

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 757 052**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.06.2016 PCT/EP2016/001114**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2017 WO17020981**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2016 E 16732946 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019 EP 3328857**

54 Título: **Derivados heterocíclicos bicíclicos**

30 Prioridad:

31.07.2015 EP 15179210

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

28.04.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BUCHSTALLER, HANS-PETER

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 757 052 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 heterocíclicos bicíclicos

5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a nuevos derivados heterocíclicos bicíclicos que inhiben la piruvato deshidrogenasa quinasa (PDHK), a composiciones farmacéuticas que los comprenden, a procesos para su preparación y a su uso en terapia para el tratamiento de cánceres.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La piruvato deshidrogenasa quinasa (también denominada complejo piruvato deshidrogenasa quinasa, PDC quinasa o PDHK) es una enzima quinasa que actúa para inactivar la enzima piruvato deshidrogenasa mediante su fosforilación usando ATP.

15

La PDHK participa, por tanto, en la regulación del complejo piruvato deshidrogenasa del cual la piruvato deshidrogenasa es el primer componente. Tanto la PDHK como el complejo piruvato deshidrogenasa se localizan en la matriz mitocondrial de eucariotas. El complejo actúa convirtiendo el piruvato (un producto de la glucólisis en el citosol) en acetil-CoA, que posteriormente se oxida en la mitocondria para producir energía en el ciclo del ácido cítrico. Mediante la regulación por disminución de la actividad de este complejo, la PDHK disminuirá la oxidación del piruvato en las mitocondrias y aumentará la conversión de piruvato a lactato en el citosol.

20

La acción opuesta de la PDHK, concretamente la desfosforilación y activación de la piruvato deshidrogenasa, está catalizada por una fosfoproteína fosfatasa denominada piruvato deshidrogenasa fosfatasa.

25

(La piruvato deshidrogenasa quinasa no debe confundirse con la quinasa 1 dependiente de fosfoinosítido, que también se conoce a veces como «PDK1»).

30

Existen cuatro isoenzimas conocidas de la PDHK en humanos: PDHK1 a PDHK4.

Algunos estudios han demostrado que las células que carecen de insulina (o que son insensibles a la insulina) sobreexpresan PDHK4. Como consecuencia, el piruvato formado a partir de la glucólisis no se puede oxidar, lo que conduce a una hiperglucemia debido al hecho de que la glucosa en sangre no se puede usar de forma efectiva. Por tanto, varios fármacos van dirigidos a PDHK4 con la esperanza de poder tratar la diabetes de tipo II.

35

La PDHK1 ha mostrado tener una mayor actividad en células cancerosas hipóxicas debido a la presencia de HIF-1. La PDHK1 desvía el piruvato del ciclo del ácido cítrico y mantiene vivas las células hipóxicas. Por tanto, la inhibición de la PDHK1 se ha sugerido como terapia antitumoral puesto que PDHK1 previene la apoptosis en estas células cancerosas. De forma similar, se ha demostrado que la PDHK3 se sobreexpresa en líneas celulares de cáncer de colon. Los tres inhibidores propuestos son AZD7545 y dicloroacetato, que se unen a PDHK1, y radicol, que se une a PDHK3.

40

El aumento de PDC en la forma activa mediante la inhibición de la actividad PDHK es una diana farmacológica para la diabetes, cardiopatías y cáncer.

45

En el documento EP 2 345 629 A1 se describen inhibidores de PDHK que se consideran útiles para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades relacionadas con trastornos de la utilización de la glucosa, por ejemplo, diabetes (p. ej., diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, etc.), síndrome de resistencia a insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia e hiperlactacidemia. Además, un inhibidor de PDHK se considera útil para el tratamiento o la profilaxis de las complicaciones diabéticas (p. ej., neuropatía, retinopatía, nefropatía, cataratas, etc.). Asimismo, un inhibidor de PDHK se considera útil para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades causadas por un aporte limitado a los tejidos de sustratos energéticos, por ejemplo, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia miocárdica, dislipidemia y aterosclerosis. Adicionalmente, un inhibidor de PDHK se considera útil para el tratamiento o la profilaxis de la isquemia cerebral o apoplejía cerebral. Además, un inhibidor de PDHK se considera útil para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades mitocondriales, encefalopatía mitocondrial, cáncer y similares. También se considera útil para el tratamiento y la profilaxis de la hipertensión pulmonar.

55

Bibliografía:

60

Wikipedia, pyruvate dehydrogenase kinase;

T.E. Roche y cols., Cell. Mol. Life Sci. 64 (2007) 830-849;
 A. Kumar y cols., Chemico-Biological Interactions 199 (2012) 29-37;
 I.Papandreou y cols., Int. J. Cancer: 128, 1001-1008 (2011);
 G. Sutendra y cols., Frontiers in Oncology, 2013, vol. 3, 1-11.

5 La invención tiene el objeto de encontrar compuestos nuevos que tengan propiedades valiosas, en particular aquellos que puedan usarse para la preparación de medicamentos.

10 Se ha encontrado que los compuestos según la invención y sus sales tienen propiedades farmacológicas muy valiosas a la vez que se toleran bien.

15 La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula Ia o Ib que inhiben la PDHK, preferiblemente la PDHK2, a composiciones que comprenden estos compuestos y a procesos para el uso de los mismos para el tratamiento de dolencias y enfermedades inducidas por PDHK.

Asimismo, los compuestos de fórmula Ia o Ib se pueden usar para el aislamiento e investigación de la actividad o expresión de PDHK. Además, son especialmente adecuados para su uso en métodos diagnósticos para enfermedades en conexión con la actividad incontrolada o alterada de PDHK.

20 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primate, especialmente humanos; roedores, como ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos de animales son interesantes para las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

25 La susceptibilidad de una célula en particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse mediante análisis *in vitro*. Normalmente, se combina un cultivo de la célula con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un período de tiempo que es suficiente para permitir que los agentes activos, tal como anti-IgM, induzcan una respuesta celular como por ejemplo la expresión de un marcador de superficie, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. El análisis *in vitro* se puede realizar usando células en cultivo procedentes de la sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de marcador de superficie expresado se evalúa mediante citometría de flujo usando anticuerpos específicos que reconocen el marcador.

30 La dosis varía dependiendo del compuesto específico utilizado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Una dosis terapéutica es normalmente suficiente para reducir la población celular no deseada en el tejido diana, a la vez que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento se continúa generalmente hasta conseguir una reducción considerable, por ejemplo al menos aproximadamente una reducción del 50 % en la carga de células, y puede continuarse esencialmente hasta que no se detecten más células no deseadas en el organismo.

35 **TÉCNICA PREVIA**

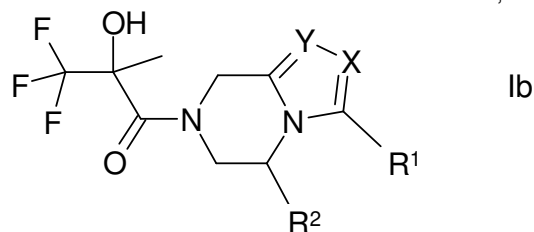
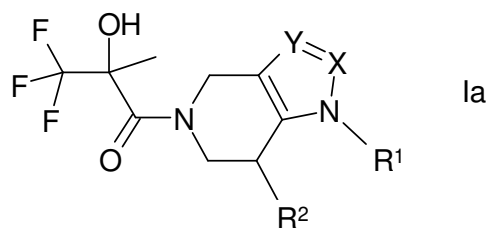
40 En el documento WO 2010/088050 se describen derivados pirazolo-heterocíclicos bicíclicos para el tratamiento del dolor y la inflamación.

45 En el documento WO 2009/143477 se describen otros compuestos heterocíclicos bicíclicos como inhibidores de proteínas quinasas.

En el documento US 3423414 se describen otras pirazolopiridinas para el tratamiento de las inflamaciones.

50 **RESUMEN DE LA INVENCION**

La invención se refiere a compuestos de fórmula Ia o de fórmula Ib



donde

5

X indica CH o N,

Y indica CH o N,

10 R¹ indica H, A, (CH₂)_nAr, (CH₂)_nHet o Cic,

R² indica H o CH₃,

15 Ar indica fenilo, que no está sustituido o está mono, di, tri, tetra o pentasustituido por Hal, A, CN, OA, [C(R⁵)₂]_pOH, [C(R⁵)₂]_pN(R⁵)₂, NO₂, [C(R⁵)₂]_pCOOR⁵, NR⁵COA, NR⁵SO₂A, [C(R⁵)₂]_pSO₂N(R⁵)₂, S(O)_nA, O[C(R⁵)₂]_mN(R⁵)₂, NR⁵COOA, NR⁵CON(R⁵)₂ y/o COA,

20 Het indica un heterociclo mono o bicíclico saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que no está sustituido o está mono o disustituido por Hal, A, CN, OA, [C(R⁵)₂]_pOH, [C(R⁵)₂]_pN(R⁵)₂, NO₂, [C(R⁵)₂]_pCOOR⁵, NR⁵COA, NR⁵SO₂A, [C(R⁵)₂]_pSO₂N(R⁵)₂, S(O)_nA, O[C(R⁵)₂]_mN(R⁵)₂, NR⁵COOA, NR⁵CON(R⁵)₂ y/o COA,

Cic indica alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C, que no está sustituido o está monosustituido por OH,

25 A indica alquilo ramificado o no ramificado con 1-10 átomos de C, donde uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes pueden estar sustituidos por átomos de N, O y/o S y/o donde 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos por R⁴,

30 R⁴ indica F, Cl u OH,

R⁵ indica H o A',

A' indica alquilo ramificado o no ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar sustituidos por F,

35

Hal indica F, Cl, Br o I,

m indica 1, 2, 3 o 4,

40 n indica 0, 1 o 2,

p indica 0, 1, 2, 3 o 4,

con la condición de que,

45

si X = CH, entonces Y = N

o bien

5 si Y = CH, entonces X = N,

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

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

Además, la invención se refiere a derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula Ia o Ib.

15 El término solvatos de los compuestos se refiere a aducciones de moléculas solventes inertes en los compuestos que se forman gracias 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.

20 El término derivados farmacéuticamente aceptables se considera que significa, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención y también los denominados compuestos profármacos.

Según se usa en este documento y a menos que se indique lo contrario, el término «profármaco» significa un derivado de un compuesto de fórmula Ia o Ib que se puede hidrolizar, oxidar o hacer reaccionar de alguna otra forma en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto activo, especialmente un compuesto de fórmula Ia o Ib. Entre los ejemplos de profármacos se incluyen, pero sin limitaciones, derivados y metabolitos de un compuesto de fórmula Ia o Ib 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 alquilo menores del ácido carboxílico. Los ésteres carboxilato se forman convenientemente mediante esterificación de cualquiera de los restos de ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos se pueden preparar normalmente usando métodos bien conocidos, como los descritos en Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6.^a ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y en Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmhf).

35 La expresión «cantidad eficaz» indica la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico que causa en un tejido, sistema, animal o ser humano la respuesta biológica o médica que busca o desea, por ejemplo, un investigador o un médico.

40 Además, la expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» indica una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene las siguientes consecuencias:

mejora del tratamiento, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, afección, dolencia, trastorno o efectos secundarios o también reducción de la progresión de una enfermedad, afección o trastorno.

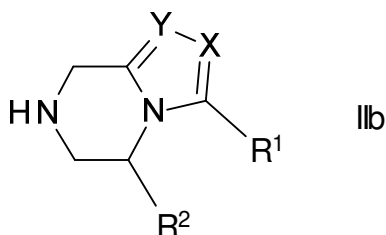
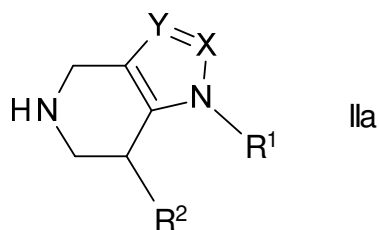
45 La expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» también abarca las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

50 La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos de fórmula Ia o Ib, por ejemplo, mezclas de dos diastereoisómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

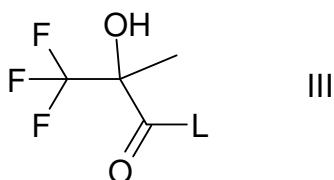
Estas son mezclas especialmente preferidas de compuestos estereoisoméricos.

55 El término «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 encuentre el compuesto y puede ser diferente dependiendo de, por ejemplo, si el compuesto es un sólido o está en una solución orgánica o acuosa.

60 La invención se refiere a los compuestos de fórmula Ia o Ib y sus sales y a un proceso para la preparación de compuestos de fórmula Ia o Ib y sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, caracterizados porque un compuesto de fórmula IIa o IIb



5 donde X, Y, R¹ y R² tienen los significados indicados en la reivindicación 1,
reacciona con un compuesto de fórmula III



10 donde L indica Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado reactivamente de forma funcional,
y/o

15 una base o ácido de fórmula I se transforma en una de sus sales.

Anteriormente y a continuación, los radicales X, Y, R¹ y R² tienen los significados indicados para la fórmula Ia o Ib, siempre que no se establezca expresamente otra cosa.

20 A indica alquilo, sin ramificar (lineal) o ramificado y con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A preferiblemente indica metilo, además de 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.

25 A indica preferiblemente alquilo ramificado o no ramificado con 1-10 átomos de C, donde uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes pueden estar sustituido por átomos de N y/u O y donde 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos por R⁴.

30 A muy en particular preferiblemente indica alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

Además, A indica preferiblemente CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH o CH₂CH₂OCH₃.

35 Cic indica ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, preferiblemente no sustituido o monosustituido por OH.

A' indica alquilo, sin ramificar (lineal) o ramificado y con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C. A' preferiblemente indica metilo, además de 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 en particular indica preferiblemente alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, donde 1-3 átomos de H pueden estar sustituidos por F.

Ar indica preferiblemente o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-*terc*-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenilo, o-, m- o p-[3-(N,N-dietilamino)propoxi]fenilo, además preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Ar además preferiblemente indica fenilo, que no está sustituido o está mono, di, tri, tetra o pentasustituido por Hal, A, CN y/o OA.

Independientemente de otras sustituciones, Het indica, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4 o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, azabicyclo[3.2.1]octilo o dibenzofuranilo.

Los radicales heterocíclicos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados.

Independientemente de otras sustituciones, Het puede por tanto indicar también, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-pirano, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 2,3-metilenodioxifenilo, 3,4-metilenodioxifenilo, 2,3-etilenodioxifenilo, 3,4-etilenodioxifenilo, 3,4-(difluorometileno-dioxi)fenilo, 2,3-dihidrobencofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilenodioxi)fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobencofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxofuranilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2,3-dihidrobenzimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidroindol o 2-oxo-2,3-dihidrobencimidazolilo.

Het preferiblemente indica pirimidilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono o disustituido por Hal, A y/u OA.

Hal preferiblemente indica F, Cl o Br, pero también I, en particular preferiblemente F o Cl.

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

5 Los compuestos de fórmula Ia o Ib pueden tener uno o más centros quirales y pueden, por tanto, darse en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula Ia o Ib abarca todas estas formas.

10 Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, a los compuestos de fórmula Ia o Ib en los que al menos uno de dichos radicales tiene uno de los significados preferidos indicados anteriormente. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden estar expresados por las subfórmulas Ia a Ic siguientes, que conforman la fórmula Ia o Ib y en las que los radicales no designados en mayor detalle tienen el significado indicado para la fórmula Ia o Ib, pero en las que

15 en Iaa Ar indica fenilo, que no está sustituido o está mono, di, tri, tetra o pentasustituido por Hal, A, CN y/u OA;

en Iab Het indica pirimidilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono o disustituido por Hal, A y/u OA;

20 en Iac X indica CH o N,

Y indica CH o N,

25 R¹ indica H, A, (CH₂)_nAr, (CH₂)_nHet o Cic,

R² indica H o CH₃,

Ar indica fenilo, que no está sustituido o está mono, di, tri, tetra o pentasustituido con Hal, A, CN y/u OA,

30 Het indica pirimidilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono o disustituido por Hal, A y/u OA,

35 Cic indica alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C, que no está sustituido o está monosustituido por OH,

A indica alquilo ramificado o no ramificado con 1-10 átomos de C, donde uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes pueden estar sustituidos por átomos de N, O y/o S y/o donde 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos por R⁴,

40 R⁴ indica F, Cl u OH,

Hal indica F, Cl, Br o I,

45 n indica 0, 1 o 2,

con la condición de que,

50 si X = CH, entonces Y = N

o bien

si Y = CH, entonces X = N,

55 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

60 Los compuestos de fórmula Ia o Ib también los materiales de partida para su preparación se preparan, además, mediante métodos conocidos *per se*, como se describe en la bibliografía (por ejemplo en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg Thieme Verlag, Stuttgart), para ser precisos en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones.

También puede hacerse uso aquí de variantes conocidas *per se* que no se mencionan en este documento con mayor detalle.

5 Los compuestos de partida para la preparación de compuestos de fórmula Ia o Ib son conocidos en general. Si son nuevas, sin embargo, se pueden preparar por métodos conocidos *per se*.

Los compuestos de fórmula Ia o Ib pueden obtenerse preferiblemente mediante la reacción de un compuesto de fórmula IIa o IIb con un compuesto de fórmula III.

10 En los compuestos de fórmula III, L indica preferiblemente Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado reactivamente, como por ejemplo, un éster activado, una imidazolidina o un alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de C (preferiblemente metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de C (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfoniloxi).

15 La reacción se realiza generalmente en presencia de un agente de unión a ácido, preferiblemente una base orgánica, como DIPEA, trietilamina, dimetilaminilina, piridina o quinolina.

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

20 Preferiblemente, la reacción se realiza en presencia de [dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metileno]-dimetilamonio hexafluoro fosfato [HATU; reactivo de acoplamiento] o en presencia de 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina.

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

30 Son ejemplos de solventes inertes adecuados hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o *tert*-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres glicólicos, como éter monometílico o monoetílico de etilenglicol o éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenzoceno; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes.

Se da especial preferencia a acetonitrilo, diclorometano y/o DMF.

40 Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos mencionados según la invención pueden usarse en sus formas finales no sales. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que se pueden obtener a partir de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la materia. Las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula Ia o Ib se preparan, en su mayor parte, mediante métodos convencionales. Si el compuesto de fórmula Ia o Ib contiene un grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas puede formarse mediante la reacción del compuesto con una base adecuada para obtener la sal de adición de base correspondiente. Estas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de fórmula Ia o Ib también están incluidas. En el caso de determinados compuestos de fórmula Ia o Ib, las sales de adición de ácido pueden formarse tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, haluros de hidrógeno, como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil y monoarilsulfonatos, como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales, como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. En consecuencia, entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula Ia o Ib se incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato,

dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, formato, galacterato (de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, aunque, esto no representa restricción alguna.

Adicionalmente, entre las sales de base de los compuestos según la invención se incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso(III), manganeso(II), potasio, sodio y cinc, aunque no se pretende que esto represente una restricción. De las sales mencionadas anteriormente, se da preferencia a las de amonio, a las sales de metales alcalinos sodio y potasio y a las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de fórmula Ia o Ib que derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitclohexilamina, 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 poliaminas, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), aunque no se pretende que esto represente una restricción.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos con nitrógeno pueden cuaternizarse usando agentes como haluros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y *tert*-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 aril-alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Usando estas sales pueden prepararse tanto compuestos hidrosolubles como liposolubles según la invención.

Entre las sales farmacéuticas preferidas mencionadas anteriormente se 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, tosilato y trometamina, aunque no se pretende que esto represente una restricción.

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

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de fórmula Ia o Ib se preparan poniendo la forma de base libre en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, lo que provoca la formación de la sal de manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo la forma de sal en contacto con una base y aislando la base libre de manera convencional. Las formas de base libre difieren en un determinado aspecto de sus correspondientes formas de sales con respecto a determinadas propiedades físicas, como solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales por los demás se corresponden con las respectivas formas de base libre de las mismas.

Como se ha mencionado, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula Ia o Ib se forman con metales o aminas, 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'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base de compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, provocando la formación de la sal de manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo la forma de sal en contacto con un ácido y aislando el ácido libre de manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en un determinado respecto de sus correspondientes formas de sales con respecto a determinadas propiedades físicas, como solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los fines de la invención las sales por los demás se corresponden con las respectivas formas de ácido libre de las mismas.

Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también incluye sales múltiples. Entre las formas de sales múltiples típicas se incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, bifosfato, disodio y trihidrocloruro, aunque no se pretende que esto represente una restricción.

Con respecto a lo establecido anteriormente, puede observarse que la expresión «sal farmacéuticamente aceptable» en la conexión presente se refiere a un principio activo que comprende un compuesto de fórmula Ia o Ib en forma de

una de sus sales, en especial si esta forma de sal confiere propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo utilizada anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar este principio activo por primera vez con una propiedad farmacodinámica deseada que no tenía antes y puede incluso tener una influencia positiva sobre la farmacocinética de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

Isótopos

Se pretende además que un compuesto de fórmula Ia o Ib incluya sus formas marcadas con isótopo. Una forma marcada con isótopo de un compuesto de fórmula Ia o Ib es idéntica a este compuesto excepto por el hecho de que uno o más átomos del compuesto se ha sustituido por un átomo o átomos con una masa atómica o un número másico que difiere de la masa atómica o el número másico del átomo natural. Entre los ejemplos de isótopos que se encuentran fácilmente en el mercado y que pueden incorporarse a un compuesto de fórmula I mediante métodos bien conocidos se incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Se pretende que un compuesto de la fórmula Ia o Ib, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los dos que contenga uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos sea parte de la presente invención. Se puede usar un compuesto de fórmula Ia o Ib marcado con isótopo de diversas formas beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto de fórmula Ia o Ib marcado con isótopo dentro del cual se ha incorporado, por ejemplo, un radioisótopo, como ^3H o ^{14}C , es adecuado para ensayos de distribución de medicamento y/o sustrato en tejidos. Estos radioisótopos, es decir, tritio (^3H) y carbono 14 (^{14}C), son especialmente preferidos debido a su sencilla preparación y a la excelente capacidad de detección. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio (^2H), a un compuesto de fórmula Ia o Ib tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con el isótopo. Una mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en dosis más bajas o un aumento de la semivida *in vivo*, lo que en la mayoría de las circunstancias representaría una realización preferida de la presente invención. Un compuesto de fórmula Ia o Ib marcado con isótopo puede prepararse habitualmente realizando los procedimientos descritos en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplos y en la parte de preparación en el presente texto, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopo por un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.

También se puede incorporar deuterio (^2H) a un compuesto de fórmula Ia o Ib con el fin de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto isotópico cinético primario. El efecto isotópico cinético primario es un cambio de la velocidad de una reacción química que es consecuencia del intercambio de núcleos isotópicos, lo que a su vez está causado por el cambio en las energías del estado fundamental para la formación de enlaces covalentes después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado normalmente tiene como consecuencia una reducción de la energía del estado fundamental para un enlace químico y causa, por tanto, una reducción de la velocidad de rotura de enlaces limitantes de la velocidad. Si la rotura de enlaces se produce en o próximo a una región de punto de silla a lo largo de la coordenada de una reacción multiproducto, los cocientes de distribución de productos se pueden alterar de forma sustancial. Como explicación: si el deuterio se une 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 fórmula Ia o Ib que es susceptible a la oxidación, el perfil de este compuesto *in vivo* se puede modificar considerablemente y tiene como resultado una mejora de las propiedades farmacocinéticas.

Cuando se descubren y desarrollan agentes terapéuticos, la persona experta en la materia intenta optimizar los parámetros farmacocinéticos, conservando a la vez las propiedades *in vitro* deseables. Es razonable asumir que muchos compuestos con malos perfiles farmacocinéticos son susceptibles del metabolismo oxidativo. Los ensayos de microsomas hepáticos *in vitro* actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el curso del metabolismo oxidativo de este tipo, lo que a su vez permite el diseño racional de compuestos deuterados de fórmula Ia o Ib con mejor estabilidad a través de la resistencia a dicho metabolismo oxidativo. Se obtienen de este modo mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de compuestos de fórmula Ia o Ib, y se pueden expresar cuantitativamente en términos de aumentos en la semivida ($t_{1/2}$) *in vivo*, concentración en el efecto terapéutico máximo ($C_{\text{máx}}$), área bajo la curva de dosis-respuesta (AUC) y F; y en términos de reducción del aclaramiento, dosis y costes de materiales.

La siguiente explicación está destinada a ilustrar lo anterior: un compuesto de fórmula Ia o Ib 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 se sustituyen por átomos de deuterio, de modo que algunos, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno se hayan sustituido por átomos de deuterio. Las determinaciones de la semivida permiten la

determinación favorable y precisa del grado al cual ha mejorado la resistencia al metabolismo oxidativo. De este modo, se determina que la semivida del compuesto original se puede extender hasta el 100 % como consecuencia de un intercambio de hidrógeno deuterio de este tipo.

5 El intercambio de hidrógeno deuterio en un compuesto de fórmula la o lb también se puede usar para conseguir una modificación favorable del espectro del metabolito del compuesto de partida con el fin de disminuir o eliminar los metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si aparece un metabolito tóxico por escisión oxidativa del enlace carbono-hidrógeno (C-H), puede ser razonable asumir que el análogo deuterado disminuirá o eliminará en gran medida la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación en particular no es un paso determinante de la
10 velocidad. Se puede encontrar más información sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio de hidrógeno deuterio por ejemplo en Hanzlik y cols., J. Org. Chem. **55**, 3992-3997, 1990, Reider y cols., J. Org. Chem. **52**, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. **14**, 1-40, 1985, Gillette y cols., Biochemistry **33**(10) 2927-2937, 1994, y Jarman y cols. Carcinogenesis **16**(4), 683-688, 1993.

15 La invención además se refiere a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula la o lb y/o sales, solvatos y estereoisómeros del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Dicha unidad puede comprender, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, en especial preferiblemente de 5 mg a 100 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo de la enfermedad tratada, el método de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosis que comprendan una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas
20 que comprenden una dosis, o parte de la dosis, diaria como se indica anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma 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 su administración mediante cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, mediante métodos orales (incluyendo bucal o sublingual), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucal, sublingual o transdérmico), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradérmico). Estas formulaciones pueden prepararse usando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica mediante, por ejemplo, combinación del principio activo con el excipiente (o excipientes) o adyuvante (o adyuvantes).
30

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden administrarse como unidades independientes como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en forma de espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.
35

Por tanto, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de comprimido o cápsula, el principio activo puede combinarse con un excipiente inerte, oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similar. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de forma similar, como por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presente un agente aromatizante, un conservante, un dispersante y un colorante.
40

Las capsulas se producen preparando una mezcla en polvo como se describe anteriormente y rellenando el envoltorio de gelatina conformado con la mezcla. Pueden añadirse a la mezcla en polvo agentes deslizantes y lubricantes, como por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida antes de la operación de llenado. Asimismo, puede añadirse un desintegrante o solubilizante, como por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se haya tomado la cápsula.
45

Además, si se desea o es necesario, pueden incorporarse también a la mezcla agentes aglutinantes, lubricantes y desintegrantes, así como colorantes adecuados. Entre los aglutinantes idóneos se incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes a base de maíz, caucho natural y sintético, como por ejemplo, de acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Entre los agentes lubricantes utilizados en estas formas de dosis se incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Entre los agentes desintegrantes se incluyen, sin restricciones, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.
55
60

Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un desintegrante y prensando la mezcla completa para obtener los comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de forma adecuada con un diluyente o una base, como se describe anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, como por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, como por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, como por ejemplo, bentonita, caolina o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante, como por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y haciéndola pasar a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede hacerse pasar a través de una máquina de comprimidos, dando lugar a trozos de forma no uniforme que se rompen para formar los gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para evitar que se peguen a los moldes de vaciado de comprimidos. La mezcla con lubricante se prensa a continuación para obtener los comprimidos. Los compuestos según la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte de flujo libre y, a continuación, prensarse directamente para obtener los comprimidos sin llevar a cabo los pasos de granulación o prensado en seco. Puede presentarse una capa protectora transparente u opaca compuesta por una capa de sellado de laca shellac, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para diferenciar entre distintas unidades de dosis.

Pueden prepararse líquidos orales, como por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, en forma de unidades de dosis, de modo que una cantidad determinada comprenda una cantidad previamente especificada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un aromatizante adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Pueden, asimismo, añadirse solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcoholes de isostearilo etoxilados y éteres de polioxitilensorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes como, por ejemplo, aceite de menta, edulcorantes naturales o sacarina, u otro aromatizante artificial y similares.

Las formulaciones de unidad de dosis para administración oral pueden, si se desea, estar encapsuladas en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de manera que se extienda o retrase la liberación, por ejemplo, recubriendo o incluyendo el material particulado en polímeros, cera y similares.

Los compuestos de fórmula Ia o Ib y sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, como por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de varios fosfolípidos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de fórmula Ia o Ib y sus sales, tautómeros y derivados fisiológicamente funcionales farmacéuticamente aceptables también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que están acopladas las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos que dirigen el medicamento. Estos polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspártamidofenol o poli-(óxido de etileno)polilisina sustituido con radicales palmitoilo. Los compuestos pueden además unirse a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para conseguir la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, polioctoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles entrecruzados o anfipáticos.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden administrarse como yesos independientes para un contacto próximo y extenso con la epidermis del receptor. Por tanto, por ejemplo, el principio activo puede administrarse a partir del yeso mediante iontoforesis, como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

Para el tratamiento de los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica. En el caso de la formulación para obtener una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de crema parafínica o miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para obtener una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en los ojos incluyen colirios, en los que el principio activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en particular, un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan pastillas para chupar, pastillas y colutorios.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que la sustancia vehículo es un sólido comprenden un polvo grueso con un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros, que se administra de manera que se aspira, es decir, mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para su administración como aerosol nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia vehículo abarcan soluciones de principios activos en agua o aceite.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración mediante inhalación abarcan vapores o polvos finamente particulados, que pueden generarse mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden administrarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosol.

25 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral se incluyen soluciones acuosas y no acuosas estériles para inyección que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, mediante las cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor que se va a tratar, y suspensiones acuosas y no acuosas estériles, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis única o multidosis, por ejemplo, en ampollas y viales sellados, y conservarse liofilizadas, de modo que solo sea necesaria la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de que sea necesario su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

30 Resulta evidente que, además de los constituyentes especialmente mencionados anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo de formulación en particular; por tanto, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para la administración oral pueden comprender aromatizantes.

35 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula Ia o Ib depende de varios factores, como por ejemplo, la edad y peso del animal, la enfermedad precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración y es determinada finalmente por el doctor o veterinario responsable del tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto según la invención está generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y, en particular, típicamente en el intervalo de 1 a 40 10 mg/kg de peso corporal al día. Por tanto, la cantidad real al día para un mamífero adulto que pesa 70 kg normalmente está entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como una dosis única al día o normalmente en una serie de dosis divididas (como por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis total diaria 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 de compuesto según la invención *per se*. Puede 45 asumirse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otras afecciones mencionadas anteriormente.

50 Un tratamiento combinado de este tipo se puede conseguir con la ayuda de una dispensación simultánea, consecutiva o independiente de los compuestos individuales del tratamiento. Los productos combinados de este tipo emplean los compuestos según la invención.

La invención además se refiere a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula Ia o Ib y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos un principio activo de medicamento adicional.

55 La invención también se refiere a un set (kit) compuesto de envases independientes de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula Ia o Ib y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,

60 y

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

El set comprende contenedores adecuados, como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El set puede, por ejemplo, comprender ampollas independientes, cada una con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula la o lb y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,

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

«Tratar» según se usa en este documento, significa un alivio, total o parcial, de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o la ralentización o cese de la progresión adicional o empeoramiento de estos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.

El término «cantidad eficaz» en conexión con un compuesto de fórmula la o lb puede significar una cantidad capaz de aliviar, totalmente o en parte, los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o ralentizar o detener la progresión adicional o empeoramiento de estos síntomas, o prevenir o proporcionar profilaxis para la enfermedad o trastorno en un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en este documento, como afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, cáncer o afecciones metabólicas.

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

USO

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula la o lb y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento del cáncer, diabetes e isquemia cardíaca.

Asimismo, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula la o lb y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento del síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, dislipidemia, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia miocárdica, hiperlactacidemia, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos para su uso en métodos para el tratamiento o prevención del cáncer, diabetes e isquemia cardíaca, que comprenden la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula la o lb o una sal, tautómero, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además abarca el uso de los compuestos de fórmula la o lb y/o las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad inducida por PDHK o una afección inducida por PDHK en un mamífero, en el cual en este método se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención a un mamífero enfermo que necesita dicho tratamiento. La cantidad terapéutica varía según la enfermedad específica y puede ser determinada por la persona experta en la materia sin excesivo esfuerzo.

La expresión «enfermedades o afecciones inducidas por PDHK» se refiere a situaciones patológicas que dependen de la actividad de la PDHK. Entre las enfermedades asociadas con la actividad de PDHK se incluyen cáncer, diabetes e isquemia cardíaca.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula la o lb y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento de enfermedad en las que la inhibición, regulación y/o inhibición de la modulación de PDHK tiene una función.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula la o lb y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso para la inhibición de PDHK.

5 Los cánceres representativos para los que son útiles los compuestos de fórmula la o lb para su tratamiento o prevención incluyen, pero sin limitaciones, cáncer de cabeza, cuello, ojos, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, tórax, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores en la sangre.

10 Asimismo, los correspondientes cánceres para los que los compuestos de fórmula la o lb son útiles para su tratamiento o prevención incluyen cáncer de cerebro (gliomas), glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, de mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilson, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, de colon, de cabeza y cuello, de riñón, de pulmón, de hígado, melanoma, de ovario, pancreático, de próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes de hueso y de tiroides.

15 Preferiblemente, la presente invención se refiere a compuestos para su uso en un método en el que la enfermedad es un cáncer.

20 En especial preferiblemente la presente invención se refiere a compuestos para su uso en un método en el que la enfermedad es un cáncer, en el que la administración es simultánea, secuencial o alternada con la administración de al menos un fármaco activo distinto.

25 Los compuestos descritos de fórmula la o lb se pueden administrar en combinación con otros fármacos conocidos, incluidos fármacos antineoplásicos. Como se usa aquí, el término «fármaco antineoplásico» se refiere a cualquier agente que se administre a un paciente con cáncer para los fines de tratamiento del cáncer.

30 El tratamiento antineoplásico definido anteriormente se puede aplicar como una monoterapia o puede implicar, además de los compuestos de fórmula la o lb descritos en este documento, cirugía convencional o radioterapia o terapia farmacológica. Dicha terapia farmacológica, por ejemplo, una quimioterapia o una terapia dirigida, puede incluir uno o más, pero preferiblemente uno, de lo siguientes agentes antitumorales:

Agentes alquilantes

35 como altretamina, bendamustina, busulfán, carmustina, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, improsulfán, tosilato, lomustina, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfán, mecloretamina, carbocina;

apazicuona, fotemustina, glufosfamida, palifosfamida, pipobromán, trofosfamida, uramustina, TH-302⁴, VAL-083⁴;

Compuestos de platino

40 como carboplatino, cisplatino, eptaplatino, hidrato de miriplatino, oxaliplatino, lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino;

lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino;

Agentes que alteran el ADN

45 como amrubicina, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazona, trabectedina, clofarabina;

amsacrina, brostalicina, pixantrona, laromustina^{1,3};

Inhibidores de la topoisomerasa

50 como etopósido, irinotecán, razoxano, sobuzoxano, tenipósido, topotecán;

amonafida, belotecán, acetato de eliptinio, voreloxina;

Modificadores de microtúbulos

55 como cabazitaxel, docetaxel, eribulina, ixabepilona, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina, vinflunina;

fosbretabulina, tesetaxel;

Antimetabolitos

60 como asparaginasa³, azacitidina, levofolinato 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 antineoplásicos

65 como bleomicina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C,

romidepsina, estreptozocina, valrubicina, zinostatina, zorubicina, daunorubicina, plicamicina;

aclarubicina, peplomicina, pirarubicina;

Hormonas/antagonistas

como abarelix, abiraterona, bicalutamida, buserelina, calusterona, clorotrianiseno, degarelix, dexametasona, estradiol, fluocortolona;

5 fluoximesterona, flutamida, fulvestrant, goserelina, histrelina, leuprorelina, megestrol, mitotano, nafarelina, nandrolona, nilutamida, octreotida, prednisolona, raloxifeno, tamoxifeno, tirotropina alfa, toremifeno, trilostano, triptorelina, dietilestilbestrol;

acolibifeno, danazol, deslorelina, epitiofanol, orteronel, enzalutamida^{1,3};

Inhibidores de la aromatas

10 como aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, fadrozol, letrozol, testolactona; formestano;

Moléculas pequeñas inhibitoras de quinasas

como crizotinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, bosutinib, gefitinib, axitinib;

15 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

como metoxsaleno³;

20 porfímero de sodio, talaporfina, temoporfina;

Anticuerpos

como alemtuzumab, besilesomab, brentuximab vedotina, cetuximab, denosumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab;

25 trastuzumab, bevacizumab, pertuzumab^{2,3};

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};

Citoquinas

30 como aldesleuquina, interferón alfa², interferón alfa2a³, interferón alfa2b^{2,3};

celmoleuquina, tasonermina, teceleuquina, oprelvequina^{1,3}, interferón beta-1a recombinante⁴;

Fármacos conjugados

como denileuquina diftotox, ibritumomab tiuxetán, iobenguano ¹²³I, prednimustina, trastuzumab emtansina, estramustina, gemtuzumab, ozogamicina, aflibercept

35 cintredequina besudotox, edotreotida, inotuzumab ozogamicina, naptumomab estafenatox, oportuzumab monatox, tecnecio (99mTc) arcitumomab^{1,3}, vintafolide^{1,3};

Vacunas

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

Varios

alitreinoína, bexaroteno, bortezomib, everolimús, ácido ibandrónico, imiquimod, lenalidomida, lentinano, metirosina, mifamurtida, ácido pamidrónico, pegaspargasa, pentostatina, sipuleucel³, sizofirano, tamibaroteno, temsirolimús, talidomida, tretinoína, vismodegib, ácido zoledrónico, vorinostat;

45 celecoxib, cilengitida, entinostat, etanidazol, ganetespib, idronoxilo, iniparib, ixazomib, lonidamina, nimorazol, panobinostat, peretinoína, plitidepsina, pomalidomida, procodazol, ridaforolimús, tasquinimod, telotristat, timalfasina, tirapazamina, tosedostat, trabedersen, ubenimex, valsopodar, gendicina⁴,

picibanilo⁴, reolisina⁴, clorhidrato de retaspimicina^{1,3}, trebananib^{2,3}, virulizina⁴, carfilzomib^{1,3}, endostatina⁴, immucothel⁴, belinostat³, MGN-1703⁴;

50 ¹ **DCI Prop.** (Denominación Común Internacional Propuesta)

² **DCI Rec.** (Denominación Común Internacional Recomendada)

³ **USAN** (United States Adopted Name [Nombre adoptado en Estados Unidos])

⁴ **no DCI.**

55 Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones que aparecen a continuación:

ac (acuoso), h (hora), g (gramo), l (litro), mg (miligramo), MHz (megahercio), min (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq (equivalente), ml (mililitro), l (microlitro), ACN (acetónitrilo), AcOH (ácido acético), CDCl₃ (cloroformo deuterado), CD₃OD (metanol deuterado), CH₃CN (acetónitrilo), c-hex (ciclohexano), DCC (diciclohexil carbodiimida), DCM (diclorometano), DIC (diisopropil carbodiimida), DIEA (diisopropil-etil-amina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-

60

propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por electropulverización), EtOAc (etil acetato), Et₂O (diel éter), EtOH (etanol), HATU (hexafluorofosfato de dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metilen]-dimetil-amonio), HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), i-PrOH (2-propanol), K₂CO₃ (carbonato de potasio), CL (cromatografía líquida), MeOH (metanol), MgSO₄ (sulfato de magnesio), EM (espectrometría de masas), MTBE (éter metil *terc*-butílico), NaHCO₃ (bicarbonato de sodio), NaBH₄ (borohidruro de sodio), NMM (N-metil morfolina), RMN (resonancia magnética nuclear), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), TA (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 (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (cromatografía en capa fina), UV (ultravioleta).

Descripción de los ensayos *in vitro*

Abreviaturas:

GST = Glutatión-S-transferasa

FRET = Transferencia de energía por resonancia de fluorescencia

HTRF® = (Fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo)

HEPES = Tampón ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazin etanosulfónico

DTT = Ditiotreitól

BSA = Albúmina sérica bovina

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

Prueba de actividad bioquímica de PDHK2: ensayo de inactivación de PDC

El ensayo de actividad bioquímica de PDHK2 se basa en la inactivación del PDC a través de la fosforilación de PDHK2. El ensayo se realiza en dos etapas: la reacción enzimática de PDHK2 en la que el PDC aislado es fosforilado por PDHK2 con ATP como cosustrato y el ensayo de actividad PDC en el que el piruvato y NAD se transforman en acetyl-CoA y NADH. La actividad PDC se correlaciona con el aumento de NADH y por tanto es detectable directamente a través del aumento de la señal de fluorescencia (excitación: 340 nm, emisión: 450 nm). La inhibición de PDHK2 tiene como consecuencia un estado de fosforilación más bajo y por tanto una menor disminución de la actividad de PDC y un mayor aumento en la señal de fluorescencia de NADH.

El ensayo de inactivación de PDC se realiza en placas de microtitulación Greiner de 384 pocillos y se usa para la detección de alto rendimiento. Se incuban 4 µl de PDHK2 (humana, recombinante, Carna Bioscience, concentración final: 10 ng/µl a 137 nM) y PDC (aislado de corazón de cerdo, Sigma-Aldrich, concentración final: 20 mU/ml) en ausencia o presencia del compuesto problema (10 concentraciones de dilución) durante 30 min a temperatura ambiente en tampón quinasa (tampón fosfato de potasio 15 mM, pH 7,0; KCl 60 mM; DTT 1,5 mM; MgCl₂ 2,5 mM; BSA al 0,0125 % (p/v); Pluronic F-68 al 0,125 %). La reacción quinasa se inicia mediante la adición de 4 µl de solución sustrato ATP (c.f. 5 µM en el tampón quinasa). Después de 30 min de incubación a 37 °C se añadieron 40 µl de solución de reacción PDC (Tris/HCl 100 mM, pH 7,8; EDTA 0,5 mM, MgCl₂ 1 mM; NaF 50 mM; coenzima A 0,25 mM; piruvato 5 mM, NAD 1 mM; DTT 5 mM, pirofosfato de tiamina 1 mM). La primera medición de la fluorescencia se realiza en un lector Envision de Perkin Elmer (excitación: 340 nm, emisión: 450 nm). La reacción se incubó durante 45 min a temperatura ambiente. Después se realiza una segunda medición de la fluorescencia y se calcula la actividad PDC mediante la diferencia entre ambas mediciones. Como valor total para el ensayo de PDHK2 se usa la reacción de PDHK2 sin inhibidor. El valor cero farmacológico usado es DCA (Sigma-Aldrich) a una concentración final de 3 mM. Los valores de inhibición (IC₅₀) se determinaron usando el programa Symyx Assay Explorer® o Condosseo® de GeneData.

Calorimetría de titulación isotérmica

Las mediciones de calorimetría de titulación isotérmica (ITC, por sus siglas en inglés) se realizaron con un microcalorímetro VP-ITC (Microcal, LLC / GE Healthcare Bio-Sciences AB, Uppsala, Suecia). Las titulaciones en general se realizaron titulando la proteína (50 µM) con respecto al compuesto problema (5 µM) en inyecciones de 12 µl. Todos los experimentos de unión se realizaron a 30 °C. En general, los compuestos problema se diluyeron a

partir de soluciones madre de DMSO en el tampón de medición con una concentración final máxima del 1 % de DMSO. El tampón de medición era HEPES 20 mM, KCl 135 mM, TCEP 1 mM, MgCl₂ 2 mM, NaH₂PO₄ 15 mM, pH 7,5. La PDHK2 humana (12-407) se produjo en *E. coli* como proteína con etiqueta His y se purificó mediante cromatografía de afinidad. La etiqueta se eliminó mediante proteólisis específica de lado. Antes de la titulación, el tampón de proteína se cambió por el tampón de medición que contenía la misma concentración de DMSO que la dilución del compuesto problema. El análisis de los datos de la ITC se realizó usando el software de calorimetría Origin 7 del mismo proveedor. Para la mayoría de las mediciones se asumió un modelo de unión de un único sitio de unión. Según el modelo matemático aplicado es posible calcular la constante de unión (K_A), la entalpía de unión observada (ΔH^{obs}) y la estequiometría (N) del complejo formado. Antes del análisis se corrigieron los datos sin procesar con respecto al calor de dilución mediante la extrapolación del valor de saturación desde el final de la titulación. Para permitir la comparación directa entre las correspondientes series experimentales y las preparaciones proteicas, se corrigió la concentración de proteína referenciando las titulaciones al inhibidor estándar con buen comportamiento. Los valores aparentes de estequiometría definieron la fracción de la proteína que compite por la unión y compensaron errores relativos en las mediciones de la concentración de proteína. Esta concentración corregida de proteína se usó para configurar la serie de experimentos de ITC con compuestos problema. Cualquier desviación de la estequiometría ideal 1:1 observada aquí se atribuyó a errores en la concentración de los compuestos. Esta concentración nominal de compuesto se corrigió también para obtener una estequiometría 1:1 en el ajuste.

Ensayo celular para la determinación de las actividades de los compuestos

Las actividades de los compuestos se determinaron en un ensayo de inmunofluorescencia celular. Las células HEK293T humanas se dispusieron en placas de 384 pocillos negras con fondo transparente y se dejaron crecer toda la noche.

Al día siguiente, los compuestos problema se añadieron a los pocillos y las placas se incubaron durante 5 horas. Después de esto, las células se fijaron con formaldehído, se permeabilizaron y se boquearon. Se añadió el anticuerpo primario, anti-PDH-E1 alfa (pSer300), AP1064 (Merck Millipore) y se incubó durante toda la noche en los pocillos de la placa. A continuación, las células se lavaron y se añadió el anticuerpo secundario, Alexa Fluor 488, anticuerpo de cabra anticonejo (A-11008, Invitrogen) junto con Hoechst 33258 (H3569, Invitrogen) y se incubó durante 1 hora en los pocillos de la placa. Por último, las células se lavaron y las placas se midieron en el citómetro de escáner láser acumen hci (TTP Labtech).

Los datos sin procesar se normalizaron frente a un control inhibidor farmacológico y se generaron curvas de dosis-respuesta representando los valores porcentuales del efecto usando el paquete de software Genedata Screener (Genedata).

Anteriormente y a continuación, todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos, «proceso convencional» significa que: se añade agua si es necesario, se ajusta el pH, 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 de sodio y se evapora, y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y/o mediante cristalización.

CL/EM:

Método de HPLC:

Gradiente: 3,3 min; Flujo: 2,4 ml/min desde 0 min 4 % de B; 2,8 min 100 % de B; 3,3 min 100 % de B

A: Agua + HCOOH (0,05 % vol.); B: Acetonitrilo + HCOOH (0,04 % vol.)

Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e 50-4,6

Longitud de onda: 220 nm

Aparato de Agilent

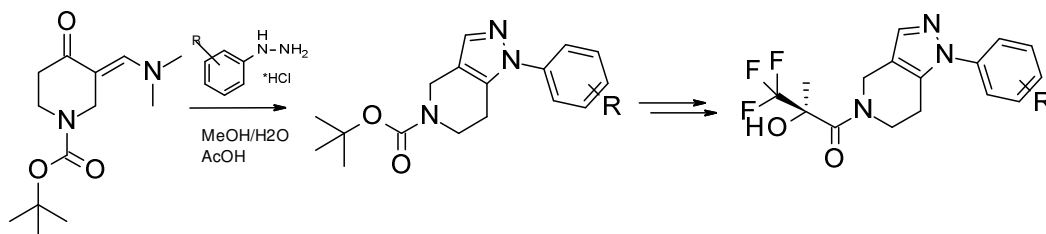
La RMN ¹H se registró en un espectrómetro Bruker DPX-300, DRX-400, AVII-400 o BRUKER 500 MHz, usando la señal residual de solvente deuterado como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se documentan en ppm con respecto a la señal residual de solvente ($\delta = 2,49$ ppm para RMN ¹H en DMSO-d₆). Los datos de RMN ¹H se documentan como sigue: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento y número de

hidrógenos). La multiplicidad se abrevia como sigue: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete), a (ancho).

Ejemplos

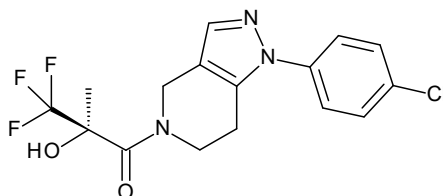
5

Esquema de reacción general para la producción de compuestos de fórmula Ia en donde X=N e Y=CH



10 Ejemplo 1:

(2R)-1-[1-(4-Clorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A1»)



15

1.1 Éster *terc*-butílico del ácido 1-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico

Se resuspende éster *terc*-butílico del ácido 3-[1-dimetilamino-met-(E)-iliden]-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (200 mg; 0,786 mmol) y clorhidrato de 4-clorofenilhidrazina (155 mg; 0,865 mmol) en metanol (4 ml) y agua (1 ml). Se añade ácido acético glacial (0,23 ml; 3,932 mmol) mientras se mantenía en agitación y unos minutos después se formó una solución de color naranja. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se diluyó en acetato de etilo, se lavó con agua, solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo oleoso se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Companion RF, columna de gel de sílice Si50, 40 g). Rendimiento: 145,5 mg de un aceite de color marrón; CL/EM, tR: 2,61 min; (M+H) 334,1

25

1.2 Diclorhidrato de 1-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

El compuesto 1.1 (145,5 mg; 0,436 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano seco (3 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno (solución 4 M en dioxano; 4 ml) a temperatura ambiente. Después de unos minutos precipitó un sólido de color marrón claro. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se diluyó con dietiléter (7 ml) y se agitó durante 5 min. El precipitado se filtró mediante succión, se lavó con dietiléter y se secó durante 2 h a temperatura ambiente. Rendimiento: 155 mg de un sólido de color amarillo; CL/EM, tR: 1,16 min; (M+H) 234,1

35

1.3 (2R)-1-[1-(4-Clorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona

Se disolvieron en DMF (2,5 ml) el compuesto 1.2 (155 mg; 0,505 mmol), ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (159 mg; 1,006 mmol) y [dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metileno]-dimetil-amonio; hexafluoro fosfato (383 mg; 1,007 mmol). Se añadió N-etildiisopropilamina (0,857 ml; 5,037 mmol) y la solución de color amarillo se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Companion RF; columna de gel de sílice Si50, 24 g) y posteriormente mediante HPLC preparativa (Agilent 1260; columna: Waters SunFire C18, 5 µm, 30 × 150 mm). Las fracciones con producto recogidas se combinaron y se evaporaron hasta obtener un residuo acuoso. El residuo acuoso se basificó con solución saturada

40

de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se evaporaron hasta sequedad y el residuo se liofilizó.

5 Rendimiento: 114 mg (60 %) de un polvo de color amarillo pálido; CL/EM, tR: 2,19 min; (M+H) 374,1; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,66-7,51 (m, 5H), 7,19 (s, 1H), 5,14-4,84 (m, 1H), 4,65-4,47 (m, 1H), 4,23-3,96 (m, 1H), 3,90-3,64 (m, 1H), 3,04-2,80 (m, 2H), 1,66-1,46 (m, 3H).

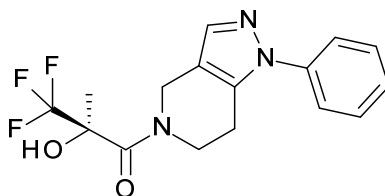
Ejemplo 2:

10 (2R)-1-[2-(4-Clorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A2»)

En el paso 1.3 se aisló «A2», que es el producto de ciclación isomérico del paso 1.1 mediante HPLC preparativa (Agilent 1260; columna: Waters SunFire C18, 5 µm, 30 × 150 mm). Rendimiento: 7 mg (4 %) de un polvo incoloro; CL/EM, tR: 2,26 min; (M+H) 374,1; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (s, 1H), 7,82-7,76 (m, 2H), 7,55-7,50 (m, 2H), 15 7,21 (s, 1H), 5,16-4,94 (m, 1H), 4,69-4,50 (m, 1H), 4,28-4,02 (m, 1H), 3,94-3,68 (m, 1H), 2,93-2,68 (m, 2H), 1,66-1,45 (m, 3H).

Ejemplo 3:

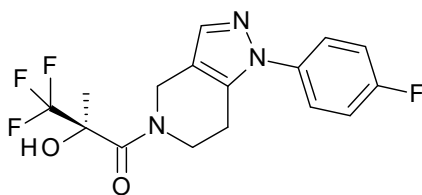
20 (R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-(1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-propan-1-ona («A3»)



Preparación como se describe para el ejemplo 1 (pasos 1.1-1.3). Rendimiento: 142 mg (62 %) de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,97 min; (M+H) 340,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,58-7,52 (m, 3H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,09-3,90 (m, 2H), 2,91 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,58 (s, 3H).

Ejemplo 4:

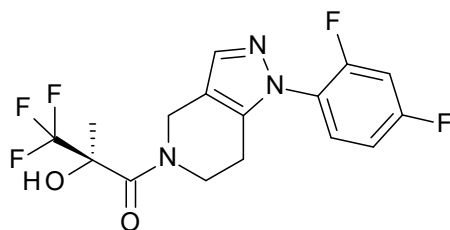
30 (R)-3,3,3-Trifluoro-1-[1-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A4»)



Preparación como se describe para el ejemplo 1 (pasos 1.1-1.3). Rendimiento: 102 mg (77 %) de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,02 min; (M+H) 358,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,63-7,54 (m, 3H), 7,35-7,27 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,81-4,67 (m, 2H), 4,09-3,93 (m, 2H), 2,90 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,60 (s, 3H).

Ejemplo 5:

40 (R)-1-[1-(2,4-Difluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A5»)



Preparación como se describe para el ejemplo 1 (pasos 1.1-1.3). Rendimiento: 160 mg (77 %) de un sólido de color amarillo pálido; CL/EM, tR: 1,99 min; (M+H) 376,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,68-7,50 (m, 3H), 7,26 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23-7,10 (m, 1H), 5,18-3,62 (m, 4H), 2,81-2,54 (m, 2H), 1,56 (s, 3H).

5

Ejemplo 6:

(R)-1-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A6»)

10

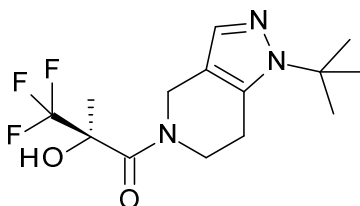
El producto de ciclación isomérico del paso 5.1 se aisló mediante cromatografía ultrarrápida (Companion RF; columna de gel de sílice Si50 24 g) y se transformó en el ejemplo 6 como se describe para el ejemplo 1 (pasos 1.2-1.3). Rendimiento: 51 mg (79 %) de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,09 min; (M+H) 376,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ 7,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,88-4,73 (m, 2H), 4,15-3,95 (m, 2H), 2,82 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,59 (s, 3H).

15

Ejemplo 7:

(R)-1-(1-*terc*-Butil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A7»)

20



Preparación como se describe para el ejemplo 1 (pasos 1.1-1.3). Rendimiento: 131 mg (57 %) de un sólido de color amarillo; CL/EM, tR: 1,85 min; (M+H) 320,2; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,23 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,07-3,61 (m, 4H), 3,07-2,80 (m, 2H), 1,52 (s, 12H).

25

Ejemplo 8:

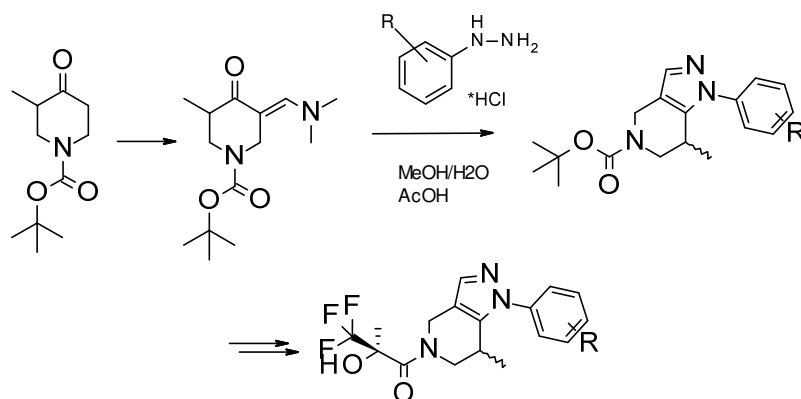
(R)-1-(2-*terc*-Butil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A8»)

30

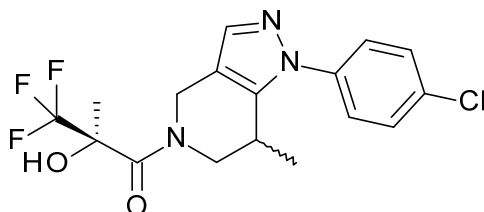
El producto de ciclación isomérico del paso 7.1 se aisló mediante HPLC preparativa (Agilent 1260; columna: Waters SunFire C18, 5 μm, 30 × 150 mm) y se transformó en el ejemplo 8 como se describe en el ejemplo 1 (pasos 1.2-1.3). Rendimiento: 16 mg (26%) de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,85 min; (M+H) 320,1.

35

Esquema de reacción general para la producción de compuestos de fórmula la en donde X=N, Y=CH y R² indica CH₃

**Ejemplo 9:**

- 5 (2R)-1-[1-(4-Clorofenil)-7-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A9»); mezcla de diastereoisómeros



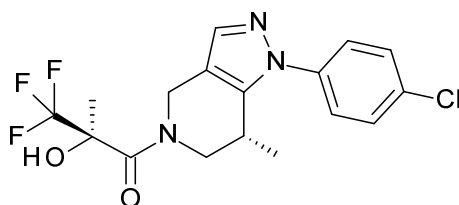
- 10 9.1 Éster *terc*-butílico del ácido 3-[1-dimetilamino-met-(E)-iliden]-5-metil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico

Se disolvió N-Boc-3-metil-4-piperidona (1,00 g; 4,689 mmol) en *terc*-butoxi-bis(dimetilamino)metano (1,14 g; 6,564 mmol). El vial de reacción se selló con un septo y se agitó durante 30 min a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron mediante succión y se evaporaron hasta sequedad. En el siguiente paso se usó el aceite amarillo (1,24 g) sin purificación adicional.

Se realizaron los pasos 9.2-9.4 como se describe para el ejemplo 1 (pasos 1.1-1.3). Rendimiento: 179 mg (74 %) de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,22 min; (M+H) 388,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 7,62-7,52 (m, 5H), 6,91 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,11-4,76 (m, 1H), 4,69 (dd, J = 15,8, 8,9 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 13,1, 5,3 Hz, 1H), 3,92-3,76 (m, 1H), 3,42 (h, J = 6,2 Hz, 1H), 1,63-1,57 (m, 3H), 0,89 (dd, J = 6,8 Hz, 2,5 Hz, 3H).

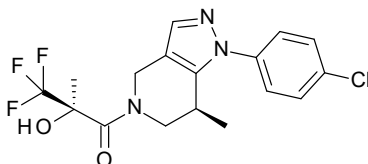
Ejemplo 10:

- 25 (R)-1-[(R)-1-(4-Cloro-fenil)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A10»)



- 30 **Ejemplo 11:**

(R)-1-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A11»)



5

La separación preparativa de los diastereoisómeros del ejemplo 9 se realizó mediante SFC (columna: ChiralCel OJ-H; eluyente: CO₂:metanol - 92:8). Las fracciones combinadas se evaporaron hasta sequedad. El residuo oleoso se disolvió en acetonitrilo, se diluyó con agua y se liofilizó.

10

«A10»: 66 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,22 min; (M+H) 388,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ 7,68-7,47 (m, 4H), 6,94 (s, 1H), 5,08-4,55 (m, 2H), 4,08-3,66 (m, 2H), 3,51-3,32 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 0,88 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

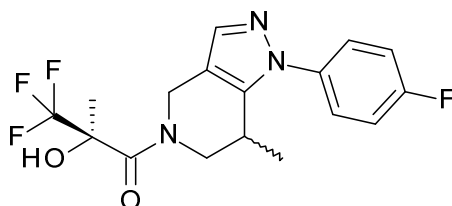
15

«A11»: 68 mg de un sólido de color amarillo; CL/EM, tR: 2,23 min; (M+H) 388,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ 7,65-7,48 (m, 4H), 6,94 (s, 1H), 5,20-4,59 (m, 2H), 4,08-3,66 (m, 2H), 3,52-3,30 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 12:

20

(2R)-3,3,3-Trifluoro-1-[1-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A12»); mezcla de diastereoisómeros



25

Preparación como se describe para «A9» (pasos 9.1-9.4). Rendimiento: 185 mg (66 %) de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,07 min; (M+H) 372,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ 7,60-7,49 (m, 3H), 7,37-7,27 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,17-4,77 (m, 1H), 4,68 (dd, J = 15,7, 7,5 Hz, 1H), 3,98-3,75 (m, 2H), 3,36 (h, J = 6,2 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 0,84 (dd, J = 6,8, 2,3 Hz, 3H).

30

Ejemplo 13:

(2R)-3,3,3-Trifluoro-1-[2-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A13»); mezcla de diastereoisómeros

35

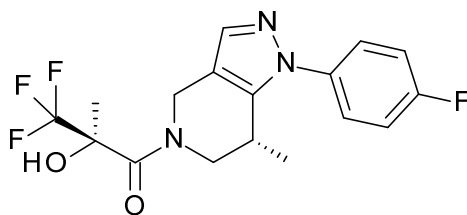
El producto de ciclación isomérico del paso 12.1 se aisló mediante cromatografía ultrarrápida (Companion RF; columna de gel de sílice Si50 24 g) y se transformó en el ejemplo 13 como se describe para el ejemplo 9 (pasos 9.3-9.4). Rendimiento: 29 mg (75 %) de un polvo incoloro; CL/EM, tR: 2,20/2,22 min; (M+H) 372,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,29-8,24 (m, 1H), 7,83-7,75 (m, 2H), 7,37-7,28 (m, 2H), 7,27-7,14 (m, 1H), 5,34-4,97 (m, 1H), 4,95-4,50 (m, 1H), 4,25-3,91 (m, 1H), 3,39-3,20 (m, 1H), 3,19-2,89 (m, 1H), 1,68-1,45 (m, 3H), 1,25 (d, J = 5,8 Hz, 3H).

40

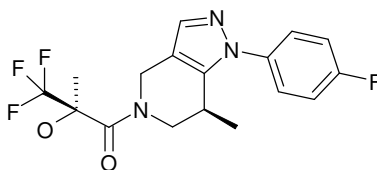
Ejemplo 14:

(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A14»)

45

**Ejemplo 15:**

- 5 (R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona («A15»)



- 10 La separación preparativa de los diastereoisómeros del ejemplo 12 se realizó mediante SFC (columna: ChiralCel OJ-H; eluyente: CO₂:metanol - 95:5). Las fracciones combinadas se evaporaron hasta sequedad. El residuo oleoso se disolvió en acetonitrilo, se diluyó con agua y se liofilizó.

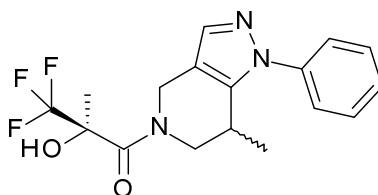
- 15 «A14»: 66 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,07 min; (M+H) 372,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ 7,64-7,52 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,38-7,22 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,18-4,50 (m, 2H), 4,00-3,58 (m, 2H), 3,50-3,20 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 0,84 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

- 20 «A15»: 65 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,08 min; (M+H) 372,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ 7,64-7,53 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,39-7,23 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,16-4,56 (m, 2H), 4,19-3,58 (m, 2H), 3,44-3,27 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 0,83 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

- 25 Método alternativo para la preparación de «A14» y «A15»: La separación preparativa de los enantiómeros de productos de ciclación protegidos con Boc (paso 12.1) se realizó mediante SFC (columna: ChiralCel OJ-H; eluyente: CO₂:2-propanol - 95:5). Ambos enantiómeros se transformaron en «A14» y «A15» respectivamente como se describe para «A9» (pasos 9.3-9.4).

Ejemplo 16:

- 30 (R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-(7-metil-1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-propan-1-ona («A16»); mezcla de diastereoisómeros



- 35 Preparación como se describe para «A9» (pasos 9.1-9.4). Rendimiento: 176 mg (78 %) de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,02 min; (M+H) 354,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ 7,56-7,48 (m, 5H), 7,46-7,38 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,16-4,77 (m, 1H), 4,70 (dd, J = 15,6, 6,6 Hz, 1H), 4,02-3,73 (m, 2H), 3,41 (h, J = 6,3 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 0,85 (dd, J = 6,8, 2,7 Hz, 3H).

Ejemplo 17:

40

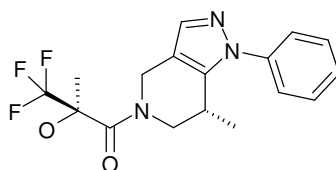
(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-(7-metil-2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-propan-1-ona («A17»); mezcla de diastereoisómeros

5 El producto de ciclación isomérico del paso 16.1 se aisló mediante cromatografía ultrarrápida (Companion RF; columna de gel de sílice Si50 24 g) y se transformó en el ejemplo 17 como se describe para «A9» (pasos 9.3-9.4). Rendimiento: 41 mg (71 %) de un sólido de color amarillo pálido; CL/EM, tR: 2,16/2,18 min; (M+H) 354,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33-8,25 (m, 1H), 7,79-7,73 (m, 2H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,25-7,12 (m, 1H), 5,36-4,99 (m, 1H), 4,97-4,53 (m, 1H), 4,27-3,88 (m, 1H), 3,41-2,92 (m, 2H), 1,69-1,44 (m, 3H), 1,31-1,19 (m, 3H).

10 **Ejemplo 18:**

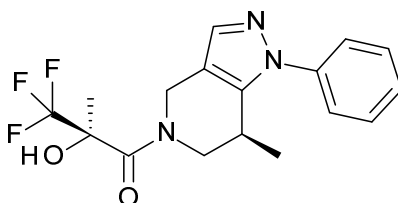
(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-((R)-7-metil-1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-propan-1-ona («A18»)

15



Ejemplo 19:

20 (R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-((S)-7-metil-1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-propan-1-ona («A19»)



25 La separación preparativa de los diastereoisómeros de «A16» se realizó mediante SFC (columna: ChiralCel OJ-H; eluyente: CO₂:metanol - 95:5). Las fracciones combinadas se evaporaron hasta sequedad. El residuo oleoso se disolvió en acetonitrilo, se diluyó con agua y se liofilizó.

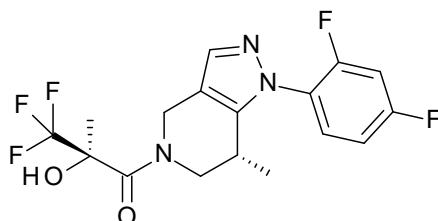
30 «A18»: 54 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,02 min; (M+H) 354,2; RMN ¹H 400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ 7,57-7,45 (m, 5H), 7,45-7,33 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,32-4,45 (m, 2H), 4,14-3,53 (m, 2H), 3,53 - 3,25 (m, 1H), 1,58 (d, 3H), 0,84 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

35 «A19»: 63 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,03 min; (M+H) 354,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ 7,57-7,46 (m, 5H), 7,45-7,34 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,23-4,51 (m, 2H), 4,10-3,59 (m, 2H), 3,50-3,31 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 0,83 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 20:

(R)-1-[(R)-1-(2,4-Difluoro-fenil)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A20»)

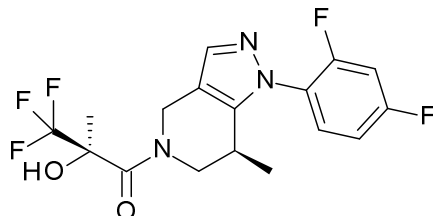
40



Ejemplo 21:

(R)-1-[(S)-1-(2,4-Difluoro-fenil)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A21»)

5



Preparación como se describe para «A9» (pasos 9.1-9.4). La separación preparativa de los diastereoisómeros se realizó mediante SFC (columna: ChiralPak AS-H; eluyente: CO₂:2-propanol - 97:3). Las fracciones combinadas se evaporaron hasta sequedad. El residuo oleoso se disolvió en acetonitrilo, se diluyó con agua y se liofilizó.

10

«A20»: 35 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,09 min; (M+H) 390,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ 7,68-7,53 (m, 2H), 7,53-7,40 (m, 1H), 7,33-7,14 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,32-4,36 (m, 2H), 4,22-3,47 (m, 2H), 3,25-2,87 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 0,82 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

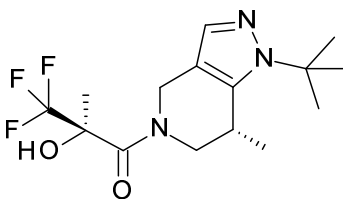
15

«A21»: 35 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,10 min; (M+H) 390,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ 7,67-7,54 (m, 2H), 7,53-7,40 (m, 1H), 7,27-7,18 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,08-4,49 (m, 2H), 4,21-3,44 (m, 2H), 3,19-2,96 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 0,81 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

20

Ejemplo 22:

(R)-1-((R)-1-*tert*-Butil-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A22»)

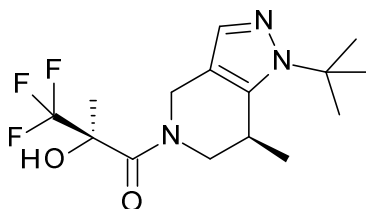


25

Ejemplo 23:

(R)-1-((S)-1-*tert*-Butil-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A23»)

30



Preparación como se describe para «A9» (pasos 9.1-9.4). La separación preparativa de los diastereoisómeros se realizó mediante SFC (columna: ChiralPak AD-H; eluyente: CO₂:2-metanol - 92:8). Las fracciones combinadas se evaporaron hasta sequedad. El residuo oleoso se disolvió en acetonitrilo, se diluyó con agua y se liofilizó.

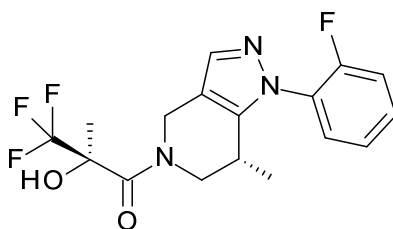
35

«A22»: 52 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,99 min; (M+H) 334,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ 7,20 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,18 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 3,51-3,25 (m, 1H), 3,11-2,93 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,56 (s, 9H), 1,19 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

5 «A23»: 42 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,85 min; (M+H) 334,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ 7,21 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,36-5,02 (m, 1H), 4,60 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,21 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,07-2,98 (m, 1H), 1,59-1,53 (m, 12H), 1,19 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

10 **Ejemplo 24:**

(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(R)-1-(2-fluoro-fenil)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona («A24»)

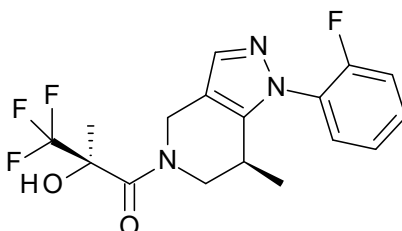


15

Ejemplo 25:

(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(S)-1-(2-fluoro-fenil)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona («A25»)

20



25 Preparación como se describe para «A9» (pasos 9.1-9.4). La separación preparativa de los diastereoisómeros se realizó mediante SFC (columna: ChiralPak AS-H; eluyente: CO₂:2-propanol - 90:10). Las fracciones combinadas se evaporaron hasta sequedad. El residuo oleoso se disolvió en acetonitrilo, se diluyó con agua y se liofilizó.

«A24»: 43 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,02 min; (M+H) 372,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 7,60-7,30 (m, 5H), 6,91 (s, 1H), 4,99-4,65 (m, 2H), 4,05-3,71 (m, 2H), 3,16-3,05 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 0,81 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

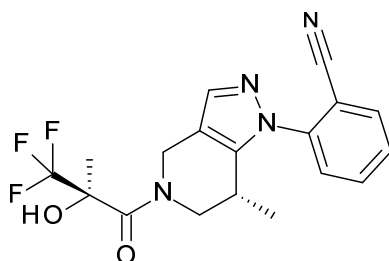
30

«A25»: 45 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,03 min; (M+H) 372,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 7,61-7,32 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 4,95-4,66 (m, 2H), 4,13-3,60 (m, 2H), 3,15-3,04 (m, 1H), 1,59 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 0,80 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

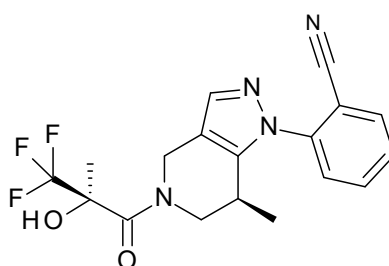
35

Ejemplo 26:

2-[(R)-7-Metil-5-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propionil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-benzoniitrilo («A26»)

**Ejemplo 27:**

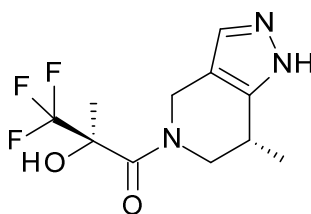
- 5 2-[(S)-7-Metil-5-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propionil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-benzonitrilo («A27»)



- 10 Preparación como se describe para «A9» (pasos 9.1-9.4). La separación preparativa de los diastereoisómeros se realizó mediante SFC (columna: ChiralPak AD-H; eluyente: CO₂:metanol [con dietilamina al 0,5 %] - 85:15). Las fracciones combinadas se evaporaron hasta sequedad. El residuo oleoso se disolvió en acetonitrilo, se diluyó con agua y se liofilizó.
- 15 «A26»: 23 mg de un sólido de color amarillo; CL/EM, tR: 2,03 min; (M+H) 379,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 8,65 (s, 1H), 8,24 (dt, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,85 (dt, J = 8,7, 0,9 Hz, 1H), 7,67-7,59 (m, 1H), 7,30 (ddd, J = 7,9, 6,8, 0,9 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,83-4,63 (m, 2H), 3,96-3,85 (m, 1H), 3,71-3,56 (m, 1H), 3,08-2,94 (m, 1H), 1,63 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,50 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
- 20 «A27»: 32 mg de un sólido de color amarillo; CL/EM, tR: 2,06 min; (M+H) 379,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 8,64 (s, 1H), 8,24 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,7, 1,0 Hz, 1H), 7,63 (ddd, J = 8,4, 6,7, 1,2 Hz, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,86-4,67 (m, 2H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,65-3,50 (m, 1H), 3,13-3,02 (m, 1H), 1,68 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,50 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 28:

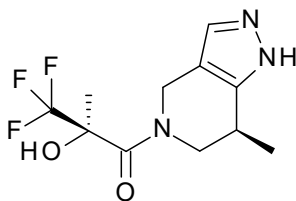
(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-((R)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-propan-1-ona («A28»)



30

Ejemplo 29:

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-((S)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-propan-1-ona («A29»)



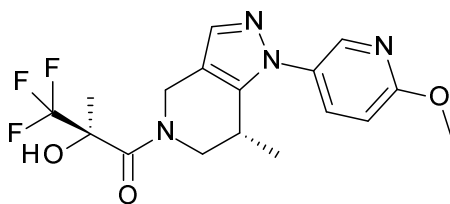
Preparación como se describe para «A9» (pasos 9.1-9.4). La separación preparativa de los diastereoisómeros se realizó mediante HPLC preparativa (Agilent 1260; columna: Waters SunFire C18, 5 μ m, 30 \times 150 mm). Las fracciones combinadas se evaporaron hasta un residuo acuoso, que se basificó con solución 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 hasta sequedad. El residuo oleoso se disolvió en acetonitrilo, se diluyó con agua y se liofilizó.

«A28»: 30 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,42 min; (M+H) 278,1;

«A29»: 34 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,46 min; (M+H) 278,1.

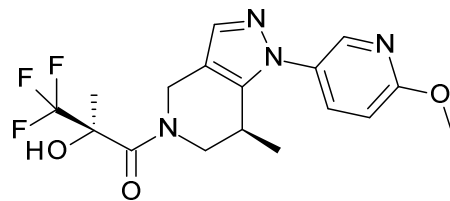
Ejemplo 30:

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[(R)-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-metilpropan-1-ona («A30»)



Ejemplo 31:

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[(S)-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-metilpropan-1-ona («A31»)



Preparación como se describe para «A9» (pasos 9.1-9.4). La separación preparativa de los diastereoisómeros se realizó mediante HPLC preparativa (columna: LuxAmylose-2; eluyente: n-heptano:2-propanol - 70:30). Las fracciones combinadas se evaporaron hasta sequedad. El residuo oleoso se disolvió en acetonitrilo, se diluyó con agua y se liofilizó.

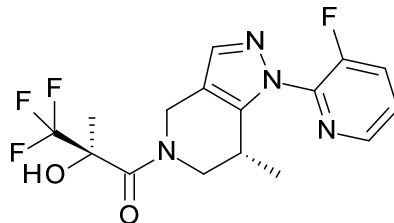
«A30»: 87 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,93 min; (M+H) 385,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 8,32 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,09-4,80 (m, 1H), 4,66 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 4,02-3,92 (m, 4H), 3,87-3,71 (m, 1H), 3,38-3,28 (m, 1H), 1,60 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 0,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

«A31»: 82 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,93 min; (M+H) 385,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 8,32 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,05-4,77 (m, 1H), 4,68 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 4,02-3,77 (m, 5H), 3,39-3,27 (m, 1H), 1,59 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 0,88 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

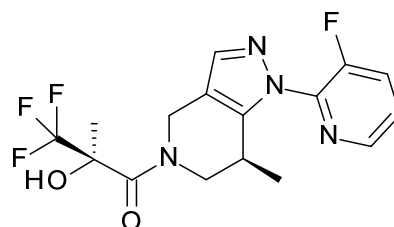
Ejemplo 32:

(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(R)-1-(3-fluoro-piridin-2-il)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A32»)

5

**Ejemplo 33:**

10 (R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(S)-1-(3-fluoro-piridin-2-il)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A33»)



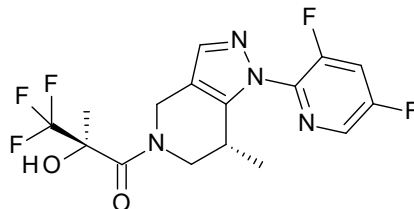
15 Preparación como se describe para «A9» (pasos 9.1-9.4). La separación preparativa de los diastereoisómeros se realizó mediante HPLC preparativa (columna: ChiralPak AD-H; eluyente: n-heptano:2-propanol - 85:15). Las fracciones combinadas se evaporaron hasta sequedad. El residuo oleoso se disolvió en acetonitrilo, se diluyó con agua y se liofilizó.

20 «A32»: 66 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,82 min; (M+H) 373,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 8,41 (dt, J = 4,7, 1,2 Hz, 1H), 7,97 (ddd, J = 10,0, 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,07-4,68 (m, 2H), 3,97-3,77 (m, 2H), 3,44-3,34 (m, 1H), 1,60 (d, J = 1,3 Hz, 4H), 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 4H).

25 «A33»: 65 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,83 min; (M+H) 373,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 8,41 (dt, J = 4,6, 1,2 Hz, 1H), 7,98 (ddd, J = 10,1, 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,00-4,73 (m, 2H), 4,10-3,72 (m, 2H), 3,44-3,33 (m, 1H), 1,59 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

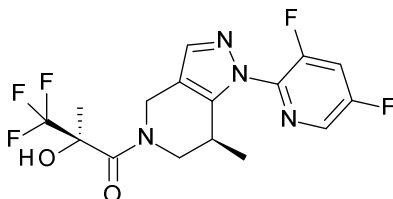
Ejemplo 34:

30 (R)-1-[(R)-1-(3,5-Difluoro-piridin-2-il)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A34»)



35 **Ejemplo 35:**

(R)-1-[(S)-1-(3,5-Difluoro-piridin-2-il)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A35»)



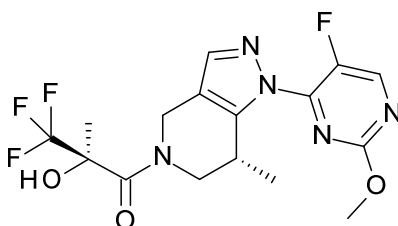
5 Preparación como se describe para «A9» (pasos 9.1-9.4). La separación preparativa de los diastereoisómeros se realizó mediante SFC (columna: ChiralPak AS-H; eluyente: CO₂:2-propanol [con dietilamina al 0,5 %] - 90:10). Las fracciones combinadas se evaporaron hasta sequedad. El residuo oleoso se disolvió en acetonitrilo, se diluyó con agua y se liofilizó.

10 «A34»: 35 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,94 min; (M+H) 391,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C, TFA) δ 8,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 10,1, 7,9 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 5,06-4,69 (m, 2H), 4,02-3,80 (m, 2H), 3,44-3,31 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

15 «A35»: 33 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,95 min; (M+H) 391,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 8,55-8,37 (m, 1H), 8,14 (ddd, J = 9,8, 8,3, 2,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,03-4,56 (m, 2H), 4,08-3,61 (m, 2H), 3,41-3,20 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 0,86 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

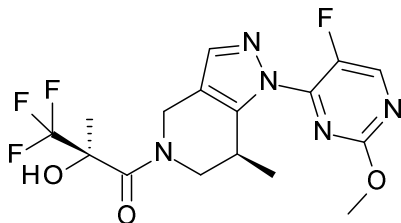
Ejemplo 36:

20 (R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(R)-1-(5-fluoro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A36»)



Ejemplo 37:

30 (R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(S)-1-(5-fluoro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A37»)



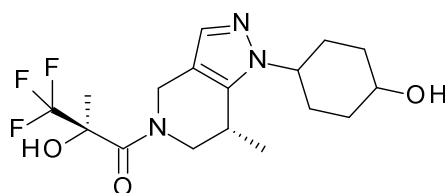
35 Preparación como se describe para «A9» (pasos 9.1-9.4). La separación preparativa de los diastereoisómeros se realizó mediante SFC (columna: ChiralPak AD-H; eluyente: CO₂:metanol [con dietilamina al 0,5 %] - 85:15). Las fracciones combinadas se evaporaron hasta sequedad. El residuo oleoso se disolvió en acetonitrilo, se diluyó con agua y se liofilizó.

«A36»: 46 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,99 min; (M+H) 404,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C, TFA) δ 8,62 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 5,24 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 4,68-4,36 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,28 (dd, *J* = 13,1, 9,0 Hz, 1H), 3,20-3,05 (m, 1H), 1,61 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

5 «A37»: 48 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,96 min; (M+H) 404,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,33-7,06 (m, 1H), 5,41-5,02 (m, 1H), 5,02-4,51 (m, 1H), 4,24-3,89 (m, 4H), 3,39-2,93 (m, 2H), 1,72-1,38 (m, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

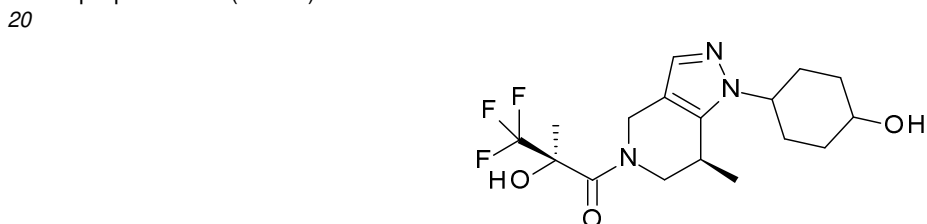
10 **Ejemplo 38:**

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[(R)-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-metilpropan-1-ona («A38»)



15 **Ejemplo 39:**

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[(S)-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-metilpropan-1-ona («A39»)



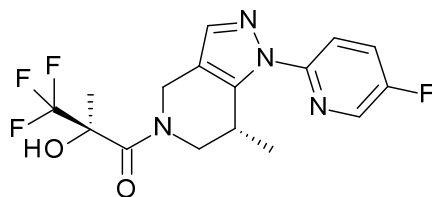
Preparación como se describe para «A9» (pasos 9.1-9.4). La separación preparativa de los diastereoisómeros se realizó mediante SFC (columna: ChiralCel OJ-H; eluyente: CO₂:metanol - 90:10). Las fracciones combinadas se evaporaron hasta sequedad. El residuo oleoso se disolvió en acetonitrilo, se diluyó con agua y se liofilizó.

30 «A38»: 6 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,66 min; (M+H) 376,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 7,21 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,21-4,95 (m, 1H), 4,39-4,25 (m, 2H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,98 (tt, *J* = 10,7, 3,5 Hz, 1H), 3,90-3,79 (m, 1H), 3,46-3,29 (m, 1H), 3,20-3,04 (m, 1H), 2,41-2,09 (m, 2H), 1,90-1,68 (m, 2H), 1,66-1,42 (m, 7H), 1,14 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

35 «A39»: 7 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,65 min; (M+H) 376,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 7,22 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,24-4,90 (m, 1H), 4,42-4,18 (m, 2H), 4,08 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,99 (tt, *J* = 10,9, 3,7 Hz, 1H), 3,91-3,79 (m, 1H), 3,48-3,30 (m, 1H), 3,21-3,08 (m, 1H), 2,41-2,11 (m, 2H), 1,88-1,73 (m, 2H), 1,68-1,44 (m, 7H), 1,14 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

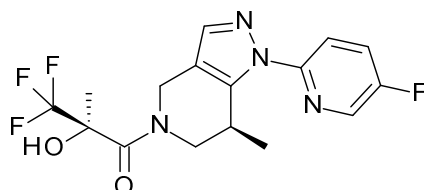
Ejemplo 40:

40 (R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(R)-1-(5-fluoropiridin-2-il)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona («A40»)

**Ejemplo 41:**

(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(S)-1-(5-fluoro-piridin-2-il)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A41»)

5



Preparación como se describe para «A9» (pasos 9.1-9.4). La separación preparativa de los diastereoisómeros se realizó mediante SFC (columna: ChiralPak AS-H; eluyente: CO₂:metanol - 85:15). Las fracciones combinadas se evaporaron hasta sequedad. El residuo oleoso se disolvió en acetonitrilo, se diluyó con agua y se liofilizó.

10

«A40»: 44 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,17 min; (M+H) 373,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 8,47-8,40 (m, 1H), 7,94-7,83 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,40-5,02 (s, 1H), 4,49-4,33 (m, 2H), 3,84-3,74 (m, 1H), 3,59-3,37 (m, 1H), 1,62 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

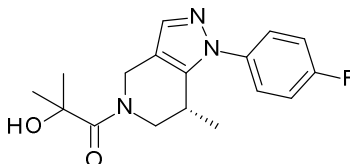
15

«A41»: 35 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 2,16 min; (M+H) 373,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 8,44 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,95-7,84 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,30-5,00 (m, 1H), 4,48 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 12,9, 3,8 Hz, 1H), 3,84-3,73 (m, 1H), 3,67-3,43 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,13 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

20

Ejemplo 42:

1-[(R)-1-(4-Fluoro-fenil)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A42»)



25

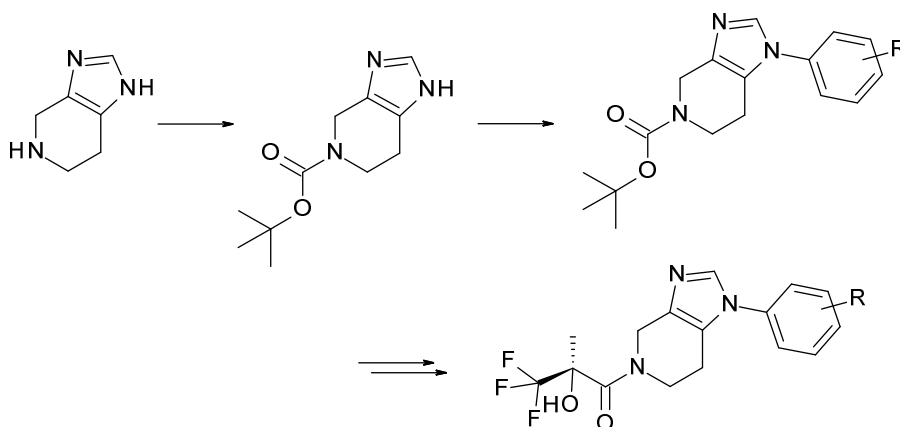
Preparación según el método alternativo descrito para la síntesis de «A14» y «A15». Tras la separación de los productos de ciclación enantioméricos protegidos con Boc (paso 12.1), se llevaron a cabo la desprotección de Boc y la acilación con ácido 2-hidroxi-2-metil-propiónico como se describe para «A9» (pasos 9.3-9.4).

30

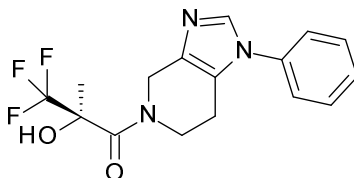
«A42»: 30 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,82 min; (M+H) 318,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 7,60-7,54 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 5,18 (s, 1H), 4,85 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,95-3,78 (m, 2H), 3,40-3,28 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 0,86 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

35

Esquema de reacción general para la producción de compuestos de fórmula la en donde X=CH, Y=N y R² indica H

**Ejemplo 43:**

- 5 (R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-(3-fenil-3,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c] piridin-5-il)-propan-1-ona («A43»)



10 43.1 Éster *terc*-butílico del ácido 1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c] piridin-5-carboxílico

Se resuspendió 4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c] piridina (500,0 mg; 4,060 mmol) en THF seco (10,0 ml) y se añadieron DIPEA (1,59 ml; 9,338 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (99,2 mg; 0,812 mmol) seguido de la adición de dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,95 g; 8,932 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con metanol (2,0 ml) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl 0,5 N, solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró mediante succión y se evaporó hasta sequedad. El residuo se resuspendió en metanol (5,0 ml) y se trató con solución de hidróxido de sodio 1 N (0,32 ml; 8,323 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta un residuo acuoso. Este residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron mediante succión y se evaporaron hasta sequedad.

20 Rendimiento: 682,5 mg (75 %) de un aceite de color amarillo.

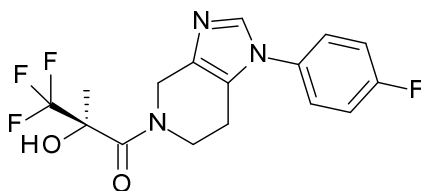
25 43.2 Éster *terc*-butílico del ácido 1-fenil-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c] piridin-5-carboxílico

Se resuspendieron éster *terc*-butílico del ácido 1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c] piridin-5-carboxílico (219,0 mg; 0,981 mmol), ácido bencenoborónico (239,2 mg; 1,962 mmol) y acetato de cobre(II) (89,1 mg; 0,490 mmol) bajo atmósfera de argón en diclorometano seco (4,0 ml). Se añadió piridina seca (158 µl; 1,962 mmol) y la mezcla de reacción de color azul oscuro se agitó durante 43 h a temperatura ambiente. Se añadió más ácido bencenoborónico (239,2 mg; 1,962 mmol), acetato de cobre(II) (89,1 mg; 0,490 mmol) y piridina seca (158 µl; 1,962 mmol) bajo atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 21 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con solución de amoníaco al 15 %, agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró mediante succión y se evaporó hasta sequedad. El residuo oleoso se purificó mediante cromatografía (Companion RF; columna de gel de sílice Si50, 24 g) y los isómeros se separaron mediante HPLC preparativa (Agilent 1260; columna: Waters SunFire C18, 5 µm, 30 × 150 mm). Las fracciones combinadas se evaporaron hasta un residuo acuoso, que se basificó con 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 hasta sequedad. Rendimiento: 81 mg (28 %) de un aceite incoloro; CL/EM, tR: 1,65 min; (M+H) 300,2.

Se realizaron los pasos 43.3 (desprotección de Boc) y 43.4 (acilación) como se describe para el ejemplo 9 (pasos 9.3-9.4). Rendimiento: 80,5 mg (78 %) de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,38 min; (M+H) 340,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 7,80 (s, 1H), 7,59-7,50 (m, 2H), 7,48-7,41 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 4,83-4,62 (m, 2H), 4,14-3,93 (m, 2H), 2,73 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,60 (s, 3H).

Ejemplo 44:

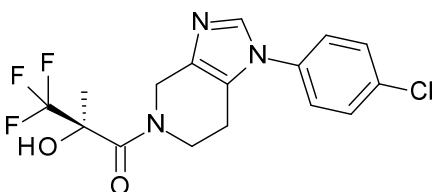
(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[1-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c] piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A44»)



Preparación como se describe para el ejemplo 43 (pasos 43.1-43.4). Rendimiento: 33 mg (63 %) de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,46 min; (M+H) 358,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 (s, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,21-7,08 (m, 1H), 5,05-4,82 (m, 1H), 4,56-4,38 (m, 1H), 4,25-3,97 (m, 1H), 3,93-3,68 (m, 1H), 2,82-2,57 (m, 2H), 1,66-1,43 (m, 3H).

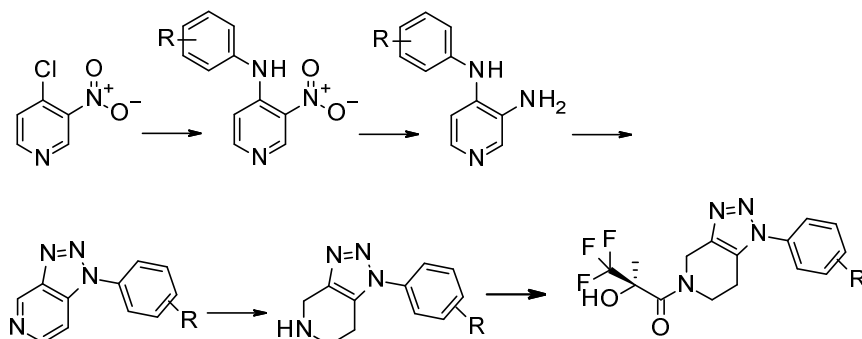
Ejemplo 45:

(R)-1-[1-(4-Cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c] piridin-5-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A45»)



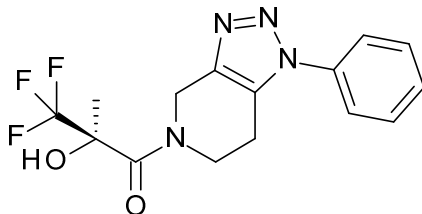
Preparación como se describe para «A43» (pasos 43.1- 43.4). Rendimiento: 39 mg (89%) de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,65 min; (M+H) 374,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 (s, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,03-4,41 (m, 2H), 4,27-3,68 (m, 2H), 2,85-2,61 (m, 2H), 1,67-1,47 (m, 3H).

Esquema de reacción general para la producción de compuestos de fórmula la en donde X=N, Y=N y R² indica H



Ejemplo 46:

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-(1-fenil-1,4,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-il)-propan-1-ona («A46»)



5

46.1 (3-Nitro-piridin-4-il)-fenil-amina

Se resuspendieron 4-cloro-3-nitro-piridina (1,50 g; 9,177 mmol), anilina (1,02 ml; 11,013 mmol) y acetato de sodio anhidro (3,76 g; 45,887 mmol) en ácido acético glacial (7,50 ml) y se agitó a 130 °C durante 14 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua, se neutralizó con solución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF 200). Rendimiento: 1,90 g (96 %) de un sólido de color amarillo; CL/EM, tR: 1,40 min; (M+H) 216,1.

15

46.2 N4-Fenil-piridin-3,4-diamina

El compuesto 46.1 (2,30 g; 10,645 mmol) se hidrogenó a temperatura ambiente en THF (30,0 ml) durante 14 h usando Pd-C (5 %). La solución se filtró, se evaporó hasta sequedad y el residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: 1,91 g (97 %) de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,13 min; (M+H) 186,1.

20

46.3 1-Fenil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina

El compuesto 46.2 (500,0 mg; 2,683 mmol) se disolvió en ácido clorhídrico (40,3 ml; 4,025 mmol) y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente nitrato de sodio (280,5 mg; 4,025 mmol) disuelto en agua (5,0 ml) mientras se formaba un precipitado incoloro. La suspensión se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF 200). Rendimiento: 496 mg (94 %) de un sólido de color beis; CL/EM, tR: 1,71 min; (M+H) 197,1.

25

30

46.4 1-Fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina

El compuesto 46.3 (299,0 mg; 1,524 mmol) se disolvió en metanol (10,0 ml) y se hidrogenó sobre Pd-C (5 %) a temperatura ambiente y 2,9-3,2 bares durante 14 h. La reacción se filtró y se evaporó hasta sequedad. Rendimiento: 305 mg (100 %) de un aceite incoloro; CL/EM, tR: 0,89 min; (M+H) 201,1.

35

46.5 (R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-(1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-il)-propan-1-ona («A46»)

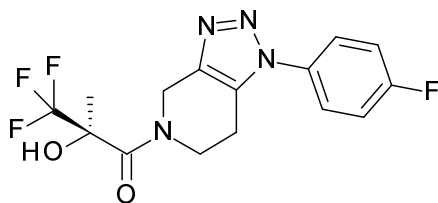
La acilación se realizó como se describe para «A9» (paso 9.4). Rendimiento: 378 mg (72 %) de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,88 min; (M+H) 341,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 7,68-7,62 (m, 2H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,56-7,48 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,16-4,04 (m, 1H), 4,04-3,94 (m, 1H), 2,94 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,61-1,57 (m, 3H).

45

Ejemplo 47:

(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[1-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A47»)

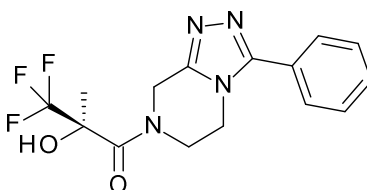
50



Preparación como se describe para «A46» (pasos 46.1-46.5). Rendimiento: 89 mg (70 %) de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,93 min; (M+H) 359,0; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 7,78-7,61 (m, 2H), 7,49-7,34 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 4,91 (sa, 2H), 4,17-3,93 (m, 2H), 2,91 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,69-1,47 (m, 3H).

Ejemplo 48:

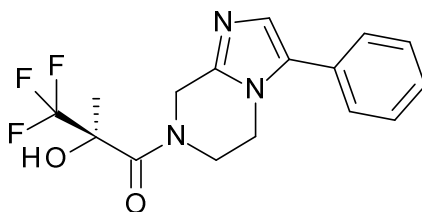
(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-(3-fenil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-propan-1-ona («A48»)



Se acopló 3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (60,0 mg; 0,300 mmol) con ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (52,1 mg; 0,330 mmol) como se describe para «A9» (paso 9.4). Rendimiento: 78 mg (77 %) de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,54 min; (M+H) 341,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ 7,79-7,71 (m, 2H), 7,58-7,48 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 5,22-4,95 (m, 2H), 4,33-4,03 (m, 4H), 1,60 (s, 3H).

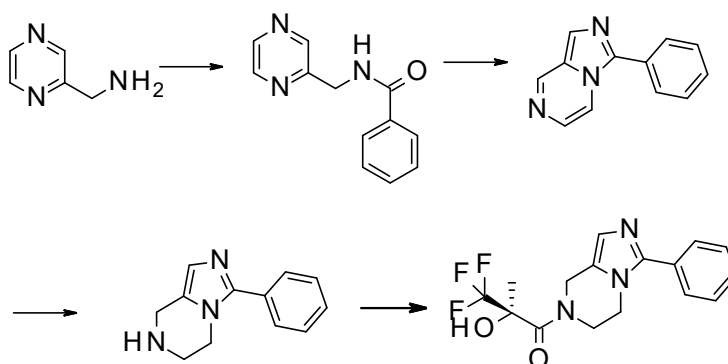
Ejemplo 49:

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-(3-fenil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il)-propan-1-ona («A49»)

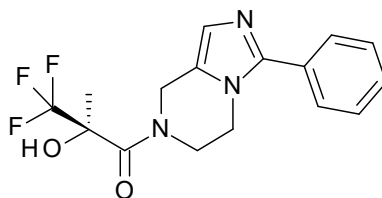


Se acopló 3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2,a]pirazina (50,0 mg; 0,251 mmol) con ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (43,6 mg; 0,276 mmol) como se describe para «A9» (paso 9.4). Rendimiento: 41 mg (49 %) de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,36 min; (M+H) 340,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,54-7,41 (m, 4H), 7,41-7,23 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 5,37-3,84 (m, 6H), 1,59 (s, 3H).

Esquema de reacción general para la producción de compuestos de fórmula Ib en donde X=N, Y=CH y R² indica H

**Ejemplo 50:**

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-(3-fenil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-propan-1-ona («A50»)



5

50.1 N-Pirazin-2-ilmetil-benzamida

Se disolvió (pirazin-2-il)metanamina (500,0 mg; 4,353 mmol) en diclorometano (20,0 ml) bajo atmósfera de argón y se enfrió a 0 °C. Se añadieron N-etildisopropilamina (0,89 ml; 5,223 mmol) seguido por la adición de cloruro de benzoilo (0,56 ml; 4,788 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de NaHCO₃. Se separó la fase orgánica y la capa acuosa se lavó 3 veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Companion RF, columna de gel de sílice Si50, 40 g). Rendimiento: 895 mg (96 %) de un sólido de color amarillo; CL/EM, tR: 1,36 min; (M+H) 214,1.

15

50.2 3-Fenil-imidazo[1,5-a]pirazina

Se disolvió N-pirazin-2-ilmetil-benzamida (300,0 mg; 1,353 mmol) en acetonitrilo seco (25,0 ml). Se añadió POCl₃ (1,24 ml; 13,534 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. El residuo se diluyó en una mezcla de DCM, agua en hielo y solución de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Rendimiento: 244 mg (92 %) de un aceite de color marrón; CL/EM, tR: 1,40 min; (M+H) 196,1.

25

50.3 3-Fenil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

El compuesto 50.2 (244,0 mg; 1,249 mmol) se disolvió en metanol (10,0 ml) y se hidrogenó sobre Pd-C (5 %) a temperatura ambiente y 2,8 bares durante 14 h. La reacción se filtró y se evaporó hasta sequedad. Rendimiento: 233 mg (94 %) de un aceite de color amarillo; CL/EM, tR: 0,32 min; (M+H) 200,1.

30

50.4 (R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-(3-fenil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-propan-1-ona («A50»)

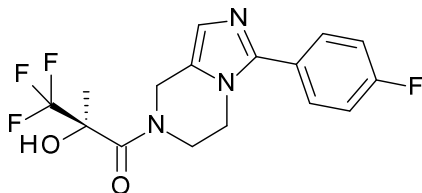
Se acopló el compuesto 50.3 (233,0 mg; 1,169 mmol) con ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (43,6 mg; 0,276 mmol) como se describe para el ejemplo 9 (paso 9.4). Rendimiento: 171 mg (43 %) de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,25 min; (M+H) 340,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 7,73-7,68 (m, 2H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,94-6,90 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,22 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,18-4,05 (m, 2H), 1,66-1,58 (m, 3H).

35

Ejemplo 51:

(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[3-(4-fluoro-fenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A51»)

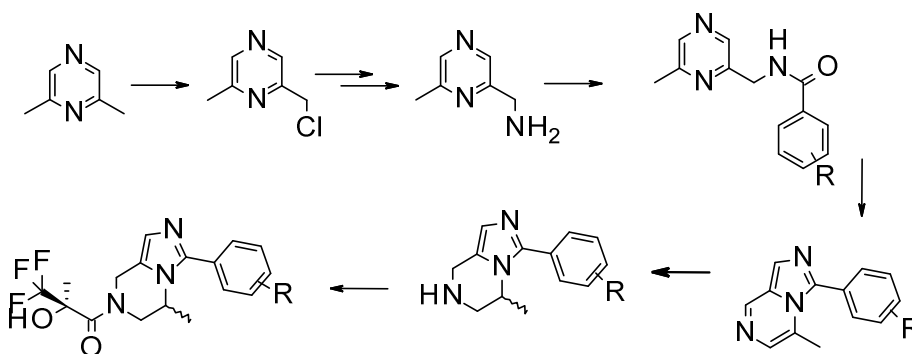
5



Preparación como se describe para «A50» (pasos 50.1-50.4). Rendimiento: 234 mg (65 %) de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,34 min; (M+H) 358,0; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 7,73 (ddd, J = 8,3, 5,3, 2,4 Hz, 2H), 7,27 (td, J = 8,9, 2,1 Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,24-4,01 (m, 4H), 1,61 (s, 3H).

10

Esquema de reacción general para la producción de compuestos de fórmula Ib en donde X=N, Y=CH y R² indica CH₃

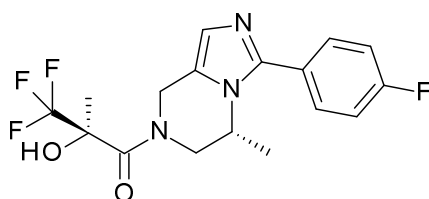


15

Ejemplo 52:

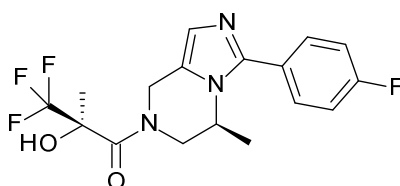
(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(R)-3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A52»)

20

**Ejemplo 53:**

(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(S)-3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A53»)

25



52.1 2-Clorometil-6-metil-pirazina

A 2,6-dimetilpirazina (500,0 mg; 4,623 mmol) y N-clorosucinimida (617,4 mg; 4,531 mmol) se añadió tetraclorometano (12,5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a reflujo. Se añadió bencenocarboperoxoato de benzoilo (22,2 mg; 0,077 mmol) y la suspensión incolora se calentó a 85 °C durante 3 h. Se añadió N-clorosuccinimida (61,7 mg; 0,453 mmol) y la reacción se calentó durante otras 2 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF 200). Rendimiento: 328 mg (51 %) de un aceite incoloro; CL/EM, tR: 1,35 min, (M+H) 143,1/145,1.

52.2 2-(6-Metil-pirazin-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona

Se disolvieron el compuesto 52.1 (310,0 mg; 2,174 mmol), bicarbonato de sodio (219,0 mg; 2,609 mmol) y sal de potasio de ftalimida (403,0 mg; 2,174 mmol) en DMF (4,0 ml) y la solución de color marrón/rojo oscuro se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF). Rendimiento: 226 mg (41%) de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,74 min; (M+H) 254,1.

52.3 C-(6-Metil-pirazin-2-il)-metilamina

A una suspensión de 2-(6-metil-pirazin-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona (1,57 g; 6,191 mmol) en etanol (60,0 ml) se añadió lentamente hidróxido de hidracinio (2,41 ml; 49,531 mmol) mientras se agitaba y la mezcla se calentó hasta 80 °C. Después de 5 min se formó una solución incolora que se transformó en una suspensión incolora después de 30 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h más, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (80 ml) y NaOH 0,1 N (30 ml) y se extrajo con una mezcla de diclorometano-metanol (1/1). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Rendimiento: 417 mg (55 %) de un aceite incoloro; CL/EM, tR: 0,33 min; (M+H) 124,2.

52.4 4-Fluoro-N-(6-metil-pirazin-2-ilmetil)-benzamida

El compuesto 52.3 (416,0 mg; 3,378 mmol) se disolvió en diclorometano (15,0 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadieron N-etildiisopropilamina (0,69 ml; 4,053 mmol) y cloruro de 4-fluorobenzoilo (0,43 ml; 3,547 mmol) y se retiró el baño de hielo. Se formó una solución de color amarillo y se agitó durante 4 h. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y agua. Se separó la fase orgánica y la capa acuosa se lavó con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF 200). Rendimiento: 728 mg (88 %) de un sólido de color amarillo; CL/EM, tR: 1,56 min; (M+H) 246,1.

52.5 3-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-imidazo[1,5-a]pirazina

Se disolvió el compuesto 52.4 (728,0 mg; 2,967 mmol) en acetonitrilo seco (40,1 ml). Se añadió POCl₃ (2,77 ml; 29,669 mmol). La mezcla naranja se agitó a 95 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó cuidadosamente con agua (150 ml) y se neutralizó con bicarbonato de sodio. Se separó la fase orgánica y la capa acuosa se lavó con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF 200). Rendimiento: 617 mg (91 %) de un sólido de color amarillo; CL/EM, tR: 1,47 min; (M+H) 228,1.

52.6 3-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina

El compuesto 52.5 (617,0 mg; 2,713 mmol) se disolvió en metanol (10,0 ml) y se hidrogenó sobre Pd-C (5 %) a temperatura ambiente y 3,0 bares durante 4 h. La reacción se filtró y se evaporó hasta sequedad. Rendimiento: 606 mg (97 %) de un aceite blanquecino; CL/EM, tR: 0,34 min; (M+H) 232,2.

52.7 (R)-3,3,3-Trifluoro-1-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona

Se acopló el compuesto 52.6 (606,0 mg; 2,619 mmol) con ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico como se describe para el ejemplo 9 (paso 9.4). Rendimiento: 576 mg (59%) de un aceite de color amarillo.

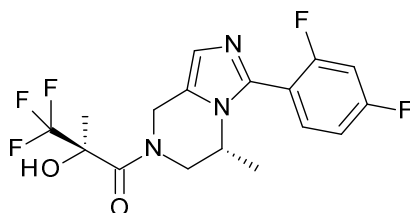
La separación preparativa de los diastereoisómeros de «A52» y «A53» se realizó mediante SFC (columna: ChiralPak AD-H; eluyente: CO₂:metanol - 80:20). Las fracciones combinadas se evaporaron hasta sequedad.

5 «A52»: 58 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,45 min; (M+H) 372,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 7,76-7,68 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,51-5,23 (m, 1H), 4,81-4,72 (m, 1H), 4,63 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 3,63-3,53 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

10 «A53»: 57 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,43 min; (M+H) 372,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 7,74-7,67 (m, 2H), 7,31-7,22 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,43-5,16 (m, 1H), 4,80-4,72 (m, 1H), 4,64 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 3,59 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

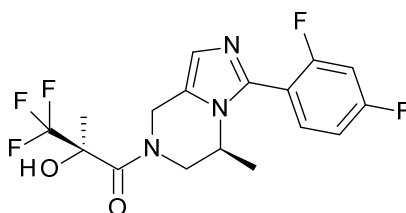
Ejemplo 54:

15 (R)-1-[(R)-3-(2,4-Difluoro-fenil)-5-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona («A54»)



Ejemplo 55:

20 (R)-1-[(S)-3-(2,4-Difluoro-fenil)-5-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona («A55»)



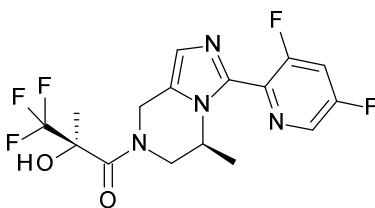
25 Preparación como se describe para «A52»/«A53» (pasos 52.4-52.7). La separación preparativa de los diastereoisómeros se realizó mediante SFC (columna: ChiralPak AD-H; eluyente: CO₂:etanol - 88:12). Las fracciones combinadas se evaporaron hasta sequedad.

30 «A54»: 333 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,44 min; (M+H) 390,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 7,62-7,50 (m, 1H), 7,30 (td, *J* = 10,2, 2,5 Hz, 1H), 7,18 (td, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,34 (a, 1H), 4,68 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 4,51-4,32 (m, 2H), 3,62 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 0,99 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

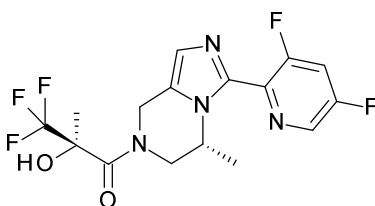
35 «A55»: 342 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,42 min; (M+H) 390,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 7,67-7,46 (m, 1H), 7,30 (td, *J* = 10,2, 2,5 Hz, 1H), 7,18 (td, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,29 (a, 1H), 4,69 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 4,46-4,31 (m, 2H), 3,66 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 56:

40 (R)-1-[(S)-3-(3,5-Difluoro-piridin-2-il)-5-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona («A56»)

**Ejemplo 57:**

- 5 (R)-1-[(R)-3-(3,5-Difluoro-piridin-2-il)-5-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona («A57»)



- 10 Preparación como se describe para «A52»/«A53» (pasos 52.4-52.7). La separación preparativa de los diastereoisómeros se realizó mediante SFC (columna: ChiralPak AD-H; eluyente: CO₂:etanol [con dietilamina al 0,5 %] - 88:12). Las fracciones combinadas se evaporaron hasta sequedad.

- 15 «A56»: 333 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,43 min; (M+H) 391,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 8,54 (s, 1H), 8,04-7,82 (m, 1H), 7,11-6,90 (m, 2H), 5,35 (sa, 1H), 5,15-5,01 (m, 1H), 4,70 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,62-1,56 (m, 3H), 1,17 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

- 20 «A57»: 342 mg de un sólido incoloro; CL/EM, tR: 1,45 min; (M+H) 391,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 8,54 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,99-7,87 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,41 (sa, 1H), 5,17-5,00 (m, 1H), 4,68 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Datos farmacológicos

Tabla 1 Inhibición de PDHK de algunos compuestos representativos de fórmula Ia o Ib

N. ^o de compuesto	IC ₅₀ PDHK2 (ensayo enzimático)	Unión (ITC) KD	IC ₅₀ (datos celulares)
«A1»	A	A	C
«A2»	C	B	
«A3»	A	A	B
«A4»	A	A	B
«A5»	A	A	B
«A6»	B	A	C
«A7»	A	A	B
«A8»	B	B	C
«A9»	A	A	A
«A10»	A	A	A
«A11»	C	B	B
«A12»	A	A	A
«A13»	B	B	C
«A14»	A	A	A
«A15»	B		B
«A16»	A	A	A
«A17»	B	B	B
«A18»	A	A	A

«A19»	B		B
«A20»	A	A	A
«A21»	B		
«A22»	A	A	A
«A23»	C		
«A24»	A	A	A
«A25»	B		
«A26»	C		
«A27»	B		
«A28»	B	A	C
«A29»	B	B	
«A30»	A	A	A
«A31»	C		
«A32»	A	A	A
«A33»	C		
«A34»	A	A	A
«A35»	B		
«A36»	B		
«A37»	B	B	C
«A38»	A	A	A
«A39»	B		
«A40»	A	A	A
«A41»	C		
«A42»	B	A	
«A43»	B	A	B
«A44»	B	A	C
«A45»	B	A	C
«A46»	B	A	C
«A47»	B	A	C
«A48»	B	A	
«A49»	B	A	C
«A50»	B	A	C
«A51»	B	A	C
«A52»	A	A	A
«A53»	C		
«A54»	A	A	A
«A55»	B		
«A56»	C		
«A57»	B	A	A

IC₅₀: <0,3 µM = A 0,3-3 µM = B 3-50 µM = C

Los compuestos mostrados en la tabla 1 son compuestos preferidos según la invención.

5

Los compuestos especialmente preferidos son 14, 20, 34, 38, 40, 54 y 57.

Los ejemplos siguientes hacen referencia a medicamentos:

10 **Ejemplo A: viales para inyección**

Una solución de 100 g de un principio activo de fórmula Ia o Ib y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se esteriliza por filtración, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada vial para inyección contiene 5 mg del principio activo.

15

Ejemplo B: supositorios

Una mezcla de 20 g de un principio activo de fórmula Ia o Ib se funde con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en los moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg del principio activo.

20 **Ejemplo C: solución**

Se prepara una solución de 1 g de un principio activo de fórmula la o lb, 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, la solución se lleva a 1 l y se esteriliza mediante radiación. Esta solución puede usarse en forma de colirio.

5 **Ejemplo D: pomada**

Se mezclan 500 mg de un principio activo de fórmula la o lb con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: comprimidos

10 Una mezcla de 1 kg de un principio activo de fórmula la o lb, 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 prensa de forma habitual para obtener comprimidos, de manera que cada comprimido contiene 10 mg del principio activo.

Ejemplo F: grageas

15 Los comprimidos se prensan de forma análoga al ejemplo E y, posteriormente, se recubren de forma habitual con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, goma de tragacanto y colorante.

Ejemplo G: cápsulas

20 Se introducen 2 kg de principio activo de fórmula la o lb de cápsulas duras de gelatina de forma habitual, de modo que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

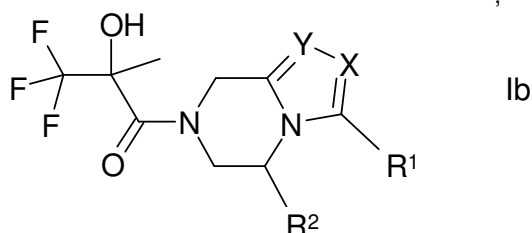
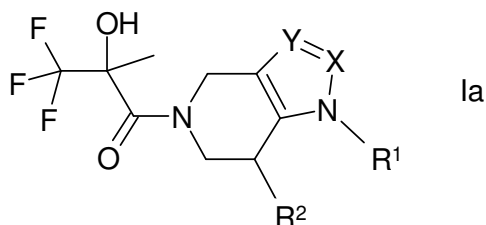
Ejemplo H: ampollas

25 Una solución de 1 kg de principio activo de fórmula la o lb en 60 l de agua bidestilada se esteriliza por filtración, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg del principio activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula Ia o de fórmula Ib

5



10 donde

X indica CH o N,

Y indica CH o N,

15

R¹ indica H, A, (CH₂)_nAr, (CH₂)_nHet o Cic,R² indica H o CH₃,

20

Ar indica fenilo, que no está sustituido o está mono, di, tri, tetra o pentasustituido por Hal, A, CN, OA, [C(R⁵)₂]_pOH, [C(R⁵)₂]_pN(R⁵)₂, NO₂, [C(R⁵)₂]_pCOOR⁵, NR⁵COA, NR⁵SO₂A, [C(R⁵)₂]_pSO₂N(R⁵)₂, S(O)_nA, O[C(R⁵)₂]_mN(R⁵)₂, NR⁵COOA, NR⁵CON(R⁵)₂ y/o COA,

25

Het indica un heterociclo mono o bicíclico saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que no está sustituido o está mono o disustituido por Hal, A, CN, OA, [C(R⁵)₂]_pOH, [C(R⁵)₂]_pN(R⁵)₂, NO₂, [C(R⁵)₂]_pCOOR⁵, NR⁵COA, NR⁵SO₂A, [C(R⁵)₂]_pSO₂N(R⁵)₂, S(O)_nA, O[C(R⁵)₂]_mN(R⁵)₂, NR⁵COOA, NR⁵CON(R⁵)₂ y/o COA,

30

Cic indica alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C, que no está sustituido o está monosustituido por OH,

A indica alquilo ramificado o no ramificado con 1-10 átomos de C, donde uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes pueden estar sustituidos por átomos de N, O y/o S y/o donde 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos por R⁴,

35

R⁴ indica F, Cl u OH,R⁵ indica H o A',

40

A' indica alquilo ramificado o no ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar sustituidos por F,

Hal indica F, Cl, Br o I,

45

m indica 1, 2, 3 o 4,

n indica 0, 1 o 2,

p indica 0, 1, 2, 3 o 4,

5

con la condición de que,

si $X = CH$, entonces $Y = N$

10

o bien

si $Y = CH$, entonces $X = N$,

15

o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

20

Ar indica fenilo, que no está sustituido o está mono, di, tri, tetra o pentasustituido con Hal, A, CN y/u OA,

o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2 en el que

25

Het indica pirimidilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono o disustituido por Hal, A y/u OA,

30

o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

4. Compuesto según la reivindicación 1 en el que

35

X indica CH o N,

Y indica CH o N,

40

R¹ indica H, A, (CH₂)_nAr, (CH₂)_nHet o Cic,

R² indica H o CH₃,

Ar indica fenilo, que no está sustituido o está mono, di, tri, tetra o pentasustituido con Hal, A, CN y/u OA,

45

Het indica pirimidilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono o disustituido por Hal, A y/u OA,

50

Cic indica alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C, que no está sustituido o está monosustituido por OH,

A indica alquilo ramificado o no ramificado con 1-10 átomos de C, donde uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes pueden estar sustituidos por átomos de N, O y/o S y/o donde 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos por R⁴,

55

R⁴ indica F, Cl u OH,

Hal indica F, Cl, Br o I,

60

n indica 0, 1 o 2,

con la condición de que,

si X = CH, entonces Y = N

5 o bien

si Y = CH, entonces X = N,

10 o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionados entre el grupo compuesto por

N.º	Nombre
«A1»	(2R)-1-[1-(4-Clorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A2»	(2R)-1-[2-(4-Clorofenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A3»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-(1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-propan-1-ona
«A4»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[1-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A5»	(R)-1-[1-(2,4-Difluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A6»	(R)-1-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A7»	(R)-1-(1- <i>terc</i> -Butil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A8»	(R)-1-(2- <i>terc</i> -Butil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A9»	(2R)-1-[1-(4-Clorofenil)-7-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A10»	(R)-1-[(R)-1-(4-Cloro-fenil)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A11»	(R)-1-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A12»	(2R)-3,3,3-Trifluoro-1-[1-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A13»	(2R)-3,3,3-Trifluoro-1-[2-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A14»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A15»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A16»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-(7-metil-1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-propan-1-ona
«A17»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-(7-metil-2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-propan-1-ona
«A18»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-((R)-7-metil-1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-propan-1-ona
«A19»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-((S)-7-metil-1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-propan-1-ona
«A20»	(R)-1-[(R)-1-(2,4-Difluoro-fenil)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A21»	(R)-1-[(S)-1-(2,4-Difluoro-fenil)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A22»	(R)-1-((R)-1- <i>terc</i> -Butil-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A23»	(R)-1-((S)-1- <i>terc</i> -Butil-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona

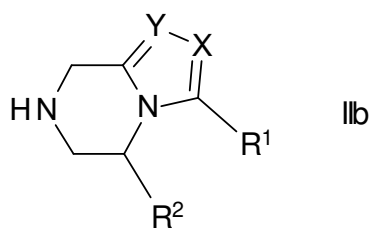
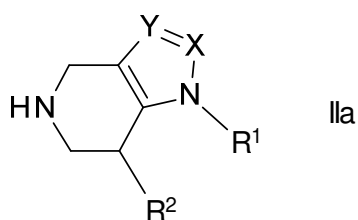
«A24»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(R)-1-(2-fluoro-fenil)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]-piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A25»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(S)-1-(2-fluoro-fenil)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]-piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A26»	2-[(R)-7-Metil-5-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propionil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-benzonnitrilo
«A27»	2-[(S)-7-Metil-5-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propionil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-benzonnitrilo
«A28»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-((R)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]-piridin-5-il)-propan-1-ona
«A29»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-((S)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]-piridin-5-il)-propan-1-ona
«A30»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[(R)-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-metil-propan-1-ona
«A31»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[(S)-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-metil-propan-1-ona
«A32»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(R)-1-(3-fluoro-piridin-2-il)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A33»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(S)-1-(3-fluoro-piridin-2-il)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A34»	(R)-1-[(R)-1-(3,5-Difluoro-piridin-2-il)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A35»	(R)-1-[(S)-1-(3,5-Difluoro-piridin-2-il)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A36»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(R)-1-(5-fluoro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A37»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(S)-1-(5-fluoro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A38»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[(R)-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-metil-propan-1-ona
«A39»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[(S)-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-metil-propan-1-ona
«A40»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(R)-1-(5-fluoro-piridin-2-il)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A41»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(S)-1-(5-fluoro-piridin-2-il)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A43»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-(3-fenil-3,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-propan-1-ona
«A44»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[1-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A45»	(R)-1-[1-(4-Cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A46»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-(1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-il)-propan-1-ona
«A47»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[1-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A48»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-(3-fenil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-propan-1-ona
«A49»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-(3-fenil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il)-propan-1-ona
«A50»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-(3-fenil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il)-propan-1-ona
«A51»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[3-(4-fluoro-fenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A52»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(R)-3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A53»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(S)-3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona

«A54»	(R)-1-[(R)-3-(2,4-Difluoro-fenil)-5-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A55»	(R)-1-[(S)-3-(2,4-Difluoro-fenil)-5-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A56»	(R)-1-[(S)-3-(3,5-Difluoro-piridin-2-il)-5-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A57»	(R)-1-[(R)-3-(3,5-Difluoro-piridin-2-il)-5-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona

o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

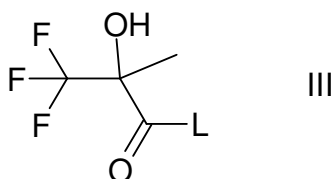
- 5 6. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula Ia o Ib según las reivindicaciones 1-5 o las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, caracterizado porque

un compuesto de fórmula IIa o IIb



donde X, Y, R¹ y R² tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

- 15 reacciona con un compuesto de fórmula III



donde L indica Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado reactivamente de forma funcional,

20 y/o

una base o ácido de fórmula Ia o Ib se transforma en una de sus sales.

- 25 7. Medicamento que comprende al menos un compuesto de fórmula Ia o Ib según la reivindicación 1 y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y opcionalmente un transportador, excipientes o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 30 8. Compuesto de fórmula Ia o Ib según la reivindicación 1 o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o prevención del cáncer, diabetes, isquemia cardíaca, síndrome de resistencia a insulina,

síndrome metabólico, hiperglucemia, dislipidemia, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia miocárdica, hiperlactacidemia, enfermedad mitocondrial, encefalopatía mitocondrial.

- 5 **9.** Compuestos según la reivindicación 8 para su uso para el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionadas a partir del grupo de cáncer de cabeza, cuello, ojos, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, tórax, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores en la sangre.
- 10 **10.** Medicamento que comprende al menos un compuesto de fórmula Ia o Ib según la reivindicación 1 y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y al menos un principio activo adicional.
- 15 **11.** Set (kit) compuesto por envases independientes de
- (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula Ia o Ib según la reivindicación 1 y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,
- 20 y
- (b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento.
- 25 **12.** El compuesto 1-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-7-metil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona («A42») o las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.