

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 984 482**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04	(2006.01) A61P 25/22	(2006.01)
A61K 31/519	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
A61P 25/16	(2006.01)	
A61P 27/06	(2006.01)	
A61P 3/10	(2006.01)	
A61P 13/12	(2006.01)	
A61P 25/24	(2006.01)	
A61P 25/28	(2006.01)	
A61P 25/08	(2006.01)	
A61P 25/18	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.11.2015** **PCT/US2015/059541**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2016** **WO16073895**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2015** **E 15857508 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2024** **EP 3215511**

54 Título: **Pirazolo[1,5-a]pirimidinas sustituidas y su uso en el tratamiento de trastornos médicos**

30 Prioridad:

06.11.2014 US 201462076062 P

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

29.10.2024

73 Titular/es:

BIAL-R&D INVESTMENTS, S.A. (100.0%)
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 Coronado (S. Romão e S. Mamede), PT

72 Inventor/es:

SKERLJ, RENATO, T.;
LANSBURY, PETER, T.;
GOOD, ANDREW, C. y
BOURQUE, ELYSE, MARIE JOSÉE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 984 482 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

Pirazolo[1,5-a]pirimidinas sustituidas y su uso en el tratamiento de trastornos médicos

CAMPO DE LA INVENCION

La invención proporciona pirazolo[1,5-a]pirimidinas sustituidas y compuestos orgánicos relacionados, composiciones que contienen dichos compuestos, kits médicos, y el compuesto y composiciones para uso en el tratamiento de trastornos médicos en un paciente.

ANTECEDENTES

La enfermedad de Gaucher es un trastorno genético asociado con una deficiencia de la enzima lisosomal, glucocerebrosidasa. Se ha reportado que la enfermedad de Gaucher tiene una incidencia de aproximadamente 1 en 20000 nacimientos vivos en la población general, y es un trastorno de almacenamiento lisosomal común. Los tratamientos actuales para pacientes que padecen esta enfermedad incluyen terapia de sustitución enzimática, que tiende a ser cara, analgésicos para aliviar el dolor óseo y procedimientos médicos tales como transfusiones de sangre y plaquetas, esplenectomía y sustitución articular para pacientes que experimentan erosión ósea. Sin embargo, se necesitan nuevas opciones de tratamiento que tengan una eficacia mejorada en una gama más amplia de pacientes y/o efectos secundarios adversos reducidos.

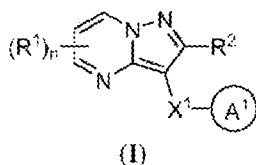
Las mutaciones en el gen que codifica la glucocerebrosidasa también son un factor de riesgo para la enfermedad de Parkinson y la enfermedad difusa por cuerpos de Lewy. La enfermedad de Parkinson es un trastorno degenerativo del sistema nervioso central asociado con la muerte de células que contienen dopamina en una región del mesencéfalo. La enfermedad de Parkinson afecta a millones de personas, y la incidencia de la enfermedad aumenta con la edad. El tratamiento de la enfermedad de Parkinson frecuentemente implica el uso de levodopa y agonistas de dopamina. Sin embargo, estos fármacos pueden producir efectos secundarios significativos tales como alucinaciones, insomnio, náuseas y estreñimiento. Además, los pacientes desarrollan frecuentemente tolerancia a estos fármacos de manera que los fármacos se vuelven ineficaces en el tratamiento de los síntomas de la enfermedad, aunque a veces también producen un efecto secundario de trastorno del movimiento denominado discinesia. La enfermedad difusa por cuerpos de Lewy es una demencia que a veces se confunde con la enfermedad de Alzheimer.

Por consiguiente, existe la necesidad de nuevos agentes terapéuticos para tratar la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Parkinson y trastornos médicos relacionados. La presente invención aborda esta necesidad y proporciona otras ventajas relacionadas.

COMPENDIO

La invención se define según las reivindicaciones adjuntas. La invención proporciona pirazolo[1,5-a]pirimidinas sustituidas y compuestos orgánicos relacionados, composiciones que contienen dichos compuestos, kits médicos, y métodos para el uso de dichos compuestos y composiciones para tratar trastornos médicos, por ejemplo, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Parkinson, enfermedad por cuerpos de Lewy, demencia, atrofia sistémica múltiple, epilepsia, trastorno bipolar, esquizofrenia, un trastorno de ansiedad, depresión grave, enfermedad renal poliquística, diabetes tipo 2, glaucoma de ángulo abierto, esclerosis múltiple, y mieloma múltiple, en un paciente. Las referencias a métodos de tratamiento de esta descripción deben interpretarse como referencias a compuestos y composiciones de la presente invención para su uso en esos métodos. A continuación se describen con más detalle diversos aspectos y realizaciones de la invención.

Por consiguiente, un aspecto de la invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ representa independientemente para cada aparición alquilo de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, alcoxilo de C₁₋₄, ciclopropilo, ciano, cloro, o fluoro;

R² representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, alcoxilo de C₁₋₄, -(alquilenos de C₁₋₄)-(heteroalquilo de 2-6 miembros), ciclopropilo, ciano, cloro, fluoro o -N(H)(R³);

R³ representa independientemente para cada aparición hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

X¹ es un enlazador que contiene carbonilo seleccionado de -C(O)N(H)-Ψ y -C(O)N(H)(alquilenos de C₁₋₆)-Ψ; donde Ψ es un enlace a A¹;

A¹ es cicloalquilo de C₃₋₁₀ que está sustituido con 1 o 2 apariciones de Y¹ y 0, 1, 2 o 3 apariciones de Y²;

Y¹ representa, independientemente para cada aparición, -O-(alquilo de C₁₋₇);

Y² representa, independientemente para cada aparición, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, halógeno, haloalquilo de C₁₋₆, hidroxialquilo de C₁₋₆, hidroxilo, alcóxido de C₁₋₆, alquilino de C₂₋₄, ciano, azido, -N(R³)₂, -(alquileo de C₁₋₆)-(heterociclo de 5-6 miembros), -(alquileo de C₁₋₆)-CO₂R³ o cicloalquilo de C₃₋₆ sustituido con haloalquilo de C₁₋₆; y

n es 1, 2 o 3.

Fórmulas genéricas adicionales y pirazolo[1,5-a]pirimidinas específicas se describen en la descripción detallada y en los ejemplos.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto como se ha descrito anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Gaucher, enfermedad de Parkinson, enfermedad por cuerpos de Lewy, demencia, atrofia sistémica múltiple, epilepsia, trastorno bipolar, esquizofrenia, un trastorno de ansiedad, depresión grave, enfermedad renal poliquística, diabetes tipo 2, glaucoma de ángulo abierto, esclerosis múltiple y mieloma múltiple.

Todas las referencias a métodos de tratamiento deben entenderse como compuestos de la invención o sus composiciones para su uso en métodos de tratamiento.

20 DESCRIPCIÓN DETALLADA

La invención proporciona pirazolo[1,5-a]pirimidinas sustituidas y compuestos orgánicos relacionados, composiciones que contienen dichos compuestos, kits médicos, y métodos para el uso de dichos compuestos y composiciones para el tratamiento de trastornos médicos en un paciente. La práctica de la presente invención emplea, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales de química orgánica, farmacología, biología celular y bioquímica. Dichas técnicas se explican en la bibliografía, tal como en "Comprehensive Organic Synthesis" (B.M. Trost & I. Fleming, eds., 1991-1992); "Current protocols in molecular biology" (F.M. Ausubel et al., eds., 1987, y actualizaciones periódicas); y "Current protocols in immunology" (J.E. Coligan et al., eds., J. Biol., 1991). A continuación se establecen diversos aspectos de la invención en secciones; sin embargo, los aspectos de la invención descritos en una sección particular no deben limitarse a ninguna sección particular.

30 I. DEFINICIONES

Para facilitar la comprensión de la presente invención, a continuación se definen varios términos y frases.

Los términos "un" y "una", tal y como se usan en la presente memoria, significan "uno o más" e incluyen el plural a menos que el contexto sea inapropiado.

El término "alquilo", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un hidrocarburo saturado lineal o ramificado, tal como un grupo lineal o ramificado de 1-12, 1-10 o 1-6 átomos de carbono, denominado en la presente memoria como alquilo de C_{1-C12}, alquilo de C_{1-C10}, y alquilo de C_{1-C6}, respectivamente. Los grupos alquilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, etc.

El término "alquileo" se refiere a un dirradical de un grupo alquilo. Un grupo alquileo ejemplar es -CH₂CH₂-.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con al menos un halógeno. Por ejemplo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃ y similares.

El término "heteroalquilo", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo "alquilo" en donde al menos un átomo de carbono se ha sustituido por un átomo de O o S. El heteroalquilo puede ser, por ejemplo, un grupo -O-alquilo de C_{1-C10}, un grupo -alquileo de C_{1-C6}-O-alquilo de C_{1-C6}, o un grupo alquileo de C_{1-C6}-OH. En determinadas realizaciones, el "heteroalquilo" puede ser heteroalquilo de 2-8 miembros, lo que indica que el heteroalquilo contiene de 2 a 8 átomos seleccionados del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. En otras realizaciones más, el heteroalquilo puede ser un grupo heteroalquilo de 2-6 miembros, 4-8 miembros o 5-8 miembros (que puede contener, por ejemplo, 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno y nitrógeno). En determinadas realizaciones, el heteroalquilo es un grupo "alquilo" en donde 1-3 átomos de carbono se han sustituido con átomos de oxígeno. Un tipo de grupo heteroalquilo es un grupo "alcóxido".

El término "alqueno", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un hidrocarburo insaturado lineal o ramificado que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como un grupo lineal o ramificado de 2-12, 2-10 o 2-6 átomos de carbono, denominado en la presente memoria como alqueno de C_2-C_{12} , alqueno de C_2-C_{10} y alqueno de C_2-C_6 , respectivamente. Los grupos alqueno ejemplares incluyen vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, 2-etilhexenilo, 2-propil-2-butenilo, 4-(2-metil-3-buten)-pentenilo, y similares.

El término "alquino", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un hidrocarburo insaturado lineal o ramificado que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, tal como un grupo lineal o ramificado de 2-12, 2-10 o 2-6 átomos de carbono, denominado en la presente memoria como alquino de C_2-C_{12} , alquino de C_2-C_{10} y alquino de C_2-C_6 , respectivamente. Los grupos alquino ejemplares incluyen etinilo, prop-1-in-1-ilo y but-1-in-1-ilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico, bicíclico o cíclico con puente saturado monovalente (por ejemplo, adamantilo) de 3-12, 3-8, 4-8 o 4-6 carbonos, denominado en la presente memoria, por ejemplo, como "cicloalquilo de C_{4-8} ", derivado de un cicloalcano. Los grupos cicloalquilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, ciclohexanos, ciclopentanos, ciclobutanos y ciclopropanos. A menos que se especifique lo contrario, los grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos en una o más posiciones del anillo con, por ejemplo, alcanoi, alcoxi, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, amido, amidino, amino, arilo, arilalquilo, azido, carbamato, carbonato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterocicilo, hidroxilo, imino, cetona, nitro, fosfato, fosfonato, fosfinato, sulfato, sulfuro, sulfonamido, sulfonilo o tiocarbonilo. Los grupos cicloalquilo pueden estar condensados con otros grupos cicloalquilo, arilo o heterocicilo. En determinadas realizaciones, el grupo cicloalquilo no está sustituido, es decir, es no-sustituido.

El término "cicloalquino" se refiere a un dirradical de un grupo cicloalquilo. Un grupo cicloalquino ejemplar es

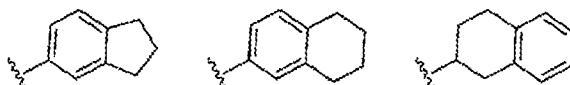


El término "cicloalqueno", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico, bicíclico o cíclico con puente insaturado monovalente (por ejemplo, adamantilo) de 3-12, 3-8, 4-8 o 4-6 carbonos que contiene un doble enlace carbono-carbono, denominado en la presente memoria, por ejemplo, como "cicloalqueno de C_{4-8} ", derivado de un cicloalcano. Los grupos cicloalqueno ejemplares incluyen, pero no se limitan a, ciclohexenos, ciclopentenos y ciclobutenos. A menos que se especifique lo contrario, los grupos cicloalqueno están opcionalmente sustituidos en una o más posiciones del anillo con, por ejemplo, alcanoi, alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, amido, amidino, amino, arilo, arilalquilo, azido, carbamato, carbonato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterocicilo, hidroxilo, imino, cetona, nitro, fosfato, fosfonato, fosfinato, sulfato, sulfuro, sulfonamido, sulfonilo o tiocarbonilo. En determinadas realizaciones, el grupo cicloalqueno no está sustituido, es decir, es no-sustituido.

El término "arilo" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo aromático carbocíclico. Los grupos arilo representativos incluyen fenilo, naftilo, antraceno y similares. El término "arilo" incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos carbocíclicos en donde dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos (los anillos son "anillos condensados") en donde al menos uno de los anillos es aromático y, por ejemplo, el otro anillo(s) puede ser cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino y/o arilo. A menos que se especifique lo contrario, el anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con, por ejemplo, halógeno, azida, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, nitro, sulfhidrido, imino, amido, ácido carboxílico, $-C(O)alquilo$, $-CO_2alquilo$, carbonilo, carboxilo, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, sulfonamida, cetona, aldehído, éster, heterocicilo, restos arilo o heteroarilo, $-CF_3$, $-CN$, o similares. En determinadas realizaciones, el anillo aromático está sustituido en una o más posiciones del anillo con halógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxi. En determinadas otras realizaciones, el anillo aromático no está sustituido, es decir, es no-sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo arilo es una estructura de anillo de 6-10 miembros.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo.

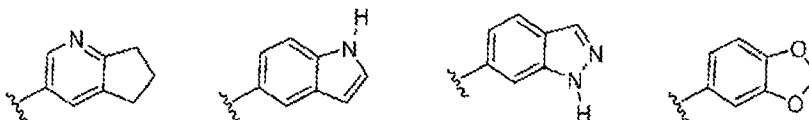
El término "carbocicilo bicíclico que está parcialmente insaturado" se refiere a un grupo carbocíclico bicíclico que contiene al menos un doble enlace entre átomos de anillo y al menos un anillo en el grupo carbocíclico bicíclico no es aromático. Los ejemplos representativos de un carbocicilo bicíclico que está parcialmente insaturado incluyen, por ejemplo:



Los términos orto, meta y para están reconocidos en la técnica y se refieren a bencenos 1,2-, 1,3- y 1,4-disustituidos, respectivamente. Por ejemplo, los nombres 1,2-dimetilbenceno y orto-dimetilbenceno son sinónimos.

Los términos "heterociclilo" y "grupo heterocíclico" están reconocidos en la técnica y se refieren a estructuras de anillo de 3 a 10 miembros saturadas, parcialmente insaturadas o aromáticas, alternativamente anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen de uno a cuatro heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. El número de átomos del anillo en el grupo heterociclilo se puede especificar usando la nomenclatura de C_x-C_x donde x es un número entero que especifica el número de átomos del anillo. Por ejemplo, un grupo heterociclilo de C_3-C_7 se refiere a una estructura de anillo de 3 a 7 miembros saturada o parcialmente insaturada que contiene de uno a cuatro heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. La denominación " C_3-C_7 " indica que el anillo heterocíclico contiene un total de 3 a 7 átomos en el anillo, incluyendo cualquier heteroátomo que ocupe una posición de átomo del anillo. Un ejemplo de un heterociclilo de C_3 es aziridinilo. Los heterociclos también pueden ser sistemas de anillos mono-, bi- u otros multi-cíclicos que incluyen un sistema de anillos espirocíclicos donde al menos un anillo contiene un heteroátomo en el anillo. Un heterociclo puede estar condensado con uno o más anillos de arilo, parcialmente insaturados o saturados. Los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, biotinilo, cromenilo, dihidrofurilo, dihidroindolilo, dihidropiraniilo, dihidrotienilo, ditiazolilo, homopiperidinilo, imidazolidinilo, isoquinolilo, isotiazolidinilo, isooxazolidinilo, morfolinilo, oxolanilo, oxazolidinilo, fenxantenilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidin-2-onilo, pirrolinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidroquinolilo, tiazolidinilo, tolanilo, tiomorfolinilo, tiopiraniilo, xantenilo, lactonas, lactamas tales como azetidionas y pirrolidinonas, sultamas, sultonas y similares. A menos que se especifique lo contrario, el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con sustituyentes tales como alcanoilo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amido, amidino, amino, arilo, arilalquilo, azido, carbamato, carbonato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, imino, cetona, nitro, oxo, fosfato, fosfonato, fosfinato, sulfato, sulfuro, sulfonamido, sulfonilo y tiocarbonilo. En determinadas realizaciones, el grupo heterociclilo no está sustituido, es decir, es no-sustituido.

El término "heterociclilo bicíclico" se refiere a un grupo heterociclilo que contiene dos anillos que están condensados entre sí. Los ejemplos representativos de un heterociclilo bicíclico incluyen, por ejemplo:



En determinadas realizaciones, el heterociclilo bicíclico es un anillo carbocíclico condensado con un anillo heterocíclico parcialmente insaturado, que juntos forman una estructura de anillo bicíclico que tiene 8-10 átomos en el anillo (por ejemplo, cuando hay 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre).

El término "heterocicloalquilo" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo heterociclilo saturado como se ha definido anteriormente. En determinadas realizaciones, el "heterocicloalquilo" es una estructura de anillo de 3 a 10 miembros, alternativamente un anillo de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen de uno a cuatro heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre.

El término "heteroarilo" está reconocido en la técnica y se refiere a grupos aromáticos que incluyen al menos un heteroátomo en el anillo. En determinados casos, un grupo heteroarilo contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo. Los ejemplos representativos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo, y similares. A menos que se especifique lo contrario, el anillo de heteroarilo puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con, por ejemplo, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, ácido carboxílico, $-C(O)alquilo$, $-CO_2alquilo$, carbonilo, carboxilo, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, sulfonamida, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, arilo o restos de heteroarilo, $-CF_3$, $-CN$, o similares. El término "heteroarilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos en donde dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos (los anillos son "anillos condensados") en donde al menos uno de los anillos es heteroaromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos y/o arilos. En determinadas realizaciones, el anillo de heteroarilo está sustituido en una o más posiciones del anillo con halógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxilo. En determinadas otras realizaciones, el anillo de heteroarilo no está sustituido, es decir, es no-sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo heteroarilo es una estructura de anillo de 5 a 10 miembros, alternativamente una estructura de anillo de 5 a 6 miembros, cuya estructura de anillo incluye 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los términos "amina" y "amino" están reconocidos en la técnica y se refieren a aminas tanto no sustituidas como sustituidas, por ejemplo, un resto representado por la fórmula general $-N(R^{50})(R^{51})$, en donde R^{50} y R^{51} cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquenilo, arilo, aralquilo o $-(CH_2)_m-R^{61}$; o R^{50} y R^{51} , tomados junto con el átomo de N al que están unidos completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo; R^{61} representa un arilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterociclo o un policiclo; y m es cero o un número entero en el intervalo de 1 a 8. En determinadas realizaciones, R^{50} y R^{51} cada uno independientemente representa hidrógeno, alquilo, alquenilo o $-(CH_2)_m-R^{61}$.

Los términos "alcoxilo" o "alcoxi" son reconocidos en la técnica y se refieren a un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente, que tiene un radical oxígeno unido al mismo. Los grupos alcoxilo representativos incluyen metoxi, etoxi, propiloxi, terc-butoxi y similares. Un "éter" son dos hidrocarburos unidos covalentemente mediante un oxígeno. Por consiguiente, el sustituyente de un alquilo que convierte a ese alquilo en un éter es o se asemeja a un alcoxilo, tal como puede representarse por uno de -O-alquilo, -O-alquenilo, -O-alquinilo, -O-(CH₂)_m-R₆₁, donde m y R₆₁ se han descrito anteriormente.

El término "carbamato", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un radical de la forma -R_gOC(O)N(R_h)-, -R_gOC(O)N(R_h)R_i, o -OC(O)NR_hR_i, en donde R_g, R_h y R_i son cada uno independientemente alcoxi, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halogeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, sulfuro, sulfonilo o sulfonamida. Los carbamatos ejemplares incluyen arilcarbamatos y heteroarilcarbamatos, por ejemplo, en donde al menos uno de R_g, R_h y R_i son independientemente arilo o heteroarilo, tal como fenilo y piridinilo.

El término carbonilo tal y como se utiliza en la presente memoria se refiere al radical -C(O)-.

El término "carboxi", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere al radical -COOH o sus sales correspondientes, por ejemplo, -COONa, etc.

El término "amida" o "amido", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un radical de la forma -R_aC(O)N(R_b)-, -R_aC(O)N(R_b)R_c, -C(O)NR_bR_c o -C(O)NH₂, en donde R_a, R_b y R_c son cada uno independientemente alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidrógeno, hidroxilo, cetona o nitro. La amida puede estar unida a otro grupo a través del carbono, el nitrógeno, R_b, R_c o R_a. La amida también puede ser cíclica, por ejemplo R_b y R_c, R_a y R_b o R_a y R_c puede unirse para formar un anillo de 3 a 12 miembros, tal como un anillo de 3 a 10 miembros o un anillo de 5 a 6 miembros.

El término "amidino", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un radical de la forma -C(=NR)NR'R'', donde R, R' y R'' son cada uno independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, arilo, arilalquilo, ciano, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona o nitro.

El término "alcanoilo", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un radical -O-CO-alquilo.

El término "oxo" está reconocido en la técnica y se refiere a un sustituyente "=O". Por ejemplo, un ciclopentano sustituido con un grupo oxo es ciclopentanona.

El término "sulfonamida" o "sulfonamido" tal y como se usa en la presente memoria se refiere a un radical que tiene la estructura -N(R_r)-S(O)₂-R_s o -S(O)₂-N(R_r)R_s donde R_r y R_s pueden ser, por ejemplo, hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo. Las sulfonamidas ejemplares incluyen alquilsulfonamidas (por ejemplo, donde R_s es alquilo), arilsulfonamidas (por ejemplo, donde R_s es arilo), cicloalquil sulfonamidas (por ejemplo, donde R_s es cicloalquilo) y heterocicliil sulfonamidas (por ejemplo, donde R_s es heterociclilo), etc.

El término "sulfonilo" tal y como se usa en la presente memoria se refiere a un radical que tiene la estructura R_uSO₂-, donde R_u puede ser alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo, por ejemplo, alquilsulfonilo. El término "alquilsulfonilo", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo unido a un grupo sulfonilo.

El símbolo "" indica un punto de unión.

Los compuestos de la divulgación pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, existir como estereoisómeros, tales como isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. El término "estereoisómeros", cuando se usa en la presente memoria, consiste en todos los isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. Estos compuestos se pueden designar mediante los símbolos "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono estereogénico. La presente invención abarca diversos estereoisómeros de estos compuestos y mezclas de los mismos. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Las mezclas de enantiómeros o diastereómeros pueden designarse "(±)" en nomenclatura, pero el experto en la materia reconocerá que una estructura puede indicar un centro quiral implícitamente. Se entiende que las representaciones gráficas de estructuras químicas, por ejemplo, estructuras químicas genéricas, abarcan todas las formas estereoisoméricas de los compuestos especificados, a menos que se indique lo contrario.

Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente invención pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o estereogénicos, o mediante la preparación de mezclas racémicas seguido de métodos de resolución bien conocidos por los expertos en la técnica. Estos métodos de resolución se ejemplifican mediante (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla de diastereómeros resultante mediante recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del auxiliar, (2) formación de sal empleando un agente de resolución ópticamente activo, o (3) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales. Las mezclas estereoisoméricas también pueden resolverse en sus estereoisómeros componentes mediante métodos bien conocidos, tales como cromatografía de gases en fase quiral, cromatografía líquida de alta resolución en fase quiral, cristalización del compuesto como un complejo de sal quiral, o cristalización del compuesto en un disolvente quiral. Además, los

enantiómeros se pueden separar usando técnicas cromatográficas de fluidos supercríticos (SFC) descritas en la bibliografía. Aún más, los estereoisómeros pueden obtenerse a partir de intermedios, reactivos y catalizadores estereoméricamente puros mediante métodos sintéticos asimétricos bien conocidos.

También pueden existir isómeros geométricos en los compuestos de la presente invención. El símbolo $\overline{\text{---}}$ indica un enlace que puede ser un enlace sencillo, doble o triple como se describe en la presente memoria. La presente invención abarca los diversos isómeros geométricos y mezclas de los mismos que resultan de la disposición de sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o la disposición de sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono se designan como que están en la configuración "Z" o "E" en donde los términos "Z" y "E" se usan según las normas IUPAC. A menos que se especifique lo contrario, las estructuras que representan dobles enlaces abarcan tanto los isómeros "E" como "Z".

Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono alternativamente pueden denominarse como "cis" o "trans", donde "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del doble enlace y "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del doble enlace. La disposición de sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico se designa como "cis" o "trans". El término "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del plano del anillo y el término "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del plano del anillo. Las mezclas de compuestos en donde los sustituyentes están dispuestos tanto en el mismo lado como en el lado opuesto del plano del anillo se denominan "cis/trans".

La invención también abarca compuestos de la invención marcados isotópicamente que son idénticos a los citados en la presente memoria, excepto que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente.

Ciertos compuestos descritos marcados isotópicamente (por ejemplo, aquellos marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución tisular de compuestos y/o sustratos. Los isótopos tritio (es decir, ^3H) y carbono-14 (es decir, ^{14}C) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, semivida *in vivo* incrementada o requerimientos de dosificación reducidos) y por tanto pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos de la invención marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente siguiendo procedimientos análogos a los descritos en, por ejemplo, los Ejemplos en la presente memoria sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

Tal y como se usa en la presente memoria, los términos "sujeto" y "paciente" se refieren a organismos que van a tratarse mediante los métodos de la presente invención. Dichos organismos son preferiblemente mamíferos (por ejemplo, los murinos, simios, equinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos y similares), y más preferiblemente los seres humanos.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la presente invención) suficiente para efectuar resultados beneficiosos o deseados. Una cantidad eficaz puede administrarse en una o más administraciones, aplicaciones o dosificaciones y no se pretende que se limite a una formulación o vía de administración particular. Tal y como se usa en la presente memoria, el término "tratamiento" incluye cualquier efecto, por ejemplo, disminución, reducción, modulación, mejora o eliminación, que da como resultado la mejora de la afección, enfermedad, trastorno y similares, o la mejora de un síntoma de los mismos.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "composición farmacéutica" se refiere a la combinación de un agente activo con un vehículo, inerte o activo, que hace que la composición sea especialmente adecuada para uso diagnóstico o terapéutico *in vivo* o *ex vivo*.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a uno cualquiera de los vehículos farmacéuticos estándar, tales como una solución salina tamponada con fosfato, agua, emulsiones (por ejemplo, tales como emulsiones aceite/agua o agua/aceite), y diversos tipos de agentes humectantes. Las composiciones también pueden incluir estabilizantes y conservantes. Para ejemplos de vehículos, estabilizantes y adyuvantes, véase Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975].

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, ácido o base) de un compuesto de la presente invención que, tras la administración a un sujeto, es capaz de proporcionar un compuesto de esta invención o un metabolito activo o residuo del mismo. Como es conocido por los expertos en la técnica, las "sales" de los compuestos de la presente invención pueden derivarse de ácidos y bases inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, *p*-toluen-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftalen-2-sulfónico, bencenosulfónico y similares. Otros ácidos, tales como oxálico, aunque no son farmacéuticamente aceptables por sí mismos, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de bases incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo, sodio), hidróxidos de metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), amoníaco y compuestos de fórmula NW_4^+ en donde W es alquilo de C₁₋₄ y similares.

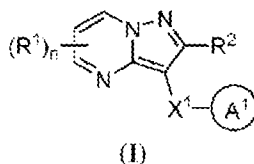
- 5 Los ejemplos de sales incluyen, pero no se limitan a: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, flucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, undecanoato y similares. Otros ejemplos de sales incluyen aniones de los compuestos de la presente invención compuestos con un catión adecuado tal como Na^+ , NH_4^+ , y NW_4^+ (en donde W es un grupo alquilo de C₁₋₄), y similares.

Para uso terapéutico, se contempla que las sales de los compuestos de la presente invención son farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable.

- 15 Las abreviaturas tal y como se usan en la presente memoria incluyen hexafluorofostato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU); diisopropiletilamina (DIPEA); dimetilformamida (DMF); cloruro de metileno (DCM); terc-butoxicarbonilo (Boc); tetrahydrofurano (THF); ácido trifluoroacético (TFA); N-metilmorfolina (NMM); trietilamina (TEA); anhídrido de Boc ((Boc)₂O); dimetilsulfóxido (DMSO); diisopropiletilamina (DIEA); N,N-dimetilpiridin-4-amina (DMAP); cromatografía en columna flash (FCC); y cromatografía de fluidos supercríticos (SFC).
- 20 A lo largo de la descripción, cuando se describen composiciones y kits como que tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, o cuando se describen procesos y métodos que tienen, incluyen o comprenden etapas específicas, se contempla que, adicionalmente, existen composiciones y kits de la presente invención que consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes citados, y que existen procesos y métodos según la presente invención que consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas de procesamiento citadas.
- 25 En términos generales, las composiciones que especifican un porcentaje son en peso a menos que se especifique lo contrario. Además, si una variable no está acompañada por una definición, entonces se controla la definición anterior de la variable.

II. Pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituida y compuestos orgánicos relacionados

- Un aspecto de la invención proporciona pirazolo[1,5-a]pirimidinas sustituidas y compuestos orgánicos relacionados. Se contempla que las pirazolo[1,5-a]pirimidinas sustituidas y compuestos orgánicos relacionados son útiles en los métodos, composiciones y kits descritos en la presente memoria. La pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituida o compuesto orgánico relacionado es un compuesto incluido en la Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 35 R^1 representa independientemente para cada aparición alquilo de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, alcoxilo de C₁₋₄, ciclopropilo, ciano, cloro, o fluoro;
- R^2 representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, alcoxilo de C₁₋₄, -(alquilenos de C₁₋₄)-(heteroalquilo de 2-6 miembros), ciclopropilo, ciano, cloro, fluoro o -N(H)(R^3);
- R^3 representa independientemente para cada aparición hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;
- 40 X^1 es un enlazador que contiene carbonilo seleccionado de -C(O)N(H)- Ψ y -C(O)N(H)(alquilenos de C₁₋₆)- Ψ ; donde Ψ es un enlace a A^1 ;
- A^1 es cicloalquilo de C₃₋₁₀ que está sustituido con 1 o 2 apariciones de Y^1 y 0, 1, 2 o 3 apariciones de Y^2 ;
- Y^1 representa, independientemente para cada aparición, -O-(alquilo de C₁₋₇);
- 45 Y^2 representa, independientemente para cada aparición, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, halógeno, haloalquilo de C₁₋₆, hidroxialquilo de C₁₋₆, hidroxilo, alcoxilo de C₁₋₆, alquileno de C₂₋₄, ciano, azido, -N(R^3)₂, -(alquilenos de C₁₋₆)-(heterociclo de 5-6 miembros), -(alquilenos de C₁₋₆)-CO₂ R^3 o cicloalquilo de C₃₋₆ sustituido con haloalquilo de C₁₋₆; y

n es 1, 2 o 3.

Las definiciones de las variables en la Fórmula I anterior abarcan múltiples grupos químicos. La solicitud contempla realizaciones donde, por ejemplo, i) la definición de una variable es un único grupo químico seleccionado de los grupos químicos establecidos anteriormente, ii) la definición es una colección de dos o más de los grupos químicos seleccionados de los establecidos anteriormente, y iii) el compuesto se define mediante una combinación de variables en donde las variables se definen por (i) o (ii).

R¹ representa independientemente para cada aparición alquilo de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, alcoxilo de C₁₋₄, ciclopropilo, ciano, cloro o fluoro. En determinadas realizaciones, R¹ es metilo. En determinadas realizaciones, los grupos R¹ se localizan en las posiciones 5 y 7 del pirazolo[1,5-a]pirimidinilo.

En determinadas realizaciones, n es 2. En determinadas otras realizaciones, n es 1.

En determinadas realizaciones, R² es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R² es metilo o halógeno. En determinadas realizaciones, R² es metilo o halometilo. En determinadas realizaciones, R² es metilo o ciclopropilo.

En determinadas realizaciones, R³ representa independientemente para cada aparición hidrógeno, metilo o etilo. En determinadas realizaciones, R³ es hidrógeno.

En determinadas realizaciones, X¹ es -C(O)N(H)-ψ.

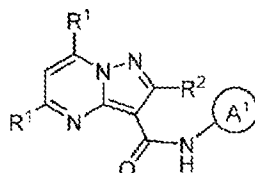
En determinadas realizaciones, cualquier aparición de Y² es independientemente alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, halógeno, haloalquilo de C₁₋₆, o hidroxilo. En determinadas realizaciones, cualquier aparición de Y² es independientemente alquilo de C₁₋₃.

En determinadas realizaciones, A¹ es cicloalquilo de C₃₋₇ sustituido una vez con Y¹ y 0-1 apariciones de Y². En determinadas realizaciones, A¹ es cicloalquilo de C₅₋₁₀ que está sustituido con 1 o 2 apariciones de Y¹ y 0, 1, 2 o 3 apariciones de Y².

Y¹ es -O-(alquilo de C₁₋₇). En determinadas realizaciones, Y¹ es -O-butilo, -O-pentilo, o -O-hexilo.

La descripción anterior describe múltiples realizaciones relacionadas con compuestos de Fórmula I. La solicitud de Patente contempla específicamente todas las combinaciones de las realizaciones.

En determinadas realizaciones, el compuesto es un compuesto de Fórmula I-A:



(I-A)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es independientemente metilo, ciclopropilo o isopropilo;

R² es hidrógeno;

R³ representa independientemente para cada aparición hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

A¹ es cicloalquilo de C₃₋₁₀ que está sustituido con 1 o 2 apariciones de Y¹ y 0, 1, 2 o 3 apariciones de Y²;

Y¹ representa, independientemente para cada aparición, -O-(alquilo de C₁₋₇);

Y² representa, independientemente para cada aparición, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, halógeno, haloalquilo de C₁₋₆, hidroxialquilo de C₁₋₆, hidroxilo, alcoxilo de C₁₋₆, ciano, azido, -N(R³)₂, -(alquilenos de C₁₋₆)-(heterociclilo de 5-6 miembros), -(alquilenos de C₁₋₆)-CO₂R³ o cicloalquilo de C₃₋₆ sustituido con haloalquilo de C₁₋₆.

Las definiciones de las variables en la Fórmula I-A anterior abarcan múltiples grupos químicos. La solicitud contempla realizaciones donde, por ejemplo, i) la definición de una variable es un único grupo químico seleccionado de los grupos químicos establecidos anteriormente, ii) la definición es una colección de dos o más de los grupos químicos seleccionados de los establecidos anteriormente, y iii) el compuesto se define mediante una combinación de variables en donde las variables están definidas por (i) o (ii).

Por consiguiente, en determinadas realizaciones, cualquier aparición de Y^2 es independientemente alquilo de C_{1-3} , halógeno o haloalquilo de C_{1-3} .

A^1 es cicloalquilo de C_{3-10} que está sustituido con 1 o 2 apariciones de Y^1 y 0, 1, 2 o 3 apariciones de Y^2 .

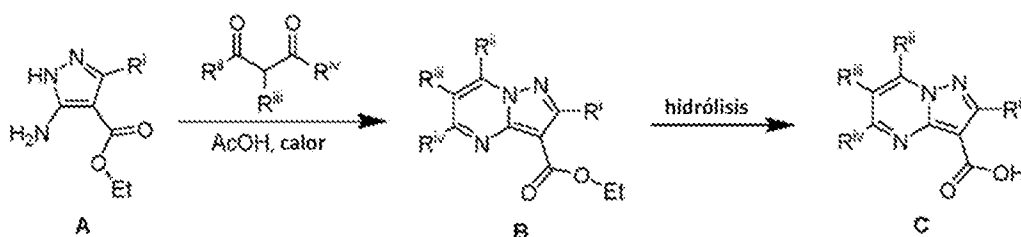
En determinadas realizaciones, R^1 es metilo.

- 5 La descripción anterior describe múltiples realizaciones relacionadas con compuestos de Fórmula I-A. La solicitud de Patente contempla específicamente todas las combinaciones de las realizaciones.

Los métodos para preparar los compuestos descritos en la presente memoria se muestran en los siguientes esquemas sintéticos. Estos esquemas se dan con el propósito de ilustrar la invención, y no deben considerarse de ninguna manera como limitantes del alcance de la invención. Los materiales de partida mostrados en los esquemas pueden
10 obtenerse de fuentes comerciales o pueden prepararse basándose en procedimientos descritos en la bibliografía.

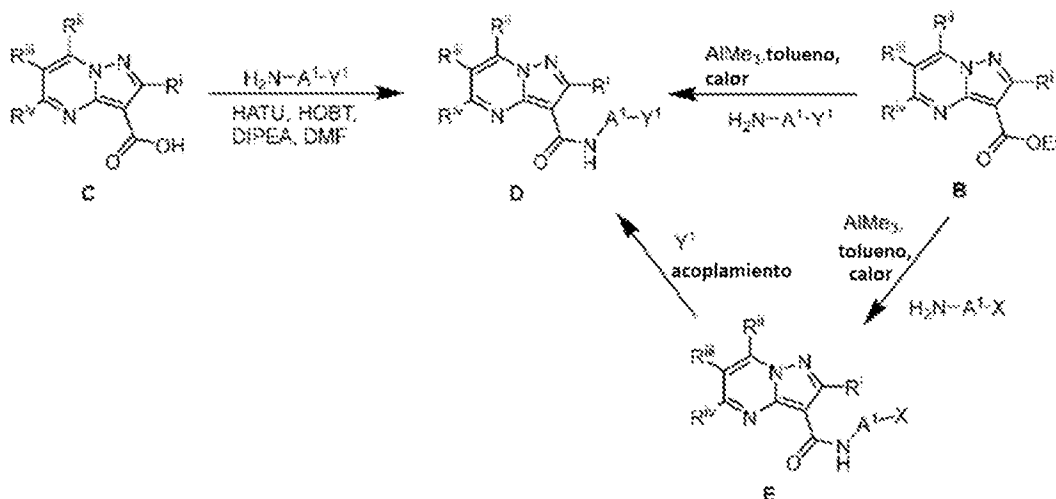
La ruta sintética mostrada en el Esquema 1 representa un procedimiento ejemplar para preparar compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituidos. En la primera etapa, el 5-amino-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo ($R^1=H$) **A** se condensa con pentano-2,4-diona ($R^{II}=R^{IV}=Me$; $R^{III}=H$) en ácido acético a $80^\circ C$ para proporcionar el éster del ácido 5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico **B**. La hidrólisis de éster etílico **B** en condiciones básicas proporciona el ácido 5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico **C**.
15

ESQUEMA 1



La ruta sintética mostrada en el Esquema 2 representa un procedimiento ejemplar para preparar compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituidos. En la primera etapa, el acoplamiento del ácido carboxílico **C** con una variedad de aminas aromáticas o heteroaromáticas sustituidas se puede lograr usando procedimientos de acoplamiento peptídico estándar, tales como HATU y/o HOBT en DMF en presencia de DIPEA. Alternativamente, el éster del ácido carboxílico **B** puede tratarse con $AlMe_3$ para proporcionar la amida de Weinreb intermedia, que después de la reacción con una amina proporciona la amida sustituida **D**. En algunos casos, la reacción se realiza de una manera por etapas donde una amina aromática o heteroaromática sustituida con bromo o yodo se acopla con la amida de Weinreb para formar la amida sustituida con yodo o bromo **E**. El resto de bromo o yodo se puede usar para acoplar una variedad de grupos funcionales usando procedimientos de acoplamiento estándar, tales como acetilenos usando el acoplamiento de Sonogashira, ácidos borónicos usando el acoplamiento de Suzuki y aminas usando el acoplamiento de Buchwald para producir la amida sustituida **D**.
20
25

ESQUEMA 2



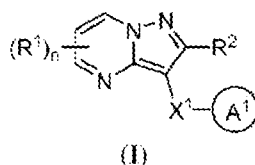
Se contempla que los procedimientos de reacción en el Esquema 2 son susceptibles de preparar una amplia variedad de compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina carboxamida sustituidos que tienen diferentes sustituyentes en las posiciones A¹ y Y¹. Además, si es un grupo funcional que es parte de A¹ y/o Y¹ no fuese susceptible a una condición de reacción descrita en el Esquema 2, se contempla que el grupo funcional pueda primero protegerse usando química y estrategias estándar de grupos protectores, y luego el grupo protector se elimina después de completar la transformación sintética deseada. Véase, por ejemplo, Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: Nueva York, 1991, para una descripción adicional de la química y estrategias de protección. En determinadas otras realizaciones, un grupo funcional en el sustituyente A¹ y Y¹ puede convertirse en otro grupo funcional usando procedimientos de manipulación de grupos funcionales estándar conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, "Comprehensive Organic Synthesis" (B.M. Trost & I. Fleming, eds., 1991-1992).

III. APLICACIONES TERAPÉUTICAS

La invención proporciona métodos para tratar trastornos médicos, tales como enfermedad de Gaucher, enfermedad de Parkinson, enfermedad por cuerpos de Lewy, demencia, atrofia sistémica múltiple, epilepsia, trastorno bipolar, esquizofrenia, un trastorno de ansiedad, depresión grave, enfermedad renal poliquística, diabetes tipo 2, glaucoma de ángulo abierto, esclerosis múltiple y mieloma múltiple, usando la pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituida, compuestos relacionados y composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria. Los métodos de tratamiento incluyen el uso de pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituida o compuestos orgánicos relacionados descritos en la presente memoria como agentes terapéuticos independientes y/o como parte de una terapia de combinación con otro agente terapéutico. Aunque no se desea estar limitado por una teoría particular, se entiende que las pirazolo[1,5-a]pirimidinas sustituidas y los compuestos orgánicos relacionados descritos en la presente memoria pueden activar la glucocerebrosidasa (Gcasa).

Métodos para el tratamiento de trastornos médicos

Un aspecto de la invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Gaucher, enfermedad de Parkinson, enfermedad por cuerpos de Lewy, demencia, atrofia sistémica múltiple, epilepsia, trastorno bipolar, esquizofrenia, un trastorno de ansiedad, depresión grave, enfermedad renal poliquística, diabetes tipo 2, glaucoma de ángulo abierto, esclerosis múltiple y mieloma múltiple. El método comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituida o un compuesto orgánico relacionado descrito en la presente memoria para tratar el trastorno. El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula I, que, como se ha descrito anteriormente en la Sección II, está representado por:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ representa independientemente para cada aparición alquilo de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, alcoxilo de C₁₋₄, ciclopropilo, ciano, cloro, o fluoro;

R² representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, alcoxilo de C₁₋₄, -(alquileo de C₁₋₄)-(heteroalquilo de 2-6 miembros), ciclopropilo, ciano, cloro, fluoro o -N(H)(R³);

R³ representa independientemente para cada aparición hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

X¹ es un enlazador que contiene carbonilo seleccionado de -C(O)N(H)-Ψ y -C(O)N(H)(alquileo de C₁₋₆)-Ψ; donde Ψ es un enlace a A¹;

A¹ es cicloalquilo de C₃₋₁₀ que está sustituido con 1 o 2 apariciones de Y¹ y 0, 1, 2 o 3 apariciones de Y²;

Y¹ representa, independientemente para cada aparición, -O-(alquilo de C₁₋₇);

Y² representa, independientemente para cada aparición, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, halógeno, haloalquilo de C₁₋₆, hidroxialquilo de C₁₋₆, hidroxilo, alcoxilo de C₁₋₆, alquilino de C₂₋₄, ciano, azido, -N(R³)₂, -(alquileo de C₁₋₆)-(heterociclo de 5-6 miembros), -(alquileo de C₁₋₆)-CO₂R³ o cicloalquilo de C₃₋₆ sustituido con haloalquilo de C₁₋₆; y

n es 1, 2 o 3.

En determinadas realizaciones, el trastorno es enfermedad de Gaucher, enfermedad de Parkinson, enfermedad por cuerpos de Lewy, demencia o atrofia sistémica múltiple. En determinadas realizaciones, el trastorno es enfermedad de Gaucher, enfermedad de Parkinson, enfermedad por cuerpos de Lewy, demencia o atrofia sistémica múltiple. En

otras determinadas realizaciones, el trastorno es la enfermedad de Gaucher. En determinadas realizaciones, el trastorno es la enfermedad de Parkinson. En determinadas realizaciones, el trastorno es enfermedad por cuerpos de Lewy. En determinadas realizaciones, el trastorno es demencia. En determinadas realizaciones, el trastorno es una demencia seleccionada del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal y una variante de cuerpos de Lewy de la enfermedad de Alzheimer. En determinadas realizaciones, el trastorno es atrofia sistémica múltiple.

En determinadas realizaciones, el trastorno es un trastorno de ansiedad, tal como trastorno de pánico, trastorno de ansiedad social o trastorno de ansiedad generalizada.

La eficacia de los compuestos en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher, enfermedad de Parkinson, enfermedad por cuerpos de Lewy, demencia, atrofia sistémica múltiple, epilepsia, trastorno bipolar, esquizofrenia, un trastorno de ansiedad, depresión grave, enfermedad renal poliquística, diabetes tipo 2, glaucoma de ángulo abierto, esclerosis múltiple y mieloma múltiple se puede evaluar probando los compuestos en ensayos conocidos en la técnica para evaluar la eficacia frente a estas enfermedades y/o, por ejemplo, para la activación de glucocerebrosidasa (Gcasa), como se discute en los Ejemplos a continuación.

En determinadas realizaciones, el paciente es un ser humano.

En determinadas realizaciones, el compuesto es uno de los compuestos genéricos o específicos descritos en la Sección II, tal como un compuesto de Fórmula I, un compuesto abarcado por una de las realizaciones adicionales que describe definiciones para determinadas variables de Fórmula I, un compuesto de Fórmula I-A, o un compuesto abarcado por una de las realizaciones adicionales que describe definiciones para determinadas variables de Fórmula I-A.

La descripción anterior describe múltiples realizaciones que se relacionan con métodos para el tratamiento de diversos trastornos usando determinadas pirazolo[1,5-a]pirimidinas sustituidas o compuestos orgánicos relacionados. La solicitud de Patente contempla específicamente todas las combinaciones de las realizaciones. Por ejemplo, la invención contempla métodos para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad por cuerpos de Lewy, la demencia o la atrofia sistémica múltiple mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I-A.

Uso médico y preparación del medicamento

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos y composiciones descritos en la presente memoria para su uso en el tratamiento de un trastorno descrito en la presente memoria. Otro aspecto de la invención corresponde al uso de un compuesto o composición descritos en la presente memoria en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno descrito en la presente memoria.

Terapia de combinación

La invención abarca la terapia de combinación, que incluye la administración de una pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituida o un compuesto relacionado descrito en la presente memoria (tal como el compuesto de Fórmula I o I-A) y un segundo agente como parte de un régimen de tratamiento específico destinado a proporcionar el efecto beneficioso de la acción conjunta de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de la combinación puede incluir la acción conjunta farmacocinética o farmacodinámica resultante de la combinación de agentes terapéuticos.

Los segundos agentes ejemplares para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher incluyen, por ejemplo, taliglucerasa alfa, velaglucerasa alfa, eliglustat y miglustat. Los segundos agentes ejemplares para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson incluyen, por ejemplo, levodopa, pramipexol, ropinirol, rotigotina y apomorfina.

IV. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituida o un compuesto orgánico relacionado descrito en la presente memoria, tal como un compuesto de Fórmula I o I-A. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden preferiblemente una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de la pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituida o compuestos orgánicos relacionados descritos anteriormente, formulados junto con uno o más vehículos (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se describe en detalle a continuación, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse especialmente para la administración en forma sólida o líquida, incluyendo las adaptadas para lo siguiente: (1) administración oral, por ejemplo, pociones (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos (por ejemplo, los dirigidos para absorción bucal, sublingual y/o sistémica), bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación a la lengua; (2) administración parenteral mediante, por ejemplo, inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o formulación de liberación sostenida; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, pomada, o un parche de liberación controlada o pulverización aplicada a la piel; (4) intravaginalmente o intrarrectalmente, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma; (5) sublingualmente; (6) ocularmente; (7) transdérmicamente; o (8) nasalmente.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" tal y como se usa en la presente memoria significa la cantidad de un compuesto, material o composición que comprende un compuesto de la presente invención que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado en al menos una sub-población de células en un animal a una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

- 5 La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente memoria para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable.

- 10 También pueden estar presentes en las composiciones agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes.

- 15 Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

- 20 Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquier método bien conocido en la técnica farmacéutica. La cantidad de principio activo que puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped que se esté tratando, el modo particular de administración.

- 25 La cantidad de principio activo que puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosificación única será generalmente la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Generalmente, de un cien por ciento, esta cantidad variará de aproximadamente 0,1 por ciento a aproximadamente noventa y nueve por ciento de principio activo, preferiblemente de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 70 por ciento, lo más preferiblemente de aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 30 por ciento.

- 30 En determinadas realizaciones, una formulación de la presente invención comprende un excipiente seleccionado del grupo que consiste en ciclodextrinas, celulosas, liposomas, agentes formadores de micelas, por ejemplo, ácidos biliares, y vehículos poliméricos, por ejemplo, poliésteres y polianhídridos; y un compuesto de la presente invención. En determinadas realizaciones, una formulación mencionada anteriormente hace biodisponible por vía oral un compuesto de la presente invención.

- 35 Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de asociar un compuesto de la presente invención con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos, o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto.

- 40 Las formulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, sellos, píldoras, comprimidos, pastillas (usando una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto), polvos, gránulos o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga) y/o como lavados bucales y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como un principio activo. Un compuesto de la presente invención también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta.

- 45 En formas de dosificación sólidas de la invención para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos, troches y similares), el principio activo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de di-calcio, y/o uno cualquiera de los siguientes: (1) rellenos o extendedores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardadores de la disolución, tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario y tensioactivos, tales como poloxámero y laurilsulfato de sodio; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol y tensioactivos no iónicos; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, estearato de cinc, estearato de sodio, ácido esteárico y mezclas de los mismos; (10) agentes colorantes; y (11) agentes de liberación controlada tales como crospovidona o etil celulosa. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina de cubierta dura y blanda

usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Un comprimido puede fabricarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos por compresión pueden prepararse usando un aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetil celulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, almidón glicolato de sodio o carboximetilcelulosa de sodio reticulada), agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos, y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden marcarse o prepararse opcionalmente con revestimientos y cubiertas, tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. También pueden formularse de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo en su interior usando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Pueden formularse para una liberación rápida, por ejemplo, liofilizadas. Pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición que libere el(los) principio(s) activo(s) solo, o preferiblemente, en una determinada porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de incorporación que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El principio activo también puede estar en forma micro-encapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos.

Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilén sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal pueden presentarse como un supositorio, que puede prepararse mezclando uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorios o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirá en el recto o la cavidad vaginal y liberará el compuesto activo.

Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización que contienen dichos vehículos como los que se sabe en la técnica que son apropiados.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampón o propulsor que pueda necesitarse.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además de un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los pulverizadores pueden contener adicionalmente propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar la administración controlada de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Dichas formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del

compuesto a través de la piel. La velocidad de dicho flujo puede controlarse proporcionando una membrana de control de velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

También se contemplan formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, soluciones y similares, como dentro del alcance de esta invención.

- 5 Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que pueden contener azúcares, alcoholes, antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor pretendido o agentes de suspensión o espesantes.

10 Los ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

15 Estas composiciones pueden contener también adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos sobre los compuestos objetivo puede asegurarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede conseguirse mediante la inclusión de agentes que retardan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

20 En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede conseguirse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

25 Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices de microencapsulas de los compuestos objetivo en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero, y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal.

30 Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos, a seres humanos y animales, pueden administrarse per se o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, del 0,1 al 99% (más preferiblemente, del 10 al 30%) de principio activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Las preparaciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, tópica o rectal. Por supuesto, se dan en formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en forma de comprimidos o cápsulas, mediante inyección, inhalación, loción ocular, pomada, supositorio, etc., administración mediante inyección, infusión o inhalación; tópica mediante loción o pomada; y rectal mediante supositorios. Se prefieren las administraciones orales.

40 Las frases "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral" tal y como se usan en la presente memoria significan modos de administración distintos de la administración entérica y tópica, normalmente mediante inyección, e incluyen, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbitaria, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

45 Las frases "administración sistémica", "administrado sistémicamente", "administración periférica" y "administrado periféricamente" tal y como se usan en la presente memoria significan la administración de un compuesto, fármaco u otro material que no sea directamente en el sistema nervioso central, de manera que entra en el sistema del paciente y, por lo tanto, está sujeto al metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, administración subcutánea.

50 Estos compuestos pueden administrarse a seres humanos y otros animales para terapia mediante cualquier vía de administración adecuada, incluyendo por vía oral, nasal, como mediante, por ejemplo, un pulverizador, rectal, intravaginal, parenteral, intracisternal y tópica, como mediante polvos, pomadas o gotas, incluyendo por vía bucal y sublingual.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, que pueden usarse en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

- 5 Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden variarse para obtener una cantidad del principio activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particular, sin ser tóxica para el paciente.

- 10 El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o el éster, sal o amida del mismo, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción o metabolismo del compuesto particular que se emplea, la velocidad y grado de absorción, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, sexo, peso, afección, salud general e historial médico previo del paciente que se trata, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

- 15 Un médico o veterinario con experiencia ordinaria en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de la composición farmacéutica necesaria. Por ejemplo, el médico o veterinario podría comenzar con dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica a niveles inferiores a los necesarios para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logra el efecto deseado.

- 20 En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será aquella cantidad del compuesto que sea la dosis más baja eficaz para producir un efecto terapéutico. Dicha dosis eficaz dependerá generalmente de los factores descritos anteriormente. Preferiblemente, los compuestos se administran de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, incluso más preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria se administran junto con otro agente (por ejemplo, como agentes sensibilizantes), la cantidad eficaz puede ser menor que cuando el agente se usa solo.

- 25 Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo puede administrarse como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más sub-dosis administradas por separado a intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en formas de dosificación unitarias. La dosificación preferida es una administración por día.

V. KITS PARA SU USO EN APLICACIONES MÉDICAS

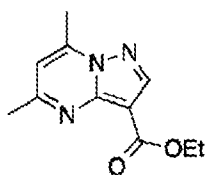
- 30 También se describe un kit para tratar un trastorno. El kit comprende: i) instrucciones para el tratamiento de un trastorno médico, tal como enfermedad de Gaucher, enfermedad de Parkinson, enfermedad por cuerpos de Lewy, demencia o atrofia sistémica múltiple; y ii) una pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituida o un compuesto orgánico relacionado descrito en la presente memoria, tal como un compuesto de Fórmula I o I-A. El kit puede comprender una o más formas de dosificación unitaria que contienen una cantidad de una pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituida o un compuesto orgánico relacionado descrito en la presente memoria, tal como un compuesto de Fórmula I, que es eficaz para el
- 35 tratamiento de dicho trastorno médico, por ejemplo, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Parkinson, enfermedad por cuerpos de Lewy, demencia o atrofia sistémica múltiple.

- La descripción anterior describe múltiples aspectos y realizaciones de la invención, incluyendo pirazolo[1,5-a]pirimidinas sustituidas y compuestos orgánicos relacionados, composiciones que comprenden una pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituida o compuestos orgánicos relacionados, métodos de uso de la pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituida o compuestos orgánicos relacionados, y kits. La solicitud de Patente contempla específicamente todas las combinaciones y permutaciones de los aspectos y realizaciones. Por ejemplo, la invención contempla el tratamiento de la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad por cuerpos de Lewy, la demencia o la atrofia sistémica múltiple en un paciente humano mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I-A. Además, por ejemplo, la divulgación contempla un kit para el tratamiento de la
- 40 enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad por cuerpos de Lewy, la demencia o la atrofia sistémica múltiple, comprendiendo el kit instrucciones para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad por cuerpos de Lewy, la demencia o la atrofia sistémica múltiple y ii) una pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituida o un compuesto orgánico relacionado descrito en la presente memoria, tal como un compuesto de Fórmula I-A.

50 EJEMPLOS

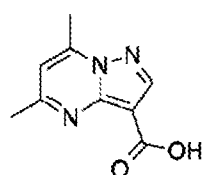
La invención que se describe ahora de manera general, se entenderá más fácilmente por referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen simplemente con fines de ilustración de determinados aspectos y realizaciones de la presente invención, y no pretenden limitar la invención.

EJEMPLO 1 - Preparación del 5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (1)



Una mezcla del 3-amino-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,0 g, 12,9 mmol) y pentano-2,4-diona (1,46 mL, 14,0 mmol) en ácido acético (10 mL) se sometió a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con NaHCO₃ saturado, después se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a vacío para dar el compuesto del título **1** (2,2 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 4,27 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H), 2,71 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 1,30 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H). ES-MS *m/z* 220,10 (M+H)⁺.

Ejemplo 2 - Preparación del ácido 5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (2)



A una solución del compuesto **1** (2,2 g, 10,0 mmol) en MeOH (15 mL) se añadió NaOH (5,67 mL, solución 7,2 M) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 5 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió y se neutralizó con HCl 2 M. El sólido precipitó de la solución y se filtró y lavó con agua, éter, y se secó a vacío para dar el compuesto del título **2** como un sólido blanco (1,3 g, 68 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,21 (s, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 2,65 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H). ES-MS *m/z* 192,00 (M+H)⁺.

Ejemplo 3 - Procedimiento general A (reacción de amidación)

Una mezcla del ácido 5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico **2** (150 mg, 0,78 mmol), DIPEA (0,408 mL, 2,35 mmol) y HATU (300 mg, 0,78 mmol) se disolvió en DMF (4 mL) y se agitó a temperatura ambiente (RT) durante 1 h. Después, se añadió la amina correspondiente (0,78 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se separó por filtración. El residuo se lavó adicionalmente con agua (3 × 20 mL) y se recristalizó con éter para obtener un compuesto sólido blanco.

Ejemplo 4 - Procedimiento general B (reacción de amidación)

A una solución agitada de amina (1,1 equiv.) en tolueno (8 mL) se le añadió AlMe₃ (solución 2 M, 4 equiv.) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A esta mezcla de reacción se le añadió 5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo **1** (1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 18 h o hasta que se consumió el material de partida. La reacción se paró con HCl (1 M, 0,5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL) para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por FCC (eluyente, MeOH al 2% en DCM) y se trituró además con éter para proporcionar el compuesto deseado como un sólido.

Ejemplo 5 - Preparación de pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamidas adicionales

Se prepararon compuestos adicionales de pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida basándose en los procedimientos generales descritos en la Parte I a continuación. Los procedimientos ejemplares para preparar compuestos de amina específicos usados en la preparación de determinados compuestos se proporcionan a continuación en la Parte II. Los procedimientos ejemplares para preparar compuestos de ácido carboxílico específicos usados en la preparación de determinados compuestos se proporcionan a continuación en la Parte III. Los compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida específicos preparados según los procedimientos generales se proporcionan a continuación en la Parte IV.

Parte I - Procedimientos generales

Procedimiento general A: Preparación de una amida por acoplamiento de un compuesto de ácido carboxílico con un compuesto de amina

A una solución agitada del compuesto de ácido carboxílico (1,0 equivalentes), HATU (1,5 equivalentes) y DIPEA (3,75 equivalentes) en DCM o DMF (~4 mL/0,2 mmol) se le añadió un compuesto de amina (1,25 - 2,0 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4-16 horas, y después se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ saturada (5 mL/0,2 mmol), solución acuosa de ácido cítrico (5 mL/0,2 mmol) y salmuera (5 mL/0,2 mmol). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto

resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice o HPLC preparativa para dar el compuesto de amida.

Procedimiento general B: Conversión del compuesto de éster carboxílico al compuesto de ácido carboxílico

- 5 A una solución del éster carboxílico (1,0 equivalentes) en EtOH (5,0 mL/1,0 mmol) y agua (0-3,0 mL/1,0 mmol) se le añadió NaOH (2,0-5,0 equivalentes) y la mezcla se calentó a 80°C durante 2 horas y después se concentró. Al concentrado, se añadió una solución de HCl 6 N para ajustar el pH a 5-6 y después la mezcla se agitó durante 10 minutos y posteriormente se filtró. El sólido resultante se recogió y se secó para dar el compuesto de ácido carboxílico.

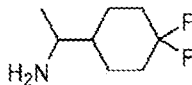
Procedimiento general C: Preparación de una amida a partir de un compuesto de ácido carboxílico y un compuesto de amina

- 10 A una solución del compuesto de ácido carboxílico (1,0 equivalentes) en DCM (3 mL/0,5 mmol) se le añadieron DMF (1 gota) y cloruro de oxalilo (2,0 equivalentes). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (1 mL/0,5 mmol) seguido de la adición del compuesto de amina (5,0 equivalentes) y trietilamina (2,0 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se diluyó con DCM (10 mL/0,5 mmol). La solución orgánica se lavó
- 15 secuencialmente con H₂O (10 mL/0,5 mmol) y salmuera (10 mL/0,5 mmol), después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y después se filtró. El filtrado se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa o cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto de amida.

Parte II - Preparación de compuestos de amina específicos

- 20 A continuación se proporcionan procedimientos ejemplares para preparar compuestos de amina específicos usados en la preparación de determinados compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida.

1-(4,4-Difluorociclohexil)etan-1-amina

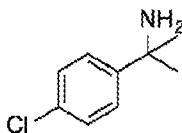


- 25 A una solución del ácido 4,4-difluorociclohexan-1-carboxílico (1,64 g, 10 mmol) y DIPEA (2,58 g, 20 mmol) en DMF (10 mL) a 0°C se le añadió HATU (5,7 g, 15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, seguido de la adición del clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (970 mg, 10 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche, después se paró con una solución de NaHCO₃ saturada, y se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL x3), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE/EtOAc;
- 30 4:1) para proporcionar la 4,4-difluoro-*N*-metoxi-*N*-metilciclohexan-1-carboxamida (880 mg, 42%) como un aceite incoloro. LC-MS *m/z*: 208,0 [M+H]⁺. LCMS: *t_R* = 1,58 min.

- A una solución de la 4,4-difluoro-*N*-metoxi-*N*-metilciclohexan-1-carboxamida (880 mg, 4,25 mmol) en THF (12 mL) se añadió gota a gota una solución de MeLi en 1,2-dietoxietano (3 mol/L, 2 mL) a 0°C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche, después se paró con una solución saturada de NH₄Cl y se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (120 mL x 3) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo resultante se purificó mediante
- 35 cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 4:1) para producir 1-(4,4-difluorociclohexil)etan-1-ona (400 mg, 43 %) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2,44 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,13-2,16 (m, 2H), 1,96-1,98 (m, 2H), 1,74-1,83 (m, 4H).

- 40 Una mezcla de 1-(4,4-difluorociclohexil)etan-1-ona (200 mg, 1,23 mmol), NH₄OAc (1,9 g, 24,6 mmol) y NaBH₃CN (388 mg, 6,15 mmol) en *i*-PrOH (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después a 90°C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua (15 mL), se extrajo con CH₂Cl₂ (30 mL, x 3) y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH; 10:1) para proporcionar la 1-(4,4-difluorociclohexil)etan-1-amina como un aceite incoloro. LC-MS *m/z*: 164,1 [M+H]⁺. LCMS: *t_R* = 1,13 min.
- 45

2-(4-Clorofenil)propan-2-amina



Se añadió gota a gota MgBrMe (3 M en THF, 5 mL, 15 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 1-(4-clorofenil)etan-1-ona (1,54 g, 10 mmol) en Et₂O (60 mL). Después de que la adición se completara, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se paró mediante la adición cuidadosa de una solución de NH₄Cl saturada (30 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora y después se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron a vacío, y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EtOAc; 5:1) para dar 2-(4-clorofenil)propan-2-ol (1,365 g, 80 %) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (dd, J = 6,8 Hz, 2,0 Hz, 2H), 7,29 (dd, J = 6,8 Hz, 2,0 Hz, 2H), 1,78 (s, 1H), 1,56 (s, 6H).

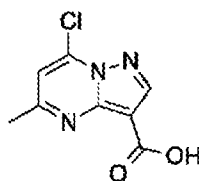
Una mezcla de 2-(4-clorofenil)propan-2-ol (1,36 g, 8 mmol), TMSN₃ (2,4 g, 16 mmol) y BF₃·Et₂O (16 mL) en CH₂Cl₂ (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se paró con una solución de NaHCO₃ saturada. La mezcla resultante se separó, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (30 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto objetivo 1-(2-azidopropan-2-il)-4-clorobenceno como un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS m/z: 153,0 [M-N₃]⁺. LCMS: Pureza (254 nm): 44%; t_R = 1,44 min.

La azida bruta de la etapa anterior se disolvió en THF (15 mL) a temperatura ambiente y se añadió trimetilfosfina (16 mL, 1,0 M en THF). Después de 15 minutos, se añadieron 3 mL de agua, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h hasta que la reacción se completó (monitoreada por LC/MS.) Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se diluyó con agua (75 mL), se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de fase reversa (TFA al 0,05 %/MeCN) para dar el producto deseado 2-(4-clorofenil)propan-2-amina (200 mg, 57 % en dos etapas) como un aceite pálido. LC-MS m/z: 153,0 [M-NH₂]⁺. LCMS: Pureza (214 nm): 98 %; t_R = 1,71 min.

Parte III - Preparación de compuestos de ácido carboxílico específicos

A continuación se proporcionan procedimientos ejemplares para preparar compuestos de ácido carboxílico específicos usados en la preparación de determinados compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituidas.

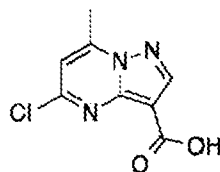
Ácido 7-Cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico



A una solución del 3-amino-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (10 g, 64,5 mmol) en HOAc (50 mL) se le añadió 4-metilenoxetan-2-ona (27 g, 322,5 mmol). La mezcla se agitó a 110°C durante 2 h, se enfrió y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA; 10:3) para proporcionar el 7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (8,0 g, 57%) y 5-hidroxi-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (3,1 g, 21 %) como sólidos blancos. **producto 7-hidroxi:** LC-MS m/z: 221,0 [M+H]⁺, Pureza (214 nm): >90 %, t_R = 1,26 min; **producto 5-hidroxi:** LC-MS m/z: 221,0 [M+H]⁺, Pureza (214 nm): >92 %, t_R = 1,46 min.

Una solución del 7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (4,4 g, 20 mmol) en POCl₃ (30 mL) se agitó a 95°C durante 1 h y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (20 mL) y se basificó con una solución de NaHCO₃ saturada (20 mL) a pH ~7. La mezcla resultante se separó, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA; 1:1) para dar 7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (1,0 g, 21 %) como un sólido blanco. LC-MS m/z: 239,0 [M+H]⁺, Pureza (254 nm): >82 %, t_R = 1,55 min.

A una solución del 7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (1,0 g, 4,18 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió (Bu₃Sn)₂O (5,0 g, 8,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 días y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (10 mL) y se basificó con una solución de NaHCO₃ saturada (10 mL) a pH ~8-9. La fase acuosa se separó y se acidificó con HCl 6 N (10 mL) a pH ~5. La solución se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA; 1:1) para dar el ácido 7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (230 mg, 26%) como un sólido blanco. LC-MS m/z: 211,0 [M+H]⁺, Pureza (214 nm): >97 %, t_R = 1,23 min.

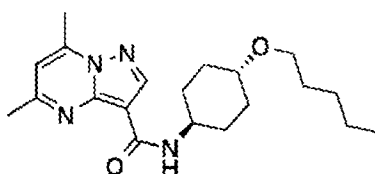
Ácido 5-Cloro-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

Una solución de 5-hidroxi-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (2,8 g, 12,6 mmol) en POCl_3 (30 mL) se agitó a 70°C durante 2 h y se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (20 mL) y se basificó con una solución de NaHCO_3 saturada (15 mL) a pH ~7. La mezcla resultante se separó, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA; 1:1) para dar 5-cloro-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (2,7 g, 90%) como un sólido blanco. LC-MS m/z : 239,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Pureza (214 nm): >99 %, t_R = 1,74 min.

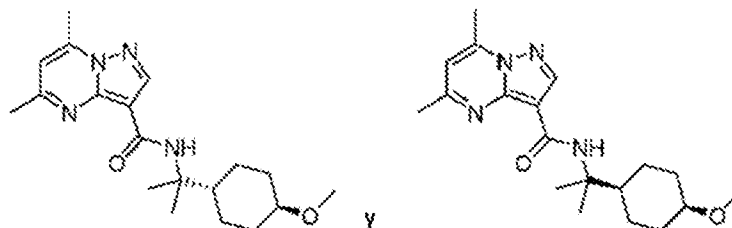
A una solución del 5-cloro-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (1,0 g, 4,18 mmol) en tolueno (10 mL) se le añadió $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$ (5,0 g, 8,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 días y se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (10 mL) y se basificó con una solución saturada de NaHCO_3 (10 mL) a pH ~8-9. La fase acuosa se separó y se acidificó con HCl 6 N (10 mL) a pH ~5. La solución se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA; 1:1) para dar el ácido 5-cloro-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (330 mg, 37%) como un sólido blanco. LC-MS m/z : 211,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Pureza (214 nm): >97 %, t_R = 1,28 min.

Parte IV - Compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida preparados siguiendo procedimientos generales

Los siguientes compuestos se prepararon basándose en los procedimientos generales descritos en la Parte I anterior.

5,7-Dimetil-N-((1R,4R)-4-(pentiloxi)ciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

Siguiendo el procedimiento general A, el ácido 5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (24 mg, 0,125 mmol) y la (1R,4R)-4-(pentiloxi)ciclohexan-1-amina proporcionaron el compuesto del título (29 mg, 64%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$): δ 8,37 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,90 (br, 1H), 3,47 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,34 (br, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,10-2,06 (m, 4H), 1,55 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,48-1,41 (m, 4H), 1,35-1,33 (m, 4H), 0,92 (t, J = 6,8 Hz, 3H). LC-MS m/z : 359,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Pureza por HPLC (214 nm): > 99%; t_R = 9,262 min.

N-(2-((1R,4R)-4-Metoxiciclohexil)propan-2-il)-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida y**N-(2-((1S,4S)-4-Metoxiciclohexil)propan-2-il)-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida**

Siguiendo el procedimiento general A, el ácido 5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (50 mg, 0,26 mmol) y la 2-(4-metoxiciclohexil)propan-2-amina proporcionaron *N*-(2-((1R,4R)-4-metoxiciclohexil)propan-2-il)-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (7,2 mg) y *N*-(2-((1S,4S)-4-metoxiciclohexil)propan-2-il)-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (8,4 mg) como sólidos blancos.

N-(2-((1*R*,4*R*)-4-Metoxiciclohexil)propan-2-il)-5,7-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida: ^1H NMR (500 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,46 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,22-3,17 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,20-2,18 (m, 2H), 2,00-1,98 (m, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,31-1,21 (m, 4H). LC-MS *m/z*: 345,2 [M+H]⁺. HPLC: Pureza (214 nm): 99,52%; *t_R* = 8,08 min.

- 5 *N*-(2-((1*S*,4*S*)-4-Metoxiciclohexil)propan-2-il)-5,7-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,46 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,51-3,50 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,10-2,07 (m, 2H), 1,99-1,96 (m, 1H), 1,87-1,66 (m, 2H), 1,54-1,48 (m, 6H), 1,48 (s, 6H), 0,87 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H). LC-MS *m/z*: 345,2 [M+H]⁺. HPLC: Pureza (214 nm): 95,63%; *t_R* = 8,46 min.

Ejemplo 6 – EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

- 10 Se midió la capacidad de los compuestos ejemplares para activar la glucocerebrosidasa (Gcasa). Los procedimientos experimentales y los resultados se proporcionan a continuación.

Parte I: Procedimiento de ensayo

- 15 Una alícuota de 484 μL de una solución de 1, 0 mg/mL de fosfatidilserina (PS) (Sigma P7769) en cloroformo se evaporó bajo una corriente de nitrógeno durante 1 hora. La película lipídica se disolvió durante 4 minutos de agitación vigorosa en vórtex en 40 mL de K₂HPO₄ 176 mM/ácido cítrico 50 mM (pH 4,7) que contiene 7,5 μL de tritón X-100, dando como resultado una preparación micelar mixta con una composición de tritón 0,32 mM y PS al 0,37% en moles. Se disolvió 4-metilumbeliferil-beta-D-glucopiranosido (ACROS-337025000) en la solución micelar hasta una concentración final de 2 mM para su uso como sustrato de reacción.

- 20 Los compuestos de ensayo se diluyeron a las concentraciones deseadas con dimetilsulfóxido (DMSO) a partir de soluciones madre 10 mM, y se añadieron 0,41 μL de la mezcla de compuestos de DMSO a 100 μL de solución micelar que contenía GCasa 10 nM y saposina C 100 nM (Enzo ALX-201-262-C050). Se dejó que ocurriera la pre-incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente, después de lo cual se inició la reacción combinando 25 μL de disolución de sustrato con 25 μL de mezcla de compuesto/GCasa/saposina. La reacción procedió durante 15 minutos a temperatura ambiente y se paró añadiendo 150 μL de glicina 1 M, pH 12,5. El punto final de la reacción se monitorizó midiendo la intensidad de fluorescencia (excitación: 365 nm; emisión: 440 nm) en un instrumento SpectraMax i3 (Molecular Devices). Los compuestos de ensayo se seleccionaron a una concentración final de 1,0 y 0,1 μM , y se obtuvieron curvas de respuesta a la dosis de 8 puntos posteriores usando diluciones de 3 veces a partir de una concentración final máxima de 5 μM .

Parte II: Resultados

- 30 Los valores de activación de Gcasa para los compuestos de prueba se proporcionan a continuación en las Tablas 3 y 4, junto con cLogP, PSA, y solubilidad del compuesto en agua. Para experimentos en donde el compuesto de prueba se usó a una concentración de 1,0 μM , el símbolo "+" indica menos del 30% de activación de Gcasa; el símbolo "++" indica activación de Gcasa en el intervalo del 30% hasta el 60%; y el símbolo "+++" indica activación de Gcasa mayor del 60%. Para experimentos en donde el compuesto de prueba se usó a una concentración de 0,1 μM , el símbolo "*" indica menos del 10 % de activación de Gcasa; el símbolo "**" indica activación de Gcasa en el intervalo del 10 % hasta el 20 %; y el símbolo "***" indica más del 20 % de activación de Gcasa.

TABLA 3.

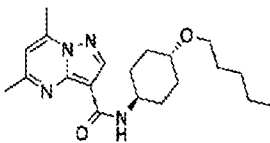
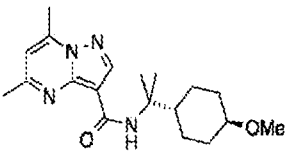
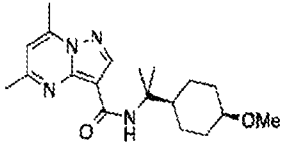
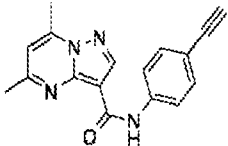
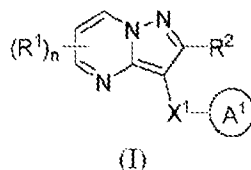
Compuesto No.	Estructura del compuesto	cLogP	PSA	Solubilidad del compuesto en agua (µg/mL)	Porcentaje de activación de la Gcasa	
					Compuesto de prueba 1 µM	Compuesto de prueba 0,1 µM
III-59		3,3	66,3	7,1	+++	**
III-71		2,7	66,3	21,4	++	*
III-72		2,7	66,3	15,1	+++	*

TABLA 4 (ejemplo de referencia).

Compuesto No.	Estructura del compuesto	cLogP	PSA	Solubilidad del compuesto en agua (µg/mL)	Porcentaje de activación de la Gcasa	
					Compuesto de prueba 1 µM	Compuesto de prueba 0,1 µM
IV-1		2,2	57,1	<1,5	++	**

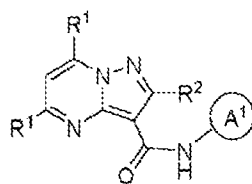
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 5 R^1 representa independientemente para cada aparición alquilo de C_{1-4} , haloalquilo de C_{1-4} , alcoxilo de C_{1-4} , ciclopropilo, ciano, cloro, o fluoro;
- R^2 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , haloalquilo de C_{1-4} , alcoxilo de C_{1-4} , -(alquileo de C_{1-4})-(heteroalquilo de 2-6 miembros), ciclopropilo, ciano, cloro, fluoro o $-N(H)(R^3)$;
- R^3 representa independientemente para cada aparición hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;
- 10 X^1 es un enlazador que contiene carbonilo seleccionado de $-C(O)N(H)-\Psi$ y $-C(O)N(H)(\text{alquileo de } C_{1-6})-\Psi$; donde Ψ es un enlace a A^1 ;
- A^1 es cicloalquilo de C_{3-10} que está sustituido con 1 o 2 apariciones de Y^1 y 0, 1, 2 o 3 apariciones de Y^2 ;
- Y^1 representa, independientemente para cada aparición, $-O-(\text{alquilo de } C_{1-7})$;
- 15 Y^2 representa, independientemente para cada aparición, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , halógeno, haloalquilo de C_{1-6} , hidroxialquilo de C_{1-6} , hidroxilo, alcoxilo de C_{1-6} , alquilino de C_{2-4} , ciano, azido, $-N(R^3)_2$, -(alquileo de C_{1-6})-(heterociclo de 5-6 miembros), -(alquileo de C_{1-6})- CO_2R^3 o cicloalquilo de C_{3-6} sustituido con haloalquilo de C_{1-6} ; y n es 1, 2 o 3.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es metilo.
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde n es 2.
- 20 4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde los grupos R^1 se localizan en las posiciones 5 y 7 del pirazolo[1,5-a]pirimidinilo.
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R^2 es hidrógeno; y R^3 representa independientemente para cada aparición hidrógeno, metilo o etilo.
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde X^1 es $-C(O)N(H)-\psi$.
- 25 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde cualquier aparición de Y^2 es independientemente alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , halógeno, haloalquilo de C_{1-6} o hidroxilo.
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde cualquier aparición de Y^2 es independientemente alquilo de C_{1-3} .
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde Y^1 es $-O$ -butilo, $-O$ -pentilo, o $-O$ -hexilo.
- 30 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde A^1 es cicloalquilo de C_{5-10} que está sustituido con 1 o 2 apariciones de Y^1 y 0, 1, 2 o 3 apariciones de Y^2 .
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde A^1 es cicloalquilo de C_{3-7} sustituido una vez con Y^1 y 0-1 apariciones de Y^2 .
12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto está representado por la Fórmula I-A:



(I-A)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es independientemente metilo, ciclopropilo o isopropilo;

R² es hidrógeno;

5 R³ representa independientemente para cada aparición hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

A¹ es cicloalquilo de C₃₋₁₀ que está sustituido con 1 o 2 apariciones de Y¹ y 0, 1, 2 o 3 apariciones de Y²;

Y¹ representa, independientemente para cada aparición, -O-(alquilo de C₁₋₇);

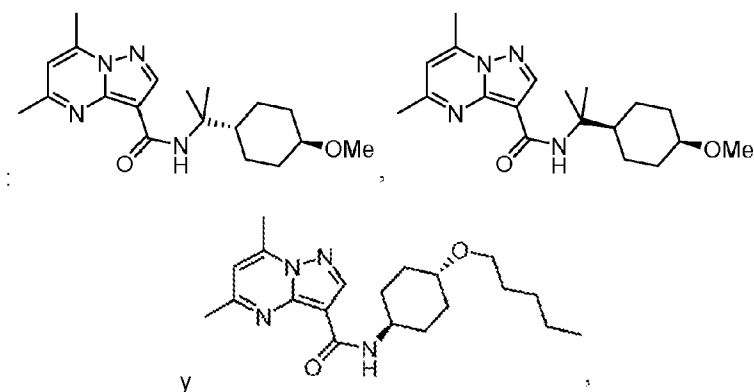
10 Y² representa, independientemente para cada aparición, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, halógeno, haloalquilo de C₁₋₆, hidroxialquilo de C₁₋₆, hidroxilo, alcoxilo de C₁₋₆, ciano, azido, -N(R³)₂, -(alquilenos de C₁₋₆)-(heterociclilo de 5-6 miembros), -(alquilenos de C₁₋₆)-CO₂R³ o cicloalquilo de C₃₋₆ sustituido con haloalquilo de C₁₋₆.

13. El compuesto de la reivindicación 12, en donde R¹ es metilo.

14. El compuesto de la reivindicación 12 o 13, en donde cualquier aparición de Y² es independientemente alquilo de C₁₋₃, halógeno o haloalquilo de C₁₋₃.

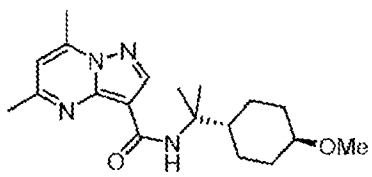
15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 12-14, en donde A¹ es cicloalquilo de C₃₋₁₀ que está sustituido con 1 o 2 apariciones de Y¹ y 0, 1, 2 o 3 apariciones de Y².

16. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en



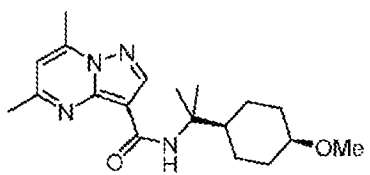
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 17. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



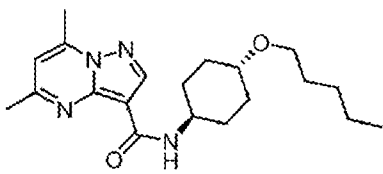
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



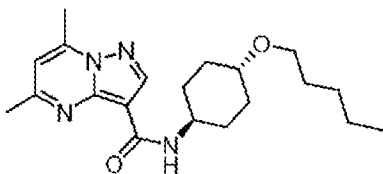
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



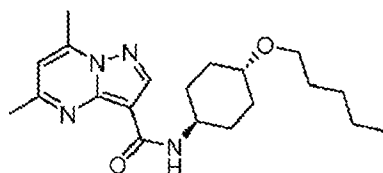
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



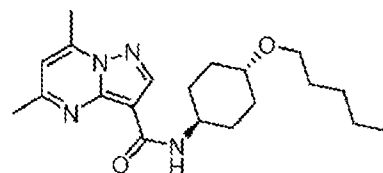
21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 22. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, en donde la composición comprende el compuesto:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

23. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, en donde la composición comprende el compuesto:



15 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

24. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 21-23, en donde la composición farmacéutica es para su administración una vez al día.

20 25. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 21-24 para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Gaucher, enfermedad de Parkinson, enfermedad por cuerpos de Lewy, demencia, atrofia sistémica múltiple, epilepsia, trastorno bipolar, esquizofrenia, un trastorno de ansiedad, depresión grave, enfermedad renal poliquística, diabetes tipo 2, glaucoma de ángulo abierto, esclerosis múltiple y mieloma múltiple.

25 26. El compuesto o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 25, en donde el trastorno es enfermedad de Gaucher, enfermedad de Parkinson, enfermedad por cuerpos de Lewy, demencia o atrofia sistémica múltiple.

27. El compuesto o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 25, en donde el trastorno es la enfermedad de Gaucher.
28. El compuesto o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 25, en donde el trastorno es la enfermedad de Parkinson.
- 5 29. El compuesto o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 25, en donde el trastorno es la enfermedad por cuerpos de Lewy.
30. El compuesto para su uso según la reivindicación 28, en terapia de combinación con un segundo agente, tal como levodopa, pramipexol, ropinirol, rotigotina o apomorfina.
- 10 31. El compuesto o composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 25-29, en donde el compuesto o composición farmacéutica se administra una vez al día.