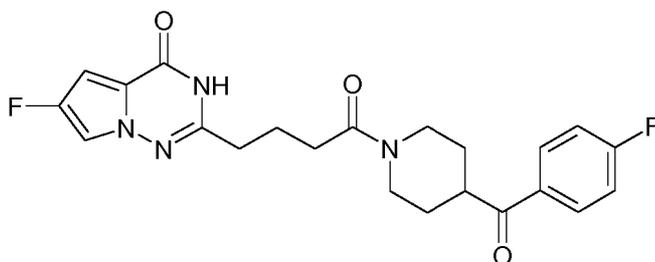
ES 2 701 516 T3



Rendimiento: 90 mg (46 %) de sólido blanquecino;

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,56 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,52 (dd, J = 1,7, 2,6 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 2,6; 4,3 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,38 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,78-3,61 (m, 1H), 3,17 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,73 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 2,59-2,42 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,01 -1,95 (m, 2H), 1,94- 1,88 (m, 2H), 1,86-1,48 (m, 1H), 1,43 (s, 6H), 1,39-1,18 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,38 min; (M+H) 451,2.

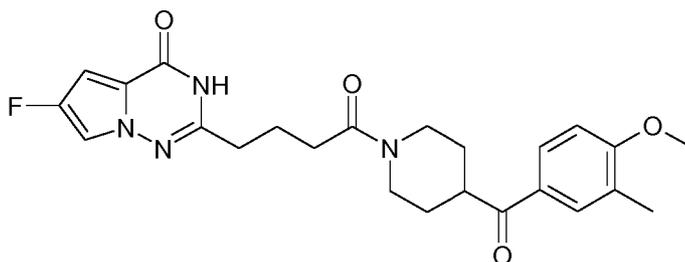
6-Fluoro-2-{4-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C175")



10 Rendimiento: 37 mg (41 %) de sólido incoloro;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,80 (s, 1H), 8,12-8,06 (m, 2H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,38 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,18-3,11 (m, 1H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,54- 2,51 (m, 2H), 2,42-2,36 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,54- 1,46 (m, 1H), 1,37-1,23 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 4,16 min; (M+H) 429,2.

15 6-Fluoro-2-{4-[4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C176")

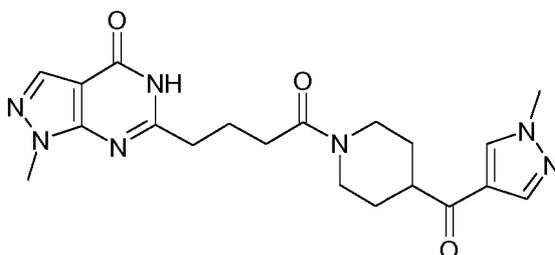


Rendimiento: 44 mg (37 %) de sólido incoloro;

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,80 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,87-3,75 (m, 4H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,19-3,11 (m, 1H), 2,74-2,66 (m, 1H), 2,54-2,51 (m, 2H), 2,41-2,32 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,52-1,42 (m, 1H), 1,33- 1,23 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 4,36 min; (M+H) 455,3.

1-Metil-5-{4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-1,6-dihidro-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona ("C191")

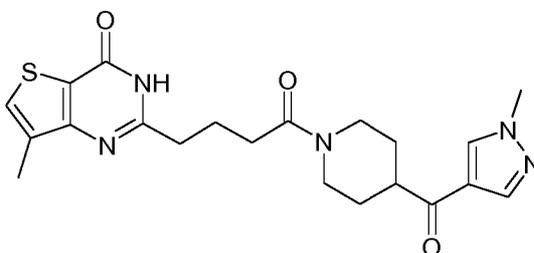
ES 2 701 516 T3



Rendimiento: 165 mg (65 %) de sólido incoloro;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,01 (s,1H), 8,44 (s, 1H), 7,97-7,95 (m, 2H), 4,38 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,94-3,86 (m, 7H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,48-2,39 (m, 2H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 1H), 1,38-1,24 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 2,20 min; (M+H) 412,3.

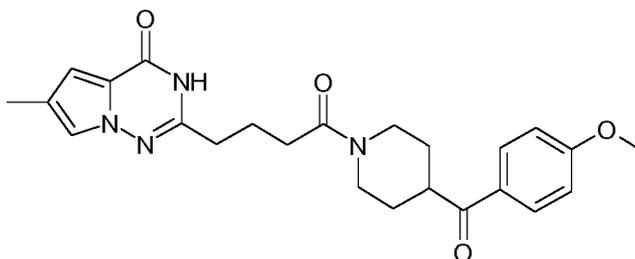
7-Metil-2-{4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona ("C135")



Rendimiento: 180 mg (56 %) de sólido incoloro;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,34 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 4,39 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,93-3,87 (m, 4H), 3,28-3,23 (m, 1H), 3,22- 3,07 (m, 1H), 2,69-2,63 (m, 3H), 2,48-2,39 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,99-1,93 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,49-1,42 (m, 1H), 1,34-1,26 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 2,71 min; (M+H) 428,3.

2-{4-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-6-metil-3H-pirrol-2,1-f[1,2,4]triazin-4-ona ("C38")

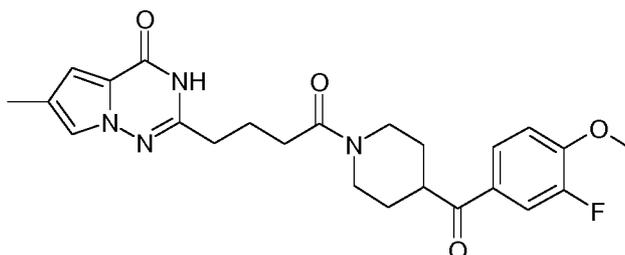


Rendimiento: 65 mg (73 %) de sólido incoloro;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,48 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,33- 7,31 (m, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 6,63-6,61 (m, 1H), 4,39 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,15 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,75-2,68 (m, 1H), 2,54-2,51 (m, 2H), 2,40-2,36 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 1H), 1,38-1,23 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,97 min; (M+H) 437,3.

2-{4-[4-(3-Fluoro-4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-6-metil-3H-pirrol-2,1-f[1,2,4]triazin-4-ona ("C158")

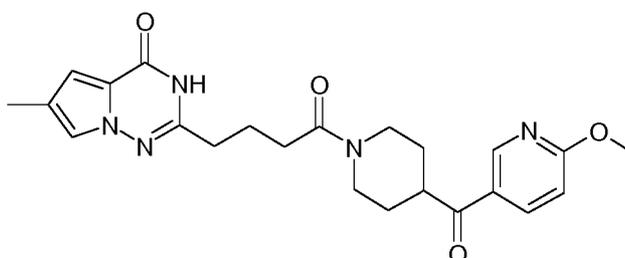
ES 2 701 516 T3



Rendimiento: 90 mg (48 %) de sólido incoloro;

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,48 (s, 1H), 7,88 (dd, $J = 1,6, 8,6$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 2,4, 12,2$ Hz, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 6,63-6,61 (m, 1H), 4,38 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,94-3,84 (m, 4H), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,48-2,46 (m, 2H), 2,42-2,35 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,94-1,83 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,54-1,42 (m, 1H), 1,38-1,22 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 4,01 min; (M+H) 455,3.

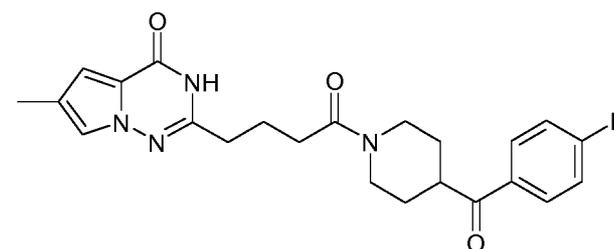
2-{4-[4-(6-Metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butyl}-6-metil-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C159")



Rendimiento: 30 mg (16 %) de sólido blanquecino;

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl $_3$) δ 10,53 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 6,87-6,83 (m, 2H), 4,61 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,01 -3,95 (m, 1H), 3,49-3,41 (m, 1H), 3,28 (t, $J = 12,7$ Hz, 1H), 2,91 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,68-2,62 (m, 2H), 2,59-2,51 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,16-2,05 (m, 2H), 1,98-1,82 (m, 3H), 1,73-1,60 (m, 1H); LC/MS (D), Tr: 4,94 min; (M+H) 438,2.

2-{4-[4-(4-Fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butyl}-6-metil-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C164")



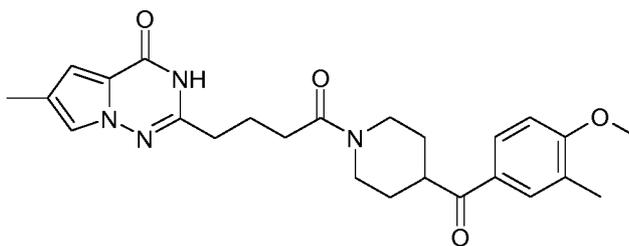
15

Rendimiento: 26 mg (31 %) de sólido incoloro;

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl $_3$) δ 10,74 (s, 1H), 8,02-7,96 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 4,58 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,97 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,52- 3,47 (m, 1H), 2,91 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,67 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,58-2,53 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,21-2,20 (m, 1H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,97-1,78 (m, 3H), 1,67-1,58 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 4,11 min; (M+H) 425,0.

2-{4-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butyl}-6-metil-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C165")

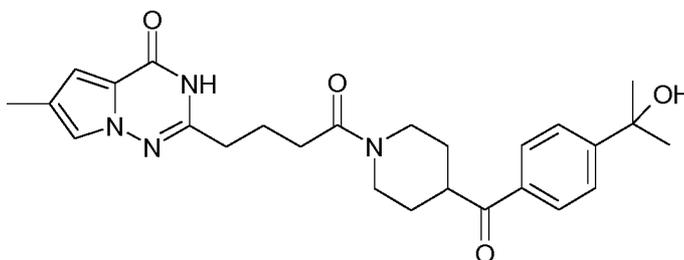
ES 2 701 516 T3



Rendimiento: 48 mg (52 %) de sólido incoloro;

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,48 (s, 1H), 7,89 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,05 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,63-6,61 (m, 1H), 4,38 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,92-3,87 (m, 4H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,16 (t, $J = 12,4$ Hz, 1H), 2,75-2,68 (m, 1H), 2,54-2,51 (m, 2H), 2,41-2,35 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,52-1,42 (m, 1H), 1,37-1,26 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 4,42 min; (M+H) 451,2.

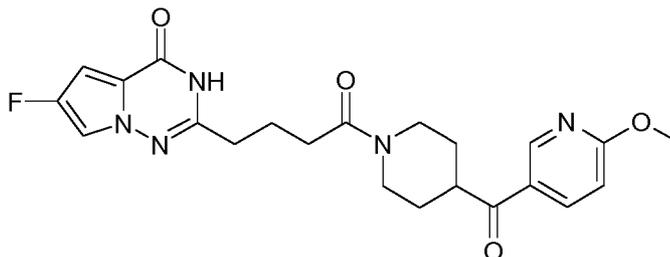
2-(4-{4-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-benzoil]-piperidin-1-il}-4-oxo-butil)-6-metil-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C166")



10 Rendimiento: 98 mg (51 %) de sólido incoloro;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,48 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,38 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,89 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,16 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,76-2,66 (m, 1H), 2,54-2,51 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,54-1,48 (m, 1H), 1,43 (s, 6H), 1,36-1,24 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,61 min; (M+H) 465,2.

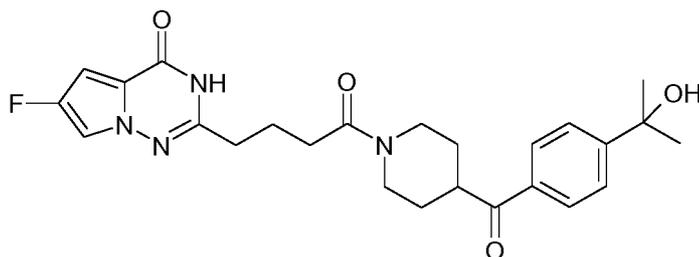
15 6-Fluoro-2-{4-[4-(6-metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C170")



Rendimiento: 135 mg (34 %) de sólido incoloro;

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,80 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,38 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,89 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,65 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,15 (t, $J = 11,8$ Hz, 1H), 2,74-2,66 (m, 1H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,44-2,41 (m, 2H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,53-1,42 (m, 1H), 1,41-1,21 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,65 min; (M+H) 442,3.

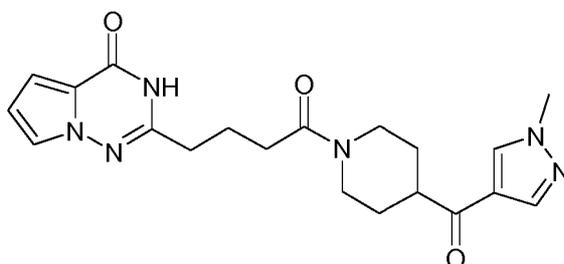
6-Fluoro-2-{4-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoil]-piperidin-1-il}-4-oxo-butil}-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C177")



Rendimiento: 166 mg (42 %) de sólido incoloro;

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,80 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,64- 7,58 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,38 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,72-3,64 (m, 1H), 3,16 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,73 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 2,54-2,52 (m, 2H), 2,42-2,37 (m, 2H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,54-1,47 (m, 1H), 1,43 (s, 6H), 1,34-1,27 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,65 min; (M+H) 469,0.

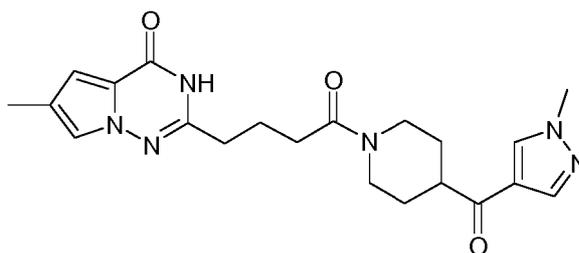
2-[4-[4-(1-Metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C146")



Rendimiento: 55 mg (54 %) de sólido incoloro;

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,56 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,53- 7,51 (m, 1H), 6,82 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,91-3,82 (m, 4H), 3,23-3,21 (m, 1H), 3,19-3,14 (m, 1H), 3,12-3,03 (m, 1H), 2,66-2,53 (m, 1H), 2,52-2,49 (m, 1H), 2,48-2,32 (m, 2H), 1,93-1,88 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,51 -1,47 (m, 1H), 1,35-1,22 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 2,70 min; (M+H) 397,0.

6-Metil-2-[4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C168")



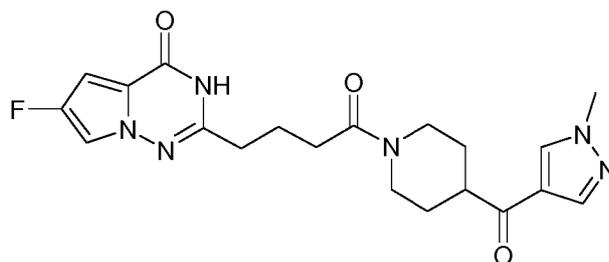
15

Rendimiento: 85 mg (49 %) de sólido de color pardo pálido;

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,48 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,33- 7,30 (m, 1H), 6,62 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,92-3,82 (m, 4H), 3,25-3,22 (m, 1H), 3,21-3,06 (m, 1H), 2,68-2,65 (m, 1H), 2,62-2,51 (m, 2H), 2,40-2,35 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 1H), 1,38-1,22 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 2,93 min; (M+H) 411,2.

6-Fluoro-2-[4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C179")

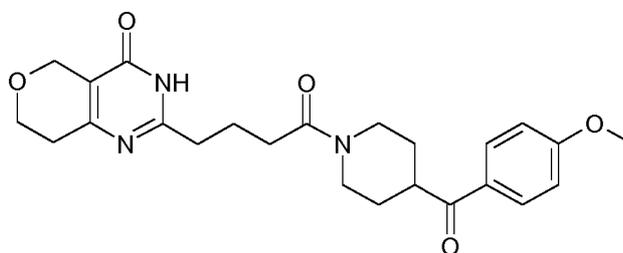
ES 2 701 516 T3



Rendimiento: 190 mg (53 %) de sólido incoloro;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,50 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,38 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,92-3,87 (m, 4H), 3,32-3,23 (m, 1H), 3,22-3,06 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,55-2,49 (m, 2H), 2,39-2,35 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,55-1,44 (m, 1H), 1,39-1,25 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 2,98 min; (M+H) 415,0.

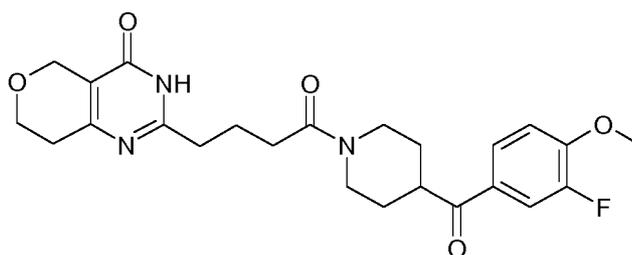
2-[4-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4-ona ("C52")



Rendimiento: 30 mg (32 %) de sólido blanquecino;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,31 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,39 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,90 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,85-3,81 (m, 5H), 3,68-3,62 (m, 1H), 3,17-3,13 (m, 2H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,55-2,51 (m, 3H), 2,38-2,31 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,55-1,43 (m, 1H), 1,39-1,28 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 2,94 min; (M+H) 440,2.

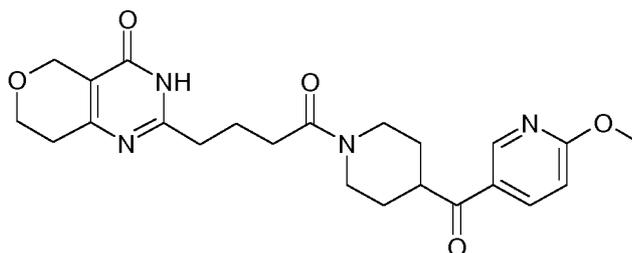
2-[4-[4-(3-Fluoro-4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4-ona ("C192")



15 Rendimiento: 85 mg (71 %) de sólido de color amarillo pálido;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,31 (s, 1H), 7,88 (dd, *J* = 1,2; 8,6 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 2,1; 12,3 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,94-3,88 (m, 4H), 3,82 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,29-3,20 (m, 1H), 2,76-2,66 (m, 1H), 2,54-2,51 (m, 4H), 2,39-2,31 (m, 2H), 1,88-1,82 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,51-1,41 (m, 1H), 1,36-1,28 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,04 min; (M+H) 458,3.

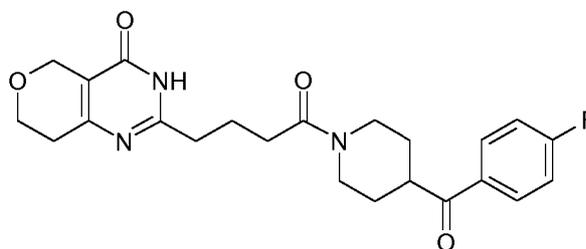
20 2-[4-[4-(6-Metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4-ona ("C193")



Rendimiento: 10 mg (11 %) de sólido blanquecino;

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,31 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,90 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 2,5; 8,8$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 0,4; 8,8$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,96-3,87 (m, 4H), 3,82 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,21-3,11 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,54-2,51 (m, 4H), 2,40-2,32 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,82-1,74 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 1H), 1,39-1,27 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 2,60 min; (M+H) 441,2.

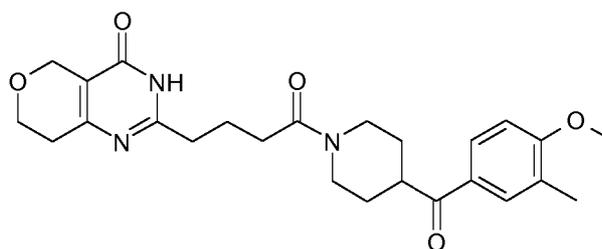
2-[4-[4-(4-Fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butyl]-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4-ona ("C198")



Rendimiento: 89 mg (54 %) de sólido incoloro;

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,31 (s, 1H), 8,12-8,06 (m, 2H), 7,36 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,39 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,90 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,82 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,74-3,65 (m, 1H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,54-2,51 (m, 4H), 2,38-2,33 (m, 2H), 1,90-1,74 (m, 4H), 1,54-1,42 (m, 1H), 1,38-1,26 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,08 min; (M+H) 428,0.

2-[4-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butyl]-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4-ona ("C199")



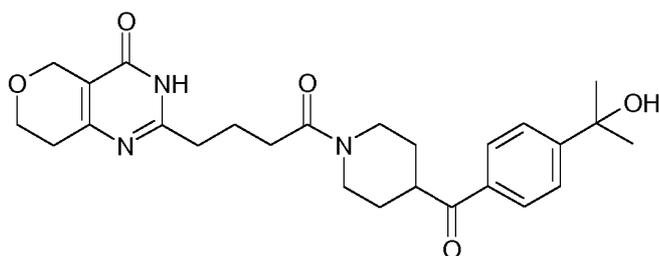
15

Rendimiento: 100 mg (52 %) de sólido de color pardo;

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,31 (s, 1H), 7,89 (dd, $J = 2,4, 8,6$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,40 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,93-3,86 (m, 4H), 3,82 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,55-2,51 (m, 4H), 2,39-2,31 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,54-1,42 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,31 min; (M+H) 454,2.

2-(4-[4-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-benzoil]-piperidin-1-il]-4-oxo-butyl)-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4-ona ("C200")

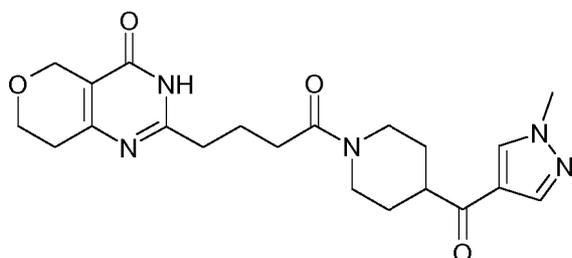
ES 2 701 516 T3



Rendimiento: 110 mg (63 %) de sólido incoloro;

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,31 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,19 (s, 1H), 4,39 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,90 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 3,82 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,72-3,64 (m, 1H), 3,17 (t, $J = 12,1$ Hz, 1H), 2,74 (t, $J = 12,3$ Hz, 1H), 2,55-2,51 (m, 4H), 2,39-2,33 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,54-1,45 (m, 1H), 1,43 (s, 6H), 1,36- 1,27 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 2,62 min; (M+H) 468,2.

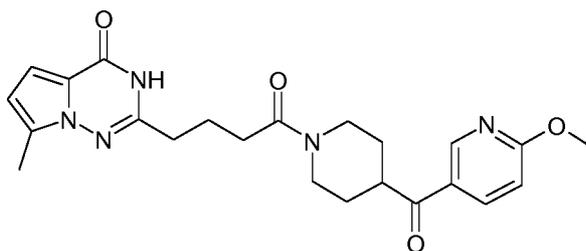
2-{4-[4-(1-Metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4-ona ("C202")



10 Rendimiento: 90 mg (59 %) de sólido blanquecino;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,31 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 4,39 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,92-3,87 (m, 4H), 3,86-3,80 (m, 2H), 3,23- 3,19 (m, 1H), 3,14-3,06 (m, 1H), 2,66-2,63 (m, 1H), 2,54-2,51 (m, 4H), 2,37-2,33 (m, 2H), 1,87-1,82 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 1H), 1,35- 1,26 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 1,93 min; (M+H) 414,2.

15 2-{4-[4-(6-Metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-7-metil-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C148")

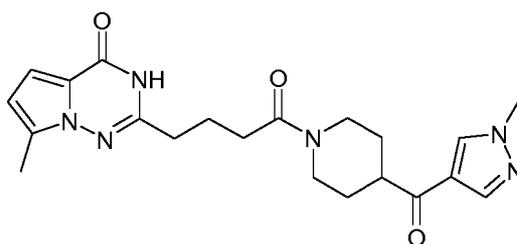


Rendimiento: 10 mg (10 %) de sólido de color amarillo pálido;

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,46 (s, 1H), 8,90 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 2,4, 8,7$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,64 (t, $J = 11,3$ Hz, 1H), 3,16 (t, $J = 12,6$ Hz, 1H), 2,72 (t, $J = 11,8$ Hz, 1H), 2,58-2,51 (m, 2H), 2,49-2,39 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,98-1,82 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,58-1,42 (m, 1H), 1,40-1,26 (m, 1H); LC/MS (D), Tr: 3,67 min; (M+H) 438,3.

7-Metil-2-{4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C157")

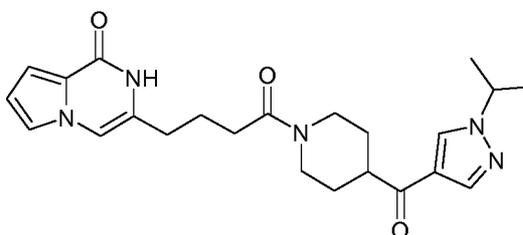
ES 2 701 516 T3



Rendimiento: 30 mg (37 %) de sólido incoloro;

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,46 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,76 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,92- 3,87 (m, 4H), 3,24-3,16 (m, 1H), 3,09 (t, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,54-2,51 (m, 2H), 2,46-2,42 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,95-1,89 (m, 2H), 1,78- 1,71 (m, 2H), 1,52-1,43 (m, 1H), 1,36-1,22 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 2,94 min; (M+H) 411,2.

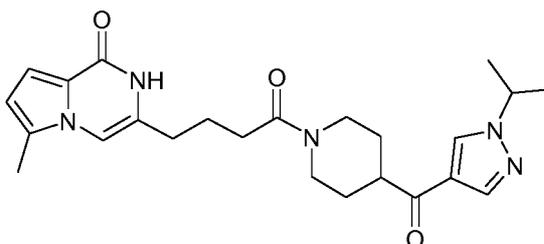
3-[4-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona ("C210")



Rendimiento: 23 mg (31 %) de sólido incoloro;

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,43 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,35 (dd, $J = 2,5, 1,6$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,85-6,78 (m, 1H), 6,48 (dd, $J = 3,9, 2,5$ Hz, 1H), 4,55 (sept., $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,47-4,36 (m, 1H), 3,94-3,82 (m, 1H), 3,32-3,22 (m, 1H), 3,18-3,07 (m, 1H), 2,75-2,62 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 4H), 1,88-1,72 (m, 4H), 1,56-1,28 (m, 8H); LC/MS (A), Tr: 1,69 min; (M+H) 424,3.

3-[4-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-6-metil-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona ("C211")

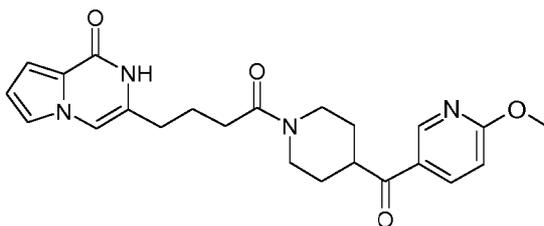


15

Rendimiento: 40 mg (53 %) de sólido incoloro;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,38 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,76 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 6,30-6,27 (m, 1H), 4,55 (sept., $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,46-4,37 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,32-3,22 (m, 1H), 3,18-3,06 (m, 1H), 2,74-2,64 (m, 1H), 2,43-2,32 (m, 7H), 1,89-1,74 (m, 4H), 1,57-1,29 (m, 8H); LC/MS (A), Tr: 1,77 min; (M+H) 438,3.

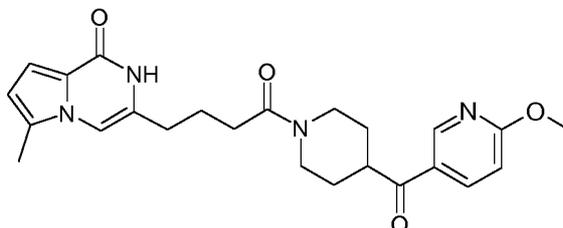
20 3-[4-[4-(6-Metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona ("C15")



Rendimiento: 41 mg (61 %) de sólido incoloro;

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,41 (s, 1H), 8,90 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 8,7, 2,2$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,56-6,38 (m, 1H), 4,49-4,29 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,92-3,80 (m, 1H), 3,73-3,57 (m, 1H), 3,24-3,07 (m, 1H), 2,82-2,66 (m, 1H), 2,44-2,23 (m, 4H), 1,92-1,71 (m, 4H), 1,58-1,42 (m, 1H), 1,42-1,25 (m, 1H); LC/MS (A), Tr: 1,81 min; (M+H) 423,2.

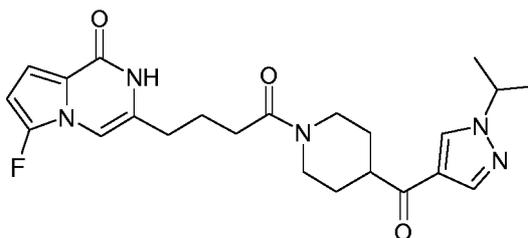
3-{4-[4-(6-Metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-6-metil-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona ("C57")



Rendimiento: 43 mg (64 %) de sólido incoloro;

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,36 (s, 1H), 8,90 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,74 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,48-4,33 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,93-3,81 (m, 1H), 3,72-3,58 (m, 1H), 3,24-3,10 (m, 1H), 2,82-2,68 (m, 1H), 2,45-2,28 (m, 7H), 1,88-1,73 (m, 4H), 1,58-1,43 (m, 1H), 1,43-1,28 (m, 1H); LC/MS (A), Tr: 1,89 min; (M+H) 437,2.

6-Fluoro-3-{4-[4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona ("C212")

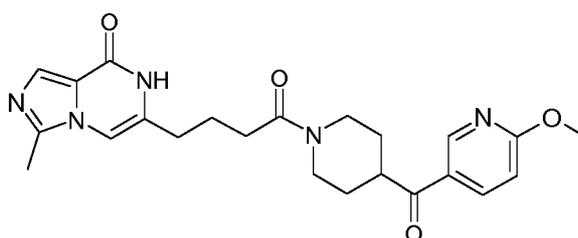


15

Rendimiento: 16 mg (25 %) sólido de color amarillo;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,49 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,75 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,15 (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,55 (sept., $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,45-4,33 (m, 1H), 3,97-3,82 (m, 1H), 3,33-3,18 (m, 1H), 3,18-3,04 (m, 1H), 2,76-2,60 (m, 1H), 2,43-2,28 (m, 4H), 1,90-1,71 (m, 4H), 1,61-1,27 (m, 8H); LC/MS (A), Tr: 1,79 min; (M+H) 442,2.

20 6-{4-[4-(6-Metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3-metil-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona ("C99")

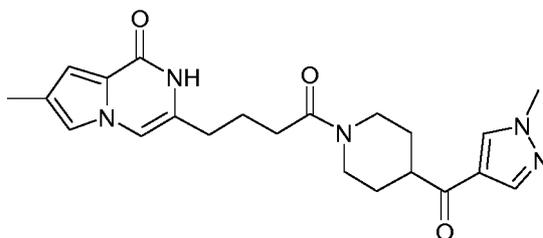


ES 2 701 516 T3

Rendimiento: 42 mg (53 %) de sólido incoloro;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,22 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,46-4,34 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,71-3,60 (m, 1H), 3,21-3,05 (m, 1H), 2,79-2,66 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,42-2,28 (m, 4H), 1,89-1,71 (m, 4H), 1,61-1,42 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 1H); LC/MS (A), Tr: 1,40 min; (M+H) 438,2.

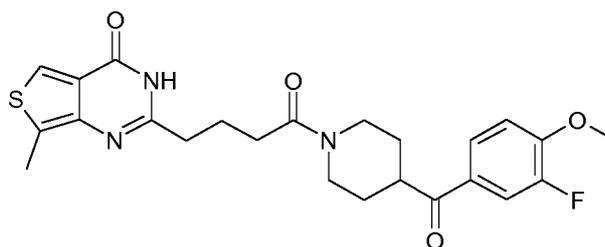
7-Metil-3-{4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona ("C212")



Rendimiento: 13 mg (28 %) de sólido blanquecino;

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,34 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,14- 7,10 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,62-6,58 (m, 1H), 4,40 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,92-3,83 (m, 4H), 3,22 (tt, *J* = 11,3, 3,7 Hz, 1H), 3,14-3,06 (m, 1H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,37-2,29 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,83-1,72 (m, 4H), 1,53-1,42 (m, 1H), 1,39-1,29 (m, 1H); LC/MS (A), Tr: 1,61 min; (M+H) 410,2.

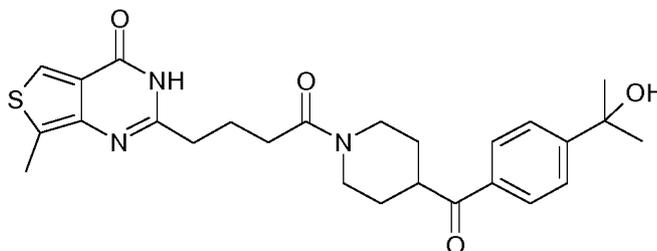
2-{4-[4-(3-Fluoro-4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3H-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona ("C113")



15 Rendimiento: 40 mg (28 %) de sólido incoloro;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,47 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 2,3, 12,4 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,45-4,37 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,21-3,12 (m, 1H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,58-2,48 (m, 2H), 2,41-2,35 (m, 2H), 1,99- 1,86 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 1H), 1,34-1,24 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,60 min; (M+H) 472,0.

20 2-(4-{4-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-benzoil]-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3H-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona ("C121")

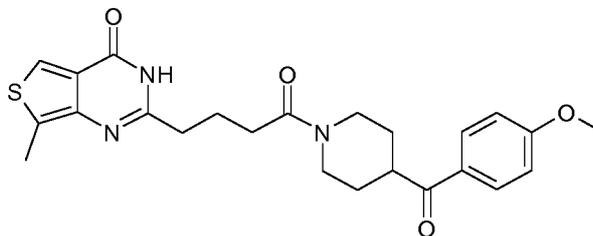


Rendimiento: 33 mg (38 %) de sólido incoloro;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,47 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,18 (s, 1H), 4,38 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,92-3,83 (m, 1H), 3,75-3,61 (m, 1H), 3,23-3,12 (m, 1H), 2,79-2,69 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,52-2,45 (m, 2H), 2,43-2,35 (m, 2H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,61-1,49 (m, 1H), 1,41 (s, 6H), 1,40-1,35 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,16 min; (M+H) 482,0.

ES 2 701 516 T3

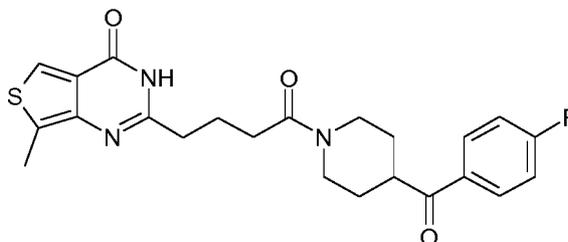
2-{4-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3H-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona ("C34")



Rendimiento: 25 mg (36 %) de sólido blanquecino;

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,52 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,42-4,32 (m, 1H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 1H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,56-2,50 (m, 2H), 2,43-2,38 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,81-1,69 (m, 2H), 1,58-1,45 (m, 1H), 1,39-1,30 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,47 min; (M+H) 454,2.

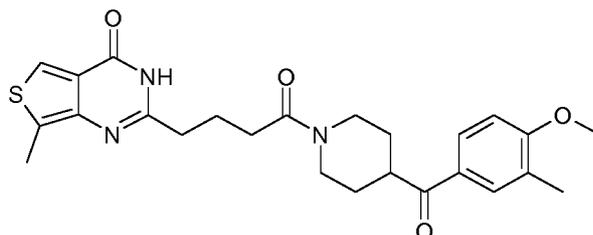
2-{4-[4-(4-Fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3H-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona ("C119")



10 Rendimiento: 25 mg (37 %) goma de color pardo pálido;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,49 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (dd, $J = 5,6, 8,8$ Hz, 2H), 7,36 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,42-4,33 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,72-3,61 (m, 1H), 3,25-3,11 (m, 1H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,51-2,50 (m, 2H), 2,48-2,39 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 1H), 1,38-1,25 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,59 min; (M+H) 442,0.

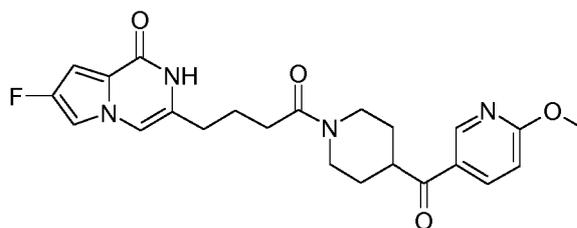
15 2-{4-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3H-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona ("C120")



Rendimiento: 33 mg (53 %) goma de color pardo pálido;

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,51 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,89 (dd, $J = 1,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,46-4,33 (m, 1H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,69-3,58 (m, 1H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,72 (t, $J = 12,1$ Hz, 1H), 2,58-2,44 (m, 5H), 2,41-2,39 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,99-1,87 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,54-1,46 (m, 1H), 1,41-1,26 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,84 min; (M+H) 468,0.

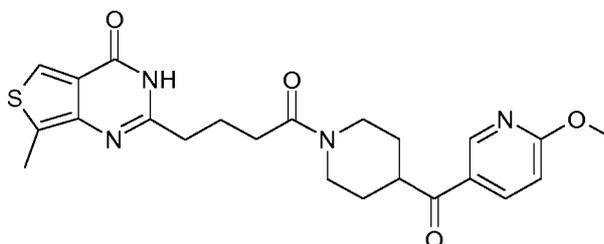
7-Fluoro-3-{4-[4-(6-metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona ("C71")



Rendimiento: 69 mg (75 %) de sólido incoloro;

5 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,68 (s, 1H), 8,90 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 3,1,2,0$ Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 4,48-4,31 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,92-3,83 (m, 1H), 3,65 (tt, $J = 11,2, 3,4$ Hz, 1H), 3,22-3,07 (m, 1H), 2,81-2,67 (m, 1H), 2,43-2,27 (m, 4H), 1,88-1,70 (m, 4H), 1,57-1,42 (m, 1H), 1,42-1,27 (m, 1H); LC/MS (A), Tr: 1,90 min; (M+H) 441,2.

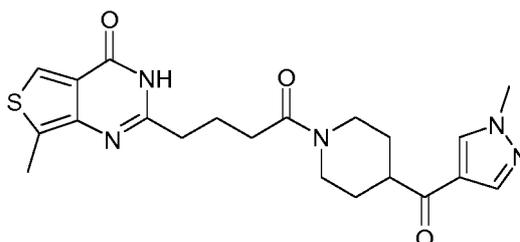
2-{4-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3H-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona ("C114")



Rendimiento: 22 mg (24 %) de sólido blanquecino;

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,30 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 2,4, 8,7$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,71 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,15 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69-3,56 (m, 1H), 3,49-3,39 (m, 1H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,54-2,43 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,28-2,15 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 2H), 1,32-1,20 (m, 1H), 1,18-1,03 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,15 min; (M+H) 455,3.

7-Metil-2-{4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona ("C123")



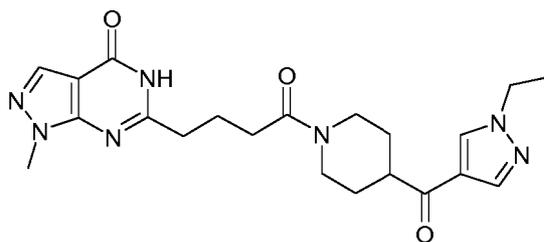
15

Rendimiento: 20 mg (24 %) de sólido incoloro;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,47 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 4,39 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,93-3,90 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,29-3,21 (m, 1H), 3,19-3,09 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 6H), 2,46-2,38 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,52-1,41 (m, 1H), 1,39-1,23 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 2,51 min; (M+H) 428,0.

20 6-{4-[4-(1-Etil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-1-metil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona ("C213")

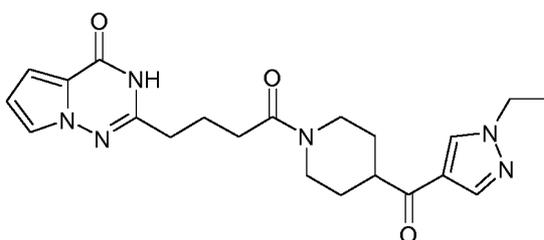
ES 2 701 516 T3



Rendimiento: 105 mg (60 %) de sólido incoloro;

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,97-7,95 (m, 2H), 4,39 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 4,15 (c, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,26-3,19 (m, 1H), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,69-2,62 (m, 3H), 2,42-2,36 (m, 2H), 1,97-1,90 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 1H), 1,38 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,37-1,25 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 2,46 min; (M+H) 426,2.

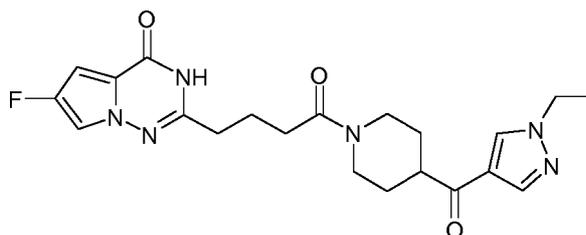
2-{4-[4-(1-Etil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirrol-2,1-f[1,2,4]triazin-4-ona ("C214")



Rendimiento: 70 mg (38 %) de sólido incoloro;

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,56 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,52 (dd, $J = 1,8, 2,5$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J = 1,7, 4,3$ Hz, 1H), 6,48 (dd, $J = 2,6; 4,3$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 4,16 (c, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,89 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,26-3,18 (m, 1H), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,54-2,51 (m, 2H), 2,42-2,36 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 1H), 1,38 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,36-1,26 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 2,90 min; (M+H) 411,2.

2-{4-[4-(1-Etil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-6-fluoro-3H-pirrol-2,1-f[1,2,4]triazin-4-ona ("C215")

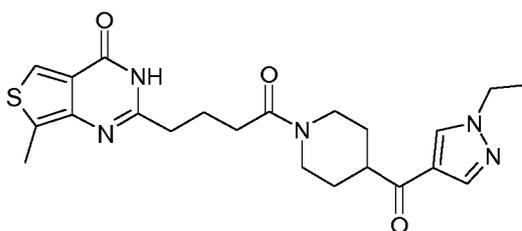


15

Rendimiento: 75 mg (43 %) de sólido incoloro

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,79 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,63 (dd, $J = 2,2, 3,2$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,16 (c, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,88 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,26-3,20 (m, 1H), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,54-2,51 (m, 2H), 2,40-2,36 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,54-1,46 (m, 1H), 1,38 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,34-1,26 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,22 min; (M+H) 429,0.

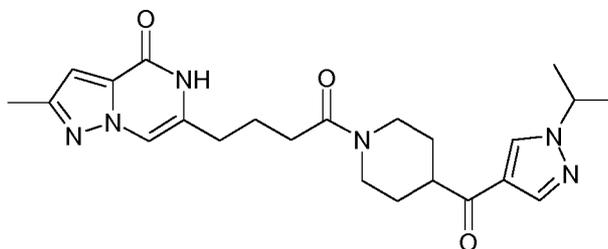
2-{4-[4-(1-Etil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3H-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona ("C216")



Rendimiento: 100 mg (60 %) de sólido incoloro;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,34 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 4,39 (d, *J* = 13,2 Hz 1H), 4,10 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,25-3,19 (m, 1H), 3,10 (t, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,68-2,61 (m, 3H), 2,43-2,36 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,54- 1,46 (m, 1H), 1,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,32-1,26 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,00 min; (M+H) 442,0.

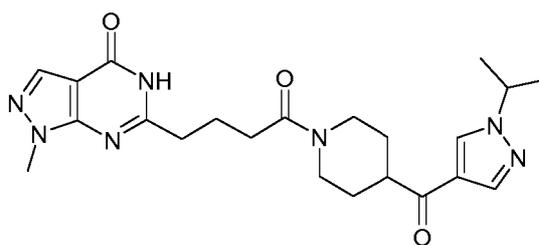
6-{4-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-2-metil-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona ("C217")



Rendimiento: 28 mg (42 %) de sólido de color amarillo pálido;

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,15 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,54 (sept., *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,46-4,33 (m, 1H), 3,95-3,81 (m, 1H), 3,29-3,19 (m, 1H), 3,19-3,02 (m, 1H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,47-2,39 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,77-1,71 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,44 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 1,40-1,27 (m, 1H); LC/MS (A), Tr: 1,66 min; (M+H) 439,2.

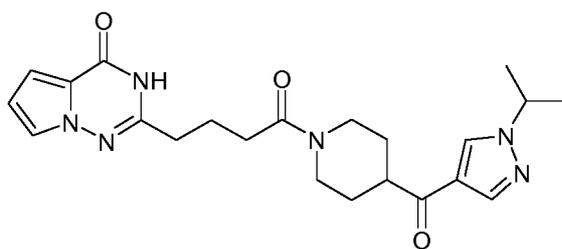
6-{4-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-1-metil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona ("C218")



Rendimiento: 67 mg (54 %) de sólido incoloro;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,01 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,98-7,96 (m, 2H), 4,58-4,50 (m, 1H), 4,40 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,92-3,84 (m, 4H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,14-3,07 (m, 1H), 2,69-2,61 (m, 3H), 2,42-2,36 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,83-1,71 (m, 2H), 1,54-1,46 (m, 1H), 1,42 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 1,34-1,25 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 2,71 min; (M+H) 440,2.

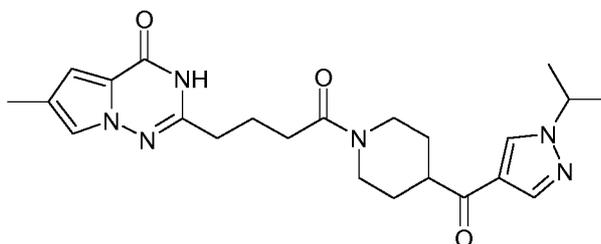
2-{4-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirrol-2(1H)-ona ("C219")



Rendimiento: 92 mg (70 %) de sólido blanquecino;

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,57 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,82 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,49-6,46 (m, 1H), 4,57-4,50 (m, 1H), 4,40 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,89 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 3,26-3,20 (m, 1H), 3,10 (t, $J = 12,5$ Hz, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,54-2,51 (m, 2H), 2,41-2,36 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,83-1,71 (m, 2H), 1,54-1,46 (m, 1H), 1,44 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 1,36-1,26 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,17 min; (M+H) 425,2.

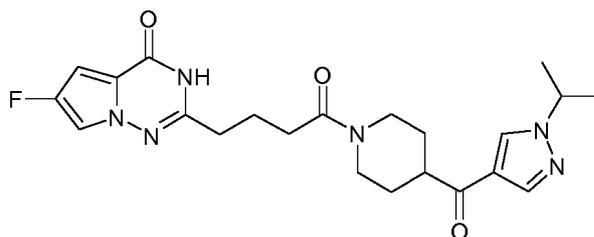
2-[4-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-6-metil-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C220")



- 10 Rendimiento: 20 mg (22 %) de sólido incoloro;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,49 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,57-4,50 (m, 1H), 4,39 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,89 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 3,26-3,21 (m, 2H), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,69-2,61 (m, 2H), 2,41-2,32 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,83-1,71 (m, 2H), 1,54-1,46 (m, 1H), 1,42 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 1,34-1,26 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,77 min; (M+H) 439,0.

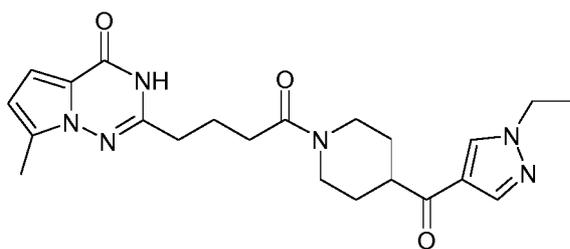
- 15 6-Fluoro-2-[4-[4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C221")



Rendimiento: 85 mg (65 %) de sólido incoloro;

- 20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,80 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,65-7,63 (m, 1H), 6,69-6,68 (m, 1H), 4,58-4,50 (m, 1H), 4,38 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 3,89 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,10 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,54-2,51 (m, 2H), 2,41-2,38 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,54-1,46 (m, 1H), 1,43 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 1,34-1,26 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,56 min; (M+H) 443,0.

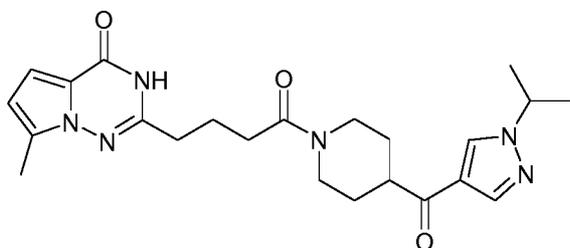
2-[4-[4-(1-Etil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-7-metil-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C222")



Rendimiento: 35 mg (32 %) de sólido incoloro;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,46 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 4,16 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 3,13-3,07 (m, 1H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,54-2,51 (m, 2H), 2,44-2,40 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,54-1,46 (m, 1H), 1,38 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,34-1,26 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,53 min; (M+H) 425,0.

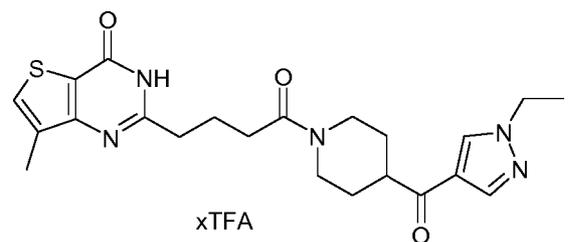
2-{4-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3H-pirrol-2,1-f[1,2,4]triazin-4-ona ("C223")



10 Rendimiento: 45 mg (40 %) de sólido incoloro;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,46 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,59-4,51 (m, 1H), 4,40 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,91 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,29-3,21 (m, 1H), 3,10 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,66 (t, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,56-2,51 (m, 2H), 2,43-2,38 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,50-1,42 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 1,34-1,26 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,82 min; (M+H) 438,9.

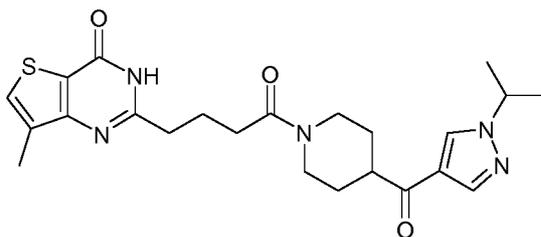
15 Trifluoroacetato 2-{4-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona ("C224")



Rendimiento: 45 mg (41 %) de sólido blanquecino;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,58 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,42-4,20 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,95-3,59 (m, 1H), 3,26-3,22 (m, 1H), 3,17-3,09 (m, 1H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,55-2,51 (m, 5H), 2,43-2,33 (m, 2H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,54-1,46 (m, 1H), 1,38 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,37-1,26 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 2,74 min; (M+H) 442,0.

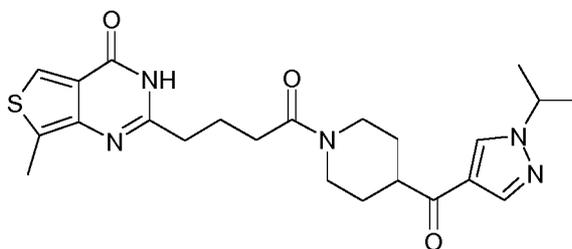
2-{4-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona ("C225")



Rendimiento: 87 mg (68 %) de sólido incoloro;

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,34 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 4,57-4,50 (m, 1H), 4,39 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,11 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,69-2,61 (m, 3H), 2,43-2,36 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,53-1,46 (m, 1H), 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,35-1,26 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,19 min; (M+H) 456,0.

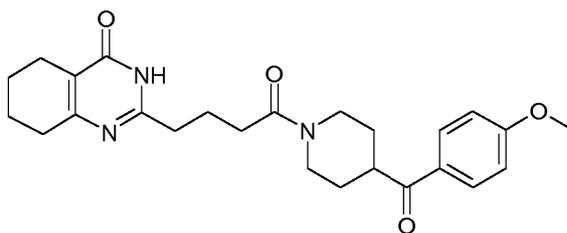
2-[4-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-7-metil-3H-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona ("C226")



Rendimiento: 19 mg (15 %) de sólido de color pardo pálido;

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,47 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 4,57-4,49 (m, 1H), 4,39 (d, J = 12,8, 1H), 3,92 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,26-3,21 (m, 1H), 3,16-3,08 (m, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,56-2,51 (m, 5H), 2,43-2,36 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,54-1,46 (m, 1H), 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,34-1,26 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 2,96 min; (M+H) 456,2.

2-[4-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona ("C227")



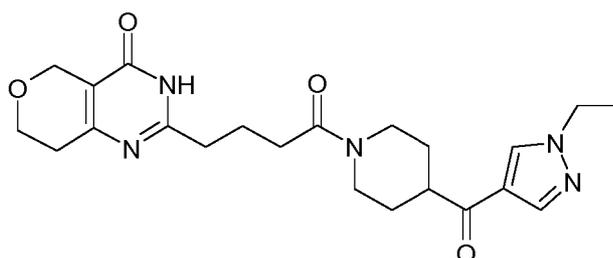
15

Rendimiento: 30 mg (26 %) de sólido incoloro;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,09 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,5 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,43-4,37 (m, 1H), 3,93-3,81 (m, 4H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,21 - 3,11 (m, 1H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,49-2,40 (m, 4H), 2,46-2,35 (m, 2H), 2,34-2,26 (m, 2H), 1,90-1,58 (m, 8H), 1,54-1,42 (m, 1H), 1,39-1,25 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,14 min; (M+H) 438,3.

20 2-[4-[4-(1-Etil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4-ona ("C228")

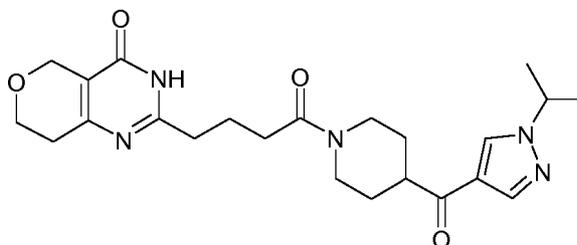
ES 2 701 516 T3



Rendimiento: 55 mg (30 %) de sólido de color pardo pálido;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,32 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 4,40 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,15 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,82 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,28-3,18 (m, 1H), 3,14-3,06 (m, 1H), 2,68- 2,61 (m, 1H), 2,54-2,51 (m, 3H), 2,36-2,28 (m, 2H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,78- 1,71 (m, 2H), 1,54-1,46 (m, 2H), 1,41-1,30 (m, 4H); LC/MS (B), Tr: 2,15 min; (M+H) 428,3.

2-{4-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3,5,7,8-tetrahidropirano[4,3-d]pirimidin-4-ona ("C229")

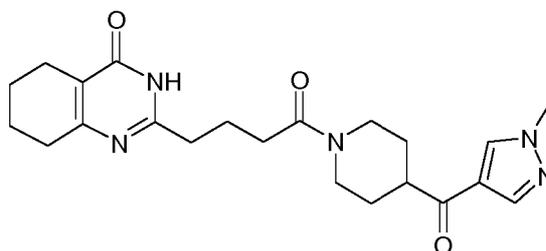


10 Rendimiento: 39 mg (23 %) de sólido de color pardo pálido;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,32 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 4,57- 4,51 (m, 1H), 4,39 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,85 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,81 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,29-3,20 (m, 1H), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,57-2,51 (m, 4H), 2,36-2,28 (m, 3H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,54-1,46 (m, 1H), 1,43-1,41 (m, 6H), 1,34-1,26 (m, 1H); LC/MS (B), Tr:

15 2,43 min; (M+H) 442,3.

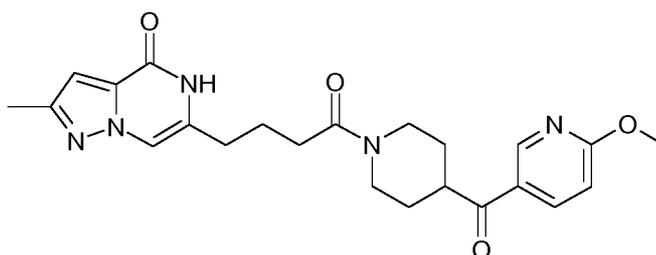
2-{4-[4-(1-Metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona ("C230")



Rendimiento: 6 mg (7 %) de goma de color amarillo pálido;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 4,41-4,36 (m, 1H), 3,23-3,12 (m, 4H), 2,68-2,60 (m, 2H), 2,50-2,59 (m, 1H), 2,49-2,28 (m, 4H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 6H), 1,55-1,42 (m, 1H), 1,38-1,26 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 2,16 min; (M+H) 412,3.

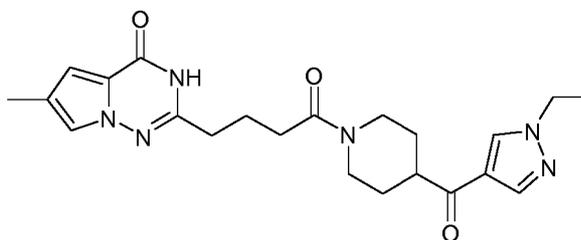
6-{4-[4-(6-Metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-2-metil-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona ("C231")



Rendimiento: 63 mg (67 %) de sólido de color amarillo pálido;

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,16 (s, 1H), 8,90 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,64 (tt, $J = 11,1,3,6$ Hz, 1H), 3,21-3,11 (m, 1H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,43 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,38-2,32 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,87-1,74 (m, 4H), 1,56-1,43 (m, 1H), 1,40-1,28 (m, 1H); LC/MS (A), Tr: 1,77 min; (M+H) 438,2.

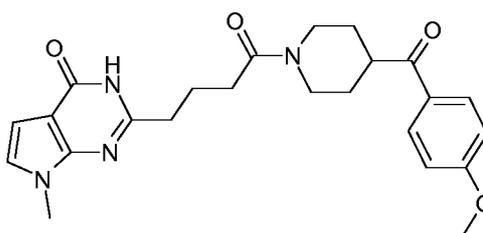
2-[4-[4-(1-Etil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-6-metil-3H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C233")



Rendimiento: 25 mg (19 %) de sólido blanquecino;

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 4,28-4,20 (m, 2H), 4,01-3,92 (m, 1H), 3,39-3,28 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 1H), 2,76-2,68 (m, 2H), 2,46-2,31 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,99-1,91 (m, 3H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,62-1,48 (m, 1H), 1,46 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 1,43-1,30 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,17 min; (M+H) 425,2.

2-[4-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-7-metil-3,7-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona ("C40")

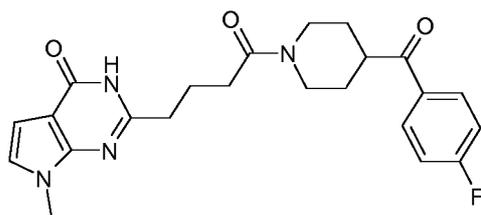


15

Rendimiento: 87 mg (50 %) de sólido incoloro;

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,74 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,43 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,92 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,72-3,62 (m, 4H), 3,16 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,68-2,58 (m, 2H), 2,48-2,32 (m, 2H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,56-1,42 (m, 1H), 1,39-1,26 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,38 min; (M+H) 437,3.

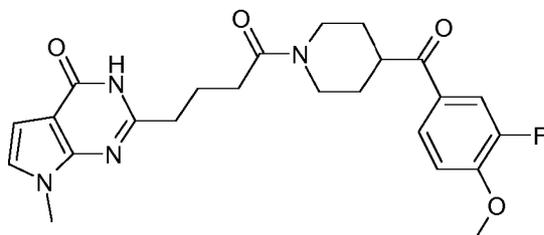
2-[4-[4-(4-Fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-7-metil-3,7-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona ("C186")



Rendimiento: 79 mg (43 %) de sólido incoloro;

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,74 (s, 1H), 8,12-8,09 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,00 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,42-4,35 (m, 1H), 3,95-3,89 (m, 1H), 3,75-7,63 (m, 4H), 3,24-3,15 (m, 1H), 2,80-2,60 (m, 3H), 2,47-2,32 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,84-1,77 (m, 2H), 1,58-1,43 (m, 1H), 1,40-1,26 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,48 min; (M+H) 425,2.

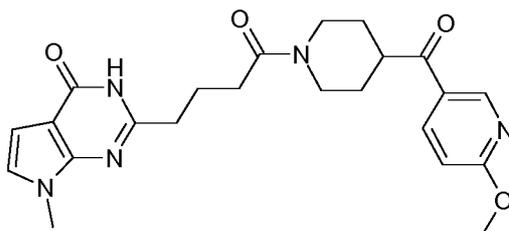
2-{4-[4-(3-Fluoro-4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-7-metil-3,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona ("C180")



Rendimiento: 140 mg (76 %) de sólido incoloro;

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,74 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 2,0, 12,4$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,40 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,99-3,88 (m, 4H), 3,73-3,62 (m, 4H), 3,22-3,12 (m, 1H), 2,77-2,71 (m, 1H), 2,68-2,61 (m, 2H), 2,41-2,36 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,82-1,74 (m, 2H), 1,55-1,46 (m, 1H), 1,40-1,26 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,49 min; (M+H) 455,3.

2-{4-[4-(6-Metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-7-metil-3,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona ("C181")

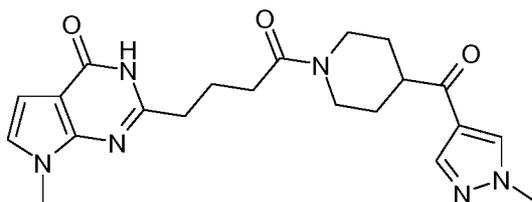


15

Rendimiento: 126 mg (71 %) de sólido incoloro;

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,74 (s, 1H), 8,91 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,23 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,41 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,00-3,88 (m, 4H), 3,71-3,62 (m, 4H), 3,21-3,12 (m, 1H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,69-2,60 (m, 2H), 2,48-2,36 (m, 2H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,41-1,28 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,03 min; (M+H) 438,3.

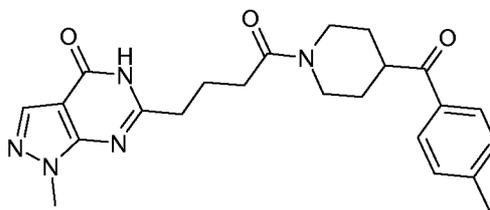
7-Metil-2-{4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona ("C190")



Rendimiento: 50 mg (54 %) de sólido de color amarillo pálido;

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,72 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,00 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,44-4,39 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 3H), 2,46-2,35 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,55-1,41 (m, 1H), 1,40-1,26 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 2,36 min; (M+H) 411,2.

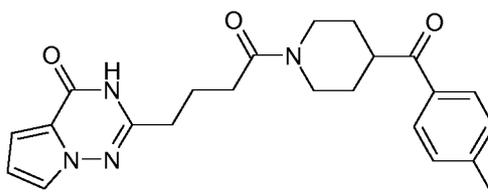
1-Metil-6-{4-[4-(4-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona ("C234")



Rendimiento: 65 mg (24 %) de sólido incoloro;

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,02 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,40 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,99-3,87 (m, 4H), 3,68 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,18 (c, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,80-2,65 (m, 3H), 2,46-2,38 (m, 5H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,56-1,45 (m, 1H), 1,42-1,28 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,49 min; (M+H) 422,2.

2-{4-[4-(4-Metil-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C235")



15

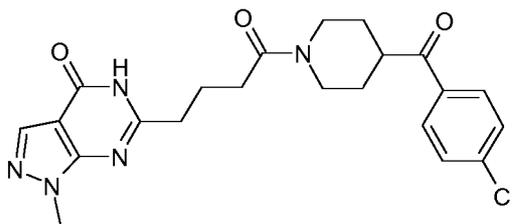
Rendimiento: 60 mg (35 %) de sólido incoloro;

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,58 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,53 (dd, $J = 1,6, 2,8$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,83 (dd, $J = 1,6, 4,0$ Hz, 1H), 6,49 (dd, $J = 2,4, 4,2$ Hz, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,75-3,62 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 1H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,56-2,53 (m, 2H), 2,45-2,39 (m, 5H), 1,95-1,89 (m, 2H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,58-1,45 (m, 1H), 1,40-1,26 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,98 min; (M+H) 407,3.

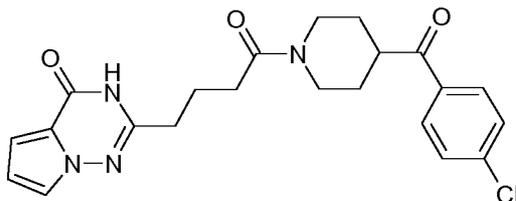
6-{4-[4-(4-Cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-1-metil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona ("C236")

Rendimiento: 25 mg (10 %) de sólido incoloro;

25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,02 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,40 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,94-3,87 (m, 4H), 3,74-3,66 (m, 1H), 3,18 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,77-2,65 (m, 3H), 2,46-2,39 (m, 2H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,57-1,43 (m, 1H), 1,40-1,26 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,69 min; (M+H) 442,3.



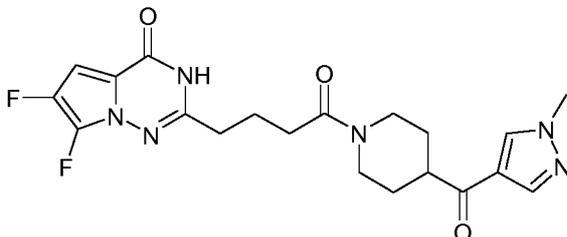
2-{4-[4-(4-Chloro-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C237")



Rendimiento: 110 mg (60 %) de sólido incoloro;

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,58 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,54-7,51 (m, 1H), 6,83 (dd, $J = 1,2, 4,2$ Hz, 1H), 6,49 (dd, $J = 2,8, 4,0$ Hz, 1H), 4,45-4,34 (m, 1H), 3,96-3,88 (m, 1H), 3,73-3,64 (m, 1H), 3,22-3,11 (m, 1H), 2,79-2,68 (m, 1H), 2,56-2,51 (m, 2H), 2,46-2,35 (m, 2H), 1,98-1,71 (m, 4H), 1,58-1,43 (m, 1H), 1,40-1,26 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 4,23 min; (M+H) 427,0.

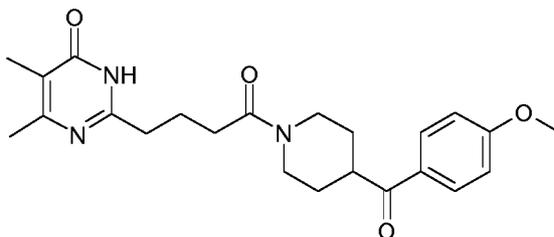
- 10 6,7-Difluoro-2-{4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C238")



Rendimiento: 48 mg (32 %) de sólido incoloro;

- 15 ^1H RMN (700 MHz, DMSO- d_6) δ 11,87 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,88 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 13,1$, 1H), 3,95-3,86 (m, 4H), 3,23 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,11 (t, $J = 13,1$ Hz, 1H), 2,66 (t, $J = 12,7$ Hz, 1H), 2,57 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,47-2,34 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,79-1,73 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 1H), 1,37-1,28 (m, 1H); LC/MS (A), Tr: 1,73 min; (M+H) 433,2.

2-{4-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-5,6-dimetil-3H-pirimidin-4-ona ("C239")

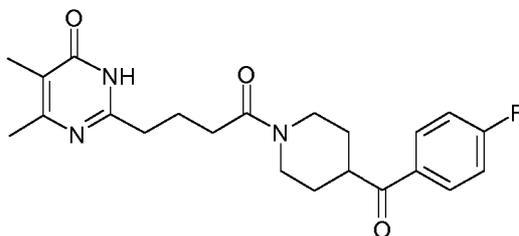


Rendimiento: 60 mg (32 %) de sólido incoloro;

- 20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,10 (s, 1H), 7,95-7,91 (m, 2H), 7,01-6,98 (m, 2H), 4,38-4,30 (m, 1H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,64-3,53 (m, 1H), 3,17-3,06 (m, 1H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,45-2,38 (m, 1H), 2,37-2,23 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,85-1,65 (m, 7H), 1,49-1,37 (m, 1H), 1,35-1,20 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 2,93 min; (M+H) 412,3.

ES 2 701 516 T3

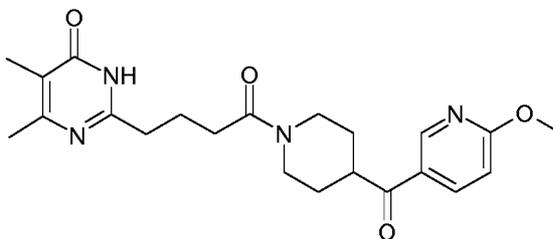
2-{4-[4-(4-Fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-5,6-dimetil-3H-pirimidin-4-ona ("C240")



Rendimiento: 55 mg (30 %) de sólido incoloro;

5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,17 (s, 1H), 8,12-8,08 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 2H), 4,44-4,38 (m, 1H), 3,96-3,88 (m, 1H), 3,75-3,66 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 1H), 2,79-2,69 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,91-1,75 (m, 7H), 1,56-1,42 (m, 1H), 1,40-1,26 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 3,02 min; (M+H) 400,2.

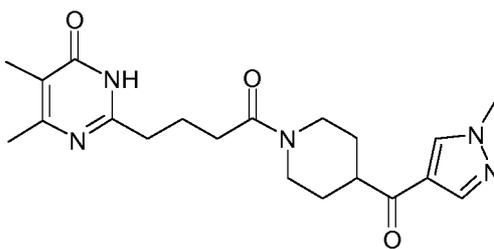
2-{4-[4-(6-Metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-5,6-dimetil-3H-pirimidin-4-ona ("C241")



Rendimiento: 55 mg (29 %) de sólido incoloro;

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,17 (s, 1H), 8,91 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 2,8, 8,6 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,46-4,39 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 1H), 2,80-2,68 (m, 1H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,93-1,75 (m, 7H), 1,68-1,55 (m, 1H), 1,32-1,30 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 2,59 min; (M+H) 413,3.

5,6-Dimetil-2-{4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-pirimidin-4-ona ("C242")

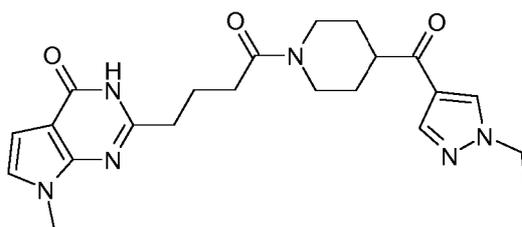


15

Rendimiento: 70 mg (65 %) de goma incolora;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,30 (s a, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 4,48-4,41 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 4H), 3,40-3,22 (m, 1H), 3,21-3,07 (m, 1H), 2,72-2,59 (m, 2H), 2,42-2,30 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,95-1,73 (m, 7H), 1,58-1,44 (m, 1H), 1,40-1,26 (m, 1H); LC/MS (B), Tr: 1,89 min; (M+H) 386,2.

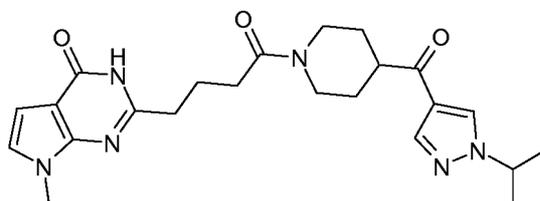
20 2-{4-[4-(1-Etil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-7-metil-3,7-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona ("C243")



Rendimiento: 55 mg (32 %) de sólido incoloro;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,74 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,41-4,47 (m, 1H), 4,17 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,34-3,22 (m, 1H), 3,20-3,09 (m, 1H), 2,72-2,61 (m, 2H), 2,48-2,39 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,58-1,26 (m, 5H); LC/MS (B), Tr: 2,59 min; (M+H) 425,2.

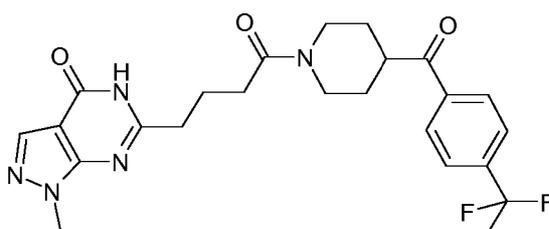
2-{4-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona ("C244")



10 Rendimiento: 58 mg (33 %) de sólido incoloro;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,74 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,55 (sept., *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,49- 4,41 (m, 1H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,34-3,24 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 2,72-2,59 (m, 3H), 2,47-2,38 (m, 2H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,58-1,26 (m, 8H); LC/MS (B), Tr: 2,85 min; (M+H) 439,3.

15 6-(4-[4-(1,1-Difluoro-etil)-benzoil]-piperidin-1-il)-4-oxo-butil)-1-metil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona ("C245")

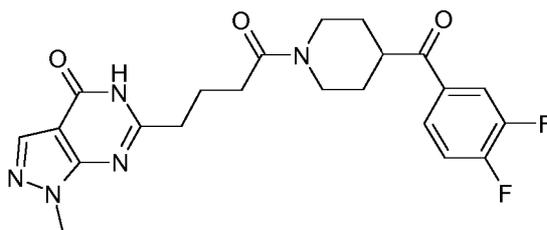


Rendimiento: 69 mg (68 %) de sólido incoloro;

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,98 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,44-4,33 (m, 1H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,73 (tt, *J* = 11,2, 3,6 Hz, 1H), 3,24-3,14 (m, 1H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,67 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,45-2,33 (m, 2H), 2,00 (t, *J* = 19,0 Hz, 3H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,51 (cd, *J* = 13,0, 3,9 Hz, 1H), 1,34 (cd, *J* = 12,5, 4,0 Hz, 1H); LC/MS (A), Tr: 1,97 min; (M+H) 472,2.

6-{4-[4-(3,4-Difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-1-metil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona ("C246")

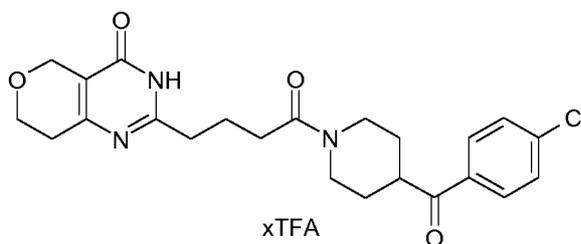
ES 2 701 516 T3



Rendimiento: 47 mg (50 %) de sólido incoloro;

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,99 (s, 1H), 8,07 (ddd, *J* = 11,3, 7,9, 2,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,62 (dt, *J* = 10,3, 8,3 Hz, 1H), 4,44- 4,35 (m, 1H), 3,95-3,89 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,71 (tt, *J* = 11,2, 3,5 Hz, 1H), 3,25-3,13 (m, 1H), 2,79-2,71 (m, 1H), 2,68 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,45-2,38 (m, 2H), 1,96 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,49 (cd, *J* = 12,6, 3,8 Hz, 1H), 1,33 (cd, *J* = 12,5, 4,0 Hz, 1H); LC/MS (A), Tr: 1,88 min; (M+H) 444,2.

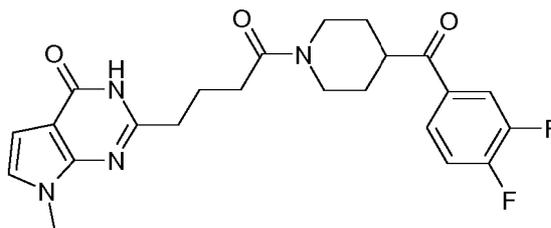
Trifluoroacetato de 2-{4-[4-(4-Cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3,5,7,8-tetrahidropirano[4,3-d]pirimidin-4-ona ("C247")



10 Rendimiento: 54 mg (30 %) de sólido incoloro;

¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,43-4,38 (m, 3H), 3,93 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,72- 3,65 (m, 1H), 2,82-2,73 (m, 1H), 2,68-2,57 (m, 4H), 2,49-2,41 (m, 2H), 2,01- 1,90 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,61-1,38 (m, 2H); LC/MS (B), Tr: 3,42 min; (M+H) 444,0.

2-{4-[4-(3,4-Difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3,7-dihidro-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ona ("C248")



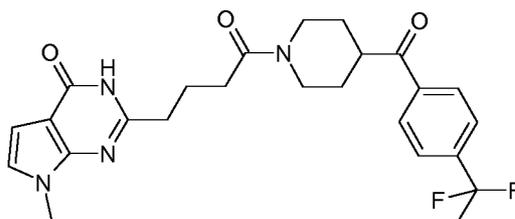
15

Rendimiento: 77 mg (81 %) de sólido incoloro;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,71 (s, 1H), 8,07 (ddd, *J* = 11,3, 7,9, 2,1 Hz, 1H), 8,01 -7,83 (m, 1H), 7,62 (dt, *J* = 10,3, 8,3 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,78-3,64 (m, 4H), 3,18 (t, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,75 (t, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,63 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,41 (td, *J* = 7,3, 2,8 Hz, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,88- 1,75 (m, 2H), 1,49 (cd, *J* = 12,9, 4,4 Hz, 1H), 1,33 (cd, *J* = 12,4, 11,9, 3,8 Hz, 1H); LC/MS (A), Tr: 1,94 min; (M+H) 443,2.

20

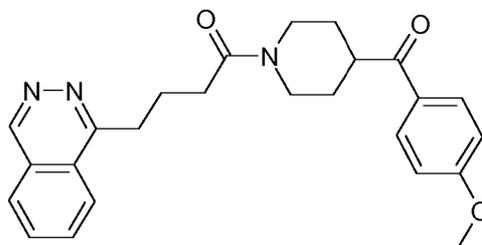
2-(4-{4-[4-(1,1-Difluoro-etil)-benzoil]-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3,7-dihidro-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ona ("C249")



Rendimiento: 67 mg (66 %) de sólido incoloro;

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,68 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,00 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,91 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 3,77-3,68 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,19 (t, $J = 11,9$ Hz, 1H), 2,76 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,63 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,40 (td, $J = 7,2, 3,1$ Hz, 2H), 2,05-1,90 (m, 5H), 1,87-1,74 (m, 2H), 1,60-1,43 (m, 1H), 1,43-1,28 (m, 1H); LC/MS (A), Tr: 2,03 min; (M+H) 471,2.

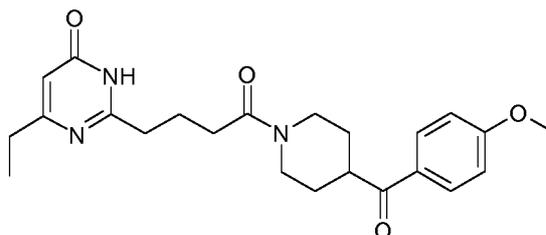
1-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-ftalazin-1-il-butan-1-ona ("C250")



Rendimiento: 13 mg (15 %) de sólido de color amarillo pálido;

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,54 (s, 1H), 8,42-8,35 (m, 1H), 8,18-8,12 (m, 1H), 8,08-7,95 (m, 4H), 7,16-6,98 (m, 2H), 4,51-4,39 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,66 (tt, $J = 11,2, 3,6$ Hz, 1H), 3,34 (dd, $J = 8,7, 6,8$ Hz, 2H), 3,26-3,13 (m, 1H), 2,83-2,71 (m, 1H), 2,56-2,48 (m, 2H, solapado con DMSO- d_6), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,58-1,44 (m, 1H), 1,44-1,29 (m, 1H); LC/MS (A), Tr: 1,77 min; (M+H) 418,2.

6-Etil-2-{4-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirimidin-4-ona ("C251")



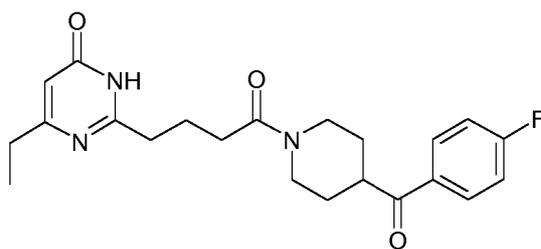
15

Rendimiento: 30 mg (15 %) goma de color pardo pálido;

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,02 (s, 1H), 4,41 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,73-3,63 (m, 1H), 3,24-3,12 (m, 1H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 2H), 2,46-2,34 (m, 4H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,58-1,44 (m, 1H), 1,41-1,28 (m, 1H), 1,13 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); LC/MS (B), Tr: 3,01 min; (M+H) 412,3.

6-Etil-2-{4-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirimidin-4-ona ("C252")

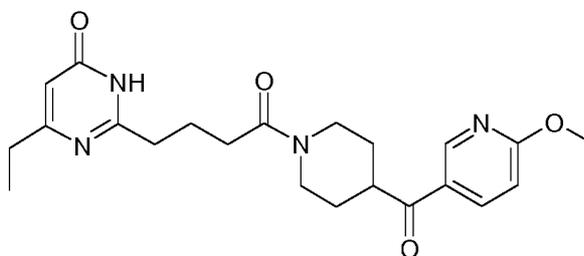
ES 2 701 516 T3



Rendimiento: 75 mg (39 %) goma de color pardo pálido;

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,14 -8,06 (m, 2H), 7,38 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,39 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,77-3,68 (m, 1H), 3,17 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,48-2,38 (m, 4H), 1,97-1,77 (m, 4H), 1,57-1,43 (m, 1H), 1,40-1,28 (m, 1H), 1,13 (t, J = 7,6 Hz, 3H); LC/MS (B), Tr: 3,16 min; (M+H) 400,0.

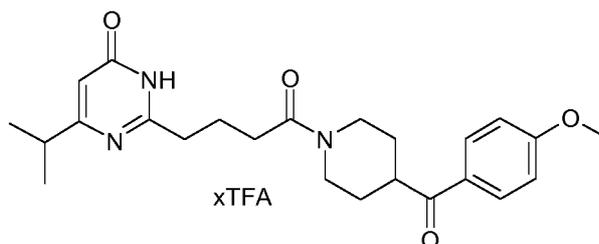
6-Etil-2-[4-[4-(6-metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-pirimidin-4-ona ("C253")



Rendimiento: 35 mg (17 %) goma de color pardo pálido;

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,40 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,94 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,71 -3,62 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 1H), 2,79-2,69 (m, 1H), 2,61-2,54 (m, 2H), 2,48-2,36 (m, 4H), 1,95-1,75 (m, 4H), 1,57- 1,43 (m, 1H), 1,40-1,28 (m, 1H), 1,13 (t, J = 7,6 Hz, 3H); LC/MS (B), Tr: 2,73 min; (M+H) 413,2.

Trifluoroacetato de 6-isopropil-2-[4-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-pirimidin-4-ona ("C254")

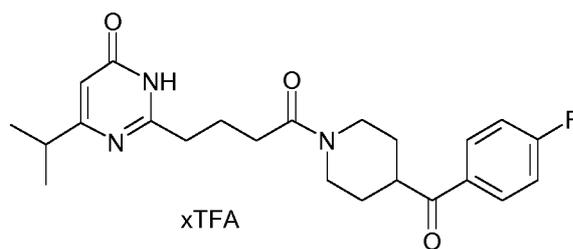


15

Rendimiento: 120 mg (47 %) goma de color pardo pálido;

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,99 (dd, J = 2,0, 7,2 Hz, 2H), 7,06 (dd, J = 1,6, 7,0 Hz, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,40 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,01-3,81 (m, 4H), 3,71-3,61 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 1H), 2,80-2,56 (m, 4H), 2,45-2,38 (m, 2H), 1,97-1,8 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,58-1,43 (m, 1H), 1,40-1,28 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 6H); LC/MS (B), Tr: 3,32 min; (M+H) 426,2.

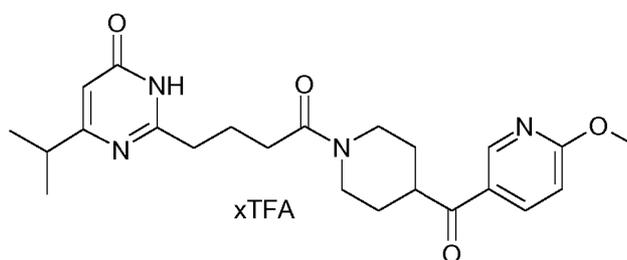
Trifluoroacetato de 2-[4-[4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-4-isopropil-1H-pirimidin-6-ona ("C255")



Rendimiento: 110 mg (46 %) de goma de color pardo pálido

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,12 -8,08 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,39 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,77-3,68 (m, 1H), 3,17 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,81-2,58 (m, 4H), 2,47-2,38 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,57-1,42 (m, 1H), 1,40-1,28 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LC/MS (B), Tr: 3,42 min; (M+H) 414,2

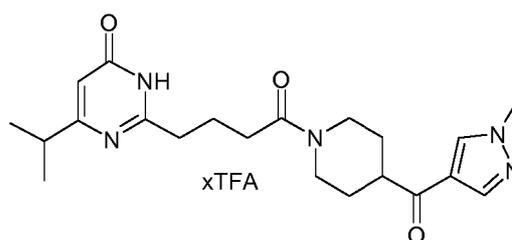
Trifluoroacetato de 4-isopropil-2-{4-[4-(6-metoxipiridin-3-carbonil)-1-piperidil]-4-oxo-butil}-1H-pirimidin-6-ona ("C256")



Rendimiento: 52 mg (19 %) goma de color pardo pálido;

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,39 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,00 - 3,85 (m, 4H), 3,72-3,62 (m, 1H), 3,17 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,80-2,55 (m, 4H), 2,47-2,38 (m, 2H), 1,97-1,76 (m, 4H), 1,58-1,43 (m, 1H), 1,41-1,28 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 6H); LC/MS (B), Tr: 3,00 min; (M+H) 427,2.

Trifluoroacetato de 4-isopropil-2-{4-[4-(1-metilpirazol-4-carbonil)-1-piperidil]-4-oxo-butil}-1H-pirimidin-6-ona ("C257")

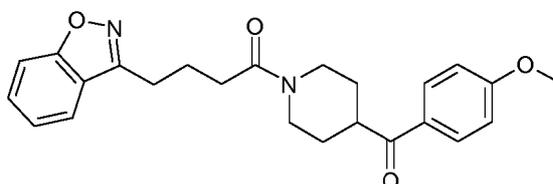


15

Rendimiento: 55 mg (24 %) goma de color pardo pálido;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,45 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,40 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,95-3,85 (m, 4H), 3,29-3,19 (m, 1H), 3,11 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,74-2,58 (m, 4H), 2,44-2,38 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,57-1,43 (m, 1H), 1,40-1,28 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 6H); LC/MS (B), Tr: 2,31 min; (M+H) 400,2.

20 4-(1,2-Benzoxazol-3-il)-1-[4-(4-metoxibenzoil)-1-piperidil]butan-1-ona ("C258")

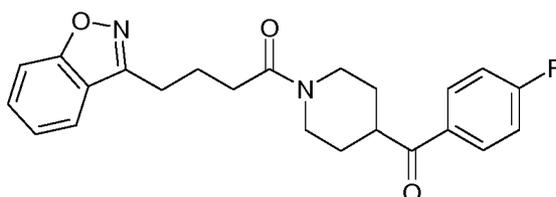


ES 2 701 516 T3

Rendimiento: 41 mg (31 %) de sólido incoloro;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,06 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 4,43 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,96-3,83 (m, 4H), 3,71 -3,62 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 1H), 3,08-3,00 (m, 2H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,49-2,42 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,82-1,74 (m, 2H), 1,56-1,29 (m, 2H); LC/MS (B), Tr: 4,57 min; (M+H) 407,0.

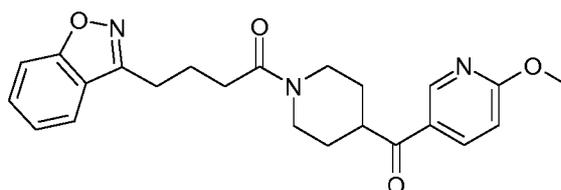
4-(1,2-Benzoxazol-3-il)-1-[4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidil]butan-1-ona ("C259")



Rendimiento: 15 mg (12 %) de sólido incoloro;

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,12 -8,09 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 3H), 4,43 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,77-3,68 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 1H), 3,07-3,00 (m, 2H), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,49-2,42 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,55-1,29 (m, 2H); LC/MS (B), Tr: 4,69 min; (M+H) 395,0.

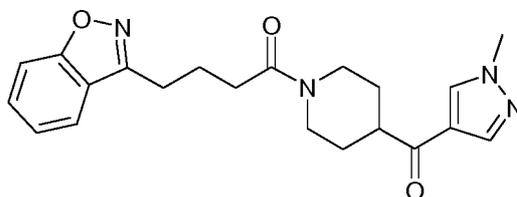
4-(1,2-Benzoxazol-3-il)-1-[4-(6-metoxipiridin-3-carbonil)-1-piperidil]-butan-1-ona ("C259a")



15 Rendimiento: 57 mg (43 %) de sólido incoloro;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,27-8,21 (m, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,71-3,62 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 1H), 3,07-3,00 (m, 2H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,49-2,42 (m, 2H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,57- 1,29 (m, 2H); LC/MS (B), Tr: 4,26 min; (M+H) 408,0.

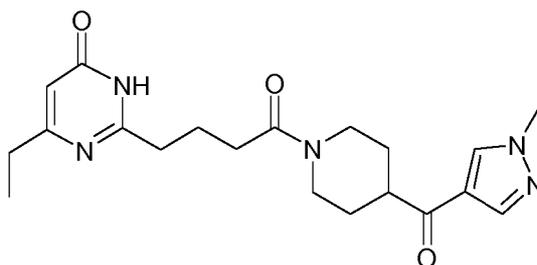
20 4-(1,2-Benzoxazol-3-il)-1-[4-(1-metilpirazol-4-carbonil)-1-piperidil]butan-1-ona ("C260")



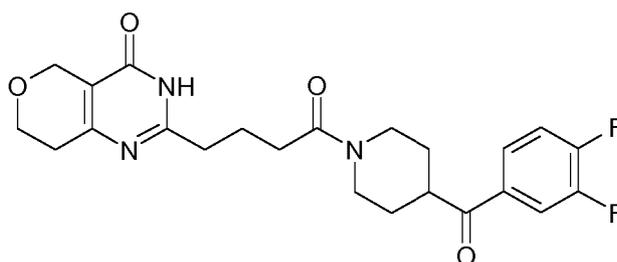
Rendimiento: 113 mg (30 %) de goma blanquecina;

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 4,44 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,95-3,84 (m, 4H), 3,28-3,19 (m, 1H), 3,18-3,07 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,58-2,40 (m, 2H), 1,96-2,07 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,46-1,29 (m, 2H); LC/MS (B), Tr: 3,47 min; (M+H) 381,0.

4-Etil-2-[4-[4-(1-metilpirazol-4-carbonil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-1H-pirimidin-6-ona ("C261")



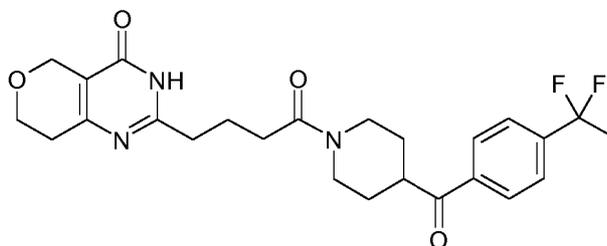
2-[4-[4-(3,4-Difluorobenzoyl)-1-piperidil]-4-oxo-butyl]-3,5,7,8-tetrahidropirano[4,3-d]pirimidin-4-ona ("C262")



Rendimiento: 63 mg (63 %) de sólido incoloro;

- 5 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,28 (s, 1H), 8,06 (ddd, $J = 11,3, 7,9, 2,1$ Hz, 1H), 7,95-7,87 (m, 1H), 7,61 (dt, $J = 10,3, 8,3$ Hz, 1H), 4,44-4,36 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,83 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,70 (tt, $J = 11,2, 3,6$ Hz, 1H), 3,22-3,11 (m, 1H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,57-2,51 (m, 4H), 2,43-2,30 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,48 (cd, $J = 12,6, 3,9$ Hz, 1H), 1,33 (cd, $J = 12,5, 4,0$ Hz, 1H); LC/MS (A), Tr: 1,80 min; (M+H) 446,2.

2-[4-[4-(1,1-Difluoroetil)benzoyl]-1-piperidil]-4-oxo-butyl]-3,5,7,8-tetrahidropirano[4,3-d]pirimidin-4-ona ("C263")

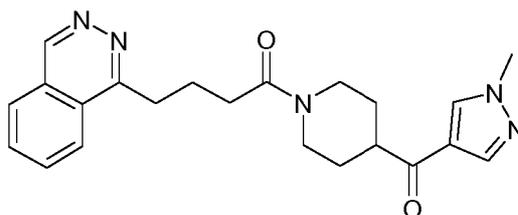


10

Rendimiento: 53 mg (53 %) de sólido incoloro;

- 15 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,28 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,43-4,36 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,83 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,73 (tt, $J = 11,2, 3,6$ Hz, 1H), 3,23-3,14 (m, 1H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,56-2,51 (m, 4H), 2,43-2,30 (m, 2H), 2,00 (t, $J = 19,0$ Hz, 3H), 1,88 (p, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,50 (cd, $J = 12,8, 3,7$ Hz, 1H), 1,35 (cd, $J = 12,6, 4,0$ Hz, 1H); LC/MS (A), Tr: 1,90 min; (M+H) 474,2.

1-[4-(1-Metilpirazol-4-carbonil)-1-piperidil]-4-ftalazin-1-il-butan-1-ona ("C266")



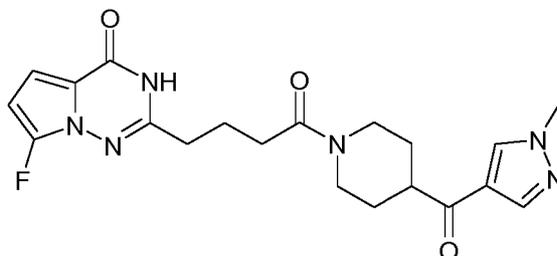
Rendimiento: 23 mg (25 %) de espuma de color amarillo pálido;

- ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,55 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,18-8,14 (m, 1H), 8,08-

ES 2 701 516 T3

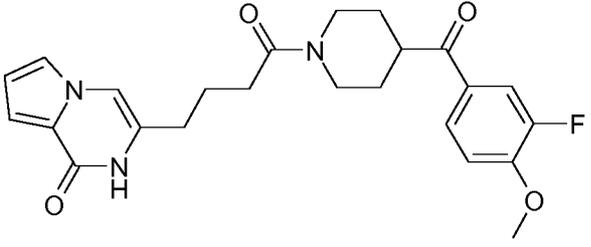
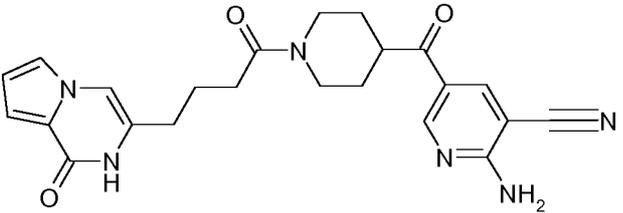
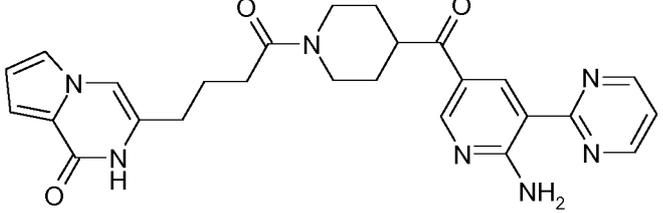
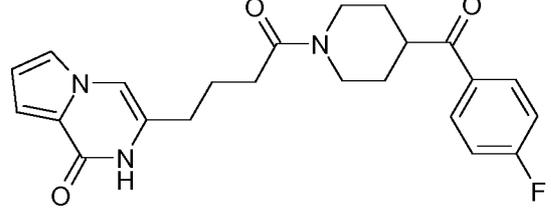
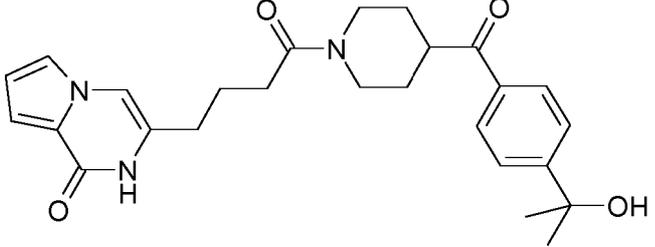
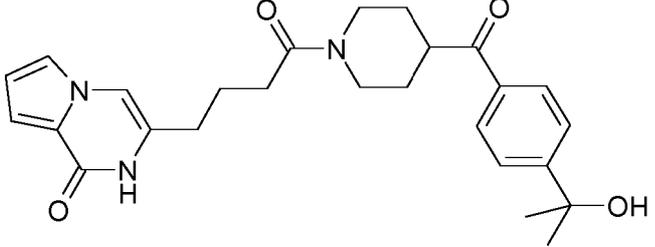
8,00 (m, 2H), 7,97 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 3,94 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,38-3,33 (m, 2H), 3,25 (tt, $J = 11,4, 3,9$ Hz, 1H), 3,17-3,10 (m, 1H), 2,72 (td, $J = 12,6, 2,7$ Hz, 1H), 2,56-2,52 (m, 2H), 2,11 -2,00 (m, 2H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,50 (cd, $J = 12,2, 4,1$ Hz, 1H), 1,38 (cd, $J = 12,3, 4,2$ Hz, 1H). LC/MS (A), Tr: 1,30/1,36 min; (M+H) 392,2.

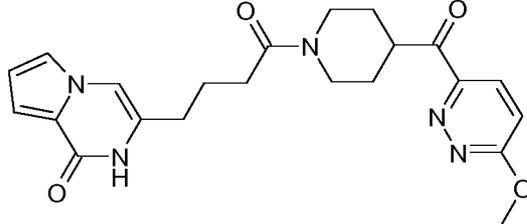
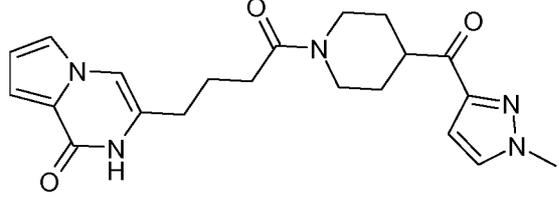
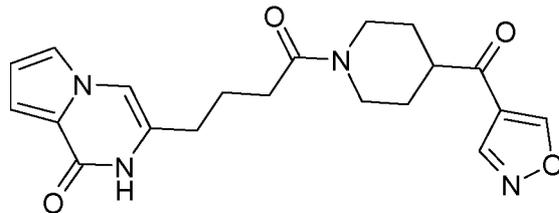
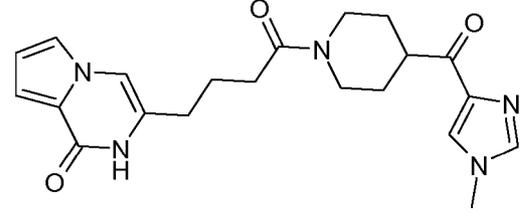
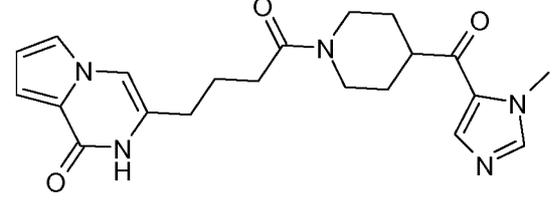
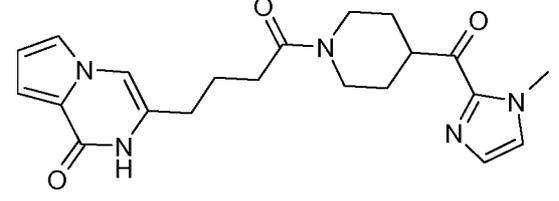
- 5 7-Fluoro-2-{4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona ("C282")

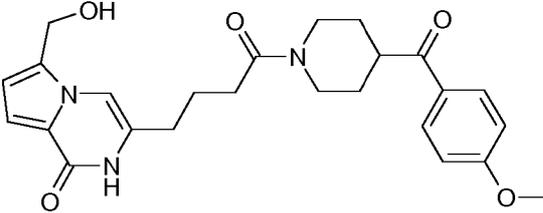
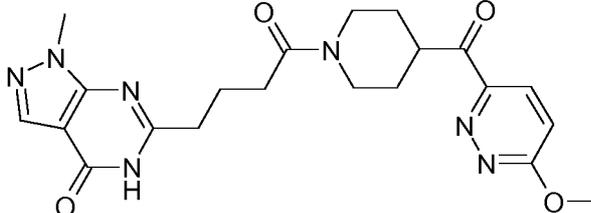
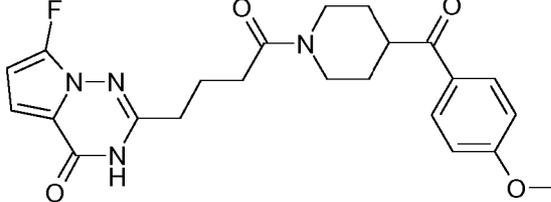
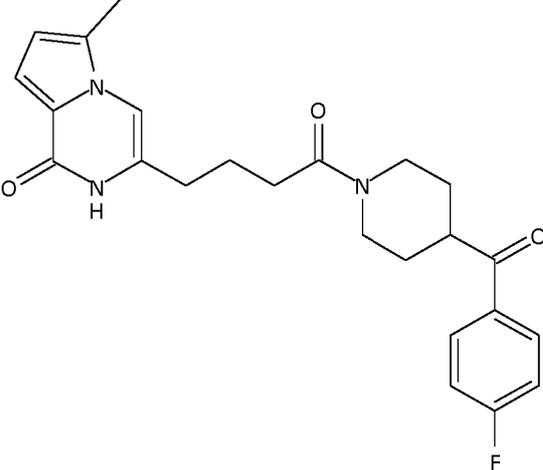


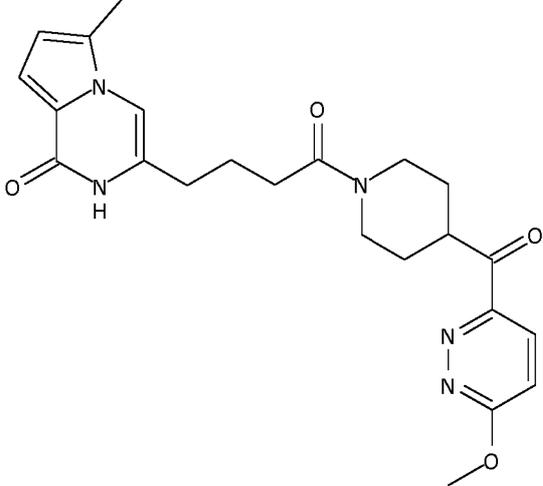
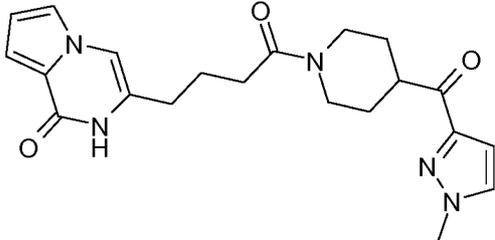
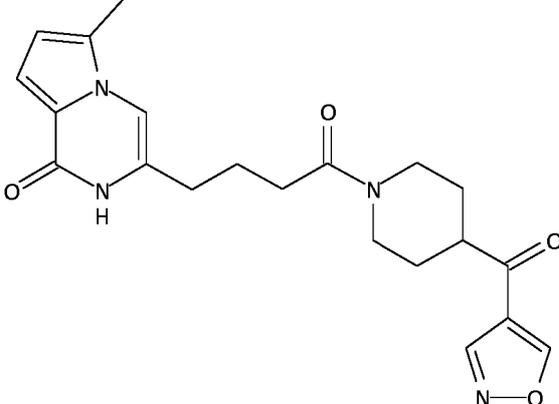
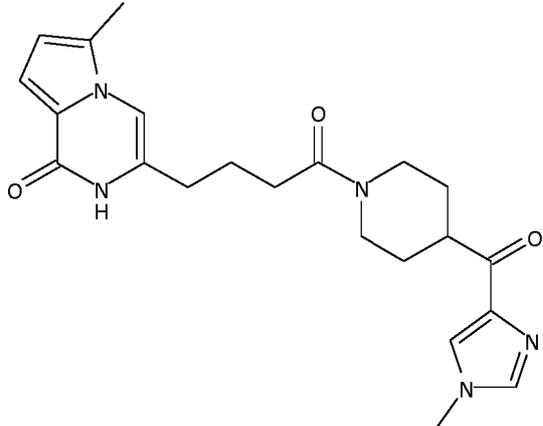
Rendimiento: 25 mg (27 %) de sólido incoloro;

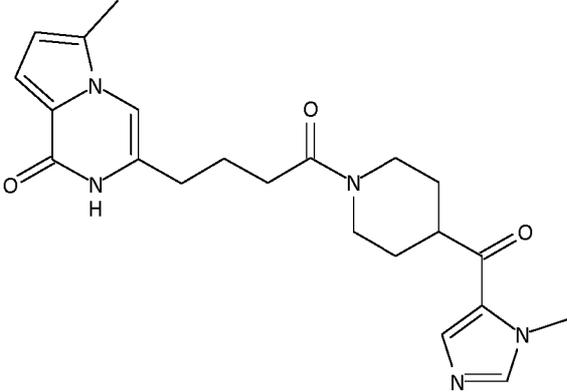
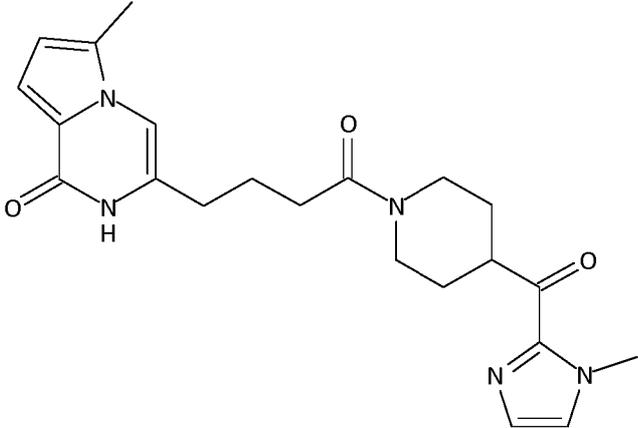
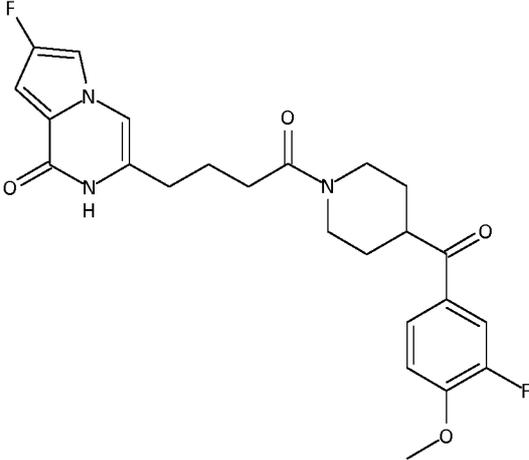
- 10 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,60 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H), 6,81-6,77 (m, 1H), 6,21 (dd, $J = 4,6; 3,7$ Hz, 1H), 4,44-4,34 (m, 1H), 3,97-3,83 (m, 4H), 3,22 (tt, $J = 11,4, 3,6$ Hz, 1H), 3,15-3,07 (m, 1H), 2,71 -2,63 (m, 1H), 2,55 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,41 (td, $J = 7,2, 2,4$ Hz, 2H), 1,91 (p, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,49 (cd, $J = 12,7, 3,9$ Hz, 1H), 1,34 (cd, $J = 12,6, 4,1$ Hz, 1H); LC/MS (A), Tr: 1,62 min; (M+H) 415,3.

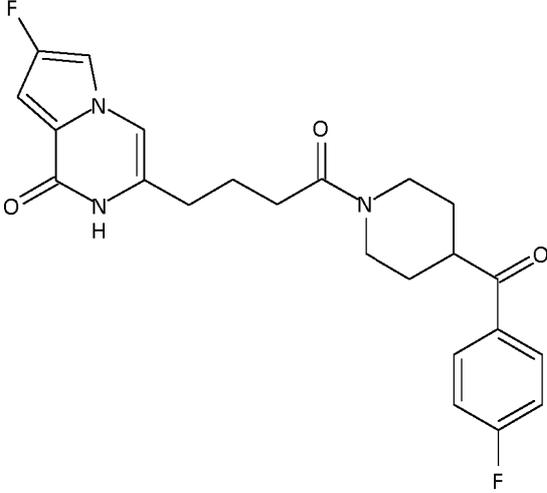
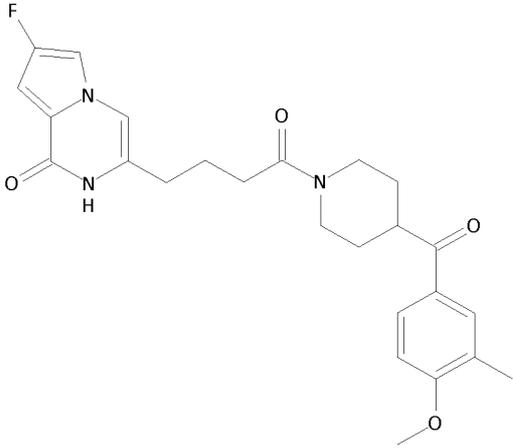
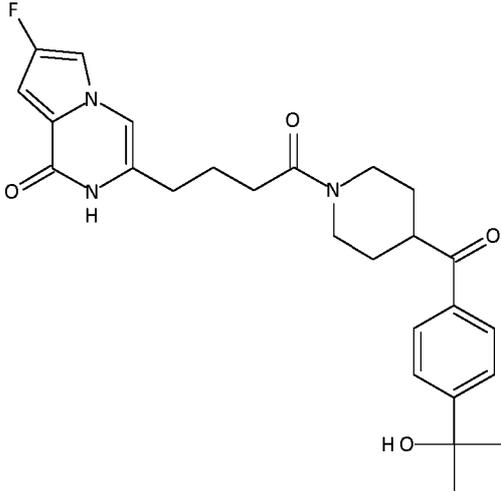
N.º	Nombre/estructura	
"C14"	3-[4-[4-(3-Fluoro-4-metoxi-benzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona 	
"C16"	2-Amino-5-[1-[4-(1-oxo-2H-pirrolo[1,2-]pirazin-3-il)butanoil]piperidin-4-carbonil]piridin-3-carbonitrilo 	
"C17"	3-[4-[4-(6-Amino-5-pirimidin-2-il-piridin-3-carbonil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona 	
"C18"	3-[4-[4-(4-Fluorobenzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona 	
"C20"	3-[4-[4-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)benzoil]-1-piperidil]-4-oxo-butil]-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona 	
"C21"	3-[4-[4-(6-Metoxipiridazin-3-carbonil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona 	

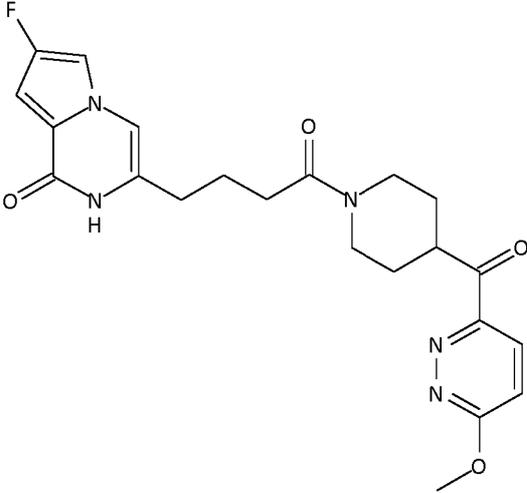
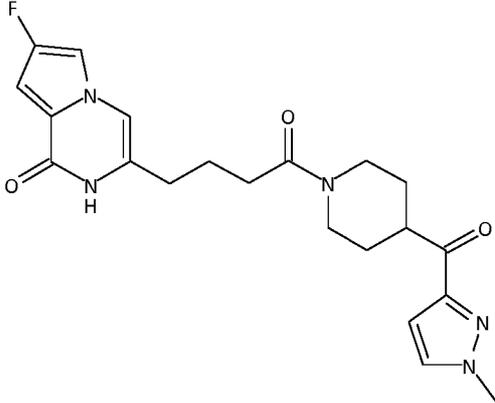
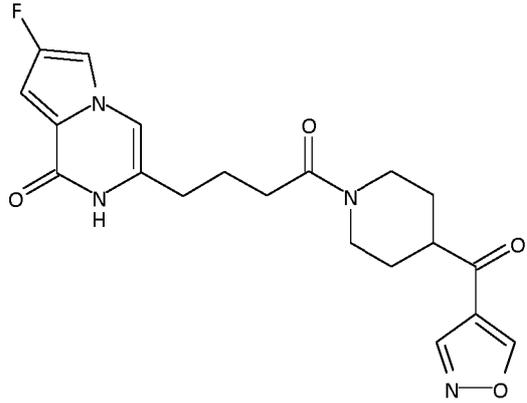
N.º	Nombre/estructura	
		
"C23"	<p data-bbox="383 571 1244 627">3-[4-[4-(1-Metilpirazol-3-carbonil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona</p> 	
"C24"	<p data-bbox="383 862 1244 918">3-[4-[4-(Isoxazol-4-carbonil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona</p> 	
"C25"	<p data-bbox="383 1176 1244 1232">3-[4-[4-(1-Metilimidazol-4-carbonil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona</p> 	
"C26"	<p data-bbox="383 1489 1244 1545">3-[4-[4-(3-Metilimidazol-4-carbonil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona</p> 	
"C27"	<p data-bbox="383 1780 1244 1836">3-[4-[4-(1-Metilimidazol-2-carbonil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona</p> 	

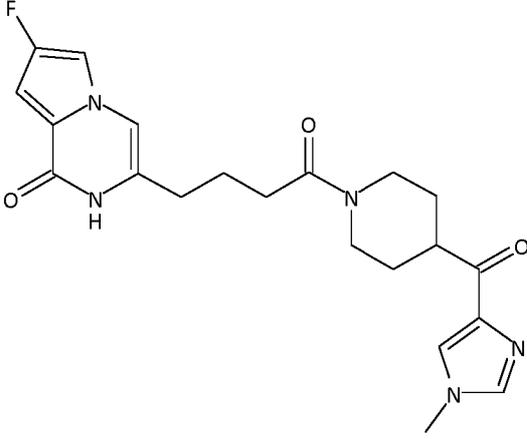
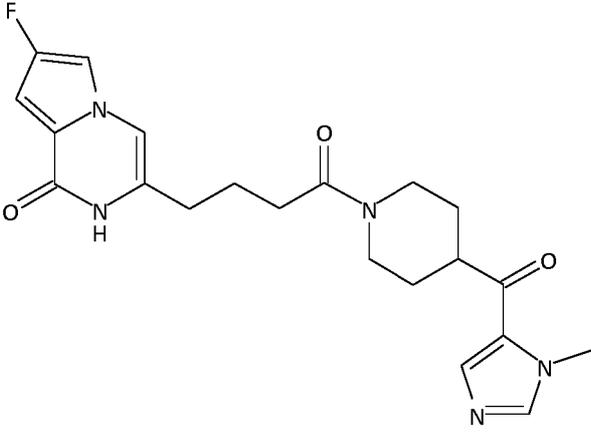
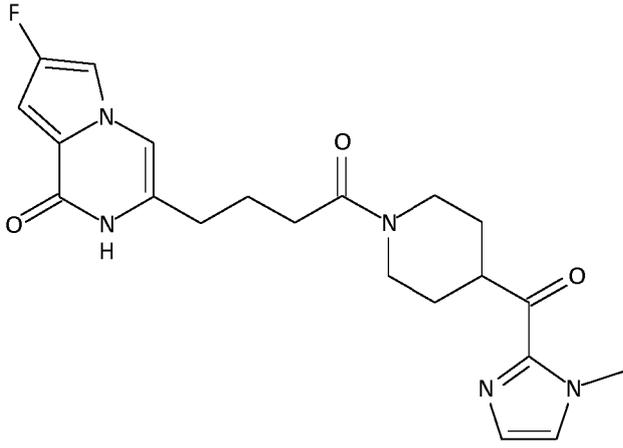
N.º	Nombre/estructura	
"C30"	6-(Hidroximetil)-3-[4-[4-(4-metoxibenzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona 	
"C51"	6-[4-[4-(6-Metoxipiridazin-3-carbonil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-1-metil-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona 	
"C53"	7-Fluoro-2-[4-[4-(4-metoxibenzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-3H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona 	
"C60"		

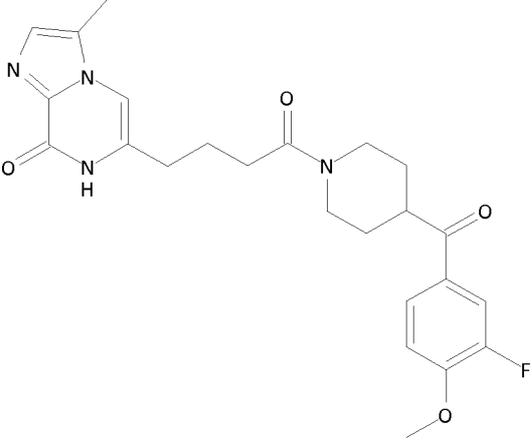
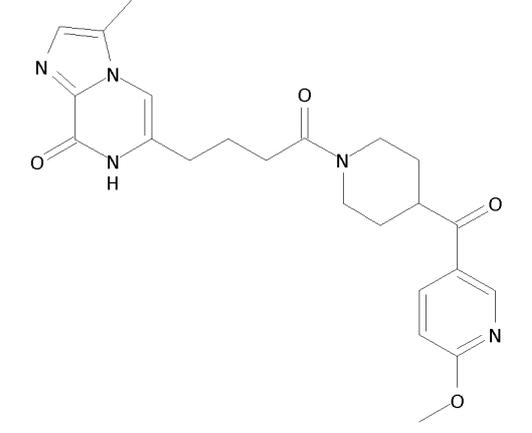
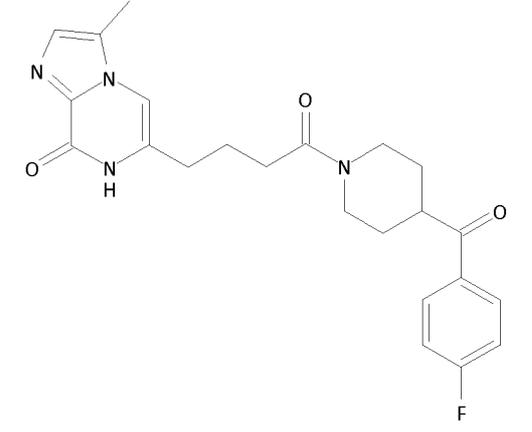
N.º	Nombre/estructura	
"C61"		
"C63"		
"C64"		
"C65"		

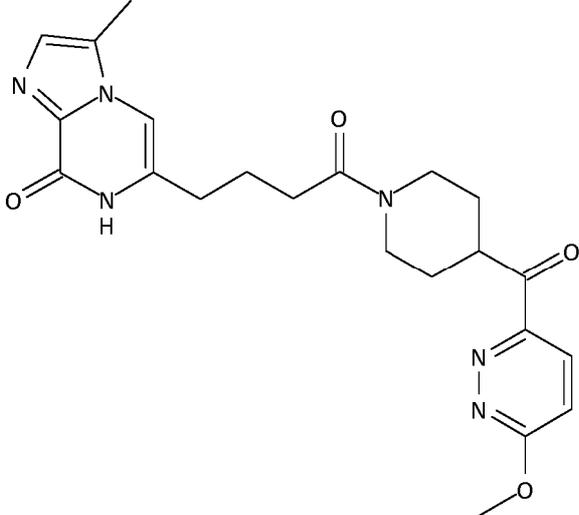
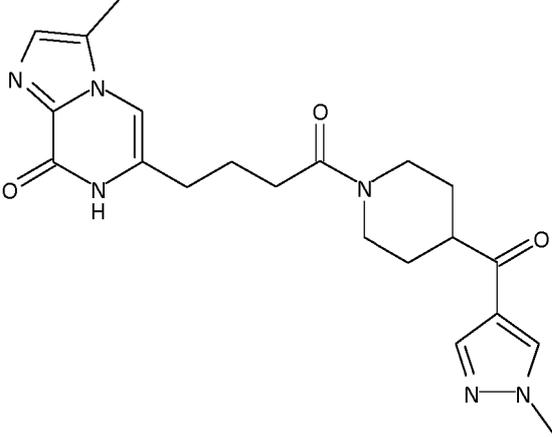
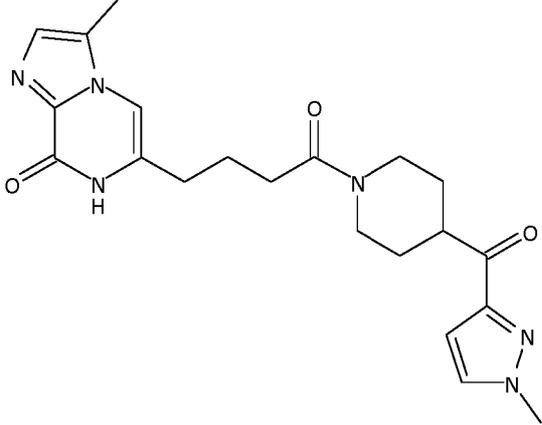
N.º	Nombre/estructura	
"C66"	 <p>Chemical structure of compound C66: A 2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-6(1H)-one ring system is connected via a pentyl chain to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via a carbonyl group to a 1-methylimidazole ring.</p>	
"C67"	 <p>Chemical structure of compound C67: A 2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-6(1H)-one ring system is connected via a pentyl chain to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via a carbonyl group to a 1-methylimidazole ring.</p>	
"C70"	 <p>Chemical structure of compound C70: A 5-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-6(1H)-one ring system is connected via a pentyl chain to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via a carbonyl group to a 4-fluorophenyl ring, which also has a methoxy group at the para position.</p>	

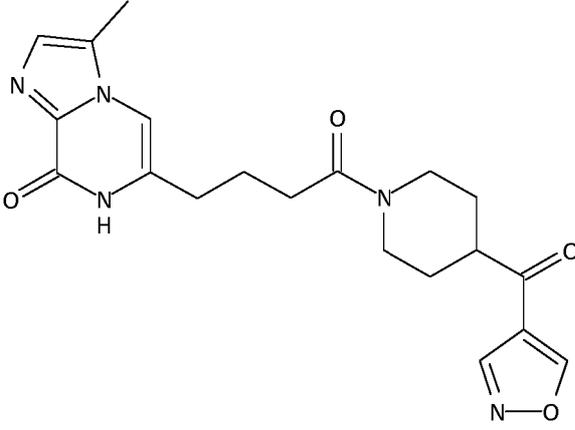
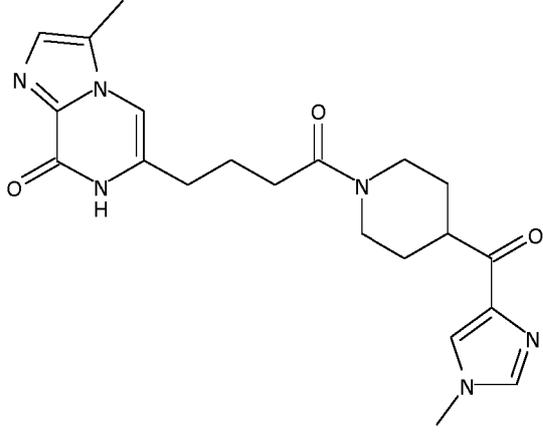
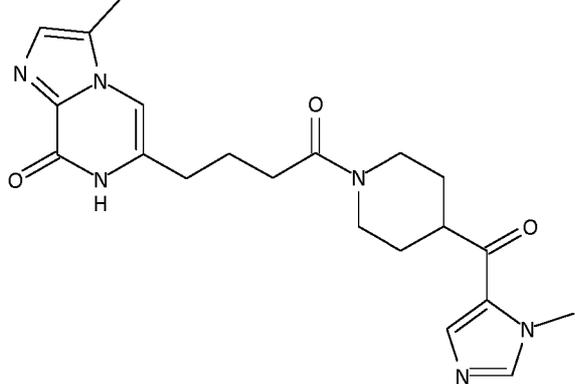
N.º	Nombre/estructura	
"C74"	 <p>Chemical structure of compound "C74": A 5-fluoropyrrolo[2,1-b]quinoxaline-2(1H)-one core is connected via a four-carbon chain to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a carbonyl group, which is attached to a 4-fluorophenyl ring.</p>	
"C75"	 <p>Chemical structure of compound "C75": A 5-fluoropyrrolo[2,1-b]quinoxaline-2(1H)-one core is connected via a four-carbon chain to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a carbonyl group, which is attached to a 3-methoxyphenyl ring.</p>	
"C76"	 <p>Chemical structure of compound "C76": A 5-fluoropyrrolo[2,1-b]quinoxaline-2(1H)-one core is connected via a four-carbon chain to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a carbonyl group, which is attached to a 4-(tert-butyl)phenyl ring.</p>	

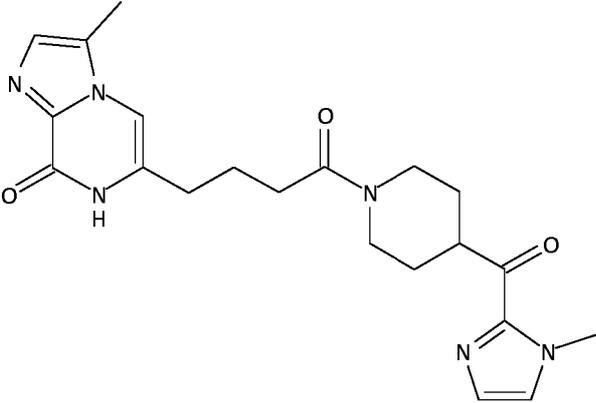
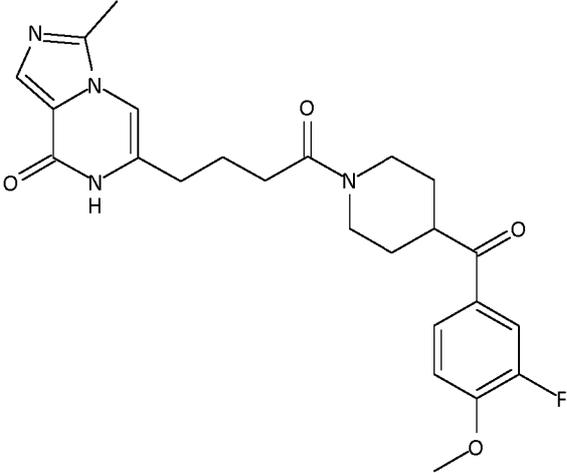
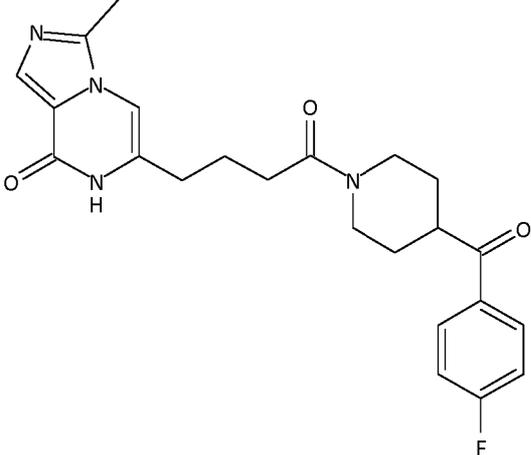
N.º	Nombre/estructura	
"C77"	 <p>Chemical structure of compound C77: A 2-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-3(2H)-one core is connected via a pentyl chain to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a carbonyl group, which is linked to a 4-methoxy-1,2,4-triazole ring.</p>	
"C79"	 <p>Chemical structure of compound C79: A 2-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-3(2H)-one core is connected via a pentyl chain to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a carbonyl group, which is linked to a 1-methyl-1H-imidazole ring.</p>	
"C80"	 <p>Chemical structure of compound C80: A 2-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-3(2H)-one core is connected via a pentyl chain to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a carbonyl group, which is linked to a 1,2,4-oxadiazole ring.</p>	

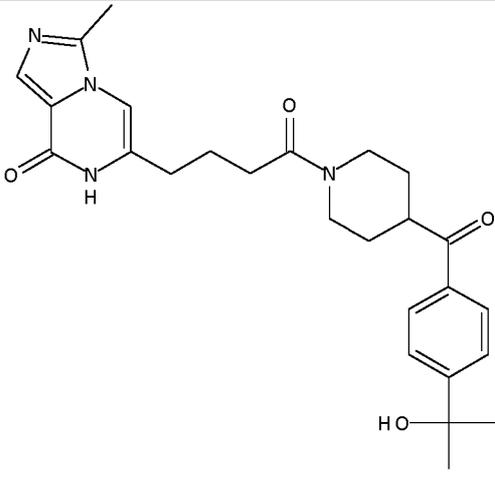
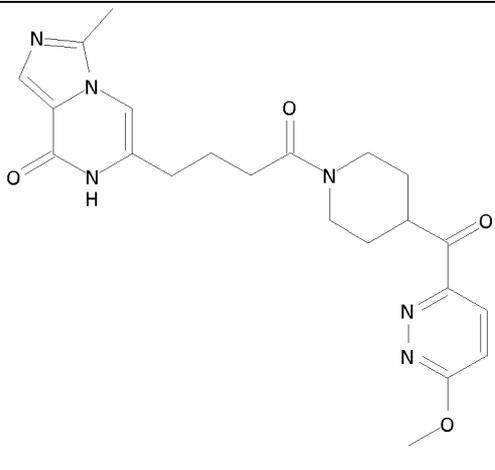
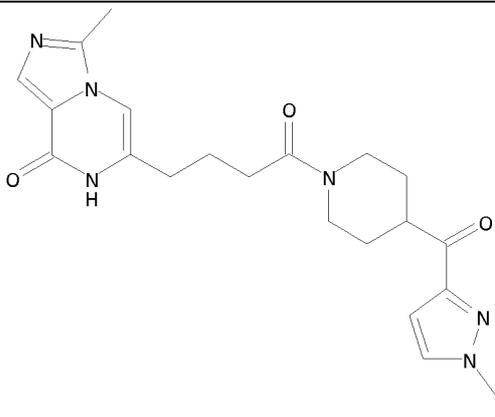
N.º	Nombre/estructura	
"C81"	 <p>Chemical structure of compound C81: A 4-fluoropyrrolo[2,1-b]quinoxaline-2(1H)-one core is connected via a pentyl chain to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via a carbonyl group to a 1-methyl-1H-imidazole ring.</p>	
"C82"	 <p>Chemical structure of compound C82: A 4-fluoropyrrolo[2,1-b]quinoxaline-2(1H)-one core is connected via a pentyl chain to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via a carbonyl group to a 1-methyl-1H-imidazole ring.</p>	
"C83"	 <p>Chemical structure of compound C83: A 4-fluoropyrrolo[2,1-b]quinoxaline-2(1H)-one core is connected via a pentyl chain to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via a carbonyl group to a 1-methyl-1H-imidazole ring.</p>	

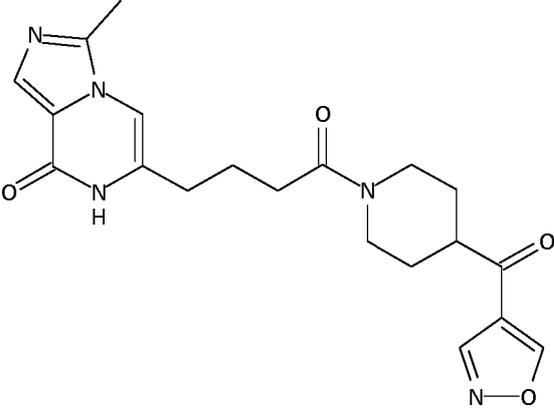
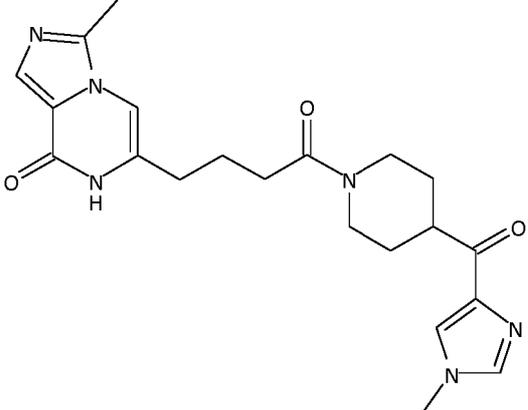
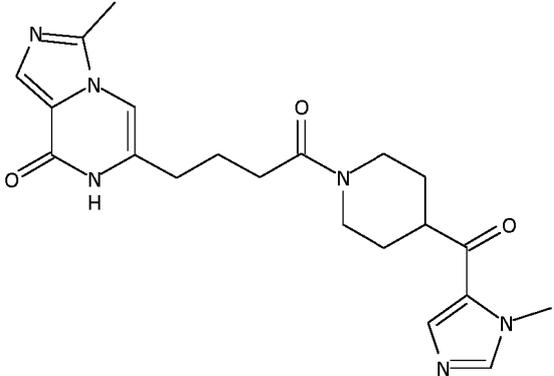
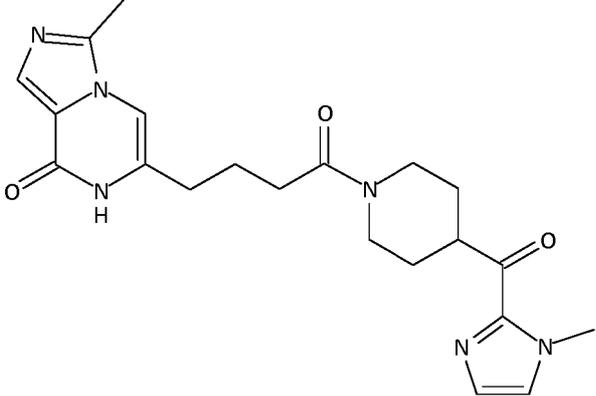
N.º	Nombre/estructura	
"C86"	 <p>The structure of compound C86 consists of a 4-methyl-1H-imidazo[5,1-b]pyridin-2(1H)-one core. A propyl chain is attached to the 6-position of the pyridine ring, which is further extended by another propyl chain to a carbonyl group. This carbonyl group is bonded to the nitrogen of a piperidine ring. The 4-position of the piperidine ring is substituted with a carbonyl group, which is in turn bonded to a 3-fluoro-4-methoxyphenyl ring.</p>	
"C87"	 <p>The structure of compound C87 is identical to C86, but the phenyl ring at the end of the piperidine chain is replaced by a 4-methoxypyridin-2-yl ring.</p>	
"C90"	 <p>The structure of compound C90 is identical to C86, but the phenyl ring at the end of the piperidine chain is replaced by a 4-fluorophenyl ring.</p>	

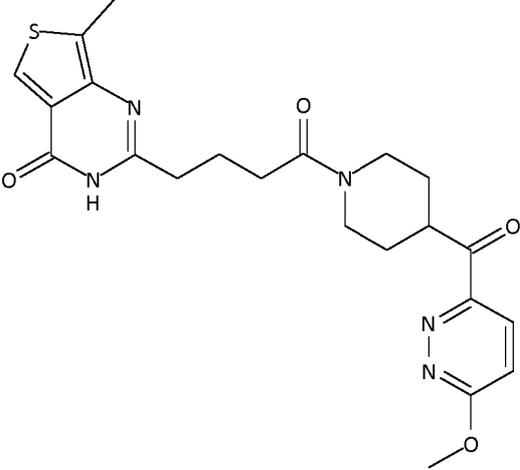
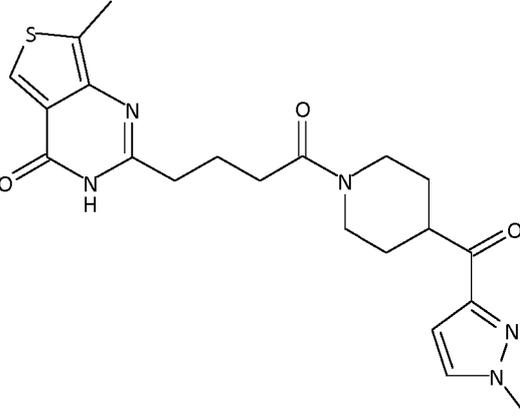
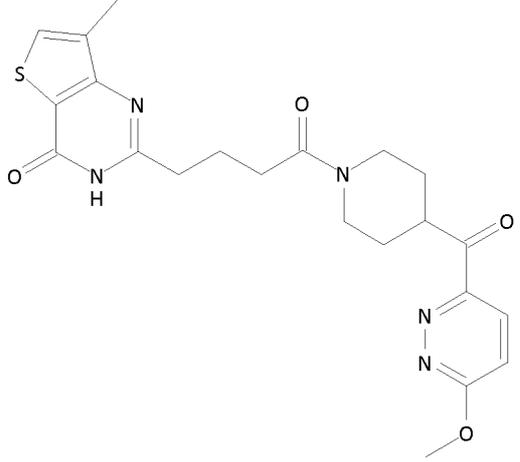
N.º	Nombre/estructura	
"C91"	 <p>The structure of compound C91 consists of a 2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6(1H)-one core. A butyl chain is attached to the 5-position of the pyridine ring, which is further connected via a carbonyl group to the nitrogen of a piperidine ring. The 4-position of the piperidine ring is substituted with a carbonyl group, which is in turn attached to the 3-position of a 4-methoxy-1,2,4-triazole ring.</p>	
"C92"	 <p>The structure of compound C92 is similar to C91, but the 3-position of the triazole ring is substituted with a 1-methyl-1H-imidazole ring instead of a 4-methoxy-1,2,4-triazole ring.</p>	
"C93"	 <p>The structure of compound C93 is similar to C91, but the 3-position of the triazole ring is substituted with a 1-methyl-1H-imidazole ring, and the 4-position of the triazole ring is substituted with a methyl group.</p>	

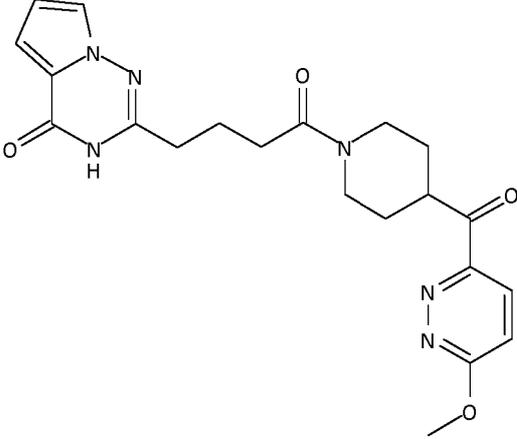
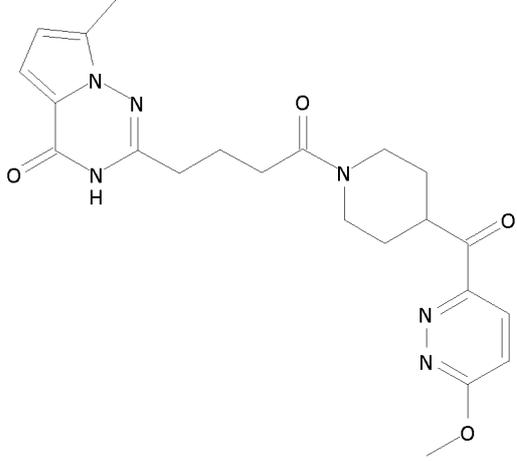
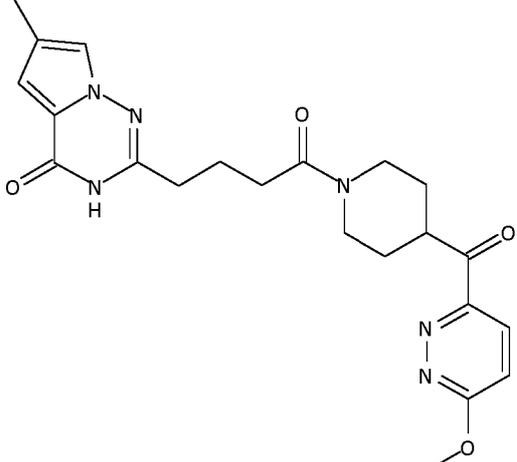
N.º	Nombre/estructura	
"C94"	 <p>The structure of compound C94 consists of a 2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6(1H)-one core. A propyl chain is attached to the 4-position of the pyridine ring, which is further extended by another propyl chain to form a hexyl chain. This hexyl chain is connected via a carbonyl group to the nitrogen atom of a piperidine ring. The 4-position of the piperidine ring is also connected via a carbonyl group to the 2-position of an isoxazole ring.</p>	
"C95"	 <p>The structure of compound C95 is similar to C94, but the isoxazole ring is replaced by a 1-methylimidazole ring. The rest of the molecule, including the imidazo[4,5-b]pyridinone core and the hexyl chain connected to the piperidine ring, remains the same.</p>	
"C96"	 <p>The structure of compound C96 is similar to C95, but the 1-methylimidazole ring is replaced by a 1,2-dimethylimidazole ring. The rest of the molecule remains the same.</p>	

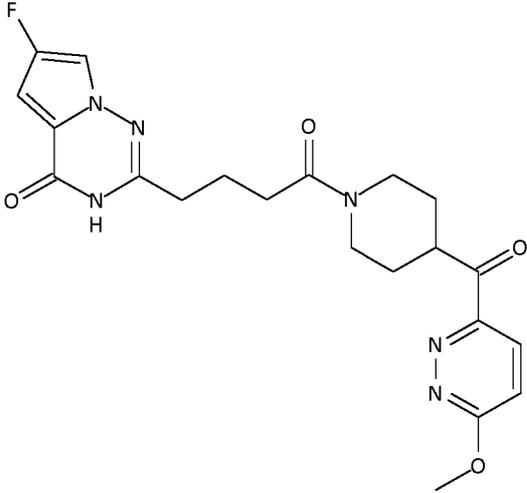
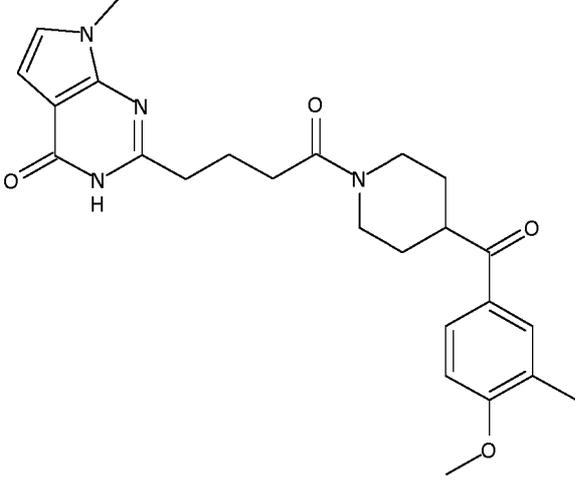
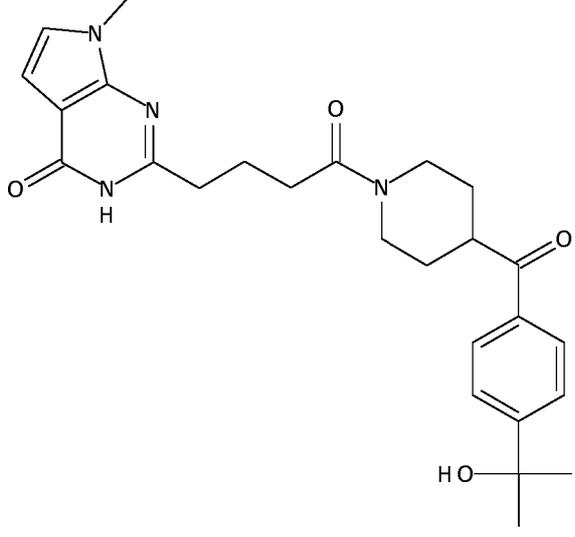
N.º	Nombre/estructura	
"C97"	 <p>The structure of compound C97 consists of a 2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-4(1H)-one core. A pentyl chain is attached to the 6-position of the pyridine ring. This chain is linked via a carbonyl group to the nitrogen of a piperidine ring. The 4-position of the piperidine ring is also substituted with a carbonyl group, which is further linked to the 2-position of a 1-methylimidazole ring.</p>	
"C98"	 <p>The structure of compound C98 is similar to C97, but the terminal 1-methylimidazole ring is replaced by a 3-fluoro-4-methoxyphenyl group.</p>	
"C102"	 <p>The structure of compound C102 is similar to C97, but the terminal 1-methylimidazole ring is replaced by a 4-fluorophenyl group.</p>	

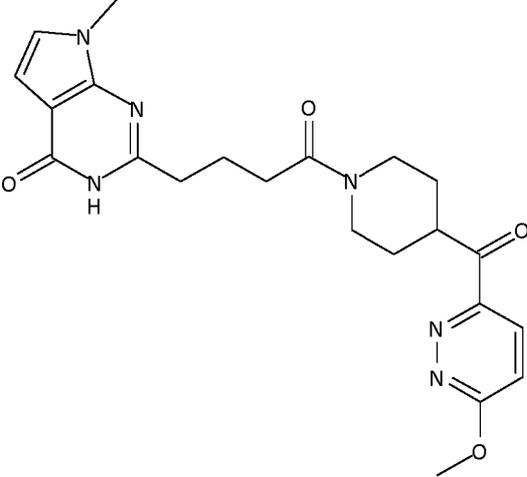
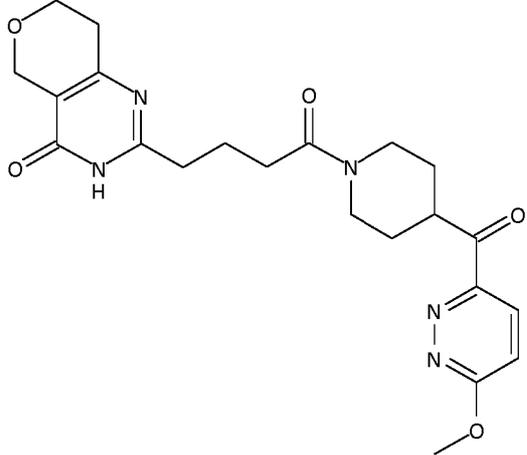
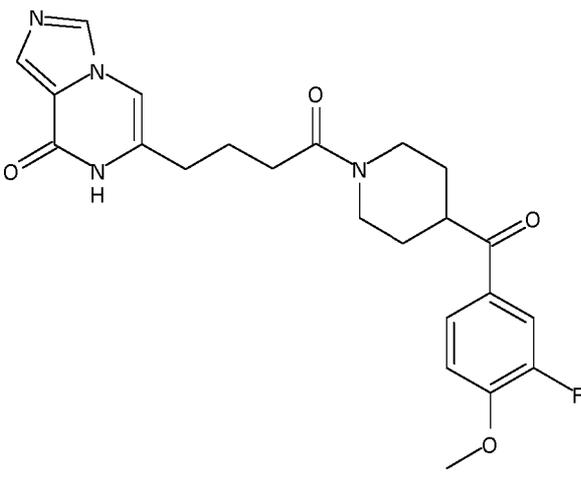
N.º	Nombre/estructura	
"C103"		
"C104"		
"C106"		

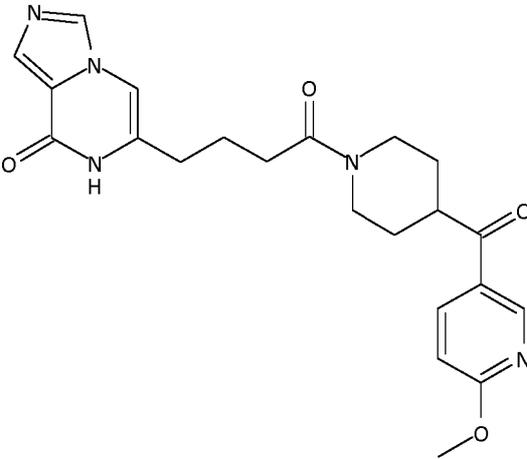
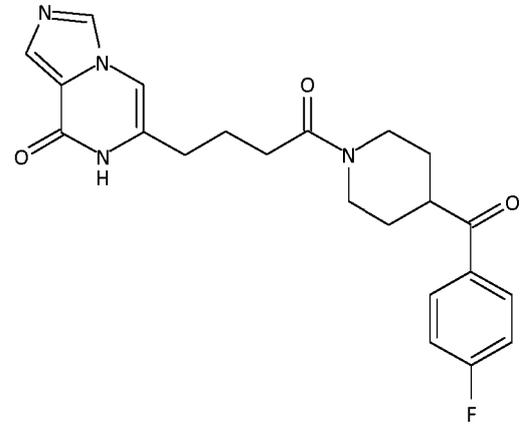
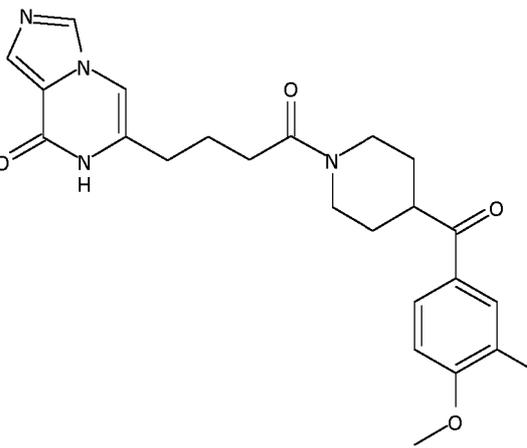
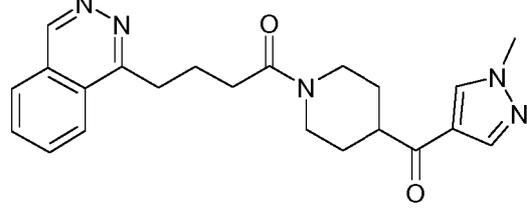
N.º	Nombre/estructura	
"C107"	 <p>Chemical structure of compound C107: A 2-methylimidazo[1,2-a]pyrimidin-6(1H)-one core is connected via a pentyl chain to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via a carbonyl group to a furazolidinone ring.</p>	
"C108"	 <p>Chemical structure of compound C108: A 2-methylimidazo[1,2-a]pyrimidin-6(1H)-one core is connected via a pentyl chain to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via a carbonyl group to a 1-methylimidazole ring.</p>	
"C109"	 <p>Chemical structure of compound C109: A 2-methylimidazo[1,2-a]pyrimidin-6(1H)-one core is connected via a pentyl chain to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via a carbonyl group to a 1-methylimidazole ring.</p>	
"C110"	 <p>Chemical structure of compound C110: A 2-methylimidazo[1,2-a]pyrimidin-6(1H)-one core is connected via a pentyl chain to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via a carbonyl group to a 1-methylimidazole ring.</p>	

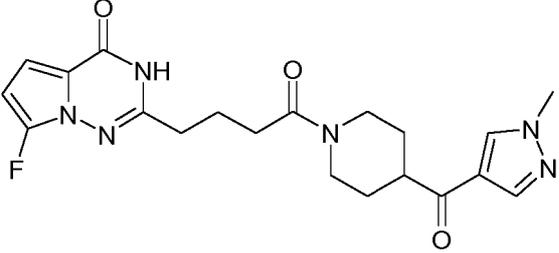
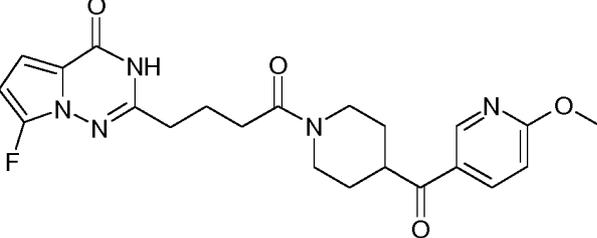
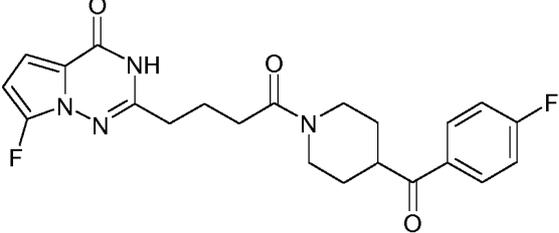
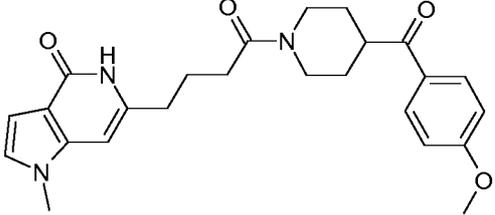
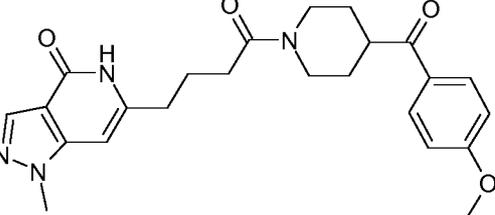
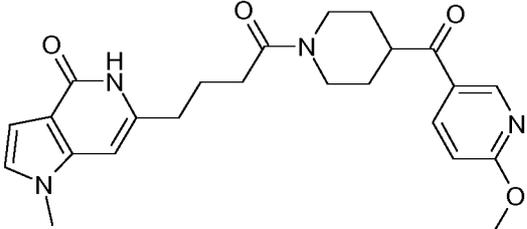
N.º	Nombre/estructura	
"C122"		
"C124"		
"C134"		

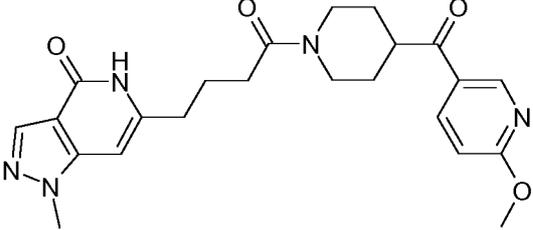
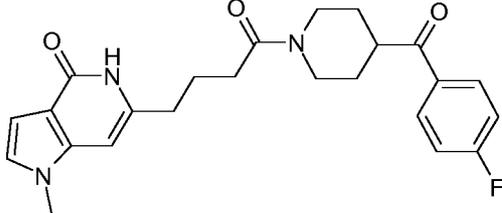
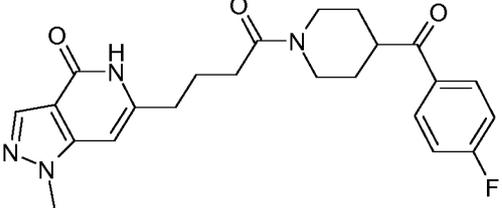
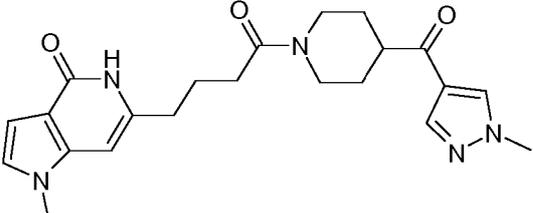
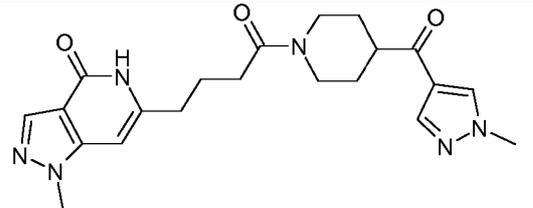
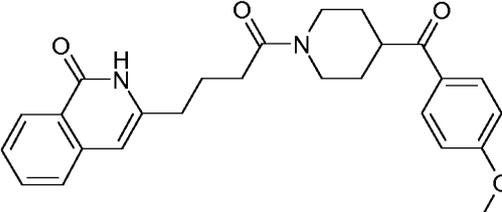
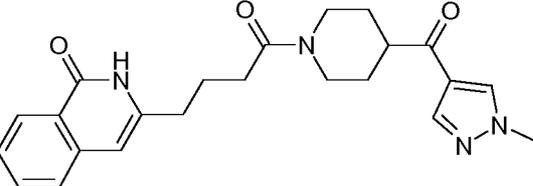
N.º	Nombre/estructura	
"C145"	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2CCCN(C2)C(=O)CCCC3=C4C=CN(C4)C(=O)N3</chem>	
"C156"	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2CCCN(C2)C(=O)CCCC3=C4C=CN(C4)C(=O)N3C</chem>	
"C167"	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2CCCN(C2)C(=O)CCCC3=C4C=CN(C4)C(=O)N3C</chem>	

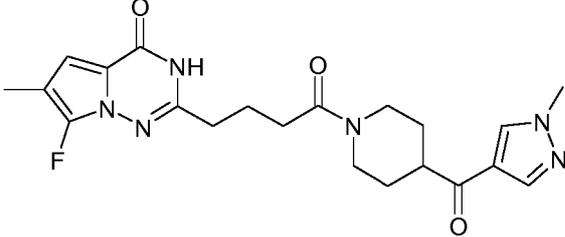
N.º	Nombre/estructura	
"C178"		
"C187"		
"C188"		

N.º	Nombre/estructura	
"C189"	 <p>Chemical structure of compound C189: A 1-methyl-1H-imidazole ring is attached to a 2,4-dihydroquinazolin-5(1H)-one ring. This quinazolinone is connected via a four-carbon alkyl chain to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a carbonyl group, which is attached to a 4-methoxy-1,2,4-triazole ring.</p>	
"C201"	 <p>Chemical structure of compound C201: A 2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridine ring system is attached to a 2,4-dihydroquinazolin-5(1H)-one ring. This quinazolinone is connected via a four-carbon alkyl chain to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a carbonyl group, which is attached to a 4-methoxy-1,2,4-triazole ring.</p>	
"C203"	 <p>Chemical structure of compound C203: A 1,2,4-triazole ring is attached to a 2,4-dihydroquinazolin-5(1H)-one ring. This quinazolinone is connected via a four-carbon alkyl chain to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a carbonyl group, which is attached to a 3-fluoro-4-methoxyphenyl ring.</p>	

N.º	Nombre/estructura	
"C204"		
"C205"		
"C206"		
"C264"		

N.º	Nombre/estructura	
"C265"	 <chem>CN1C=CN(C1)C(=O)CC2CCN(CC2)CCCC3=CNC(=O)N3F</chem>	
"C267"	 <chem>COC1=CC=CC=C1C(=O)CC2CCN(CC2)CCCC3=CNC(=O)N3F</chem>	
"C268"	 <chem>Fc1ccc(cc1)C(=O)CC2CCN(CC2)CCCC3=CNC(=O)N3F</chem>	
"C269"	 <chem>CN1C=NC2=C1C(=O)NC2C(=O)CC3CCN(CC3)CCCC4=CC=C(OC)C=C4</chem>	
"C270"	 <chem>CN1C=NC2=C1C(=O)NC2C(=O)CC3CCN(CC3)CCCC4=CC=C(OC)C=C4</chem>	
"C271"	 <chem>COC1=CC=CC=C1C(=O)CC2CCN(CC2)CCCC3=CNC(=O)N3C</chem>	

N.º	Nombre/estructura	
"C272"		
"C273"		
"C274"		
"C275"		
"C276"		
"C277"		
"C278"		

N.º	Nombre/estructura	
"C279"		

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

Ejemplo A: Viales de inyección

- 5 Una solución de 100 g de un principio activo de la fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtra estéril, se transfiere a viales de inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada vial de inyección contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

Una mezcla de 20 g de un principio activo de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao se funde, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo C: Solución

- 10 Se prepara una solución a partir de 1 g de un principio activo de la fórmula I, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6,8 y la solución se completa hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución se puede utilizar en forma de gotas para los ojos.

Ejemplo D: Ungüento

Se mezclan 500 mg de un principio activo de la fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

- 15 **Ejemplo E: Comprimidos**

Una mezcla de 1 kg de principio activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se comprimen de manera convencional para dar comprimidos de tal manera que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

Ejemplo F: Grageas

- 20 Los comprimidos se comprimen de manera análoga al Ejemplo E y posteriormente se recubren de manera convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

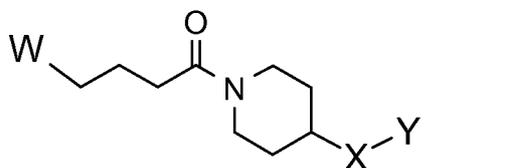
Se introducen 2 kg de principio activo de la fórmula I en cápsulas de gelatina dura de una manera convencional de tal manera que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

- 25 **Ejemplo H: Ampollas**

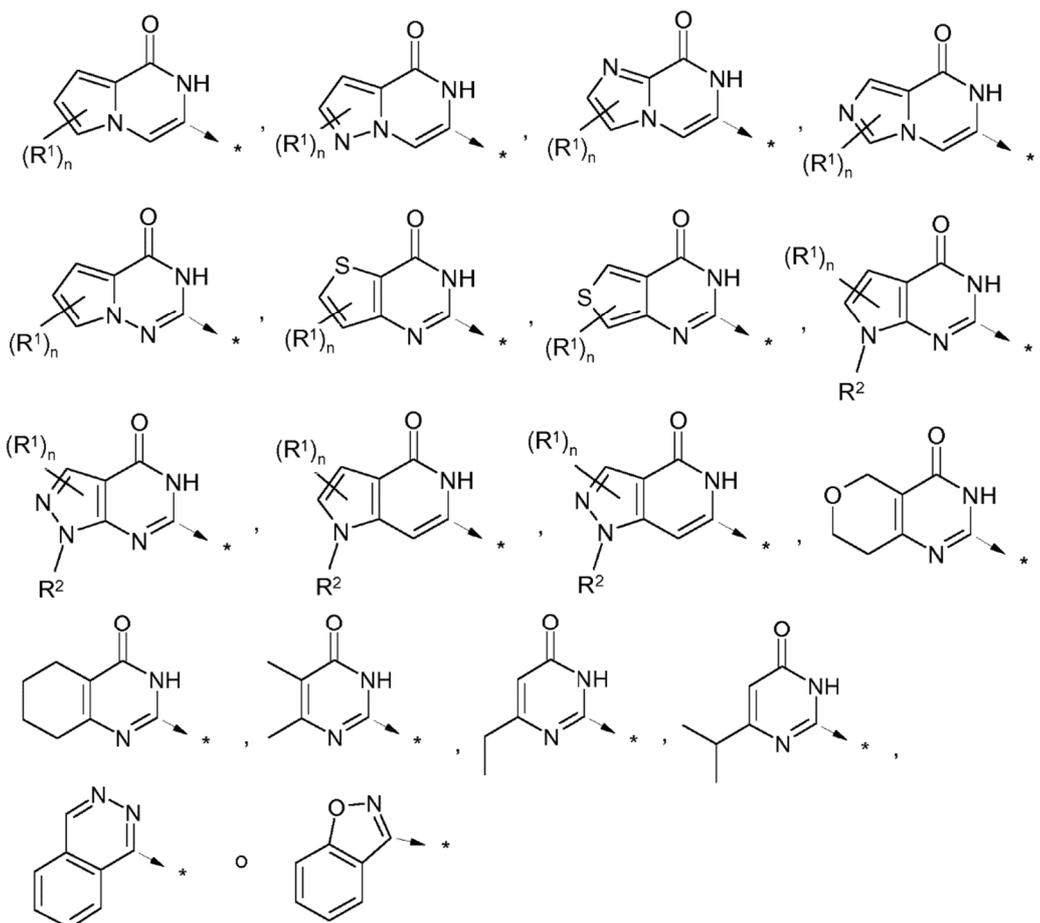
Una solución de 1 kg de principio activo de la fórmula I en 60 l de agua bidestilada se filtra de forma estéril, se transfiere a ampollas, se liofiliza de forma estéril y se sella de forma estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

REIVINDICACIONES

1. Los compuestos de la fórmula I



5 en la que
W representa



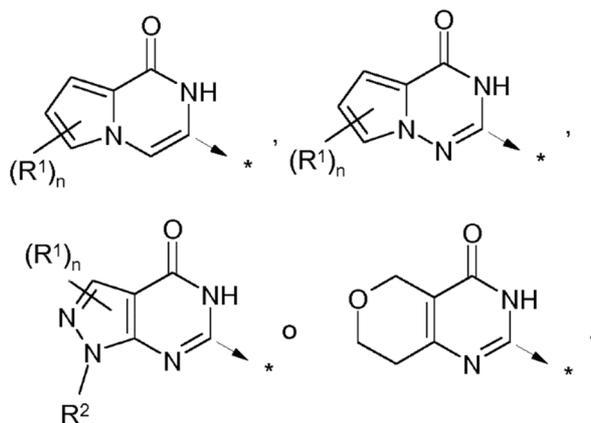
en la que * indica el punto de unión al resto propileno, X representa CO,

- Y representa Ar o Het¹,
R¹ representa H, F, Cl, CN, CH₃, CF₃, CHF₂, CH₂OH u OCH₃,
10 R² representa H o CH₃,
Ar representa fenilo, que está sin sustituir, o mono, di o trisustituido por Hal, NO₂, CN, A, OR³, S(O)_mR³, N(R³)₂, COA, COOR³, CON(R³)₂, SO₂N(R³)₂, NR³COR³, NR³SO₂A, NR³CON(R³)₂ y/o Het²,
Het¹ representa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono o disustituido por
15 Hal, NO₂, Ar¹, CN, A, OR³, N(R³)₂, CON(R³)₂, Het² y/o =O,
Het² representa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono o disustituido por Hal, NO₂, Ar¹, CN, A, OR³, N(R³)₂, CON(R³)₂ y/o =O,
Ar¹ representa fenilo, que está sin sustituir, o mono, di o trisustituido por Hal, NO₂, CN, A, OR³, S(O)_mR³, N(R³)₂, COA, COOR³, CON(R³)₂, NR³COR³ y/o NR³SO₂A,
20

- A representa alquilo sin ramificar o ramificado con 1 - 8 átomos de C, en la que uno o dos grupos no adyacentes de CH y/o CH₂ pueden reemplazarse por átomos de N u O y en la que pueden reemplazarse 1-7 átomos de H por F, Cl y/o OH,
- 5 R³ representa H o alquilo sin ramificar o ramificado con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,
- Hal representa F, Cl, Br o I,
- m representa 0, 1 o 2,
- n representa 1 o 2,

y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.

- 10 2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 en los que W representa



y solvatos farmacéuticamente aceptables, sales, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.

- 15 3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 en los que

Ar representa fenilo, que está sin sustituir, o mono, di o trisustituido por Hal, CN, A y/o OR³,

y solvatos farmacéuticamente aceptables, sales, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.

4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, en los que

- 20 Het¹ representa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono o disustituido por Ar¹, CN, A, OR³, N(R³)₂, Het² y/o =O,

y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.

- 25 5. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-4, en los que

Het² representa pirimidilo,

y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.

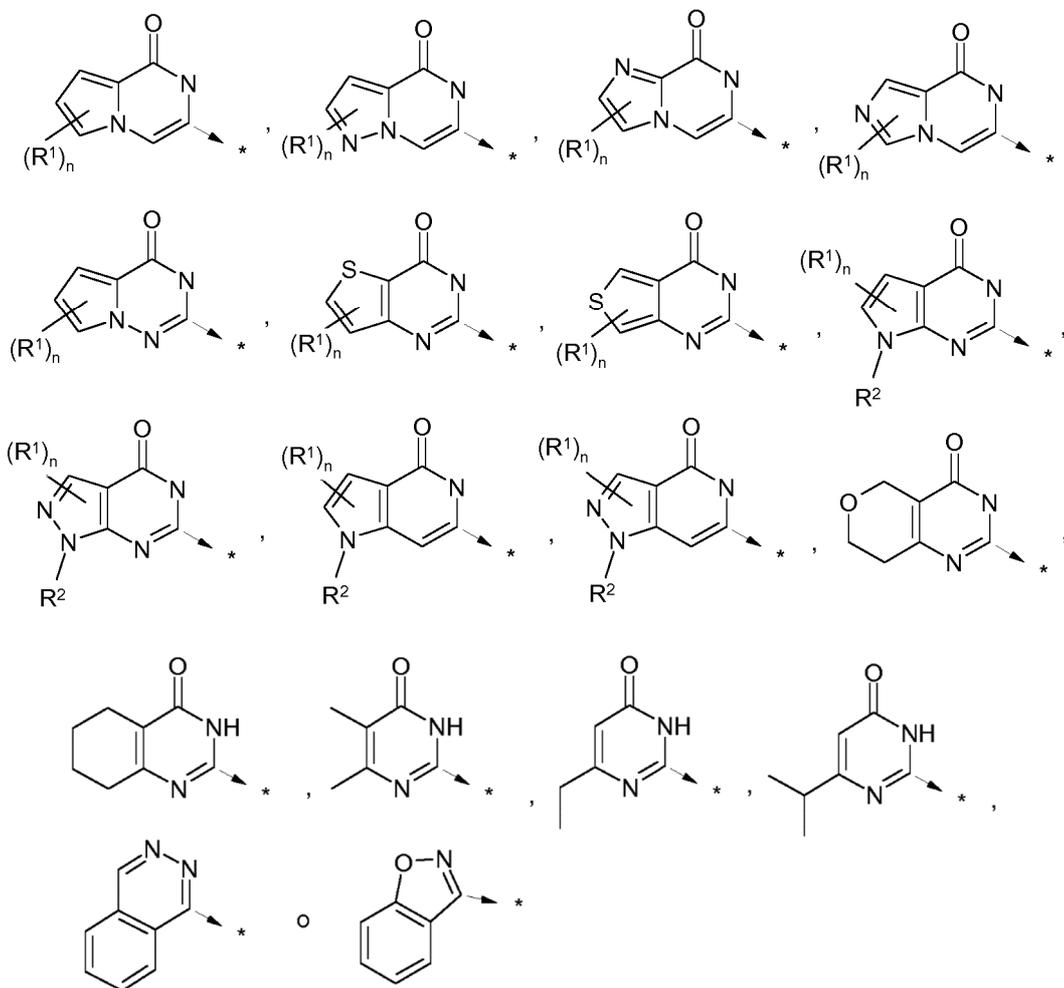
6. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-5, en los que

- 30 Ar¹ representa fenilo,

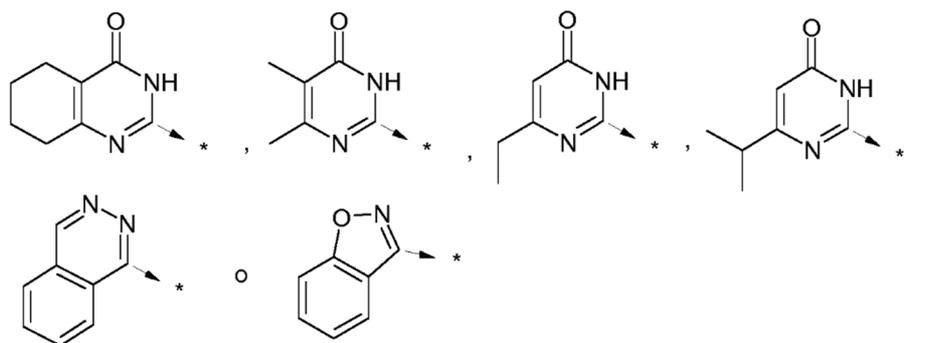
y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los

mismos en todas las relaciones.

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1,
en los que
W representa



5

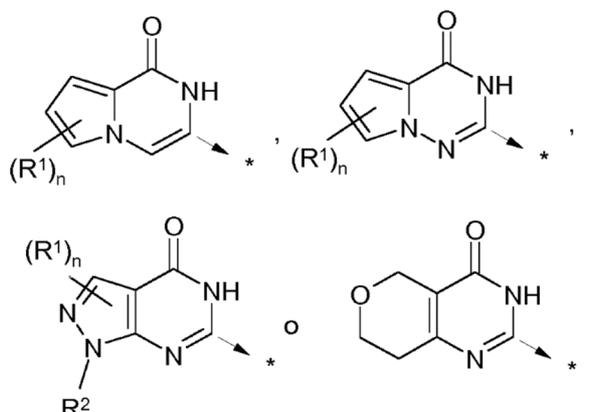


en los que * indica el punto de unión al resto propileno,

- X representa CO,
Y representa Ar o Het¹,
10 R¹ representa H, F, Cl, CN, CH₃, CF₃, CHF₂, CH₂OH u OCH₃,
R² representa H o CH₃,
Ar representa fenilo, que está sin sustituir, o mono, di o trisustituido por Hal, CN, A y/o OR³,
Het¹ representa furilo, tienilo, pirrolo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo,
15 tetrazolilo, piridilo, pirimidilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono o disustituido por
Ar¹, CN, A, OR³, N(R³)₂, Het² y/o =O,
Het² representa pirimidilo,
Ar¹ representa fenilo,
A representa alquilo sin ramificar o ramificado con 1 - 8 átomos de C,
20 en los que uno o dos grupos no adyacentes de CH y/o CH₂ pueden reemplazarse por átomos de N u O y en
los que pueden reemplazarse 1-7 átomos de H por F, Cl y/o OH,
R³ representa H o alquilo sin ramificar o ramificado con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,
Hal representa F, Cl, Br o I,
n representa 1 o 2,

25 y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los
mismos en todas las relaciones.

8. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que W representa



5 en los que * indica el punto de unión al resto propileno,

X representa CO,

Y representa Ar o Het¹,

R¹ representa H, F o CH₃,

R² representa H o CH₃,

10 Ar representa fenilo, que está mono o disustituido por Hal y/o OR³,

Het¹ representa pirazolilo o piridilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono o disustituido por A, OR³, N(R³)₂ y/o Het²,

Het² representa pirimidilo,

A representa alquilo sin ramificar o ramificado con 1 - 8 átomos de C,

15 R³ representa H o alquilo sin ramificar o ramificado con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,

Hal representa F, Cl, Br o I,

n representa 1,

y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.

20 9. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados del grupo

N.º	Nombre
"C1"	3-{4-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-6-metil-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona
"C2"	3-{4-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona
"C3"	3-{4-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-6-metil-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona
"C4"	3-{4-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona
"C8"	3-{4-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona
"C9"	6-Fluoro-3-{4-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona
"C10"	6-{4-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona
"C11"	6-Cloro-3-{4-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona
"C12"	6-{4-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-2-metil-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona
"C13"	6-{4-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7H-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ona
"C14"	3-[4-[4-(3-Fluoro-4-metoxi-benzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona
"C15"	3-[4-[4-(6-Metoxipiridin-3-carbonil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona
"C16"	2-Amino-5-[1-[4-(1-oxo-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-3-il)butanoil]piperidin-4-carbonil]piridin-3-carbonitrilo
"C17"	3-[4-[4-(6-Amino-5-pirimidin-2-il-piridin-3-carbonil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona
"C18"	3-[4-[4-(4-Fluorobenzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona
"C20"	3-[4-[4-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)benzoil]-1-piperidil]-4-oxo-butil]-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona

ES 2 701 516 T3

N.º	Nombre
"C21"	3-[4-[4-(6-Metoxipiridazin-3-carbonil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona
"C22"	3-[4-[4-(1-Metilpirazol-4-carbonil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona
"C23"	3-[4-[4-(1-Metilpirazol-3-carbonil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona
"C24"	3-[4-[4-(Isoxazol-4-carbonil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona
"C25"	3-[4-[4-(1-Metilimidazol-4-carbonil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona
"C26"	3-[4-[4-(3-Metilimidazol-4-carbonil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona
"C27"	3-[4-[4-(1-Metilimidazol-2-carbonil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona
"C30"	6-(Hidroximetil)-3-[4-[4-(4-metoxibenzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona
"C31"	7-Fluoro-3-[4-[4-(4-metoxibenzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona
"C32"	6-[4-[4-(4-Metoxibenzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-3-metil-7H-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ona
"C33"	6-[4-[4-(4-Metoxibenzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-3-metil-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona
"C34"	2-[4-[4-(4-Metoxibenzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-7-metil-3H-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona
"C35"	2-[4-[4-(4-Metoxibenzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-7-metil-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona
"C36"	2-[4-[4-(4-Metoxibenzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-3H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C37"	2-[4-[4-(4-Metoxibenzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-7-metil-3H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C38"	2-[4-[4-(4-Metoxibenzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-6-metil-3H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C39"	6-Fluoro-2-[4-[4-(4-metoxibenzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-3H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C40"	2-[4-[4-(4-Metoxibenzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-7-metil-3H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona
"C41"	6-[4-[4-(4-Metoxibenzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-1-metil-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona
"C42"	6-[4-[4-(3-Fluoro-4-metoxi-benzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-1-metil-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona
"C43"	6-[4-[4-(6-Metoxipiridin-3-carbonil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-1-metil-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona
"C48"	6-[4-[4-(4-Fluorobenzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-1-metil-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona
"C49"	6-[4-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-1-metil-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona
"C50"	6-[4-[4-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)benzoil]-1-piperidil]-4-oxo-butil]-1-metil-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona
"C51"	6-[4-[4-(6-Metoxipiridazin-3-carbonil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-1-metil-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona
"C52"	2-[4-[4-(4-Metoxibenzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-3,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-d]pirimidin-4-ona
"C53"	7-Fluoro-2-[4-[4-(4-metoxibenzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-3H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C55"	2-[4-[4-(3-Fluoro-4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-7-metil-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona
"C57"	3-[4-[4-(6-Metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-6-metil-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona
"C62"	6-Metil-3-[4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona
"C71"	7-Fluoro-3-[4-[4-(6-metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona
"C78"	7-Fluoro-3-[4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-2H-pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona
"C99"	6-[4-[4-(6-Metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3-metil-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona
"C105"	3-Metil-6-[4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona
"C113"	2-[4-[4-(3-Fluoro-4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-7-metil-3H-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona
"C114"	2-[4-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-7-metil-3H-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona
"C119"	2-[4-[4-(4-Fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-7-metil-3H-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona
"C120"	2-[4-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-7-metil-3H-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona
"C121"	2-[4-[4-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-benzoil]-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-7-metil-3H-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona
"C123"	7-Metil-2-[4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona
"C126"	2-[4-[4-(6-Metoxipiridin-3-carbonil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-7-metil-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona
"C131"	2-[4-[4-(4-Fluorobenzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-7-metil-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona
"C132"	2-[4-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-7-metil-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona
"C133"	2-[4-[4-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)benzoil]-1-piperidil]-4-oxo-butil]-7-metil-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona
"C135"	7-Metil-2-[4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona
"C136"	2-[4-[4-(3-Fluoro-4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C137"	2-[4-[4-(6-Metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona

ES 2 701 516 T3

N.º	Nombre
"C142"	2-{4-[4-(4-Fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C143"	2-{4-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C144"	2-(4-{4-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-benzoil]-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C146"	2-{4-[4-(1-Metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C147"	2-{4-[4-(3-Fluoro-4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C148"	2-{4-[4-(6-Metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C153"	2-{4-[4-(4-Fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C154"	2-{4-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C155"	2-(4-{4-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-benzoil]-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C157"	7-Metil-2-{4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C158"	2-{4-[4-(3-Fluoro-4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-6-metil-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C159"	2-{4-[4-(6-Metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-6-metil-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C164"	2-{4-[4-(4-Fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-6-metil-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C165"	2-{4-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-6-metil-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C166"	2-(4-{4-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-benzoil]-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-6-metil-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C168"	6-Metil-2-{4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C169"	6-Fluoro-2-{4-[4-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C170"	6-Fluoro-2-{4-[4-(6-metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C171"	6-Amino-1'-[4-(6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)-butiril]-1'2'3'4'5'6'-hexahidro-[3,4]bipiridinil-5-carbonitrilo
"C175"	6-Fluoro-2-{4-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C177"	6-Fluoro-2-(4-{4-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoil]-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C179"	6-Fluoro-2-{4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C180"	2-{4-[4-(3-Fluoro-4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona
"C181"	2-{4-[4-(6-Metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona
"C186"	2-{4-[4-(4-Fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona
"C190"	7-Metil-2-{4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona
"C191"	1-Metil-5-{4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-1,6-dihidro-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona
"C192"	2-{4-[4-(3-Fluoro-4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4-ona
"C193"	2-{4-[4-(6-Metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4-ona
"C198"	2-{4-[4-(4-Fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4-ona
"C199"	2-{4-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4-ona
"C200"	2-(4-{4-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-benzoil]-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4-ona
"C202"	2-{4-[4-(1-Metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-

ES 2 701 516 T3

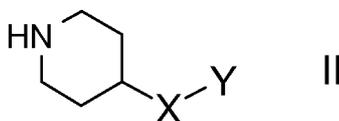
N.º	Nombre
	d]pirimidin-4-ona
"C207"	6-{4-[4-(1-Metilpirazol-4-carbonil)-1-piperidil]-4-oxo-butil}-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona
"C208"	6-Fluoro-3-{4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona
"C209"	2-Metil-6-{4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona
"C210"	3-{4-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona
"C211"	3-{4-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-6-metil-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona
"C212"	6-Fluoro-3-{4-[4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona
"C213"	6-{4-[4-(1-Etil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-1-metil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona
"C214"	2-{4-[4-(1-Etil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C215"	2-{4-[4-(1-Etil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-6-fluoro-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C216"	2-{4-[4-(1-Etil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3H-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona
"C217"	6-{4-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-2-metil-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona
"C218"	6-{4-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-1-metil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona
"C219"	2-{4-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C220"	2-{4-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-6-metil-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C221"	6-Fluoro-2-{4-[4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C222"	2-{4-[4-(1-Etil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C223"	2-{4-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C224"	2-{4-[4-(1-Etil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona
"C225"	2-{4-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona
"C226"	2-{4-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3H-tieno[3,4-d]pirimidin-4-ona
"C227"	2-{4-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"C228"	2-{4-[4-(1-Etil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4-ona
"C229"	2-{4-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4-ona
"C230"	2-{4-[4-(1-Metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-5,6,7,8-tetrahidro-3H-quinazolin-4-ona
"C231"	6-{4-[4-(6-Metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-2-metil-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona
"C233"	2-{4-[4-(1-Etil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-6-metil-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C234"	1-Metil-6-{4-[4-(4-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona
"C235"	2-{4-[4-(4-Metil-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C236"	6-{4-[4-(4-Cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-1-metil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona
"C237"	2-{4-[4-(4-Cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C238"	6,7-Difluoro-2-{4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona
"C239"	2-{4-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-5,6-dimetil-3H-pirimidin-4-ona
"C240"	2-{4-[4-(4-Fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-5,6-dimetil-3H-pirimidin-4-ona
"C241"	2-{4-[4-(6-Metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-5,6-dimetil-3H-pirimidin-4-ona
"C242"	5,6-Dimetil-2-{4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirimidin-4-ona
"C243"	2-{4-[4-(1-Etil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3,7-dihidro-pirrolo[2,3-

N.º	Nombre
	d]pirimidin-4-ona
"C244"	2-{4-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3,7-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona
"C245"	6-(4-{4-[4-(1,1-Difluoro-etil)-benzoil]-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-1-metil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona
"C246"	6-{4-[4-(3,4-Difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-1-metil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona
"C247"	2-{4-[4-(4-Cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4-ona
"C248"	2-{4-[4-(3,4-Difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3,7-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona
"C249"	2-(4-{4-[4-(1,1-Difluoro-etil)-benzoil]-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-7-metil-3,7-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona
"C250"	1-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-ftalazin-1-il-butan-1-ona
"C251"	6-Etil-2-{4-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirimidin-4-ona
"C252"	6-Etil-2-{4-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirimidin-4-ona
"C253"	6-Etil-2-{4-[4-(6-metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirimidin-4-ona
"C254"	6-Isopropil-2-{4-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-pirimidin-4-ona
"C255"	2-{4-[4-(4-Fluorobenzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil}-4-isopropil-1H-pirimidin-6-ona
"C256"	4-Isopropil-2-{4-[4-(6-metoxipiridin-3-carbonil)-1-piperidil]-4-oxo-butil}-1H-pirimidin-6-ona
"C257"	4-Isopropil-2-{4-[4-(1-metilpirazol-4-carbonil)-1-piperidil]-4-oxo-butil}-1H-pirimidin-6-ona
"C258"	4-(1,2-Benzoxazol-3-il)-1-[4-(4-metoxibenzoil)-1-piperidil]butan-1-ona
"C259"	4-(1,2-Benzoxazol-3-il)-1-[4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidil]butan-1-ona
"C259a"	4-(1,2-Benzoxazol-3-il)-1-[4-(6-metoxipiridin-3-carbonil)-1-piperidil]butan-1-ona
"C260"	4-(1,2-Benzoxazol-3-il)-1-[4-(1-metilpirazol-4-carbonil)-1-piperidil]butan-1-ona
"C261"	4-Etil-2-{4-[4-(1-metilpirazol-4-carbonil)-1-piperidil]-4-oxo-butil}-1H-pirimidin-6-ona
"C262"	2-{4-[4-(3,4-Difluorobenzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil}-3,5,7,8-tetrahidropirano[4,3-d]pirimidin-4-ona
"C263"	2-{4-[4-[4-(1,1-Difluoroetil)benzoil]-1-piperidil]-4-oxo-butil}-3,5,7,8-tetrahidropirano[4,3-d]pirimidin-4-ona
"C266"	1-[4-(1-Metilpirazol-4-carbonil)-1-piperidil]-4-ftalazin-1-il-butan-1-ona

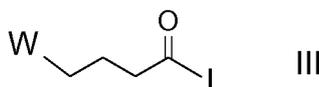
y solvatos farmacéuticamente aceptables, sales, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.

10. Proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-9 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, caracterizados por que un compuesto de la fórmula II

5



en la que X e Y tienen los significados indicados en la reivindicación 1, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III



10

en la que W tiene los significados indicados en la reivindicación 1, y L representa Cl, Br, I o un grupo modificado funcionalmente libre o reactivo, y/o una base o ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

15 11. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, tautómeros y estereoisómeros del mismo, incluyendo mezclas de los

mismos en todas las relaciones, y opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable, excipiente o vehículo.

5 12. Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, para su uso para el tratamiento y/o prevención de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

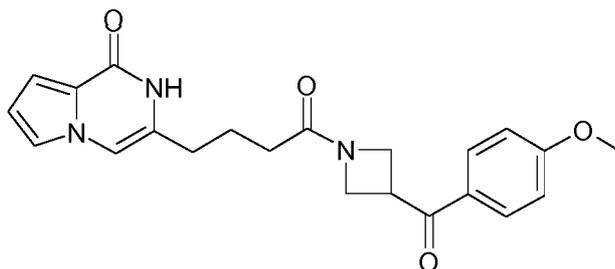
10 13. Compuestos para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 que es para su uso para el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquio, laringe, faringe, tórax, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, uterino, cuello del útero, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductivos, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervio central, tumores sólidos y tumores transmitidos por la sangre.

14. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y estereoisómeros del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, y al menos un principio activo del medicamento adicional.

15. Conjunto (kit) que consiste en envases separados de

15 (a) una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, sales y estereoisómeros del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones,
y
b) una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.

20 16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es
3-{4-[3-(4-Metoxi-benzoil)-azetidin-1-il]-4-oxo-butil}-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona ("D1")



y solvatos farmacéuticamente aceptables, sales, tautómeros y estereoisómeros del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.