



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 308 186**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/437 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04736783 .4**

(96) Fecha de presentación : **14.06.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1641455**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **05.04.2006**

(54) Título: **Pirazolo[3,4-b]piridin-6-onas como inhibidores de GSK-3.**

(30) Prioridad: **27.06.2003 US 483201 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

(73) Titular/es: **Pfizer Products Inc.**
Eastern Point Road
Groton, Connecticut 06340, US

(72) Inventor/es: **Kung, Daniel Wei-Shung y**
Wager, Travis T.

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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[3,4-b]piridin-6-onas como inhibidores de GSK-3.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a pirazolo[3,4-b]piridin-6-onas sustituidas que son inhibidores de la proteína ciclin-dependiente quinasa-2 (cdk-2), la proteína ciclin-dependiente quinasa-5 (cdk-5), y la glucógeno-sintasa quinasa-3 (GSK-3). Como tales, dichos compuestos son útiles en el tratamiento de, *inter alia*, afecciones, enfermedades, y síntomas tales como trastorno bipolar, diabetes, demencia, Enfermedad de Alzheimer, derrame cerebral, esquizofrenia, depresión, pérdida del cabello, y cáncer.

Antecedentes de la invención

La serina/treonina quinasa cdk-2 es esencial para el ciclo celular normal y juega un papel crítico en trastornos debidos a anomalías del ciclo celular, una característica común de muchos trastornos oncológicos. Los inhibidores de cdk-2 son útiles por tanto en el tratamiento de diversos tipos de cánceres y otras enfermedades o afecciones relacionadas con el crecimiento celular anormal. Véase, por ejemplo, Meijer, *et al.* Pharmacol. and Therapeutics, 82 (2-3). 279-284 (1999), Sausville, *et al.* Pharmacol. and Therapeutics, 82 (2-3). 285-292 (1999). La serina/treonina quinasa cdk-5, junto con su cofactor p25, o el cofactor más largo p35, ha sido asociada a trastornos neurodegenerativos, y los inhibidores de cdk-5 son por tanto útiles en el tratamiento de trastornos tales como Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, derrame cerebral, y Enfermedad de Huntington. El tratamiento de tales trastornos neurodegenerativos utilizando inhibidores de cdk-5 está respaldado por el descubrimiento de que cdk-5 está implicada en la fosforilación de la proteína tau, y la fosfoproteína regulada por dopamina y AMP cíclica (DARPP-32) en la treonina 75, y está indicado por tanto como factor en la transmisión dopaminérgica.

La glucógeno-sintasa quinasa-3 (GSK-3), una quinasa serina/treonina dirigida por prolina para la cual se han identificado dos isoformas, GSK-3 α y GSK-3 β , fosforila la enzima limitante de la velocidad de la síntesis del glucógeno, glucógeno-sintasa (GS). Véase, por ejemplo, Embi, *et al.* Eur. J. Biochem. 107. 519-527 (1980). GSK-3 α y GSK-3 β están ambas fuertemente expresadas en el cuerpo. Véase, por ejemplo, Woodgett, *et al.* EMBO, 9. 2431-2438 (1990) y Loy, *et al.* J. Peptide Res. 54, 85-91 (1999). Además de GS, se han identificado varios otros sustratos de GSK-3, que incluyen muchas proteínas metabólicas, de señalización, y estructurales. Notables entre la pluralidad de proteínas de señalización reguladas por GSK-3 son muchos factores de transcripción, que incluyen la proteína activadora-1; la proteína de fijación de elementos de respuesta a la AMP cíclica (CREB); el factor nuclear (NF) de las células T activadas; el factor-1 del choque térmico; β -catenina; c-Jun; c-Myc; c-Myb; y NF- κ B. Véase, por ejemplo, C.A. Grimes, *et al.* Prog. Neurobiol. 65. 391-426 (2001), H. Eldar-Finkelman, Trends in Molecular Medicine, 8. 126-132 (2002) y P. Cohen, *et al.* Nature, 2, 1-8, (2001). De acuerdo con ello, el direccionamiento de la actividad de GSK-3 tiene un potencial terapéutico importante en el tratamiento de muchas patologías y afecciones disparejas, por ejemplo, Enfermedad de Alzheimer (A. Castro, *et al.* Exp. Opin. Ther. Pat. 10. 1519-1527 (2000)); asma (P.J. Barnes, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 42, 81-98 (2002)); cáncer (Beals, *et al.* Science. 275. 1930-1933 (1997), L. Kim, *et al.* Curr. Opin. Genet. Dev. 10. 508-514 (2000), y Q. Eastman, *et al.* Curr. Opin. Cell Biol. 11. 233 (1999)); diabetes y sus secuelas afines, por ejemplo Síndrome X y obesidad (S. E. Nikoulina, *et al.* Diabetes. 51. 2190-2198 (2002), Orena, *et al.* JBC, 157. 15765-15772 (2000), y Summers, *et al.* J. Biol. Chem. 274. 17934-17940 (1999)); pérdida del cabello (S. E. Millar, *et al.* Dev. Biol. 207. 133-149 (1999) y E. Fuchs, *et al.* Dev. Cell, 1, 13-25 (2001)); inflamación (P. Cohen, Eur. J. Biochem. 268. 5001-5010 (2001)); trastornos del estado de ánimo, tales como depresión (A. Adnan, *et al.* Chem. Rev. 101. 2527-2540 (2001) and R. S. B. Williams, *et al.* Trends Pharmacol. Sci. 21, 61-64 (2000)); muerte de células neuronales y ataque cerebral (D. A. E. Cross, *et al.* J. Neurochem. 77, 94-102 (2001) y C. Sasaki, *et al.* Neurol. Res. 23. 588-592 (2001)); trastorno bipolar (Klein, *et al.* PNAS, 93. 8455-8459 (1996)); atrofia de la musculatura esquelética (G. J. Brunn, *et al.* Science. 277, 99-101 (1997), R. E. Rhoads, J. Biol. Chem. 274. 30337-30340 (1999), V. R. Dharmesh, *et al.* Am. J. Physiol. Cell Physiol. 283, C545-551 (2002), and K. Baar, *et al.* A. J. Physiol. 276, C120-C127 (1999)); motilidad reducida del semen (Vijayaraghavan, *et al.* Biol. Reproduction, 54. 709-718 (1996)); y en cardioprotección (C. Badorff, *et al.* J. Clin. Invest. 109. 373-381 (2002), S. Haq, *et al.* J. Cell Biol. 151. 117-129 (2000), y H. Tong, *et al.* Circulation Res. 90. 377-379 (2002)).

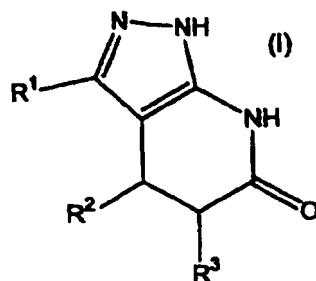
WO 02/24694 describe ciertas pirazolopiridinas y pirazolopiridazinas que se dice son inhibidoras de GSK-3.

WO 03/045949 describe ciertos derivados de pirazolopiridina que se dice son inhibidoras de GSK-3.

US 4.020.072 describe 5-aminoetil-1H-pirazolo[3,4b]piridinas como agente psicotrópico.

Sumario de la invención

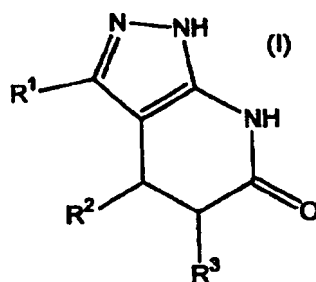
La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)



los estereoisómeros y profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, estereoisómeros, y profármacos, en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define en esta memoria; formulaciones farmacéuticas de los mismos; y el uso de los mismos en el tratamiento de, *inter alia*, afecciones, enfermedades, y síntomas tales como trastorno bipolar, diabetes, demencia, Enfermedad de Alzheimer, derrame cerebral, esquizofrenia, depresión, pérdida del cabello, y cáncer.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



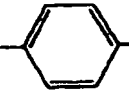
los estereoisómeros y profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, estereoisómeros, y profármacos, en donde:

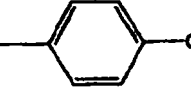
R^1 y R^2 son, independientemente, hidrógeno; alquilo (C_1 - C_8); alcoxi (C_1 - C_8); cicloalquilo (C_3 - C_{11}), heterocicloalquilo; arilo; o heteroarilo; y

R^3 es hidrógeno; alquilo (C_1 - C_8); alcoxi (C_1 - C_8); o cicloalquilo (C_3 - C_{11});

en donde cada R^1 y R^2 está sustituido opcionalmente, y de modo independiente, con uno a seis de: (A) halógeno; (B) arilo, sustituido opcionalmente con uno a tres de (i) -OH; (ii) -CN; (iii) halógeno; (iv) heteroarilo; (v) $-CH_2OR^4$; o (vi) $-CH_2NR^4R^5$; (C) heteroarilo; (D) $-NO_2$; (E) -CN; (F) alquilo (C_1 - C_8), sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de halógeno; (G) tioalcoxi (C_1 - C_8); (H) $-NR^4R^5$; (I) $-NR^4C(=O)OR^5$; (J) $-NR^4C(=O)NR^4R^5$; (K) $-NR^4(SO_2)R^5$; (L) $-NR^4(SO_2)NR^4R^5$; (M) $-OR^4$; (N) $-OC(=O)R^4$; (O) $-OC(=O)OR^4$; (P) $-C(=O)OR^4$; (Q) $-C(=O)R^4$; (R) $-C(=O)NR^4R^5$; (S) $-OC(=O)NR^4R^5$; (T) $-OC(=O)SR^4$; (U) $-SR^4$; (V) $-S(=O)R^4$; (W) $-SO_2R^4$; o (X) $-SO_2R^4R^5$; en donde:

R^4 y R^5 son, independientemente, hidrógeno; arilo, sustituido opcionalmente con uno a tres de: halógeno; -OH; alquilo (C_1 - C_8), sustituido opcionalmente con arilo; o cicloalquilo (C_3 - C_{11});

con la salvedad de que, cuando R^1 es , en donde X es hidrógeno, $-CH_3$, $-OCH_3$, Cl, Br, o $-NO_2$,

y R^2 es , entonces R^3 no es hidrógeno.

ES 2 308 186 T3

Un subgrupo generalmente preferido de los compuestos de fórmula (I) comprende aquellos compuestos en los cuales:

R¹ es alquilo (C₁-C₃) o cicloalquilo (C₃-C₆);

R² es hidrógeno; alquilo (C₁-C₈); alcoxi (C₁-C₈); cicloalquilo (C₃-C₉); heterocicloalquilo; arilo; o heteroarilo; y

R³ es hidrógeno; alquilo (C₁-C₃); alcoxi (C₁-C₆); o cicloalquilo (C₃-C₆);

en donde cada R¹, R², y R³ está sustituido opcionalmente, y de modo independiente, con uno a seis de: (A) halógeno; (B) arilo, sustituido opcionalmente con uno a tres de (i) -OH; (ii) -CN; (iii) halógeno; (iv) heteroarilo; (v) -CH₂OR⁴; o (vi) -CH₂N-R⁴R⁵; (C) heteroarilo; (D) -NO₂; (E) -CN; (F) alquilo (C₁-C₈), sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de flúor; (G) tioalcoxi (C₁-C₈); (H) -NR⁴R⁵; (I) -NR⁴C(=O)OR⁵; (J) -NR⁴C(=O)NR⁴R⁵; (K) -NR⁴(SO₂)R⁵; (L) -NR⁴(SO₂)NR⁴R⁵; (M) -OR⁴; (N) -OC(=O)R⁴; (O) -OC(=O)OR⁴; (P) -C(=O)OR⁴; (Q) -C(=O)R⁴; (R) -C(=O)NR⁴R⁵; (S) -OC(=O)NR⁴R⁵; (T) -OC(=O)SR⁴; (U) -SR⁴; (V) -S(=O)R⁴; (W) -SO₂R⁴; o (X) -SO₂R⁴R⁵.

Otro subgrupo generalmente preferido de los compuestos de fórmula (I) comprende aquellos compuestos en los cuales:

R¹ es alquilo (C₁-C₃) o cicloalquilo (C₃-C₆);

R² es hidrógeno; alquilo (C₁-C₈); alcoxi (C₁-C₈); cicloalquilo (C₃-C₉); heterocicloalquilo; arilo; o heteroarilo; y

R³ es hidrógeno;

en donde cada R¹ o R² está sustituido opcionalmente, y de modo independiente, con uno a seis de: (A) Cl o Fl (sic); (B) arilo, sustituido opcionalmente con uno a tres de (i) -OH; (ii) -CN; (iii) halógeno; (iv) heteroarilo; (v) -CH₂OR⁴; o (vi) -CH₂NR⁴R⁵; (C) heteroarilo; (E) -CN; (F) -CF₃; (G) tioalcoxi (C₁-C₈); (H) -NR⁴R⁵; (I) -NR⁴C(=O)OR⁵; (J) -NR⁴C(=O)NR⁴R⁵; (K) -NR⁴(SO₂)R⁵; (L) -NR⁴(SO₂)NR⁴R⁵; (M) -OR⁴; (N) -OC(=O)R⁴; (O) -OC(=O)OR⁴; (P) -C(=O)OR⁴; (Q) -C(=O)R⁴; (R) -C(=O)NR⁴R⁵; (S) -OC(=O)NR⁴R⁵; (T) -OC(=O)SR⁴; (W) -SO₂R⁴; o (X) -SO₂R⁴R⁵.

Los compuestos y compuestos intermedios de la presente invención pueden nombrarse de acuerdo con los sistemas de nomenclatura de la IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry), o del CAS (Chemical Abstracts Service, Columbus, OH).

El contenido de átomos de carbono de los diversos restos hidrocarbonados puede indicarse por un prefijo que designa el número mínimo y máximo de átomos de carbono en el resto, a saber, el prefijo alquilo (C_a-C_b) indica un resto alquilo que contiene el número entero de átomos de carbono “a” a “b”, inclusive. Así, por ejemplo, “alquilo (C₁-C₆)” hace referencia a un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono inclusive, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, hexilo, y análogos, con inclusión de todas las formas regioisómeras de los mismos, y formas de cadena lineal y ramificada de los mismos.

El término “alcoxi” hace referencia a cadenas alifáticas saturadas, lineales o ramificadas, monovalentes, de átomos de carbono unidos a un átomo de oxígeno, en donde el grupo alcoxi incorpora opcionalmente uno o más enlaces dobles o triples, o una combinación de enlaces dobles y enlaces triples. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, iso-butoxi, terc-butoxi, y análogos.

El término “alquilo” hace referencia a cadenas de átomos de carbono monovalentes, lineales o ramificadas, en donde el grupo alquilo incorpora opcionalmente uno o más enlaces dobles o triples, o una combinación de enlaces dobles y enlaces triples. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, vinilo, alilo, 2-metilpropenilo, 2-butenilo, 1,3-butadienilo, etinilo, propargilo, 2-butinilo, y análogos.

El término “arilo” denota un hidrocarburo cíclico aromático. Ejemplos de grupos arilo incluyen antracenilo, fluorenilo, fenantrenilo, fenilo, naftilo, y análogos.

El término “cicloalquilo” denota un grupo cicloalquilo saturado, monocíclico o policíclico, condensado opcionalmente a un grupo arilo, en donde el grupo cicloalquilo incorpora opcionalmente uno o más enlaces dobles o triples, o una combinación de enlaces dobles y enlaces triples, pero que no es aromático. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen adamantanilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, decahidronaftalino, norbornanilo, y análogos.

El término “halógeno” representa cloro, fluoro, bromo, y yodo.

El término “heteroarilo” denota un grupo hidrocarbonado aromático, monocíclico o policíclico, en el cual uno o más átomos de carbono han sido reemplazados con heteroátomos seleccionados del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre. Si el grupo heteroarilo contiene más de un heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, cromenilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolizino, indolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoqui-

molilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazinilo, oxazolilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirido[3,4-b]indolilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinolizínilo, quinolilo, quinoxalínilo, tiadiazolilo, tiatriazolilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo, xantenilo, y análogos.

5 El término “heterocicloalquilo” denota un grupo cicloalquilo saturado, monocíclico o policíclico, condensado opcionalmente a un grupo hidrocarbonado aromático o heteroaromático, en el cual al menos uno de los átomos de carbono se ha reemplazado por un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre. Si el grupo heterocicloalquilo contiene más de un heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de tales grupos heterocicloalquilo incluyen azabicycloheptanilo, azetidínilo, benzazepínilo, 1,3-dihidroisoin-

10 dolilo, dioxanilo, carbazolilo, dioxolanilo, ditianilo, indolinilo, imidazolidínilo, morfolínilo, quinuclidínilo, fenoxazinilo, piperazinilo, piperidilo, pirazolidínilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroindolilo, tetrahidroisquinolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroquinoxalínilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidro-2H-1,4-tiazínilo, tiazolidínilo, tiomorfolínilo, tioxantenilo, tioxanilo, tritianilo, y análogos.

15 El término “tioalcoxi” denota un grupo alcoxi, como se define anteriormente en esta memoria, en el cual el átomo de oxígeno ha sido sustituido por un átomo de azufre.

Un grupo cíclico puede estar unido a otro grupo de varias maneras. Si no se especifica una configuración de unión particular, entonces deben considerarse todas las configuraciones posibles. Por ejemplo, el término “piridilo” incluye

20 2-, 3-, o 4-piridilo, y el término “tienilo” incluye 2- o 3-tienilo.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” indica que el excipiente, vehículo, diluyente, excipiente(s), y/o sal designados tienen que ser química y/o físicamente compatibles con los otros ingredientes que comprende la formulación, y fisiológicamente compatibles con el receptor de la misma.

25

El término “profármaco” hace referencia a un compuesto que es un precursor de fármaco que, después de la administración, libera el fármaco *in vivo* por un proceso químico o fisiológico (v.g. después de ser llevado al pH fisiológico o por actividad enzimática). Una exposición de la preparación y uso de profármacos ha sido proporcionada por T. Higuchi y W. Stella, “Prodrugs as Novel Delivery Systems”, Vol. 14 de la ACS Symposium Series, y en

30 Bioreversible Carriers in Drug Design, compilador Edward D. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press. 1987.

El término “radical” denota un grupo de átomos que se comporta como un átomo individual en una reacción química, v.g. un radical orgánico es un grupo de átomos que imparte propiedades características a un compuesto que lo contiene, o que se mantiene inalterado durante una serie de reacciones o transformaciones.

35

El término “sales” hace referencia a sales orgánicas e inorgánicas de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero, o profármaco del mismo. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de un compuesto, o por reacción separada de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o profármaco del mismo, con un ácido o base orgánico o inorgánico adecuado y aislamiento de la sal así formada. Sales representativas incluyen, pero sin carácter limitante, las sales hidrobromuro, hidrocloreuro, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, besilato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, y laurilsulfonato, y análogos. Éstas pueden incluir también cationes basados en los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y análogos, así como los cationes no tóxicos amonio, amonio cuaternario y amina con inclusión, pero sin carácter limitante, de amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y análogos. Para

45 ejemplos adicionales véase, por ejemplo, Berge, *et al.* J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977).

El término “sustituido” significa que un átomo de hidrógeno en una molécula ha sido reemplazado por un átomo o molécula diferente. El átomo o molécula que reemplaza el átomo de hidrógeno se designa como un “sustituyente”.

50

El símbolo “-” representa un enlace covalente.

La expresión “disolvente inerte en la reacción” o “disolvente inerte” hace referencia a un disolvente, o mezcla de disolventes, que no interacciona con los materiales de partida, los reactivos, los compuestos intermedios, o los productos de una manera que afecte desfavorablemente a sus propiedades deseadas. Los términos “terapia”, “tratado”, o “tratamiento”, como se emplean en esta memoria, incluyen el uso o resultado preventivo (v.g. profiláctico), paliativo, o curativo.

55

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener centros asimétricos o quirales y, por consiguiente, existen en formas estereoisómeras diferentes. Debe entenderse que todas las formas estereoisómeras de los compuestos de fórmula (I), así como mezclas de los mismos, con inclusión de mezclas racémicas, forman parte de la presente invención. Adicionalmente, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y de posición. Por ejemplo, si un compuesto de fórmula (I) incorpora un enlace doble, ambas formas *cis* y *trans*, así como mezclas de las mismas, están abarcadas dentro del alcance de la invención.

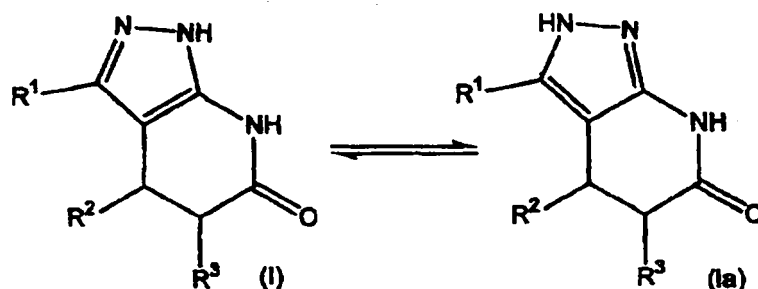
65

Las mezclas de diastereoisómeros se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas por métodos bien conocidos por quienes poseen una experiencia ordinaria en la técnica,

por ejemplo por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar por conversión de la mezcla de enantiómeros en una mezcla de diastereoisómeros por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (v.g. alcohol), separación de los diastereoisómeros y conversión (v.g. hidrólisis) de los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Asimismo, algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden ser atropisómeros (v.g. biarilos sustituidos) y se consideran también como parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas no solvatadas y en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol, y análogos, y debe entenderse que la invención abarca tanto las formas solvatadas como las no solvatadas.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir como mezclas tautómeras en equilibrio, representadas en lo sucesivo por las fórmulas estructurales (I) y (Ia). Aunque, por conveniencia ilustrativa, los compuestos de la presente invención se representan como comprendiendo el tautómero simple (I), ambas formas tautómeras (I) y (Ia) están abarcadas dentro del alcance de la invención.



La presente invención abarca también compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en esta memoria, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra usualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de fórmula (I) incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, y ³⁶Cl, respectivamente. Los compuestos de fórmula (I), sus estereoisómeros y profármacos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, estereoisómeros, profármacos, que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de los otros átomos deben considerarse comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

Ciertos compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente, por ejemplo aquellos compuestos en los cuales están incorporados isótopos radiactivos tales como ³H y ¹⁴C, son útiles en ensayos de distribución tisular de compuestos y/o sustratos. Los isótopos tritiados, es decir ³H, y de carbono 14, es decir, ¹⁴C, son particularmente preferidos por su relativa facilidad de preparación y detección fácil. Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ²H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de su mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, su semi-vida *in vivo* incrementada, o sus requerimientos reducidos de dosificación y, por tanto, pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente pueden prepararse por regla general mediante realización de procedimientos análogos a los descritos en el Esquema y/o los Ejemplos expuestos más adelante en esta memoria, empleando un reactivo marcado isotópicamente en sustitución de un reactivo no marcado isotópicamente.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos de tratamiento de afecciones, enfermedades, o síntomas mediados por la glucógeno-sintasa quinasa 3 en un mamífero que se encuentra en la necesidad de dicho tratamiento, métodos que comprenden administrar a un mamífero que se encuentra en la necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), un estereoisómero o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, estereoisómero, o profármaco; una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), un estereoisómero o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, estereoisómero, o profármaco, y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; o una combinación de una cantidad de un compuesto de fórmula (I), un estereoisómero o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, estereoisómero, o profármaco, y una cantidad de uno o más de: (i) un agente anti-angiogénesis, (ii) un inhibidor de la transducción de señales, (iii) un agente anti-proliferativo, (iv) un antagonista del receptor NK-1, (v) un antagonista del receptor 5HT_{1D}, (vi) un inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina (SSRI), (vii) un agente anti-psicótico, (viii) un inhibidor de la acetilcolinesterasa, (ix) un neuroprotector, (x) un activador del plasminógeno tisular (TPA), (xi) un factor inhibidor de los neutrófilos (NIF), y (xii) un modulador de los canales de potasio; o una composición farmacéutica que comprende las combinaciones mencionadas anteriormente.

Afecciones, enfermedades, y síntomas preferidos tratables de acuerdo con los presentes métodos son los seleccionados del grupo constituido por Enfermedad de Alzheimer, asma, aterosclerosis, ansiedad, trastorno bipolar, cáncer, diabetes, demencia, depresión, debilidad, pérdida del cabello, insuficiencia cardíaca, hipertensión esencial, hiperglu-

emia, hiperlipidemia, hipoglucemia, inflamación, isquemia, fertilidad masculina y motilidad del semen, trastornos del estado de ánimo, muerte de células neuronales, obesidad, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de ovario poliquístico, esquizofrenia, derrame cerebral, Síndrome X, y lesión traumática cerebral.

La debilidad se caracteriza por la pérdida progresiva y persistente de masa de la musculatura esquelética que da como resultado un riesgo elevado de lesión por caída, dificultad en la recuperación de las enfermedades, prolongación de la hospitalización, y discapacidad a largo plazo que requiere asistencia en la vida diaria. La reducción de masa muscular y fuerza física conduce típicamente a una calidad de vida disminuida, pérdida de independencia, y mortalidad. La debilidad está asociada normalmente con el envejecimiento, pero puede producirse también cuando se producen pérdida muscular y fuerza reducida debido a otros factores, tales como caquexia inducida por enfermedad, inmovilización, o sarcopenia inducida por fármacos. Otro término que ha sido utilizado para denotar debilidad es el de sarcopenia, que es un término genérico para la pérdida de masa o calidad de la musculatura esquelética. Ejemplos de propiedades de la musculatura esquelética que contribuyen a su calidad global incluyen contractilidad, tamaño y tipo de las fibras, propensión a la fatiga, sensibilidad hormonal, absorción/metabolismo de la glucosa, y densidad capilar.

Agentes anti-angiogénesis generalmente preferidos pueden comprender, por ejemplo, los inhibidores de la metaloproteinasa-2 de la matriz (MMP-2), inhibidores de la metaloproteinasa-9 de la matriz (MMP-9), e inhibidores de la ciclooxigenasa-II (COX-II). Ejemplos de inhibidores de MMP-2 y MMP-9 útiles se describen, por ejemplo, en las Solicitudes Internacionales PCT Núms. de Publicación WO 98/34915 y WO 98/34918, y en las Patentes U.S. Núms. 5,240,958; 5,310,763; 5,455,258; 5,506,242; 5,530,161; 5,552,419; 5,672,615; 5,861,510; 5,863,949; 5,932,595; 5,994,351; 6,077,864; 6,087,392; 6,090,852; 6,110,964; 6,147,061; 6,147,074; 6,303,636; 6,380,219; y 6,387,931. Ejemplos de inhibidores de COX-II útiles en las presentes combinaciones y métodos comprenden CELEBREX® (celecoxib, Patente U.S. No. 5,466,823), valdecoxib (Patente U.S. No. 5,633,272), y rofecoxib (Patente U.S. No. 5,474,995). Inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos generalmente son aquéllos que exhiben poca o ninguna actividad inhibidora de MMP-1. Inhibidores de MMP-2 y MMP-9 especialmente preferidos son aquéllos que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 con relación a otros inhibidores de MMP, es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, y MMP-13. Ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en las presentes combinaciones y métodos comprenden AG-3340, R0 32-3555, RS 13-0830, y los compuestos siguientes:

ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-ciclo-pentil)-amino]-propiónico;

hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil-amino]-8-oxa-biciclo[3,2,1]octano-3-carboxílico;

hidroxiamida del ácido (2R, 3R) 1-[4-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-benceno-sulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-carboxílico;

hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil-amino]-tetrahidro-piran-4-carboxílico;

ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-ciclobutil)-amino]-propiónico;

hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonil-amino]-tetra-hidro-piran-4-carboxílico;

hidroxiamida del ácido (R)-3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonil-amino]-tetrahidro-piran-3-carboxílico;

hidroxiamida del ácido (2R, 3R) 1-[4-(4-fluoro-2-metil-benciloxi)-benceno-sulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-carboxílico;

ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-1-metil-etil)-amino]-propiónico;

ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(4-hidroxycarbamoil-tetra-hidro-piran-4-il)-amino]-propiónico;

hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonil-amino]-8-oxa-biciclo[3,2,1]octano-3-carboxílico;

hidroxiamida del ácido 3-endo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil-amino]-8-oxa-biciclo[3,2,1]octano-3-carboxílico; e

hidroxiamida del ácido (R)-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil-amino]-tetrahidro-furan-3-carboxílico; y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Inhibidores de transducción de señales generalmente preferidos pueden comprender, por ejemplo, inhibidores de la respuesta del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), tales como anticuerpos EGFR, anticuerpos EGF, y moléculas que son inhibidores de EGFR; inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF); e inhibidores del receptor erbB2, tales como moléculas o anticuerpos que se fijan al receptor erbB2, por ejemplo, HERCEPTIN® (Genentech Inc.; South San Francisco, CA). Inhibidores de EGFR se describen, por ejemplo, en la Publicación de Soli-

ES 2 308 186 T3

ciudad Internacional PCT No. WO 98/14451, y las Patentes U.S. Núms. 5,679,683; 5,747,498; y 6,391,874. Los agentes inhibidores de EGFR pueden comprender, por ejemplo, los anticuerpos monoclonales C225 y anti-EGFR 22Mab (Imclone Systems, Inc.), ZD-1839, BIBX-1382, MDX-103, VRCTC-310, y la toxina de fusión EGF (Seragen Inc.; Hopkinton, MA). Inhibidores de VEGF se describen, por ejemplo, en la Publicación de Solicitud Internacional PCT No. WO 99/24440, y en las Patentes U.S. Núms. 5,792,783; 5,834,504; 5,851,999; 5,883,113; 5,886,020; 6,051,593; 6,114,371; 6,133,305; 6,162,804; 6,174,889; 6,207,669; 6,235,741; 6,291,455; 6,294,532; 6,310,238; 6,380,203; y 6,395,734. Inhibidores específicos de VEGF pueden comprender, por ejemplo, Su-5416, IM862, el anticuerpo monoclonal anti-VEGF (Cytran Inc.; Kirkland, WA), y angiozima (Rybozime; Boulder, CO). Inhibidores del receptor erbB2 se describen, por ejemplo, en las Publicaciones de Solicitud Internacional PCT Núms. WO 97/13760; WO 99/35132, y WO 99/35146, y las Patentes U.S. Núms. 5,679,683; 5,587,458; 5,877,305; 6,207,669; y 6,391,874. Inhibidores específicos del receptor erbB2 pueden comprender, por ejemplo, GW-282974 (Glaxo Wellcome plc.), y el anticuerpo monoclonal AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc.; The Woodlands, TX).

Agentes anti-proliferativos generalmente preferidos pueden comprender, por ejemplo, anticuerpos del antígeno 4 citotóxico de los linfocitos (CTLA4), y otros agentes capaces de bloquear CTLA4; e inhibidores de la farnesil-transferasa.

Ejemplos de antagonistas del receptor NK-1 se describen, por ejemplo, en las Patentes U.S. Núms. 5,122,525; 5,162,339; 5,232,929; 5,332,817; 5,703,240; 5,716,965; 5,719,147; 5,744,480; 5,763,699; 5,773,450; 5,807,867; 5,843,966; 5,852,038; 5,886,009; y 5,939,433.

Ejemplos de antagonistas del receptor 5HT_{1D} útiles en las presentes combinaciones y métodos se describen, por ejemplo, en la Publicación de Solicitud Internacional PCT No. WO 94/21619, y las Patentes U.S. Núms. 5,358,948; 5,510,350; 6,380,186; 6,403,592; 6,423,708; y 6,462,048.

Ejemplos de SSRI's útiles en las presentes combinaciones y métodos pueden comprender, por ejemplo, fluoxetina (Patente U.S. No. 4,314,081), paroxetina (Patente U.S. No. 4,007,196), sertralina (Patente U.S. No. 4,536,518), fluvoxamina (Patente U.S. No. 4,085,225), hidrocloruro de venlafaxina (EFFEXOR®, Patente U.S. No. 4,535,186), hidrocloruro de nefazodona (SERZONE®, Patente U.S. No. 4,338,717), e hidrocloruro bupropiónico (WELLBUTRIN®, Patentes U.S. Núms. 3,819,706 y 3,885,046).

Agentes anti-psicóticos generalmente preferidos útiles en las presentes combinaciones y métodos pueden comprender, por ejemplo, ziprasidona (GEODON®, Patente U.S. No. 5,312,925), olanzapina (Patente U.S. No. 5,229,382), risperidona (Patente U.S. No. 4,804,663), L-745870, sonepiprazol, RP-62203 (fananserina), NGD-941, balaperidona, flesinoxán (Patente U.S. No. 4,833,142), y gepirona (Patente U.S. No. 4,423,049).

Inhibidores de la acetilcolinesterasa generalmente preferidos útiles en las presentes combinaciones y métodos pueden comprender, por ejemplo, donepezil (ARICEPT®, Patente U.S. No. 4,895,841), rivastigmina (EXELON®, Patente U.S. No. 4,948,807), metrifonato (Patente U.S. No. 2,701,225), galantamina, fisostigmina, tacrina, huperzina, e icopezil (Patente U.S. No. 5,538,984).

Neuroprotectores generalmente preferidos útiles en las presentes combinaciones y métodos pueden comprender, por ejemplo, antagonistas del receptor NMDA. Antagonistas específicos del receptor NMDA comprenden, por ejemplo, (1S,2S)-1-(4-hidroxifenil)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-1-propanol (Patente U.S. No. 5,272,160); eliprodil (Patente U.S. No. 4,690,931); y gavestenel (Patente U.S. No. 5,373,018). Ejemplos de antagonistas adicionales de NMDA se describen, por ejemplo, en las Patentes U.S. Núms. 4,690,931; 5,185,343; 5,272,160; 5,356,905; 5,372,018; 5,744,483; 5,962,472; 6,046,213; 6,124,317; 6,124,323; 6,130,234; 6,218,404; 6,333,036; y 6,448,270; y en las Publicaciones de Solicitud Internacional PCT Núms. WO 97/23202 y WO 98/18793.

Un modulador de los canales de potasio generalmente preferido comprende, por ejemplo, BMS-204352 (flindokalin, Patente U.S. No. 5,602,169).

Las descripciones de todas las Patentes U.S. anteriores se incorporan en esta memoria por referencia en su totalidad.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de la glucógeno-sintasa quinasa-3 en un mamífero que se encuentra en necesidad de dicha inhibición, comprendiendo dichos métodos administrar una cantidad inhibidora de la glucógeno-sintasa quinasa-3 de un compuesto de fórmula (I), un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o profármaco; o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o profármaco, y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula (I), los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y profármacos, pueden administrarse a un mamífero a niveles de dosificación comprendidos en el intervalo que va desde aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1000 mg por día. Para un humano adulto normal que tenga una masa corporal de aproximadamente 70 kg, es típicamente suficiente una dosis comprendida en el intervalo que va desde aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg por kg de masa corporal. Sin embargo, puede requerirse cierta variabilidad en el intervalo general de dosificación dependiendo de la edad y la masa del individuo de que se trate, la ruta de administración propuesta, el compuesto particular que se administre, etcétera. La determinación

de los intervalos de dosificación y las dosis óptimas para un sujeto mamífero particular está dentro de la habilidad de una persona con experiencia ordinaria en la técnica aprovechando la presente descripción.

De acuerdo con los métodos de la presente invención, los compuestos de fórmula (I), los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y profármacos, o las combinaciones de los mismos mencionadas anteriormente con las cantidades de uno o más de: (i) un agente anti-angiogénesis, (ii) un inhibidor de la transducción de señales, (iii) un agente anti-proliferativo, (iv) un antagonista del receptor NK-1, (v) un antagonista del receptor 5HT_{1D}, (vi) un inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina (SSRI), (vii) un agente anti-psicótico, (viii) un inhibidor de la acetilcolinesterasa, (ix) un neuroprotector, (x) un activador del plasminógeno tisular (TPA), (xi) un factor inhibidor de los neutrófilos (NIF), y (xii) un modulador de los canales de potasio, se administran preferiblemente en la forma de una composición farmacéutica que comprende un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. De acuerdo con ello, un compuesto de fórmula (I), un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o profármaco, o las combinaciones mencionadas anteriormente, pueden administrarse a un individuo por separado o juntos, en cualquier forma de dosificación convencional, oral, rectal, transdérmica, parenteral (v.g. intravenosa, intramuscular, o subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, local (v.g. en polvo, ungüento, o gotas), bucal, o nasal.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para inyección parenteral pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles y farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para reconstitución extemporánea en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Ejemplos de excipientes, vehículos, y diluyentes acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, y análogos), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Puede mantenerse una fluidez apropiada, por ejemplo, por el uso de un recubrimiento tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones, y por el uso de agentes tensioactivos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender adicionalmente adyuvantes, tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes, y dispersantes. La prevención de la contaminación por microorganismos de las presentes composiciones puede conseguirse con diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y análogos. Puede ser también deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio, etcétera. La absorción prolongada de las composiciones farmacéuticas inyectables puede efectuarse por el uso de agentes capaces de retardar la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo está mezclado con al menos un excipiente (o excipiente) farmacéutico convencional inerte tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico, o (a) cargas o extendedores, como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, manitol, y ácido silícico; (b) aglomerantes, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y goma arábiga; (c) humectantes, como por ejemplo, glicerol; (d) agentes desintegradores, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos, y carbonato de sodio; (e) retardadores de la disolución, como por ejemplo, parafina; (f) aceleradores de la absorción, como por ejemplo compuestos de amonio cuaternario; (g) agentes humectantes, como por ejemplo alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (h) adsorbentes, como por ejemplo caolín y bentonita; y/o (i) lubricantes, como por ejemplo talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, o mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas y tabletas, las formas de dosificación pueden comprender adicionalmente agentes tampón.

Composiciones sólidas de un tipo similar pueden emplearse también como cargas en cápsulas llenas de gelatina blanda o dura, utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de peso molecular alto, etcétera.

Formas de dosificación sólidas tales como tabletas, grageas, cápsulas y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos por una persona con experiencia ordinaria en la técnica. Aquéllas pueden comprender también agentes opacificadores, y pueden ser también de una composición tal que liberen el o los compuestos activos de una manera retardada, prolongada, o controlada. Ejemplos de composiciones de imbibición que pueden emplearse son sustancias polímeras y ceras. El o los compuestos activos pueden encontrarse también en forma micro-encapsulada, en caso apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, la forma de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes utilizados comúnmente en la técnica, tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de trigo, aceite de oliva, aceite de ricino, y aceite de semilla de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, o mezclas de estas sustancias, etcétera.

Además de tales diluyentes inertes, la composición farmacéutica puede incluir también adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes, y agentes perfumantes.

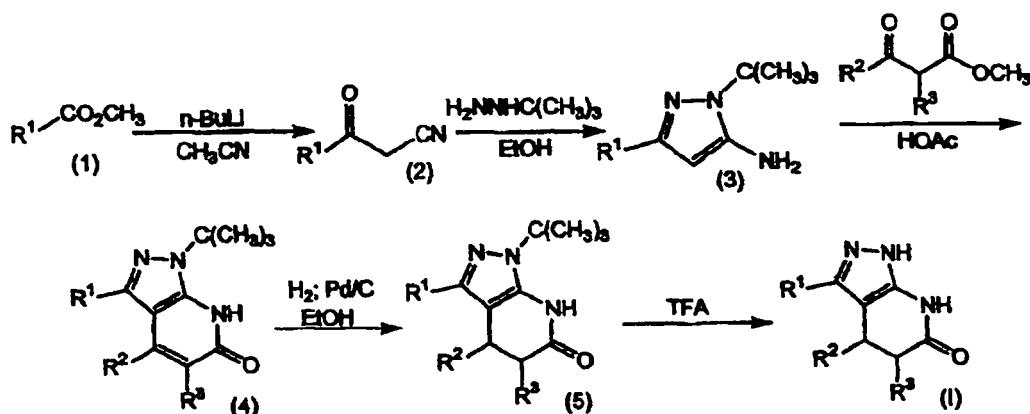
Las suspensiones, además del o de los compuestos activos, pueden comprender adicionalmente agentes de suspensión, como por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen-sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, y tragacanto, o mezclas de estas sustancias, etcétera.

Las composiciones para administración rectal o vaginal comprenden preferiblemente supositorios, que pueden prepararse por mezcla de uno o más compuestos activos con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios, que son sólidos a la temperatura ambiente ordinaria, pero líquidos a la temperatura corporal, y por consiguiente, se funden en el recto o en la cavidad vaginal liberando con ello el componente activo.

Las formas de dosificación para administración tópica pueden comprender ungüentos, polvos, sprays e inhalantes. El o los agentes activos se mezclan en condiciones estériles con un excipiente, vehículo, o diluyente, farmacéuticamente aceptable, y cualesquiera conservantes, tampones, o propelentes que puedan requerirse.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con las rutas de síntesis ilustrativas expuestas a continuación en esta memoria en los Esquemas 1 a 6, así como por cualesquiera otros métodos preparativos orgánicos convencionales conocidos por una persona con experiencia ordinaria en la técnica pertinente. Debe entenderse que los métodos expuestos en los presentes Esquemas se proponen con objeto de ilustrar la presente invención, y no deben interpretarse en modo alguno como limitaciones de la misma.

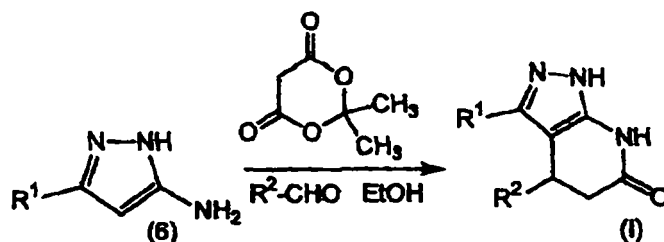
Esquema 1



En el Esquema 1, un éster metílico adecuadamente sustituido (1) se hace reaccionar con acetonitrilo en presencia de una base fuerte, tal como *n*-butil-litio, para proporcionar la α -cianocetona (2). La reacción se efectúa normalmente en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano, a temperatura inferior a la del ambiente, con preferencia a aproximadamente -78°C . La α -cianocetona (2) resultante se somete a ciclocondensación con *tert*-butilhidrazina para proporcionar el aminopirazol protegido (3). La ciclocondensación se realiza usualmente en un disolvente polar prótico, tal como etanol a temperatura elevada, preferiblemente la temperatura de reflujo del disolvente empleado. El aminopirazol (3) se condensa luego con un di-cetoéster adecuadamente sustituido para proporcionar el derivado de dihidropirazolo[3,4-*b*]piridin-6-ona (4). La condensación se efectúa típicamente en un disolvente polar prótico, tal como ácido acético glacial, a temperatura elevada, con preferencia entre aproximadamente 70 y 100°C . La hidrogenación de (4) se efectúa preferiblemente en un disolvente polar prótico, tal como etanol, en presencia de una cantidad catalítica de paladio sobre carbono. La separación del grupo protector *tert*-butilo, preferiblemente con ácido trifluoroacético (TFA) en un disolvente no polar, tal como dicloroetano, proporciona (I).

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I), en la cual R^3 es hidrógeno, se pueden preparar de acuerdo con la ruta de síntesis ilustrativa descrita a continuación en el Esquema 2. Rutas de síntesis afines para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la cual R^1 comprende grupos enumerados específicamente, y R^3 es hidrógeno, se describen más adelante en los Esquemas 3 a 6.

Esquema 2

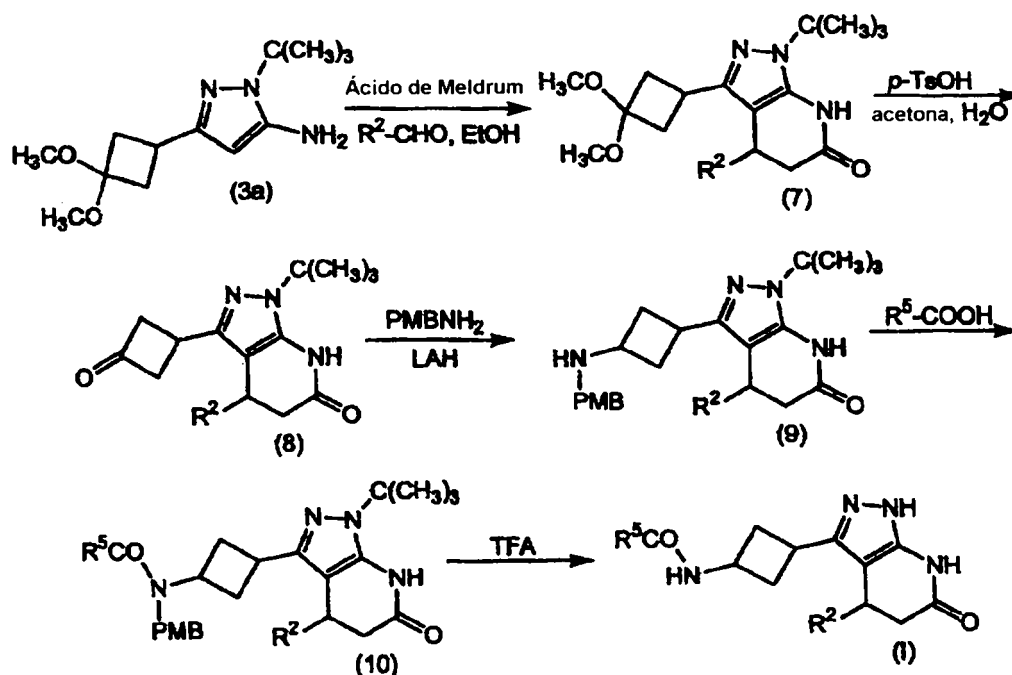


En el Esquema 2, un derivado de aminopirazol adecuadamente sustituido (6), se somete a ciclocondensación con 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (Ácido de Meldrum) y un aldehído adecuadamente sustituido $R^2\text{-CHO}$ para proporcionar (I). La ciclocondensación se efectúa preferiblemente en un disolvente polar prótico, tal como etanol, a temperatura elevada, preferible o aproximadamente, a la temperatura de reflujo del disolvente particular empleado. Véase, por ejemplo, J. Quiroga, *et al.* Heterocyclic Comm. 5 (2). 115-122 (1999), y las referencias citadas en dicho lugar. Los materiales de partida de aminopirazol (6) se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos o, alternativamente, de acuerdo con el método del Esquema 1, en el cual se emplea hidrazina en sustitución de *tert*-butilhidrazina en el segundo paso de la secuencia preparativa.

Los compuestos de fórmula (I) en la cual R^1 comprende un grupo cicloalquilo sustituido, preferiblemente un grupo ciclobutilo sustituido, se pueden preparar convenientemente como se expone en los Esquemas 3 a 6 más adelante en esta memoria.

Los compuestos de fórmula (I), en la cual R^1 comprende un grupo cicloalquilo, preferiblemente un grupo ciclobutilo sustituido con $\text{-NR}^4\text{C(=O)R}^5$, en donde R^4 es hidrógeno, se pueden preparar como se reseña a continuación en el Esquema ilustrativo 3.

Esquema 3

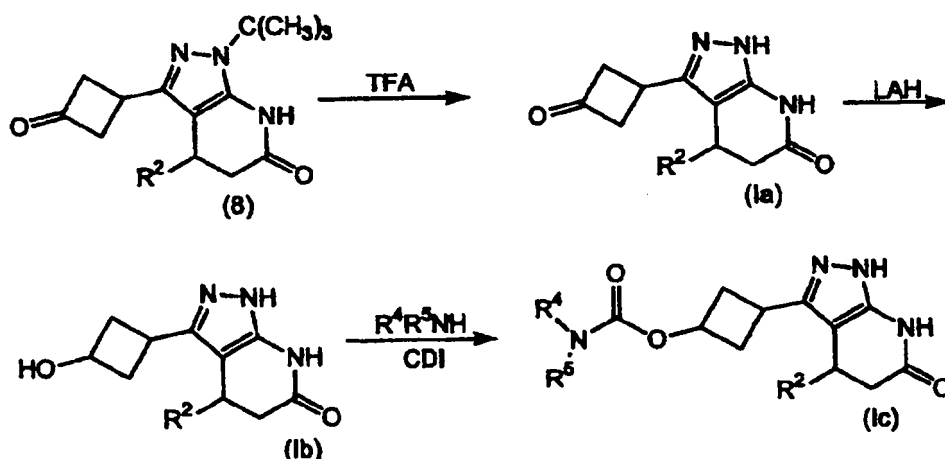


En el Esquema 3, el pirazol protegido (3a) se somete a ciclocondensación con Ácido de Meldrum y un aldehído de la fórmula $R^2\text{CHO}$ como se describe anteriormente en esta memoria en el Esquema 2. El compuesto dimetoxi resultante (7) se desprotege luego en condiciones estándar para proporcionar la cetona (8). Por ejemplo, por tratamiento de una solución de (7) en un disolvente inerte en la reacción, tal como acetona, con un ácido, tal como cloruro de hidrógeno-

no, ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado, o *p*-toluenosulfonato de piridinio, a una temperatura comprendida entre aproximadamente la temperatura ambiente y aproximadamente 80°C. Con preferencia, la desprotección se efectúa a aproximadamente 65°C. La aminación reductora de (8) con una amina protegida, preferiblemente 4-metoxibencilamina (PMB-NH₂), en un disolvente inerte en la reacción, preferiblemente tolueno o tetrahidrofurano, a una temperatura de reacción comprendida entre aproximadamente la temperatura ambiente y aproximadamente 150°C, preferiblemente a la temperatura de reflujo del disolvente empleado, proporciona la amina (9). La reducción se efectúa típicamente en un disolvente inerte en la reacción a una temperatura comprendida entre aproximadamente la temperatura ambiente y aproximadamente 50°C con un reactivo reductor, preferiblemente triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, o hidruro de litio y aluminio. La amina (9) se acopla después, en presencia de una base de trialkilamina, tal como trietilamina o diisopropiletilamina, con un donante de carbonilo, tal como un cloroformiato de alquilo, un cloruro de ácido, un anhídrido de ácido, o un derivado de ácido carboxílico activado preparado a partir de un ácido carboxílico y un reactivo activador, tal como un agente de acoplamiento soportado por polímero, o, alternativamente, dicitohexilcarbodiimida, 1,1-carbonildiimidazol, anhídrido tripropilfosfónico, un cloroformiato de alquilo, cloruro de *bis*-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico, o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio, en un disolvente inerte en la reacción, tal como cloruro de metileno, piridina, tetrahidrofurano, o dietil-éter. Preferiblemente, el agente de activación anhídrido tripropilfosfónico y trietilamina se emplean a una temperatura comprendida entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 40°C. El compuesto (10) se desprotege luego para proporcionar (I) con ácido trifluoroacético sea puro, o en un disolvente inerte en la reacción, tal como 1,2-dicloroetano, a una temperatura de reacción comprendida entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 100°C, con preferencia entre aproximadamente 65°C y 75°C.

Los compuestos de fórmula (I), en la cual R¹ comprende un grupo cicloalquilo, preferiblemente un grupo ciclobutilo, sustituido con -OH o -OC(=O)NR⁴R⁵, se pueden preparar como se reseña a continuación en el Esquema Ilustrativo 4.

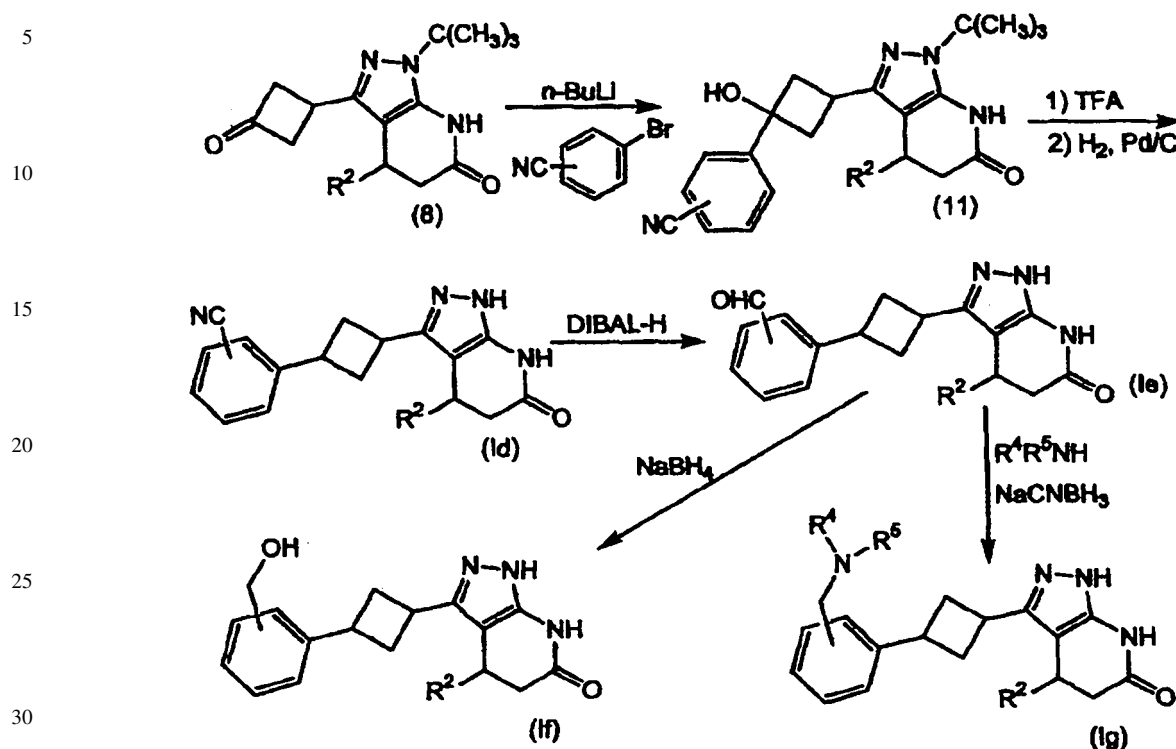
Esquema 4



En el Esquema 4, la cetona (8) del Esquema 3 se desprotege, como se expone en el Esquema 1, para proporcionar la cetona (Ia). La reducción de la cetona (Ia) para proporcionar el alcohol (Ib) puede efectuarse de acuerdo con métodos conocidos. La reducción se realiza típicamente con un agente reductor de tipo hidruro, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, o hidruro de litio y aluminio en un disolvente inerte en la reacción a una temperatura comprendida entre aproximadamente -78°C y la temperatura de reflujo del disolvente empleado. La reducción se efectúa preferiblemente utilizando hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre aproximadamente -78°C y aproximadamente la temperatura ambiente. La funcionalización del alcohol (I) con un donante de carbonilo para formar el carbamato (Ic) se realiza convenientemente en presencia de un disolvente inerte en la reacción, tal como acetato de etilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, o dietil-éter. Donantes de carbonilo preferidos comprenden isocianatos, cloruros de carbamoilo, o derivados de carbamoilo activados, con inclusión de los expuestos anteriormente en esta memoria en el Esquema 3, a una temperatura comprendida entre aproximadamente la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente empleado.

Los compuestos de fórmula (I), en la cual R¹ comprende un grupo cicloalquilo, preferiblemente un grupo ciclobutilo, sustituido con diversos grupos arilo o heteroarilo, pueden prepararse como se reseña a continuación en el Esquema Ilustrativo 5.

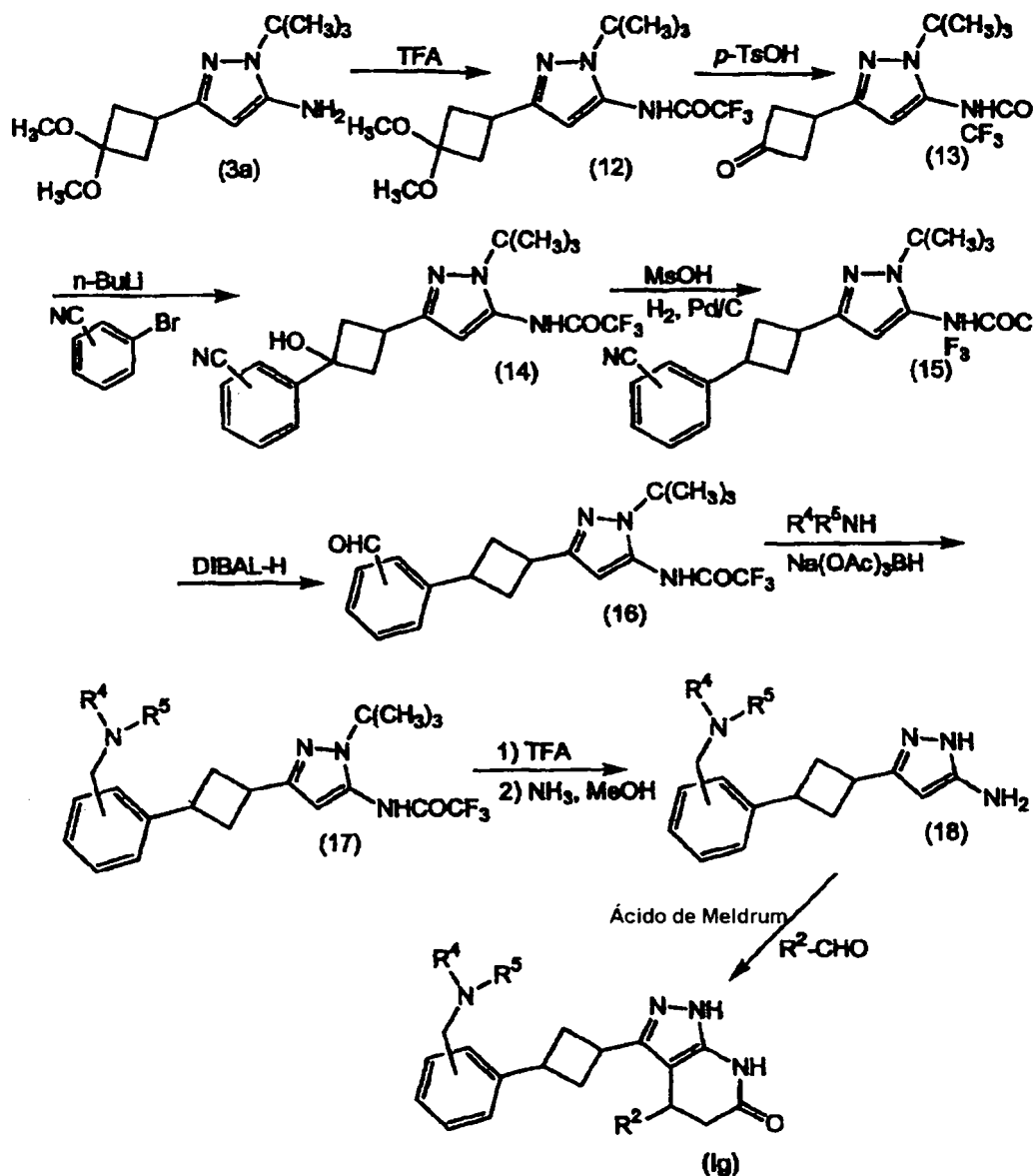
Esquema 5



En el Esquema 5, la cetona (8) del Esquema 3 se hace reaccionar con un derivado de bromocianobenceno en presencia de un reactivo organometálico, tal como un reactivo de organolitio, haluro de organomagnesio, organocerio, organotitanio, organocinc, organocobre, u organoaluminio, para formar el alcohol (11). Se prefiere un reactivo de haluro de organomagnesio (reactivo de Grignard) o de organolitio. La reacción se efectúa típicamente en un disolvente inerte en la reacción, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 40°C, prefiriéndose que la temperatura esté comprendida entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 0°C. La eliminación del resto alcohol de (11) para dar el nitrilo (Id) puede realizarse por reacción de (11) con un ácido, preferiblemente ácido trifluoroacético, sea puro, o en un disolvente inerte, tal como cloruro de metileno, cloroformo, o 1,2-dicloroetano, en presencia de un silano, preferiblemente trietilsilano o trifenilsilano, a una temperatura comprendida entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 50°C, prefiriéndose un valor comprendido entre aproximadamente la temperatura ambiente y aproximadamente 40°C. Alternativamente, y de modo preferible, el resto alcohol de (11) puede eliminarse utilizando un procedimiento en dos pasos. El alcohol (11) se trata primeramente con un ácido, preferiblemente ácido metanosulfónico, en un disolvente inerte, tal como 1,2-dicloroetano, entre aproximadamente la temperatura ambiente y aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente empleado. La reducción de la olefina intermedia resultante para dar el nitrilo (Id) se realiza en condiciones estándar de hidrogenación, utilizando preferiblemente paladio sobre carbono en presencia de hidrógeno, a una presión de 45 psi (3,16 kg/cm²). La reducción de (Id) para formar el aldehído (Ie) puede efectuarse utilizando un reactivo reductor, preferiblemente hidruro de diisobutilaluminio, en un disolvente inerte en la reacción, con preferencia cloruro de metileno, a una temperatura comprendida entre aproximadamente -78°C y aproximadamente la temperatura ambiente, con preferencia a aproximadamente -78°C. La reducción de (Ie) para formar el alcohol (If) puede efectuarse de acuerdo con métodos conocidos. Preferiblemente, el aldehído (Ie) se hace reaccionar con borohidruro de sodio, en un alcohol inferior como disolvente, tal como metanol, a la temperatura ambiente. Alternativamente, (Ie) puede someterse a aminación reductora con una amina primaria o secundaria para proporcionar la amina (Ig) como se ha expuesto anteriormente en el Esquema 3. Preferiblemente, la aminación reductora se efectúa con cianoborohidruro de sodio en tetrahidrofurano.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I), en la cual R¹ comprende un grupo cicloalquilo, preferiblemente un grupo ciclobutilo, sustituido con diversos grupos arilo o heteroarilo, pueden prepararse como se reseña a continuación en el Esquema ilustrativo 6.

Esquema 6



En el Esquema 6, el aminopirazol (3a) se protege primeramente por la reacción del mismo con ácido trifluoroacético en presencia de un agente de acoplamiento para dar el cetal (12). Preferiblemente, la reacción se efectúa a la temperatura ambiente en acetato de etilo utilizando el agente de acoplamiento anhídrido cíclico del ácido 1-propa-
 nofosfónico. La eliminación del grupo protector cetal de (12) para proporcionar la cetona (13) puede realizarse por métodos conocidos. Preferiblemente, se trata (12) con ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado en acetona, a una temperatura de aproximadamente 65°C. La cetona (13) se hace reaccionar luego con un derivado de bromocianobenceno y un reactivo organometálico como se expone anteriormente en esta memoria en el Esquema 5, para proporcionar el alcohol (14), que se somete subsiguientemente a deshidroxilación para proporcionar el nitrilo (15), y se reduce al aldehído (16), como se describe también anteriormente en esta memoria en el Esquema 5. La aminación reductora de (16) con una amina, y triacetoxiborohidruro de sodio, da la amina (17). La eliminación de los grupos protectores *tert*-butilo y trifluoroacetato de (17) para proporcionar el aminopirazol (18) puede realizarse utilizando métodos convencionales. Por ejemplo, la eliminación del grupo protector *tert*-butilo puede efectuarse por reacción de (17) con un ácido, preferiblemente ácido trifluoroacético, sea puro, o en un disolvente inerte en la reacción, tal como cloruro de metileno, a una temperatura comprendida entre aproximadamente la temperatura ambiente y aproximadamente 100°C, con preferencia desde aproximadamente 65°C a 75°C. Análogamente, la eliminación del grupo protector trifluoroacetato puede realizarse por reacción de (17) o una solución metanólica de amoníaco aproximadamente a la temperatura ambiente. El aminopirazol (18) se somete luego a ciclocondensación con Ácido de Meldrum y un aldehído R²-CHO adecuadamente sustituido para proporcionar (Ig).

Parte experimental preparativa

A no ser que se indique otra cosa, las abreviaturas experimentales siguientes tienen los significados que se indican a continuación:

- 5 APCI - ionización química a la presión atmosférica
 n-BuLi - n-butil-litio
- 10 CDI - 1,1'-carbonildiimidazol
 DCE - dicloroetano
 DIBAL-H - hidruro de diisobutilaluminio
- 15 DMAP - 4-dimetilaminopiridina
 DMF - N,N-dimetilformamida
- 20 DMSO - dimetilsulfóxido
 EtOAc - acetato de etilo
 EtOH - etanol
- 25 HPLC - cromatografía líquida de alta resolución
 h - hora(s)
- 30 LAH - hidruro de litio y aluminio
 LRMS - espectrometría de masas de baja resolución
 MeOH - metanol
- 35 min - minuto(s)
 ml - mililitro(s)
- 40 mmol - milimol(es)
 MPLC - cromatografía líquida a media presión
 MS - espectrometría de masas
- 45 NMR - resonancia magnética nuclear
 THF - tetrahidrofurano
- 50 TLC - cromatografía en capa delgada
 TFA - ácido trifluoroacético

55 Preparación 1

5-Ciclobutil-1H-pirazol-3-ilamina

Paso A

- 60 A 800 ml de THF a -78°C se añadió *n*-BuLi (312,0 ml. 780,0 mmol, 2,5 M en hexanos). Después que la temperatura de reacción alcanzó el equilibrio (~ 15 min), se añadió gota a gota una solución de acetonitrilo (40,7 ml. 780,0 mmol en 100 ml de THF) por medio de un embudo de adición durante un período de 20 min. La suspensión de color blanco lechoso resultante se mantuvo en agitación durante 1 h antes de añadir una solución de ciclobutanocarboxilato de etilo
- 65 (53,9 ml. 390,1 mmol en 150 ml de THF) a lo largo de la pared del matraz durante un período de 20 min. Al cabo de 1 h, la mezcla de reacción se calentó a -45°C (acetonitrilo/CO₂) y se dejó en agitación durante 2 h. La reacción se extinguió por enfriamiento mediante adición gota a gota de HCl 2 N (~ 390 ml), pH = 7 (sic) y se diluyó luego con EtOAc (1 l). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 600 ml). Las capas orgánicas

ES 2 308 186 T3

reunidas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar 3-ciclobutil-3-oxo-propionitrilo (rendimiento cuantitativo) como un aceite amarillo que se utilizó sin purificación ulterior. R_f 0,32 (40% EtOAc/hexanos), m/z (APCI⁺) 138 (M-1).

Paso B

A una parte alícuota del 3-ciclobutil-3-oxo-propionitrilo bruto (10,0 g, 81,3 mmol) preparado anteriormente en EtOH (300 ml) se añadió hidrazina. La mezcla resultante se calentó a 75°C (baño de aceite). Después de 14 h, se enfrió la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se recogió en EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron a través de un bloque de diatomita, y se concentraron a presión reducida. La purificación de este material se realizó por cromatografía súbita en columna sobre un sistema Biotage® 75S MPLC (A Dynax Corp. Charlottesville, VA), eluyendo con 100 EtOAc (sic) (2 l) y 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (2 l). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para dar el compuesto del título (10,0 g, rendimiento 91%) como un aceite pardo. 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 5,47 (s, 1H), 5,25 (bs, 3H), 3,40 (dddd, $J = 8,3, 8,3, 8,3, 8,3$ Hz, 1H), 2,34-2,27 (m, 2H), 2,16-1,88 (m, 4H). LRMS m/z (APCI⁺) 138 (M+1).

Ejemplo 1

4-(4-Cloro-fenil)-3-ciclobutil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

A 5-ciclobutil-1H-pirazol-3-ilamina (1,0 g, 7,3 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió 4-clorobenzaldehído (1,1 g, 8,0 mmol) seguido por Ácido de Meldrum (1,1 g, 8,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó luego a 75°C (baño de aceite). Después de 30 min, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se separó el sólido por filtración, y se lavó luego con MeOH (5 ml) y hexanos (10 ml). Se recogió el sólido y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,3 g, rendimiento 59%) como un sólido incoloro.

500 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,0 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,20 (dd, $J = 7,1, 4,2$ Hz, 1H), 3,17 (dddd, $J = 8,7, 8,7, 8,7, 8,7$ Hz, 1H), 2,84 (dd, 15,8, 7,1 Hz, 1H), 2,44 (dd, $J = 16,2, 4,6$ Hz, 1H), 2,09-1,87 (m, 4H), 1,83-1,69 (m, 1H), 1,68-1,61 (m, 1H). ^{13}C NMR (125 Mz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 169,8. 149,5. 144,1. 142,8. 131,7. 129,4. 129,2. 101,1. 41,3. 33,9. 31,0. 28,8. 28,4. 18,7. LRMS m/z (APCI⁺) 303 (M+1).

Los compuestos siguientes se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando materiales de partida apropiados.

Ejemplo 2

3-Ciclobutil-4-fenil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

500 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,0 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 7,25 (dd, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 2H), 7,18 (dddd, $J = 6,6, 6,6, 1,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 8,3, 1,2$ Hz, 2H), 4,17 (dd, $J = 7,1, 4,6$ Hz, 1H), 3,15 (dddd, $J = 8,7, 8,7, 8,7, 8,7$ Hz, 1H), 2,81 (dd, $J = 15,8, 7,5$ Hz, 1H), 2,47 (dd, $J = 15,7, 5,0$ Hz, 1H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,09-1,84 (m, 4H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,68-1,60 (m, 1H). ^{13}C NMR (125 Mz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 170,1. 149,5. 145,0. 142,7. 129,2. 127,5. 127,2. 101,5. 41,4. 34,6. 34,5. 31,0. 28,5. 18,7. LRMS m/z (APCI⁺) 268,3 (M+1).

Ejemplo 3

3-Ciclobutil-4-(4-metoxi-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

300 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,0 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 7,00 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,11 (dd, $J = 6,6, 4,6$ Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,15 (dddd, 8,7, 8,7, 8,7, 8,7 Hz, 1H), 2,79 (dd, $J = 15,8, 7,1$ Hz, 1H), 2,43 (dd, $J = 15,8, 4,6$ Hz, 1H), 2,09-1,87 (m, 4H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H). 125 MHz ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 170,1. 158,5. 149,5. 142,6. 136,9. 128,5. 114,5. 101,8. 55,7. 41,7. 33,7. 28,8. 28,5. 18,7. LRMS m/z (APCI⁺) 298,2 (M+1).

Ejemplo 4

3-Ciclobutil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

500 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,1 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 7,55 (ddd, $J_{\text{H-F}} = 10,4, 10,4, 6,6$ Hz, 1H), 6,90 (ddd, $J_{\text{H-F}} = 11,2, 9,1, 7,1$ Hz, 1H), 4,41 (dd, $J = 7,5, 5,0$ Hz, 1H), 3,15 (dddd, $J = 8,3, 8,3, 8,3, 8,3$ Hz, 1H), 2,87 (dd, $J = 16,2, 7,5$ Hz, 1H), 2,43 exterior central d (dd, $J =$ enmascarado por DMSO, 4,6 Hz, 1H), 2,11- 1,73 (m, 5H), 1,70-1,62 (m, 1H). LRMS m/z (APCI⁺) 322 (M+1).

ES 2 308 186 T3

Ejemplo 5

3-Ciclobutil-4-etil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

5 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,44 (bs, 1H), 3,56 (dddd, J = 8,3, 8,3, 8,3, 8,3 Hz, 1H), 2,85 - 2,72 (m, 2H), 2,61 (dd, J = 15,8, 2,1 Hz, 1H), 2,40 - 2,34 (m, 4H), 1,52 (dddd, J = 7,1, 7,1, 7,1, 7,1 Hz, 2H), 0,90 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 6

10

3-Ciclobutil-4-isopropil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

15 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,58 (bs, 1H), 3,54 (dddd, 8,7, 8,7, 8,7, 8,7 Hz, 1H), 2,71 (m, 3H), 2,38 - 2,29 (m, 4H), 2,09 - 1,95 (m, 2H), 1,95 - 1,75 (m, 1H); 0,90-0,87 (m, 6H).

Ejemplo 7

3-Ciclobutil-4-propil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

20

500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,55 (bsm 1H), 3,54 (dddd, 9,1, 9,1, 9,1, 9,1 Hz, 1H), 2,92 - 2,86 (m, 1H), 2,78 (dd, J = 16,2, 7,1 Hz, 1H), 2,59 (dd, J = 16,2, 2,5 Hz, 1H), 2,38 - 2,29 (m, 4H), 2,12 - 2,05 (m, 2H), 2,01 - 1,95 (m, 2H), 1,37 - 1,21 (m, 2H), 0,89 (t, 7,1 Hz, 3H); 0,89 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

25

Ejemplo 8

Ciclobutil-4-(1H-imidazol-4-il)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

30

500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 11,86 (bs, 1H), 10,10 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,05 (dd, J = 5,4, 5,4 Hz, 1H), 2,73 - 2,63 (m, 2H), 2,16 - 1,96 (m, 4H), 1,95 - 1,76 (m, 1H), 1,74 - 1,66 (m, 1H).

Ejemplo 9

35

3-Ciclobutil-4-isobutil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

40 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,50 (bs, 1H), 3,54 (dddd, J = 8,7, 8,7, 8,7, 8,7 Hz, 1H), 2,97 - 2,90 (m, 1H), 2,76 (dd, J = 15,8, 6,6 Hz, 1H), 2,59 (dd, J = 15,8, 2,1 Hz, 1H), 2,36 (dddd, 15,3, 8,7, 8,7, 8,7 Hz, 4H), 2,08 - 1,95 (m, 2H), 1,56 (dddd, J = 19,5, 8,7, 8,7, 8,7 Hz, 1H), 1,56 (dddd, 13,3, 13,3, 6,6, 6,6 Hz, 1H), 1,33 (ddd, J = 13,3, 13,3, 5,4 Hz, 2H), 0,95 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Ejemplo 10

45

3-Ciclobutil-4-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

50 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,82 (bs, 1H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,30 (dd, J = 5,2, 5,2 Hz, 1H), 3,22 (dddd, J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 3,12 (dd, J = 16,6, 7,8 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 16,6, 5,2 Hz, 1H), 2,21 - 2,02 (m, 4H), 1,99-1,81 (m, 2H).

Ejemplo 11

55

4-(3-Ciclobutil-6-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-benzonitrilo

60 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,71 (bs, 1H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,20 (dddd, J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 16,1, 7,3 Hz, 1H), 2,8 (dd, 16,1, 5,2 Hz, 1H), 2,21 - 2,01 (m, 4H), 1,93 (dddd, J = 19,2, 8,3, 8,3, 8,3 Hz, 1H), 1,89 - 1,81 (m, 1H).

Ejemplo 12

3-Ciclobutil-4-p-tolil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

65

500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,65 (bs, 1H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,18 (dd, J = 6,7, 6,7 Hz, 1H), 3,19 (dddd, J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 16,6, 7,3 Hz, 1H), 2,82 (dd, 16,6, 6,2 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,18 - 2,02 (m, 4H), 1,92 - 1,80 (m, 2H).

ES 2 308 186 T3

Ejemplo 13

3-Ciclobutil-4-(t-fluoro-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

5 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,60 (bs, 1H), 7,30 (ddd, $J = 7,4, 7,4, 6,2$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,23 ($J = 6,2$ Hz, 1H), 3,23 (dddd, $J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8$ Hz, 1H), 3,08 (dd, $J = 16,6, 7,8$ Hz, 1H), 2,82 (dd, $J = 16,6, 5,7$ Hz, 1H), 2,21 - 2,04 (m, 4H), 1,96 - 1,81 (m, 2H).

10 Ejemplo 14

4-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-3-ciclobutil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

15 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,97 (bs, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,5, 2,6$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J = 8,3, 5,7$ Hz, 1H), 6,90 (ddd, $J = 7,8, 7,8, 2,6$ Hz, 1H), 4,71 (dd, $J = 7,8, 4,2$ Hz, 1H), 3,74 (dddd, $J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8$ Hz, 1H), 3,11 (dd, $J = 16,6, 7,8$ Hz, 1H), 2,83 (dd, $J = 16,1, 4,2$ Hz, 1H), 2,20-2,03 (m, 4H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,86-1,79 (m, 2H).

Ejemplo 15

20

3-Ciclobutil-4-(2-fluoro-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

25 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,67 (bs, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 7,07 (dd, $J = 18,1, 10,9$ Hz, 2H), 6,99 (ddd, $J = 7,8, 7,8, 1,6$ Hz, 1H), 4,59 (dd, $J = 7,8, 4,7$ Hz, 1H), 3,27 (dddd, $J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8$ Hz, 1H), 3,10 (dd, $J = 16,6, 7,8$ Hz, 2H), 2,19-2,10 (m, 4H), 1,95 - 1,79 (m, 2H).

Ejemplo 16

3-Ciclobutil-4-(4-metil-naftalen-1-il)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

35 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,69 (bs, 1H), 8,09 (dd, $J = 3,6, 3,6$ Hz, 2H), 7,59 (dd, $J = 3,6, 3,6$ Hz, 2H), 7,21 (d, 6,7 Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,04 (bs, 1H), 3,27 - 3,14 (m, 2H), 3,00 (dd, $J = 16,1, 0,0$ Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,11 (dddd, 19,2, 9,6, 9,6, 9,6 Hz, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 2H).

Ejemplo 17

3-Ciclobutil-4-(4-dimetilamino-2-fluoro-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

40

LRMS m/z (APCI $^+$) 229 (M+1).

Ejemplo 18

45

3-Ciclobutil-4-ciclohexil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

50 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 13,54 (sic) (dddd, $J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8$ Hz, 1H), 2,76-2,69 (m, 3H), 2,40-2,56 (m, 4H), 2,12-1,96 (m, 2H), 1,77-1,59 (m, 5H), 1,39-0,92 (m, 6H); 125 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 173,8. 148,2. 143,2. 101,5, 43,7, 35,8, 34,6, 41,4, 30,2, 29,9, 29,2, 28,9, 26,7, 26,6, 26,5, 19,1. LRMS m/z (APCI $^+$) 274 (M+1).

Ejemplo 19

3-Ciclobutil-4-ciclohex-3-enil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

55 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,58 (bs, 1H), 5,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 3,60-3,50 (m, 1H), 2,88-1,20 (m, 16H). LRMS m/z (APCI $^+$) 272 (M+1).

60

Ejemplo 20

4-sec-Butil-3-ciclobutil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

65

LRMS m/z (APCI $^+$) 247 (M+1).

ES 2 308 186 T3

Ejemplo 21

4-Benciloximetil-3-ciclobutil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

5 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,66 (s, 1H), 7,33-7,24 (m, 5H), 4,51 (s, 2H), 3,54 (dddd, J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 16,1, 5,7 Hz, 1H), 3,44-3,38 (m, 1H), 3,25-32,8 (m, 1H), 2,92-2,78 (m, 2H), 2,38-2,20 (m, 4H), 2,08-1,90 (m, 2H). LRMS m/z (APCI $^+$) 312 (M+1).

10 Ejemplo 22

4-Bencil-3-ciclobutil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

15 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,74 (s, 1H), 7,31-7,20 (m, 3H), 7,09-7,06 (m, 2H), 3,14 (dddd, J = 7,8, 7,8, 7,8, 2,1 Hz, 1H), 2,92-2,74 (m, 4H), 2,67 (dd, J = 16,1, 2,6 Hz, 1H), 2,24-2,01 (m, 4H), 1,98-1,84 (m, 2H). LRMS m/z (APCI $^+$) 282 (M+1).

Ejemplo 23

20 3-Ciclobutil-4-(2-metilsulfanil-etil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

25 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 12,09 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 3,64-3,54 (m, 1H), 3,14-3,06 (m, 1H), 2,89-2,82 (m, 1H), 2,60 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,48-2,26 (m, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,84-1,62 (m, 3H). 125 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 172,8. 147,6. 143,0. 102,1, 38,2, 35,0, 31,5, 31,2, 29,3, 28,8, 27,6, 19,1, 15,7. LRMS m/z (APCI $^+$) 266(M+1).

Ejemplo 24

30 Éster etílico del ácido 2-(3-ciclobutil-6-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-ciclopropanocarboxílico

35 LRMS m/z (APCI $^+$) 304 (M+1).

Ejemplo 25

40 3-Ciclobutil-4-ciclopropil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

45 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 12,03 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 3,64 (dddd, J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 2,84 (dd, 15,6, 6,7 Hz, 1H), 2,72 (dd, J = 16,1, 4,1 Hz, 1H), 2,47-2,27 (m, 5H), 2,12-1,96 (m, 2H), 0,93-0,86 (m, 1H), 0,53-0,47 (m, 2H), 0,24-0,10 (m, 2H). 125 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 173,2. 148,2. 143,1, 101,4, 39,2, 33,2, 31,4, 29,6, 28,6, 19,0, 16,4, 4,0, 3,2. LRMS m/z (APCI $^+$) 332 (M+1).

Ejemplo 26

50 3-Ciclobutil-4-(4-etil-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

55 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 11,93 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,19 (dd, J = 6,7, 6,7 Hz, 1H), 3,19 (dddd, J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 16,1, 6,7 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 16,0, 5,7 Hz, 1H), 2,63 (q, J = 7,8 Hz, 2H), 2,18-2,00 (m, 4H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,8 Hz, 3H). 125 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 172,3. 148,2. 143,4. 143,1. 140,7. 128,4. 127,3. 101,7, 41,3, 34,8, 31,3, 28,6, 28,4, 28,2, 19,0, 15,8. LRMS m/z (APCI $^+$) 296 (M+1).

Ejemplo 27

60 3-Ciclobutil-4-o-tolil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

65 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 11,62 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 7,20-7,10 (m, 3H), 7,02-7,00 (m, 1H), 4,47 (dd, J = 6,7, 6,7 Hz, 1H), 3,08 (dddd, J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 16,1, 7,2 Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 16,6, 7,3 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,08-1,94 (m, 4H), 1,88-1,72 (m, 2H). LRMS m/z (APCI $^+$) 282 (M+1).

ES 2 308 186 T3

Ejemplo 28

4-(5-Cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-3-ciclobutil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]-piridin-6-ona

5 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,81 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 7,8, 3,1 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,32 (dddd, J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 16,6, 7,8 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 16,6, 3,1 Hz, 1H), 2,28-2,04 (m, 4H), 2,00-1,82 (m, 2H). 125 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 172,0. 159,8. 148,9. 143,7. 136,3. 127,0. 124,5. 98,8. 54,0. 38,0. 31,1. 28,5. 28,0. 19,1. LRMS m/z (APCI $^+$) 333 (M+1).

10

Ejemplo 29

4-(4-Cloro-5-metoxi-piridin-2-il)-3-ciclobutil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]-piridin-6-ona

15 LRMS m/z (APCI $^+$) 333 (M+1).

Ejemplo 30

4-(2-Cloro-fenil)-3-ciclobutil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

20 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,75 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,00 (dd, J = 7,3, 2,1 Hz, 1H), 4,76 (dd, J = 7,8, 4,1 Hz, 1H), 3,24 (dddd, J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 16,6, 8,3 Hz, 1H), 2,85 (dd, J = 16,6, 8,3 Hz, 1H), 2,14-2,01 (m, 4H), 1,94-1,76 (m, 2H). 125 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 171,8. 149,0. 143,5. 140,6. 133,1. 130,0. 128,8. 128,6. 127,5. 101,3. 39,2. 31,3. 28,0. 19,0. LRMS m/z (APCI $^+$) 302 (M+1).

25

Ejemplo 31

3-Ciclobutil-4-(2,4-difluoro-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

35 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,98 (s, 1H), 6,97-9,92 (m, 1H), 6,87-6,75 (m, 2H), 4,54 (dd, J = 7,3, 4,1 Hz, 1H), 3,28 (dddd, J = 8,3, 8,3, 8,3, 8,3 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 16,6, 7,8 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 16,6, 4,1 Hz, 1H), 2,26-1,82 (m, 6H). LRMS m/z (APCI $^+$) 304 (M+1).

35

Ejemplo 32

3-Ciclobutil-4-naftalen-2-il-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

40

500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,65 (s, 1H), 7,88-7,78 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 6,7, 6,7 Hz, 1H), 3,18 (dddd, J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 16,6, 7,2 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 16,6, 6,02 Hz, 1H), 2,19-1,97 (m, 4H), 1,85-1,75 (m, 2H). LRMS m/z . (APCI $^+$) 318 (M+1).

45

Ejemplo 33

3-Ciclobutil-4-naftalen-1-il-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

50 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 12,2 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 7,8, 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 7,3, 4,7 Hz, 1H), 3,26 (dd, J = 16,6, 7,8 Hz, 1H), 3,11, (dddd, J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 16,1, 4,7 Hz, 1H), 2,11-1,68 (m, 6H). LRMS m/z (APCI $^+$) 318 (M+1).

55

Ejemplo 34

3-Ciclobutil-4-(4-dimetilamino-2-metil-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]-piridin-6-ona

60 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,0 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 3,10 (dddd, J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 2,94 (dd, J = 16,1, 7,3 Hz, 1H), 2,93 (s, 6H), 2,70 (dd, J = 16,1, 7,3 Hz, 1H), 2,37 ((s, 3H), 2,09 -1,98 (m, 4H), 1,87-1,75 (m, 2H). LRMS m/z (APCI $^+$) 325 (M+1).

65

ES 2 308 186 T3

Ejemplo 35

Éster metílico del ácido 4-(3-ciclobutil-6-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-benzoico

- 5 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,5 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,82 (dd, J = 6,2, 6,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,17 (dddd, J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 16,6, 7,7 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 16,5, 6,2 Hz, 1H), 2,12 (2,01 (m, 4H), 1,92-1,77 (m, 2H). LRMS *m/z* (APCI⁺) 326 (M+1).

10 Ejemplo 36

3-Ciclobutil-4-(2,4-dimetil-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

- 15 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,5 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 6,7, 6,7 Hz, 1H), 3,09 (dddd, J = 8,3, 8,3, 8,3, 8,3 Hz, 1 H), 2,99 (dd, J = 16,1, 7,3 Hz, 1 H), 2,71 (dd, J = 16,1, 7,7 Hz, 1 H), 2,38 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,08-1,97 (m, 4H), 1,87-1,79 (m, 2H). 125 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 172,1. 149,0. 138,2. 136,5. 134,8. 131,6. 127,4. 127,3. 101,5. 40,2. 31,3. 30,9. 28,3. 27,9. 21,2. 19,6. 18,9. LRMS *m/z*(APCI⁺) 296 (M+1).

20 Ejemplo 37

3-Ciclobutil-4-(2-trifluorometil-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

- 25 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,5 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 3,12 (dd, J = 16,6, 7,8 Hz, 1H), 3,10 (dddd, J = 8,1, 8,1, 8,1, 8,1 Hz, 1H), 2,75 (dd, J = 16,6, 5,7 Hz, 1H), 2,08-1,76 (m, 6H). LRMS *m/z* (APCI⁺) 336 (M+1).

30 Ejemplo 38

3-Ciclobutil-4-(3,4-difluoro-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

- 35 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,8 (s, 1H), 7,11 (ddd, J = 8,3, 8,3, 8,3 Hz, 1H), 6,98 (ddd, J = 9,8, 7,8, 2,1 Hz, 1H), 6,92-6,90 (m, 1H), 4,21 (dd, J = 7,3, 4,7 Hz, 1H), 3,24 (dddd, J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 16,1, 7,3 Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 16,1, 4,7 Hz, 1H), 2,16-2,07 (m, 4H), 1,98-1,81 (m, 2H). 125 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 171,6. 151,6. 150,5. 149,7. 148,7. 148,3. 143,5. 140,6. 123,2. 123,1. 117,9. 117,8. 116,3. 116,2. 100,65. 41,2. 34,3. 31,2. 28,3. 19,0. LRMS *m/z* (APCI⁺) 304 (M+1).

40 Ejemplo 39

N-[4-(3-Ciclobutil-6-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-fenil]-acetamida

- 45 500 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12,0 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,12 (dd, J = 6,7, 4,7 Hz, 1H), 3,17 (dddd, J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 15,6, 6,7 Hz, 1H), 2,44 (dd, J = 16,0, 5,2 Hz, 1H), 2,05-1,90 (m, 4H), 1,80-1,65 (m, 2H). 125 MHz ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 170,1. 168,8. 142,7. 139,5. 138,4. 127,7. 119,8. 101,6. 45,8. 41,6. 34,1. 31,0. 28,8. 28,5. 24,6. 18,7. LRMS *m/z* (APCI⁺) 325 (M+1).

50 Ejemplo 40

3-Ciclobutil-4-piridin-4-il-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

- 55 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8,82 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 4,73 (dd, J = 7,8, 3,1 Hz, 1H), 3,42 (dddd, J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 3,26 (dd, J = 16,6, 8,2 Hz, 1H), 2,77 (dd, J = 16,6, 3,6 Hz, 1H), 2,15-1,82 (m, 6H). LRMS *m/z* (APCI⁺) 269 (M+1).

Ejemplo 41

- 60 *5-(3-Ciclobutil-6-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-6-metoxi-3-metil-1,1a,3,7b-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]naftalen-2-ona*

Mezcla de isómeros obtenidos, isómero principal:

- 65 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 6,89 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,59 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,26 (dddd, J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,00 (dd, J = 16,6, 4,1 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 16,6, 4,1 Hz, 1H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,31-2,26 (m, 1H), 2,11-1,27 (m, 7H), 0,62 (dd, J = 8,8, 4,1 Hz, 1H). LRMS *m/z* (APCI⁺) 393 (M+1).

ES 2 308 186 T3

Ejemplo 42

3-Ciclobutil-4-piridin-3-il-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

5 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,9 (s, 1H), 8,53-8,52 (m 2H), 7,49 (ddd, J = 7,8, 2,1, 2,1 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,2, 5,2 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 7,2, 5,2 Hz, 1H), 3,20 (dddd, J = 8,3, 8,3, 8,3, 8,3 Hz, 1H), 3,13 (dd, J = 16,6, 7,8 Hz, 1H), 2,83 (dd, J = 16,6, 7,8 Hz, 1H), 2,15-2,03 (m, 4H), 1,95-1,84 (m, 2H). 125 MHz ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 171,6, 149,0, 148,9, 148,8, 143,5, 139,1, 134,9, 124,1, 100,3, 40,9, 32,7, 31,2, 28,3, 19,0. LRMS *m/z* (APCI⁺) 269 (M+1).

10 Ejemplo 43

3-Ciclobutil-4-(4-dimetilamino-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

15 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,49 (dd, J = 7,3, 4,1 Hz, 1H), 3,31 (s, 6H), 3,39 (dddd, J = 8,3, 8,3, 8,3, 8,3 Hz, 1H), 3,13 (dd, J = 16,1, 7,3 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 16,1, 4,1 Hz, 1H), 2,23-1,81 (m, 6H). LRMS *m/z* (APCI⁺) 311 (M+1).

20 Ejemplo 44

3-Ciclobutil-4-(2-dimetilamino-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

25 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 5,00 (dd, J = 7,3, enmascarado por H₂O Hz, 1H), 3,42 (s, 6H), 3,17-3,10 (m, 2H), 2,73 (dd, J = 16,0, 7,3 Hz, 1H), 2,20 (dddd, J = 9,3, 9,3, 9,3, 9,3 Hz, 1H), 2,07-1,79 (m, 5H). LRMS *m/z* (APCI⁺) 311 (M+1).

Ejemplo 45

30 *3-Ciclobutil-4-(2-metoxi-pirimidin-4-il)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona*

LRMS *m/z* (APCI⁺) 310 (M+1).

35 Ejemplo 46

3-Ciclobutil-4-piridin-2-il-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

40 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8,83 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,59 (ddd, J = 7,8, 7,8, 1,6 Hz, 1H), 8,02 (ddd, J = 7,2, 7,2, 1,0 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,3 Hz, 1H), 4,79 (dd, J = 7,8, 5,2 Hz, 1H), 3,3-3,24 (m, 2H), 2,85 (dd, J = 16,6, 4,7 Hz, 1H), 2,68-1,82 (m, 6H). LRMS *m/z* (APCI⁺) 269 (M+1).

Ejemplo 47

45 *Éster bencílico del ácido 4-(3-ciclobutil-6-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-piperidina-1-carboxílico*

LRMS *m/z* (APCI⁺) 409 (M+1).

50

Ejemplo 48

3-Ciclobutil-4-quinoxalin-2-il-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

55 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,8 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 7,3, 3,6 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 6,2, 2,6 Hz, 1H), 7,77-7,42 (m, 2H), 4,62 (bs, 1H), 3,40 (dddd, J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 3,22-3,16 (m, 1H), 2,36-2,09 (m, 4H), 1,86-1,26 (m, 2H). LRMS *m/z* (APCI⁺) 320 (M+1).

60 Ejemplo 49

3-Ciclobutil-4-(3,4-dimetil-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

65 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,9 (s, 1H), 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,89 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 6,7, 6,7 Hz, 1H), 3,19 (dddd, J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 16,1, 7,2 Hz, 1H), 2,83 (dd, J = 16,1, 6,2 Hz, 1H), 2,24 (s, 6H), 2,21-2,03 (m, 4H), 1,90-1,75 (m, 4H). 125 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 172,4, 148,2, 143,7, 140,8, 137,1, 135,4, 130,2, 128,6, 124,7, 101,7, 41,4, 34,7, 31,3, 28,4, 28,2, 20,1, 19,6, 18,9. LRMS *m/z* (APCI⁺) 296 (M+1).

ES 2 308 186 T3

Ejemplo 50

3-Ciclobutil-4-(4-metilsulfanil-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

5 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,9 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,18 (dd, J = 6,2, 6,2 Hz, 1H), 3,19 (dddd, J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 16,1, 7,3 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 16,1, 5,7 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,18-2,02 (m, 4H), 1,93-1,78 (m, 2H). 125 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 172,0. 148,1. 143,9. 140,2. 137,2. 127,8. 127,3. 101,3. 41,2. 34,6. 31,2. 28,4. 28,2. 19,0. 16,1. LRMS m/z (APCI $^+$) 314 (M+1).

10

Ejemplo 51

3-Ciclobutil-4-m-tolil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

15 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,9 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,87 (d, J = enmascarado, 1H), 4,18 (dd, J = 6,8, 6,8 Hz, 1H), 4,18 (dddd, J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 16,6, 7,8 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 16,1, 7,8 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,20-2,00 (m, 4H), 1,89-1,78 (m, 2H). 125 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 172,1. 148,2. 143,9. 143,3. 138,7. 128,9. 128,0. 124,4. 101,6. 41,2. 35,1. 31,2. 28,4. 28,2. 21,7. 18,9. LRMS m/z (APCI $^+$) 282 (M+1).

20

Ejemplo 52

3-Ciclobutil-4-(2-dimetilamino-4-fluoro-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]-piridin-6-ona

25 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,5 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 8,3, 6,7 Hz, 2H), 6,93 (dd J = 10,4, 2,6 Hz, 2H), 6,76 (ddd, 7,8, 7,8, 2,1 Hz, 1H) 4,80 (dd, J = 6,2, 6,2 Hz, 1H), 3,11 (dddd, J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 16,6, 7,8 Hz, 1H), 2,72 (dd, J = 16,6, 6,2 Hz, 1H), 2,69 (s, 6H), 2,16-1,77 (m, 6H). LRMS m/z (APCI $^+$) 329 (M+1).

30

Ejemplo 53

3-Ciclobutil-4-(4-isopropil-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

35 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,7 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 6,7, 6,7 Hz, 1H), 3,19 (dddd, J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 16,6, 6,3 Hz, 1H), 2,92-2,82 (m, 2H), 2,18-2,00 (m, 4H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,24 (d, J = 6,7 Hz, 6H). LRMS m/z (APCI $^+$) 310 (M+1).

Ejemplo 54

3-Ciclobutil-4-(4-imidazol-1-il-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

LRMS m/z (APCI $^+$) 334 (M+1).

45

Ejemplo 55

3-Ciclobutil-4-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]-piridin-6-ona

50

500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,9 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 4,31 (dd, J = 7,8, 3,6 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,34 (dddd, J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 16,6, 7,8 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 16,6, 3,6 Hz, 1H), 2,27-2,00 (m, 4H), 1,99-1,84 (m, 2H). 125 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 171,8. 168,9. 164,7. 156,3. 148,5. 143,6. 116,2. 98,8. 55,1. 54,3. 38,2. 31,1. 28,1. 28,2. 26,8. 19,1. LRMS m/z (APCI $^+$) 330 (M+1).

55

Ejemplo 56

3-Ciclobutil-4-(2,5-difluoro-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

60

500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,9 (s, 1H), 7,04 (ddd, J = 9,3, 9,3, 4,7 Hz, 1H), 6,91 (ddd, J = 10,9, 7,3, 3,1 Hz, 1H), 6,67 (ddd, J = 9,3, 6,6, 3,6 Hz, 1H), 4,56 (dd, 7,8, 4,1 Hz, 1H), 3,31 (dddd, J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 16,1, 7,8 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 16,6, 4,1 Hz, 1H), 2,2-2,07 (m, 4H), 1,98-1,89 (m, 2H). LRMS m/z (APCI $^+$) 304 (M+1).

65

ES 2 308 186 T3

Ejemplo 57

4-(2-Cloro-6-fluoro-fenil)-3-ciclobutil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

5 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 11,05 (s, 1H), 7,24-7,18 (m, 2H), 6,98 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1), 4,95 (dd, J = J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 3,10-2,93 (m, 3H), 2,19-1,77 (m, 6H). LRMS m/z (APCI $^+$) 320 (M+1).

Ejemplo 58

10 *4-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-3-ciclobutil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona*

15 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,7 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 7,3, 2,6 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,8 Hz, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 4,19 (dd, J = 7,2, 5,2 Hz, 1H), 3,21 (dddd, J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1 H), 3,07 (dd, J = 16,1, 7,2 Hz, 1 H), 2,77 (dd, J = 16,1, 5,2 Hz, 1H), 2,16-2,05 (m, 4H), 1,98-1,82 (m, 2H). LRMS m/z (APCI $^+$) 320 (M+1).

Ejemplo 59

20 *3-Ciclobutil-4-(2,4,5-trimetil-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona*

25 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,8 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,40 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 3,06 (dddd, J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 16,6, 7,3 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 16,6, 7,8 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,14-2,06 (m, 2H), 2,02-1,96 (m, 2H), 1,86-1,75 (m, 2H). 125 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 172,0. 148,3. 144,4. 138,1. 135,3. 134,8. 132,3. 128,4. 101,8, 40,2, 31,2, 30,9, 28,2, 27,9, 19,6, 19,5, 19,0, 18,9. LRMS m/z (APCI $^+$) 310 (M+1).

Ejemplo 60

30 *3-Ciclobutil-4-(4-fluoro-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona*

35 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,94 (s, 1H), 7,15-7,13 (m, 2H), 7,02-6,98 (m, 2H), 4,21 (bs, 1H), 3,19 (dddd, J = 7,8, 7,8, 7,8, 7,8 Hz, 1H) 3,06 (dd, J = 16,6, 7,3 Hz, 1H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,18-2,03 (m, 4H), 1,94-1,81 (m, 2H). 125 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 171,8. 163,1. 161,1. 148,1. 144,1. 139,0. 128,9. 128,8. 116,0. 115,8. 101,4, 41,3, 34,4, 31,2, 28,3, 28,2, 18,9. LRMS m/z (APCI $^+$) 286 (M+1).

Ejemplo 61

40 *3-Ciclobutil-4-(2,5-dimetil-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona*

45 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,85 (s, 1H), 7,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,44 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 3,05 (dddd, J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 16,1, 7,3 Hz, 1H), 2,72 (dd, J = 16,6, 7,8 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,10 (dddd, J = 9,3, 9,3, 9,3, 9,3 Hz, 2H), 2,01- 1,95 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 2H). 125 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 171,9. 148,4. 144,2. 140,7. 136,3. 131,9. 130,8. 127,9. 127,8. 101,5, 40,0, 31,2, 28,2, 28,0, 21,4, 19,2, 18,9. LRMS m/z (APCI $^+$) 296 (M+1).

Ejemplo 62

3-Ciclobutil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

55 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,85 (s, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,92 (ddd, J = 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 6,7, 6,7 Hz, 1H), 3,13-3,00 (m, 2H), 2,74-2,67 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,11-2,00 (m, 4H), 1,89-1,78 (m, 2H). LRMS m/z (APCI $^+$) 300 (M+1).

Ejemplo 63

60 *3-Ciclobutil-4-(2-metoxi-4-trifluorometoxi-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]-piridin-6-ona*

65 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,64 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 7,8, 3,6 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,28 (dddd, J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 16,6, 8,3 Hz, 1H), 2,83 (dd, J = 16,6, 3,6 Hz, 1H), 2,05-1,80 (m, 6H). LRMS m/z (APCI $^+$) 382 (M+1).

ES 2 308 186 T3

Ejemplo 64

4-(5-terc-Butil-2-metoxi-fenil)-3-ciclobutil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

5 LRMS m/z (APCI⁺) 354 (M+1).

Ejemplo 65

10 *4-(4-terc-butil-fenil)-3-ciclobutil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona*

500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,90 (s, 1H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,09-7,07 (m, 2H), 4,17-4,15 (m, 1H), 3,17-3,15 (m, 1H), 3,05-3,00 (m, 1H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,14-2,01 (m, 4H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,29 (bs, 9H). 125 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 172,3. 150,1. 148,0. 143,9. 140,1. 126,9. 125,9. 101,8. 41,0. 34,5. 31,6. 31,2. 28,4. 18,9. LRMS m/z (APCI⁺) 324 (M+1).

Ejemplo 66

20 *Éster metílico del ácido 3-(3-ciclobutil-6-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-benzoico*

500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 11,05 (s, 1H), 7,94-7,91 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 4,29 (dd, J = 6,7, 6,7 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,14 (dddd, J = 8,6, 8,6, 8,6, 8,6 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 16,1, 7,3 Hz, 1H), 2,85 (dd, J = 16,1, 6,2 Hz, 1H), 2,17-1,96 (m, 4H), 1,89-1,76 (m, 2H). 125 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 171,9. 167,2. 148,2. 143,9. 143,7. 131,9. 130,9. 129,3. 128,6. 100,8. 52,5. 41,1. 35,1. 31,2. 28,2. 18,9. LRMS m/z (APCI⁺) 326 (M+1).

Ejemplo 67

30 *3-(3-Ciclobutil-6-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-benzonitrilo*

500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 11,08 (s, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,46-7,43 (m, 3H), 4,27 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 3,22 (dddd, J = 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 16,1, 7,3 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 16,6, 5,2 Hz, 1H), 2,18-2,04 (m, 4H), 1,95-1,82 (m, 2H). 125 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 171,4. 148,2. 145,1. 143,8. 131,9. 131,2. 130,9. 130,1. 118,9. 113,6. 100,1. 40,8. 34,6. 31,2. 28,3. 28,2. 19,0. LRMS m/z (APCI⁺) 293 (M+1).

Preparación 2

40 *2-terc-Butil-5-ciclobutil-2H-pirazol-3-ilamina*

Paso A

A 800 ml de THF a -78°C se añadió n-BuLi (312,0 ml. 780,0 mmol, 2,5 M en hexanos). Después que la temperatura de reacción alcanzó el equilibrio (~ 15 min), se añadió gota a gota una solución de acetonitrilo (40,7 ml. 780,0 mmol en 100 ml de THF) por medio de un embudo de adición durante un periodo de 20 min. La suspensión resultante (de color blanco lechoso) se dejó en agitación durante 1 h antes de añadir una solución de ciclobutanocarboxilato de etilo (53,9 ml. 390,1 mmol en 150 ml de THF) a lo largo de la pared del matraz durante un periodo de 20 min. Después de 1 h, la mezcla de reacción se calentó a -45°C (acetonitrilo/CO₂) y se dejó en agitación durante 2 h. La reacción se extinguió por enfriamiento mediante adición gota a gota de HCl 2 N (~ 390 ml, pH = 7) y se diluyó luego con EtOAc (1 l). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 600 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para producir 3-ciclobutil-3-oxo-propionitrilo (rendimiento cuantitativo) como un aceite amarillo que se utilizó sin purificación ulterior, R_f 0,32 (40% EtOAc/hexanos); m/z (APCI⁺) 138 (M-1).

Paso B

A una suspensión de hidrócloruro de *terc*-butilhidrazina (68,0 g. 546,1 mmol) en EtOH (1 l) se añadieron pelets de NaOH (18,7 g. 468,1 mmol). Después de 30 min, se añadió 3-ciclobutil-3-oxo-propionitrilo bruto en EtOH (300 ml). La suspensión resultante se calentó a 75°C (baño de aceite). Después de 14 h, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se filtró, y se concentró a presión reducida. La suspensión resultante se recogió en EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron a través de un bloque de diatomita, y se concentraron a presión reducida. La purificación de este material se realizó por recristalización en EtOAc/hexanos 1:1 para proporcionar, después de varias cosechas, el compuesto del título (60,0 g, rendimiento 80%) como un sólido incoloro. 400 MHz, ¹H NMR (CDCl₃) δ 5,53 (s, 1H), 3,46 (bs, 2H), 3,42 (dddd, J = 8,7, 8,7, 8,7, 8,7 Hz, 1H), 2,32-2,23 (m, 2H), 2,14-1,76 (m, 2H), 1,61 (s, 9H). LRMS m/z (APCI⁺) 194 (M+1).

ES 2 308 186 T3

Preparación 3

1-terc-Butil-3-ciclobutil-4-metil-1,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

- 5 A 2-terc-butil-5-ciclobutil-2H-pirazol-3-ilamina (5,0 g, 25,9 mmol) en ácido acético (25 ml) se añadió acetoacetato de metilo (5,5 ml, 51,8 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 105°C. Después de 19 h, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se concentró para dar un aceite viscoso, y se recogió luego en EtOAc. La mezcla de reacción se extinguió por adición lenta de una solución acuosa de NaHCO₃. Se separaron las capas y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación de este material se realizó por trituration con hexanos para dar, después de dos cosechas, el compuesto del título (0,7 g, rendimiento 52%) como un sólido incoloro. 400 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 6,09 (s, 1H), 3,83 (dddd, J = 8,3, 8,3, 8,3, 8,3 Hz, 1H), 2,50-2,27 (m, 7H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,99-1,85 (m, 1H), 1,71 (s, 9H). LRMS m/z (APCI⁺) 260 (M+1).

15 Ejemplo 68

Sal hidrocloreto de 3-ciclobutil-4-metil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

Paso A

- 20 A 1-terc-butil-3-ciclobutil-4-metil-1,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (1,0 g, 3,8 mmol) se añadió TFA (6 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 65°C. Después de 5 h, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con EtOAc y se añadieron 9 ml de HCl (1 M en Et₂O). Se recogió el sólido y se secó a presión reducida para dar la sal hidrocloreto de 3-ciclobutil-4-metil-2,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (0,80 mg, rendimiento 87%) como un sólido incoloro. 400 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 6,48 (s, 1H), 4,14 (dddd, J = 8,7, 8,7, 8,7, 8,7 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,55-2,40 (m, 4H), 2,23-2,16 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H). LRMS m/z base libre (APCI⁺) 204 (M+1).

30 Paso B

- A una parte alícuota de sal hidrocloreto de 3-ciclobutil-4-metil-2,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (0,20 mg, 0,83 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió 10% Pd/C (100 mg). La mezcla de reacción se puso en una botella de hidrogenación, se presurizó con H₂ a 45 psi (3,16 kg/cm²), y se calentó luego a 60°C (temperatura interna). Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se añadieron 100 µl de HCl conc. seguido por 100 mg adicionales de Pd/C. La botella se presurizó de nuevo con H₂ a 45 psi (3,16 kg/cm²), y se calentó luego nuevamente a 60°C (temperatura interna). La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente después de 12 h, se filtró a través de un bloque de diatomita, y se concentró a presión reducida. La purificación parcial de este material se realizó por MPLC utilizando una columna ISCO de 15 g (ISCO, Inc. Lincoln, NE), eluyendo con 2% MeOH/CH₂Cl₂ con 0,2% de NH₄OH. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron. Este material se cromatografió de nuevo utilizando una columna ISCO de 15 g, eluyendo con 4% MeOH/CH₂Cl₂ con 0,2% de NH₄OH. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (19,0 mg, rendimiento 11%). Se formó la sal monohidrocloreto utilizando HCl 1M en Et₂O. 400 MHz ¹H NMR (CD₃OD) base libre, δ 3,60 (dddd, J = 9,5, 9,5, 9,5, 0,8 Hz, 1H), 3,10 (dddd, J = 10,8, 6,6, 6,6, 6,6, 4,2 Hz, 1H), 2,72 (dd, J = 15,8, 6,6 Hz, 1H), 2,36-2,23 (m, 5H), 2,07 (dddd, J = 19,9, 9,5, 9,5, 9,5 Hz, 1H), 1,94-1,89 (m, 1H), 1,15 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LRMS m/z (APCI⁺) 206 (M+1).

Preparación 4

1-terc-Butil-3-ciclobutil-1,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

- 55 A 2-terc-butil-5-ciclobutil-2H-pirazol-3-ilamina (5,0 g, 25,9 mmol) en ácido acético (25 ml) se añadió dimetoxi-propionato de metilo (7,4 ml, 51,8 mmol), y la mezcla de reacción se calentó luego a 110°C. Después de 24 h, se enfrió la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, y se concentró para dar un aceite viscoso que se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso y la capa orgánica se secó luego sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación de este material se realizó por MPLC utilizando una columna Biotage® de 45 l, eluyendo con 20% EtOAc/hexanos. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron a presión reducida, y el sólido resultante se lavó con hexanos y se secó para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, rendimiento 32%) como un sólido incoloro. R_f = 0,33 (10% MeOH/CH₂Cl₂). 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,72 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,68 (dddd, J = 8,7, 8,7, 8,7, 8,7 Hz, 1H), 2,46-2,32 (m, 4H), 2,14-1,89 (m, 2H), 1,71 (s, 9H). LRMS m/z (APCI⁺) 246 (M+1).

65

Ejemplo 69

3-Ciclobutil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

5 Paso A

A 1-*terc*-butil-3-ciclobutil-4-metil-1,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (1,0 g, 4,1 mmol) se añadió TFA (6 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 65°C. Después de 12 h, se enfrió la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con EtOAc y se añadieron 10 ml de HCl (1M en Et₂O).
 10 Se recogió el sólido y se secó a presión reducida para dar la sal hidrocloreto de 3-ciclobutil-2,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (0,92 mg, rendimiento 97%) como un sólido incoloro. Sal HCl. 400 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8,36 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,99 (dddd, J = 8,7, 8,7, 8,7, 8,7 Hz, 1H), 2,58-2,39 (m, 4H), 2,28-2,14 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H). LRMS *m/z* base libre (APCI⁺) 190 (M+1).

15 Paso B

A una parte alícuota de sal hidrocloreto de 3-ciclobutil-2,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (0,20 mg, 0,87 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió 10% Pd/C (200 mg). La mezcla de reacción, en una botella de hidrogenación, se presurizó con H₂ a 45 psi (3,16 kg/cm²), y la mezcla de reacción se calentó luego a 65°C (temperatura interna). Después
 20 de 14 h, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se filtró a través de un bloque de diatomita, y se concentró a presión reducida. La purificación parcial de este material se realizó por MPLC utilizando una columna ISCO de 10 g, eluyendo con 2% MeOH/CH₂Cl₂ con 0,2% de NH₄OH. Las fracciones que contenían el producto con subproducto se recogieron y concentraron. Este material se purificó ulteriormente por trituración con Et₂O. El producto se separó por filtración y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (40,0 mg, rendimiento
 25 23%) como un sólido incoloro. R_f = 0,54 (10% MeOH/CH₂Cl₂). 400 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 3,54 (dddd, J = 8,8, 8,7, 8,7, 8,7 Hz, 1H), 2,75 (t apt, J = 7,5 Hz, 2H), 2,58 (t apt, J = 7,5 Hz, 2H), 2,33-2,23 (m, 4H), 2,07 (dddd, J = 18,7, 9,5, 9,5, 9,5 Hz, 1H), 7,75-7,48 (m, 1H). LRMS *m/z* (APCI⁺) 192 (M+1).

30 Ejemplo 70

3-Fenil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

A 3-fenil-1H-pirazol-5-amina (0,20 g, 1,26 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió betaína hidróxido de 1-[(6-hidroxi-
 35 2,2-dimetil-4-oxo-4H-1,3-dioxin-5-il)-metil]-piridinio, sal interna (0,32 g, 1,39 mmol) y la mezcla de reacción se calentó luego a 100°C. Después de 18 h, se enfrió la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se puso luego en un baño de hielo. Se separó el producto por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,14 g, rendimiento 53%) como un sólido blanco. LRMS *m/z* (APCI⁺) 214.

40 Ejemplo 71

3-(4-Cloro-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 70 utilizando materiales de
 45 partida apropiados.

LRMS *m/z* (APCI⁺) 248 (M+1).

50 Ejemplo 72

3,4-Difenil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

A 3-fenil-1H-pirazol-5-amina (0,20 g, 1,26 mmol) en EtOH (8 ml) se añadió benzaldehído (0,14 ml, 1,39 mmol) seguido por Ácido de Meldrum (0,318 g, 1,39 mmol) y la mezcla de reacción se calentó luego a 75°C. Después de
 55 1,5 h, se enfrió la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se puso en un baño de hielo. Se separó el producto por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,26 g, rendimiento 71%) como un sólido blanco. LRMS *m/z* (APCI⁺) 290 (M+1).
 60

Ejemplo 73

65 *3-Fenil-4-trifluorometil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona*

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 72 utilizando materiales de
 partida apropiados.

LRMS m/z (APCI⁺) 282 (M+1).

Ejemplo 74

5 4-(2-Cloro-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

A una solución mantenida en agitación de 5-aminopirazol (2,0 g, 20,1 mmol) en EtOH (40 ml) se añadió 2-clorobenzaldehído (2,8 ml, 20,1 mmol), seguido por Ácido de Meldrum (2,9 g, 20,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65°C. Después de 16 h, se enfrió la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, se filtró, se lavó con EtOH, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (3,9 g, rendimiento 78%) como un sólido incoloro. LRMS m/z (APCI⁺) 248 (M+1).

Preparación 5

15 3-(3,3-Dimetoxi-ciclobutil)-3-oxo-propionitrilo

A 200 ml de THF a -78°C se añadió n-BuLi (207,0 ml, 517,0 mmol, 2,5 M en hexanos). Después que la temperatura de reacción alcanzó el equilibrio (~ 15 min), se añadió gota a gota una solución de acetonitrilo (27,0 ml, 517,0 mmol en 100 ml de THF) mediante un embudo de adición durante un período de 20 min. La suspensión de color blanco lechoso resultante se dejó en agitación durante 1 h antes de añadir una solución de éster metílico del ácido 3,3-dimetoxi-ciclobutanocarboxílico (45,0 g, 258,6 mmol en 150 ml de THF) a lo largo de la pared del matraz durante un período de 20 min. Después de 1 h, la mezcla de reacción se calentó a -45°C (acetonitrilo/CO₂), y se dejó en agitación durante 2 h. La reacción se extinguió por enfriamiento mediante adición gota a gota de HCl 2 N (~ 260 ml), pH = 7 y se diluyó luego con EtOAc (1 l). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 600 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (rendimiento cuantitativo) como un aceite amarillo que se utilizó sin purificación ulterior, R_f 0,32 (40% EtOAc/hexanos), m/z (APCI⁺) 182 (M-1).

Preparación 6

30 2-terc-Butil-5-(3,3-dimetoxi-ciclobutil)-2H-pirazol-3-ilamina

A una suspensión de hidrocloreto de terc-butilhidrazina (45,1 g, 362,0 mmol) en EtOH (1 l) se añadieron pelets de NaOH (12,4 g, 310,3 mmol). Después de 30 min, se añadió 3-(3,3-dimetoxi-ciclobutil)-3-oxo-propionitrilo bruto en EtOH (300 ml). La suspensión resultante se calentó a 75°C (baño de aceite). Después de 14 h, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se filtró, y se concentró a presión reducida. Se añadió isopropil-éter a la suspensión resultante. La suspensión se agitó durante 15 min, se filtró, y se concentró para dar un aceite viscoso. La trituración con éter/hexanos (varias cosechas) dio el compuesto del título (56,2 g, rendimiento 86% en dos pasos) como un sólido incoloro: pf 80,9°C. 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 5,50 (s, 1H), 3,51 (bs, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,19-3,14 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 2H), 2,20-2,14 (m, 2H), 1,59 (s, 9H). LRMS m/z (APCI⁺) 254 (M+1).

Preparación 7

45 3-(3-Oxo-ciclobutil)-4-fenil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

Paso A

A 2-terc-butil-5-(3,3-dimetoxi-ciclobutil)-2H-pirazol-3-ilamina (5,0 g, 25,9 mmol) en EtOH (150 ml) se añadió benzaldehído (2,9 ml, 28,5 mmol), seguido por Ácido de Meldrum (4,1 g, 28,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó luego a 75°C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El producto resultante se filtró sin purificación ulterior.

Paso B

Al producto del Paso A (3-(3,3-dimetoxi-ciclobutil)-4-fenil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-2-ona) en acetona:agua 3:1 (100 ml) se añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (0,98 mg, 5,2 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 75°C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró. El aceite resultante se recogió en CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ acuoso, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida para dar una espuma amarilla. El producto resultante se utilizó sin purificación ulterior.

Paso C

Al producto del Paso B se añadió TFA puro (60 ml) y después de ello la mezcla de reacción se calentó a 90°C. Después de 24 h, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con NaOH acuoso 1N, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. La purificación de este material se realizó por MPLC, paquete seco utilizando un sistema Biotage®, eluyendo con un gradiente de 2%, 5%, 10% MeOH/CH₂Cl₂. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron

ES 2 308 186 T3

para dar el compuesto del título (3,2 g, rendimiento 45% en 3 pasos) como una espuma amarilla, $R_f = 0,45$ (10% MeOH/CH₂Cl₂). 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 12,53 (s, 1H), 11,1 (s, 1H), 7,51-7,15 (m, 5H), 4,16 (bs, 1H), 3,16-2,74 (m, 7H). 100 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 171,8. 149,1. 142,9. 141,6. 129,3. 127,7. 127,4. 102,9, 77,8, 53,2, 41,1, 35,9, 20,4. LRMS m/z (APCI⁺) 282 (M+1).

Ejemplo 76

3-(3-Hidroxi-ciclobutil)-4-fenil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

A 3-(3-oxo-ciclobutil)-4-fenil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (0,91 g, 3,23 mmol) en THF (20 ml) a 0°C (baño hielo-agua) se añadió lentamente a lo largo de la pared del matraz una solución de LAH (6,4 ml, hexanos 1M). Después de 1 h, la reacción se extinguió con H₂O, NaOH al 15%, H₂O (0,24 ml:0,24 ml:0,71 ml) (sic) y se diluyó luego con EtOAc. Se añadieron a esta suspensión 5 g de gel de sílice y esta mezcla se concentró y secó a presión reducida. La purificación de este material se realizó por MPLC utilizando una columna ISCO de 40 g (condición de paquete seco), eluyendo con un gradiente de 5%, 10%, 20% MeOH/CH₂Cl₂. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para dar el compuesto del título (0,50 g, 55%) como un sólido incoloro. $R_f = 0,42$ (20% MeOH/CH₂Cl₂). 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,90 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 2H), 7,10-7,06 (m, 1H), 5,04 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 7,0, 4,1 Hz, 1H), 3,86- 3,76 (m, 1H), 2,84 (dd, J = 15,7, 7,5 Hz, 1H), 2,52 (dddd, J = 10,4, 10,4, 7,5, 7,5 Hz, 1H), 2,50-2,48 (dd, J = enmascarado por DMSO, 4,1 Hz, 1H), 2,29-2,12 (m, 2H), 1,89-1,72 (m, 2H). 100 MHz ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 170,0. 149,6. 145,0. 142,2. 129,2. 127,5. 127,2. 101,7, 62,4, 41,4, 34,4, 21,2. LRMS m/z (APCI⁺) 284 (M+1).

Ejemplo 77

Éster 3-(6-oxo-4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-ciclo-butílico del ácido bencil-carbámico

Paso A

A una solución de 3-(3-hidroxi-ciclobutil)-4-fenil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (0,30 mg, 1,1 mmol) en DMF (3 ml) y EtOAc (5 ml) se añadió CDI (0,41 mg, 2,54 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 75°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O (3 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un sólido incoloro que se utilizó sin purificación ulterior.

Paso B

Al producto del Paso A en DCE (6 ml) se añadió DMAP (0,14 g, 1,17 mmol) seguido por bencilamina (0,35 ml, 3,18 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 75°C. Después de 14 h, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó luego con NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación de este material se realizó por MPLC utilizando una columna ISCO de 40 g, eluyendo con un gradiente de 1%, 2%, 3%, 5% MeOH/CH₂Cl₂. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,37 g, 83%) como un sólido incoloro. $R_f = 0,52$ (10% MeOH/CH₂Cl₂). 400 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7,34-7,12 (m, 10H), 4,70 (dddd, J = 7,5, 7,5, 7,5, 7,5 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 7,5, 5,4 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,99 (dd, 11,6, 7,5 Hz, 1), 2,83 (dddd, J = 10,3, 10,4, 7,9, 7,9 Hz, 1H), 2,65 (dd, J = 16,2, 5,0 Hz, 1H). 2,52-2,41 (m, 2H), 2,13-2,06 (m, 2H). LRMS m/z (APCI⁺) 417 (M+1).

Preparación 8

1-terc-Butil-3-[3-(4-metoxi-bencilamino)-ciclobutil]-4-fenil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

Paso A

A 2-terc-butil-5-(3,3-dimetoxi-ciclobutil)-2H-pirazol-3-ilamina (1,0 g, 3,9 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió benzaldehído (0,44 ml, 4,3 mmol), seguido por Ácido de Meldrum (0,62 g, 4,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó luego a 75°C. Después de 1 h, se enfrió la mezcla de reacción a 0°C, se filtró, y el producto se secó a presión reducida. El sólido resultante se recogió y se utilizó sin purificación ulterior.

Paso B

Al producto del Paso A (3-(3,3-dimetoxi-ciclobutil)-4-fenil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona) en acetona:agua 5:1 (40 ml) se añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (0,042 mg, 0,20 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 75°C. Después de 2 h, se enfrió la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ acuoso, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida para dar una espuma amarilla. El producto resultante se utilizó sin purificación ulterior.

Paso C

Al producto del Paso B (1-*terc*-butil-3-(oxo-ciclobutil)-4-fenil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-ona) en THF (25 ml) se añadió *p*-metoxi-bencilamina. Se adaptó a la reacción una trampa Dean-Stark (que contenía tamices moleculares 4A) y se calentó a reflujo. Después de 14 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota una solución de LAH (9 ml, THF 1M). Después de 30 min, la reacción se extinguió por enfriamiento con adición sucesiva de H₂O, NaOH al 15% (aq), H₂O (0,33 ml, 0,33 ml, 1,0 ml). Después de 15 min de agitación, se añadió MgSO₄, y la mezcla de reacción se filtró a través de un bloque de diatomita, y se concentró luego a presión reducida. La purificación de este material se realizó por MPLC, utilizando una columna ISCO de 35 g, eluyendo con 10% MeOH/ CH₂Cl₂. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y concentraron para dar el compuesto del título como una espuma de color amarillo claro, R_f = 0,38 (10% MeOH/CH₂Cl₂). LRMS *m/z* (APCI⁺) 459 (M+1).

Ejemplo 78

2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-[3-(6-oxo-4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-ciclobutil]-acetamida

Paso A

A 1-*terc*-butil-3-[3-(4-metoxi-bencilamino)-ciclobutil]-4-fenil-1,4,5,7-tetra-hidro-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-ona (0,10 g, 0,22 mmol) en EtOAc (4 ml) se añadió ácido 3,4-diclorofenilacético (0,13 g, 0,44 mmol), seguido por una solución de anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (280 ml, solución al 50% en peso en EtOAc). Después de 16 h, la reacción se extinguió con NaOH 1N acuoso. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con NaOH acuoso 1N, con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró luego a presión reducida. Este material se utilizó ulteriormente sin purificación. LRMS *m/z* (APCI⁺) 645 (M+1).

Paso B

Al producto del Paso A se añadió TFA puro y la mezcla resultante se calentó a 65°C. Después de 24 h, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con EtOAc, y se lavó con NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación de este material se realizó por MPLC utilizando una columna ISCO de 10 g, eluyendo con un gradiente de 2% a 10% MeOH. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para dar el compuesto del título (37 mg, rendimiento 36% en dos pasos) como un sólido amarillo. R_f = 0,38 (10% MeOH/CH₂Cl₂). 400 MHz ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11,9 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 2H), 7,10-7,08 (m, 2H), 4,19 (dd, J = 6,6, 4,2 Hz, 1H), 3,92 (dddd, J = 16,2, 8,7, 8,7, 8,7 Hz, 1H), 3,35 (s, 2H), 2,88-2,76 (m, 2H), 2,45 d central exterior (dd, J = enmascarado por DMSO, 4,6 Hz, 1H), 2,27-2,21 (m, 2H), 1,87 (dq's app, J = 10,4H). LRMS *m/z* (APCI⁺) 469 (M+1).

Ejemplo 79

N-[3-(6-Oxo-4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-ciclobutil]-acetamida

Paso A

A una solución de 1-*terc*-butil-3-[3-(4-metoxi-bencilamino)-ciclobutil]-4-fenil-1,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-ona (0,10 g, 0,22 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se añadió trietilamina (exceso), seguida por anhídrido acético (exceso). Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Este material se utilizó sin purificación ulterior. LRMS *m/z* (APCI⁺) 325 (M+1).

Paso B

Al producto del Paso A se añadió TFA puro y la mezcla resultante se calentó a 65°C. Después de 24 h, se enfrió la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con EtOAc, y se lavó con NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación de este material se realizó por MPLC utilizando una columna ISCO de 10 g, eluyendo con un gradiente de 2%, 10% MeOH. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para dar el compuesto del título (30 mg, rendimiento 42% en 2 pasos) como un sólido amarillo claro. 400 MHz ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11,9 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,11-7,09 (m, 2H), 4,20 (dd, J = 7,1, 4,2 Hz, 1H), 3,93 (dddd, J = 14,9, 7,5, 7,5, 7,5 Hz, 1H), 2,87-2,74 (m, 2H), 2,44 d central exterior (dd, J = enmascarado por DMSO, 4,5 Hz, 1H), 2,24-2,18 (m, 2H), 1,97-1,77 (m, 2H), 1,71 (s, 3H). LRMS *m/z* (APCI⁺) 325 (M+1).

ES 2 308 186 T3

Ejemplo 80

2-(2-Cloro-fenoxi)-N-[3-(6-oxo-4-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-ciclobutil]-acetamida

5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 78 utilizando materiales de partida apropiados.

10 500 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12,2 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,28 (ddd, J = 8,3, 1,7, 1,7 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 6,98 (ddd, J = 7,5, 7,5, 1,3 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,25 (dddd, J = 8,3, 8,3, 8,3, 8,3, 1H), 3,86 (dddd, J = 9,1, 9,1, 9,1, 9,1 Hz, 1H), 3,19 (dddd, J = 10,4, 10,4, 10,4, 10,4 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 17,0, 8,3 Hz, 1H), 2,59-2,43 (m, 3H), 2,25-2,08 (m, 2H). LRMS m/z (APCI⁺) 443 (M+1).

Preparación 9

15 *1-terc-Butil-3-(3-oxo-ciclobutil)-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-1,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona*

Paso A

20 A una solución mantenida en agitación de 2-terc-butil-5-(3,3-dimetoxi-ciclobutil)-2H-pirazol-3-ilamina (6,6 g, 26,2 mmol) en 75 ml de etanol se añadió 2,4,5-trifluorobenzaldehído (3,0 ml, 26,2 mmol) seguido por Ácido de Meldrum (3,8 g, 26,2 mmol), y la mezcla de reacción se calentó luego a 75°C. Después de 3 h, se enfrió la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El material bruto se utilizó sin purificación.

Paso B

25 El producto del Paso A se recogió en 75 ml de acetona/agua (3:1). Se añadió a esta solución mantenida en agitación ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (1,0 g, 5,3 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 75°C (baño de aceite). Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se recogió en CH₂Cl₂, y se lavó con salmuera. Se separaron las capas y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación de este material se realizó por lavado del sólido resultante con éter isopropílico. Se recogió el producto y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (6,9 g, rendimiento 67%) como un sólido de color canela. LRMS m/z (APCI⁺) 322 (M+1).

Preparación 10

35 *3-{3-[1-terc-Butil-6-oxo-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo-[3,4-b]piridin-3-il]-1-hidroxi-ciclobutil}-benzonitrilo*

40 A una solución mantenida en agitación de 3-bromobenzonitrilo (3,7 g, 20,4 mmol) en 50 ml de THF a -78°C (baño acetona/CO₂) se añadió una solución de n-BuLi (8,2 ml, 20,4 mmol, 2,5 M en hexanos). Después de 15 min, se añadió una solución de 1-terc-butil-3-(3-oxo-ciclobutil)-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-1,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (2,0 g, 5,1 mmol en 10 ml de THF). Después de 1 h, la mezcla de reacción se extinguió por enfriamiento mediante adición de una solución saturada de NH₄Cl, y se dejó calentar luego a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, y se separaron las capas. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró a través de un bloque de diatomita, y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color canela. La purificación de este material se realizó por MPLC utilizando un cartucho ISCO de 35 g en un sistema Biotage®, eluyendo con un gradiente de 25-50% EtOAc/hexanos. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para dar el compuesto del título (0,98 g, rendimiento 40%) como un sólido de color canela, R_f = 0,29 (50% EtOAc/hexanos).

Ejemplo 81

3-{3-[6-Oxo-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-ciclobutil}-benzonitrilo

Paso A

55 A 3-{3-[1-terc-butil-6-oxo-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1-hidroxi-ciclobutil}-benzonitrilo se añadió ácido trifluoro-acético puro (15 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 75°C. Después de 14 h, se enfrió la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, y se concentró luego a presión reducida. El material resultante se utilizó sin purificación ulterior.

Paso B

65 Al producto del Paso A en EtOH (50 ml) se añadió Pd/C (200 mg) y la mezcla de reacción se presurizó luego en una botella de hidrogenación con H₂ [45 psi (3,16 kg/cm²)]. Después de 5 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un bloque de diatomita, y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con NaOH acuoso (1M). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se añadió gel de sílice (paquete seco) y se concentró a presión reducida.

ES 2 308 186 T3

La purificación de este material se realizó por MPLC (paquete seco) utilizando una columna Biotage®, eluyendo con un gradiente de 2%, 5% MeOH/ CH₂Cl₂. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron a presión reducida. La purificación ulterior se realizó por lavado del sólido resultante con isopropil-éter para dar el compuesto del título (0,23 g, 28%) como un sólido incoloro. 500 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12,2 (s, 1 H), 10,4 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,66 (ddd, 7,5, 1,3, 1,3 Hz, 1 H), 7,58 - 7,52 (m, 3H), 6,93 (ddd, J = 7,5, 1,2, 1,2 Hz, 1H), 4,46 (dd, 7,5, 5,0 Hz, 1H), 3,37 - 3,28 (m, 1H), 3,16 - 3,06 (m, 1H), 2,89 (dd, J = 16,2, 7,5 Hz, 1H), 2,45 - 2,43 (m, 1H), 2,35 - 2,27 (m 1 H), 2,24 - 2,06 (m, 2H). LRMS *m/z* (APCI⁺) 423 (M+1).

Ejemplo 82

3-{3-[6-Oxo-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-ciclobutil}-benzaldehído

A 3-{3-[6-oxo-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-ciclobutil}-benzonitrilo (0,16 g, 0,34 mmol) en CHCl₃ (5 ml) a -78°C (baño acetona/CO₂) se añadió una solución de DIBAL-H (1,8 ml, 1M en CH₂Cl₂). Después de 30 min, la reacción se extinguió por enfriamiento con MeOH (1 ml), seguido por una solución acuosa saturada de tartratos de sodio y potasio. La mezcla de reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se extrajo la mezcla de reacción con CHCl₃, y las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄. La capa orgánica se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación de este material se realizó por MPLC utilizando una columna ISCO de 10 g, eluyendo con 4% MeOH/CHCl₃. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para dar el compuesto del título. LRMS *m/z* (APCI⁺) 426 (M+1).

Ejemplo 83

3-[3-(3-Hidroximetil-fenil)-ciclobutil]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

A 3-{3-[6-oxo-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-ciclobutil}-benzaldehído (15 mg, 0,03 mmol) en THF:MeOH (3 ml, 3:1) se añadió borohidruro de sodio (10 mg, 0,26 mmol). Después de 30 min, la reacción se extinguió por la adición de 5 gotas de NaOH acuoso (1N). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La purificación de este material se realizó por cromatografía preparativa en placa. La banda de producto se recogió, se extrajo con EtOAc, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título. LRMS *m/z* (APCI⁺) 428 (M+1).

Ejemplo 84

3-(3-{3-[(Ciclopropilmetil-amino)-metil]-fenil}-ciclobutil)-4-(2,4,5-trifluorofenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

A 3-{3-[6-oxo-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-ciclobutil}-benzaldehído (68 mg, 96 mmol) en THF se añadieron tamices moleculares 4A (100 mg) seguidos por aminometilciclopropano (0,37 mg, 5,2 mmol), y la mezcla de reacción se calentó luego a 75°C (baño de aceite). Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se añadió NaCNBH₃ (0,10 g, 1,6 mmol). Después de 20 min, se añadió MeOH (1 ml), y se concentró la mezcla de reacción. La purificación de este material se realizó por cromatografía preparativa en placa. Se recogió la banda de producto, se extrajo con EtOAc, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título. LRMS *m/z* (APCI⁺) 481 (M+1).

Ejemplo 85

3-[3-(6-Oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-b]piridinil-ciclobutil)-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 81 utilizando materiales de partida apropiados.

400 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7,21 (ddd, J = 10,8, 7,9, 3,7 Hz, 2H), 7,15 (dd, J = 2,0 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,80 (ddd, J = 10,9, 8,7, 7,0 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 7,5, 3,7 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,41 (dddd, J = 17,8, 7,9 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 16,2, 7,5 Hz, 1H), 2,63 (dd, J = 16,2, 3,7 Hz, 1H), 2,57 - 2,45 (m, 2H), 2,18 (ddd, J = 20,3, 10,0, 2,9 Hz, 2H). LRMS *m/z* (APCI⁺) 293 (M+1).

Ejemplo 86

3-[3-(3-Hidroximetil-fenil)-ciclobutil]-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 83 utilizando materiales de partida apropiados.

400 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7,29 - 7,25 (m, 2H), 7,18-7,16 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,52 (dddd, J = 18,2, 15,3, 10,8, 7,9 Hz, 2H), 2,79 - 2,69 (m, 4H), 2,60- 2,56 (m, 2H), 2,38-2,30 (m, 2H). LRMS *m/z* (APCI⁺) 298 (M+1).

ES 2 308 186 T3

Ejemplo 87

3-[3-(3-Hidroximetil-fenil)-ciclobutil]-4-trifluorometil-2,4,5,7-tetrahidropirazolo-[3,4-b]piridin-6-ona

- 5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 83 utilizando materiales de partida apropiados.

LRMS m/z (APCI⁺) 366 (M+1).

10 Preparación 11

N-[2-terc-Butil-5-(3,3-dimetoxi-ciclobutil)-2H-pirazol-3-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida

- 15 A una solución mantenida en agitación de 2-terc-butil-5-(3,3-dimetoxi-ciclobutil)-2H-pirazol-3-ilamina (5,0 g, 19,7 mmol) en EtOAc (40 ml) se añadieron trietilamina (27 ml, 197 mmol) y TFA (2,3 ml, 29,6 mmol), seguidos por una solución de anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (25 ml, solución al 50% en peso en EtOAc, 39,4 mmol). Después de 72 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH acuoso (1N). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación de este material se realizó por MPLC, utilizando una columna Biotage® (35 l), eluyendo con 25% EtOAc/hexanos. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para dar el compuesto del título (4,1 g, rendimiento 60%) como un aceite incoloro. 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,00 (bs, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 3,22 (dddd, J = 8,7, 8,7, 8,7, 8,7, Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,61-2,55 (m, 2H), 2,25-2,19 (m, 2H), 1,59 (s, 9H). LRMS m/z (APCI⁺) 350 (M+1).

Preparación 12

- 25 *N-[2-terc-Butil-5-(3-oxo-ciclobutil)-2H-pirazol-3-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida*

- 30 A una solución mantenida en agitación de N-[2-terc-butil-5-(3,3-dimetoxi-ciclobutil)-2H-pirazol-3-il]-2,2-trifluoro-acetamida (6,5 g, 18,5 mmol) en acetona (182 ml) y agua (61 ml) se añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (1,8 g, 9,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 65°C. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con CH₂Cl₂ (250 ml), y con agua (50 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación del material resultante se realizó por trituración con isopropil-éter. Se recogió el producto y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (4,2 g, rendimiento 76%, 2 cosechas) como un sólido amarillo. 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,86 (bs, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,62 (dddd, J = 7,6, 7,6, 7,6, 7,6 Hz, 1H), 3,46-3,30 (m, 4H), 1,62 (s, 9H). LRMS m/z (APCI⁺) 304 (M+1).

Preparación 13

- 40 *N-[2-terc-Butil-5-[3-(3-ciano-fenil)-3-hidroxi-ciclobutil]-2H-pirazol-3-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida*

- 45 A una solución mantenida en agitación de 3-bromobenzonitrilo (12,6 g, 69,0 mmol) en 245 ml de THF a -78°C (baño acetona/CO₂) se añadió una solución de n-BuLi (27,6 ml, 69 mmol, 2,5 M en hexanos). Después de 15 min, se añadió una solución de N-[2-terc-butil-5-(3-oxo-ciclobutil)-2H-pirazol-3-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida (4,0 g, 11,5 mmol en 200 ml de THF). Después de 1 h, la mezcla de reacción se extinguió por enfriamiento mediante adición de una solución saturada de NH₄Cl, y se dejó calentar luego a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró a través de un bloque de diatomita, y se concentró a presión reducida. La purificación de este material se realizó por MPLC utilizando una columna Biotage®, eluyendo con 25% EtOAc/hexanos. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para dar el compuesto del título (4,6 g, rendimiento 98%). LRMS m/z (APCI⁺) 407 (M+1).

Preparación 14

- 55 *N-[2-terc-Butil-5-[3-(3-ciano-fenil)-ciclobutil]-2H-pirazol-3-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida*

Paso A

- 60 A N-[2-terc-butil-5-[3-(3-ciano-fenil)-3-hidroxi-ciclobutil]-2H-pirazol-3-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida (4,6 g, 11,3 mmol) en CH₂Cl₂ (113 ml) se añadió ácido metanosulfónico (7,33 ml, 113 mmol). La mezcla resultante se calentó a 45°C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró para dar un sólido que se utilizó sin purificación ulterior.

Paso B

- 65 Al producto del Paso A en EtOH (113 ml) se añadió piridina (9,1 ml, 113 mmol) seguida por 10% Pd/C (1,1 g). La mezcla de reacción se presurizó en una botella de hidrogenación con H₂ a 45 psi (3,16 kg/cm²). Después de 1 h, la mezcla de reacción se purgó con N₂, se filtró a través de un bloque de celita, y se concentró a presión reducida. Este

ES 2 308 186 T3

material se recogió en EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (4,1 g, 93%) como una espuma amarilla. Este material se utilizó sin purificación ulterior. LRMS *m/z* (APCI⁺) 391 (M+1).

5 Preparación 15

N-{2-*terc*-Butil-5-[3-(3-formil-fenil)-ciclobutil]-2*H*-pirazol-3-il}-2,2,2-trifluoro-acetamida

10 A *N*-{2-*terc*-butil-5-[3-(3-ciano-fenil)-ciclobutil]-2*H*-pirazol-3-il}-2,2,2-tri-fluoro-acetamida (4,0 g, 10,2 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 0°C (baño hielo/agua) se añadió una solución de DIBAL-H (25 ml, 1 M en CH₂Cl₂). Después de 20 min, la reacción se extinguió con MeOH, seguido por una solución acuosa de sales de Rochelle. Esta mezcla se vertió en un matraz que contenía 800 ml de CH₂Cl₂, y se agitó durante una noche. Se separaron las capas y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación de este material se realizó por MPLC utilizando una columna Biotage®, eluyendo con un gradiente de 10-25% EtOAc. Las fracciones
15 que contenían el producto se recogieron y concentraron para dar el compuesto del título (0,49 g, 12%). LRMS *m/z* (APCI⁺) 394 (M+1).

Preparación 16

20 *Hidrocloreto de N*-{2-*terc*-butil-5-[3-(3-ciclopropilaminometil-fenil)-ciclobutil]-2*H*-pirazol-3-il}-2,2,2-trifluoro-ace-tamida

A una solución mantenida en agitación de *N*-{2-*terc*-butil-5-[3-(3-formil-fenil)-ciclobutil]-2*H*-pirazol-3-il}-2,2,2-trifluoro-acetamida (0,49 g, 1,25 mmol) en CH₂Cl₂ (13 ml) se añadió ácido acético (86 µl, 1,5 mmol), seguido por
25 ciclopropilamina (103 µl, 1,5 mmol). Después de 30 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,53 g, 2,5 mmol). La reacción se extinguió después de 4 h con una solución saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, y las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La formación de la sal hidrocloreto se realizó utilizando HCl 2M en Et₂O para dar el compuesto del título (0,53 g). Este material se utilizó sin purificación ulterior,

30 LRMS *m/z* (APCI⁺) 435 (M+1).

Preparación 17

35 *5*-[3-(3-Ciclopropilaminometil-fenil)-ciclobutil]-1*H*-pirazol-3-ilamina

Paso A

A hidrocloreto de *N*-{2-*terc*-butil-5-[3-(3-ciclopropilaminometil-fenil)-ciclobutil]-2*H*-pirazol-3-il}-2,2,2-trifluo-
40 ro-acetamida (0,53 g, 1,1 mmol) se añadió TFA puro (11 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 65°C. Después del consumo completo del material de partida, tal como se determinó por LRMS, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Este material se procesó sin purificación ulterior.

Paso B

45 Al producto del Paso A se añadió una solución metanólica de amoníaco (10 ml, MeOH 2M). Después de 16 h, se añadió una cantidad adicional de una solución metanólica de amoníaco (3 ml, MeOH 2M). Después de un total de 40 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La purificación de este material se realizó por MPLC, utilizando una columna ISCO de 35 g, eluyendo con un gradiente de 5-15% MeOH/CH₂Cl₂. Las fracciones que
50 contenían el producto se recogieron y concentraron para dar el compuesto del título (0,43 g, rendimiento cuantitativo). 400 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7,40-7,31 (m, 4H), 4,28 (s, 2H), 3,63-3,45 (m, 2H), 2,81-2,70 (m, 3H), 2,33-2,24 (m, 2H), 0,93-0,76 (m, 4H). LRMS *m/z* (APCI⁺) 283 (M+1).

Ejemplo 88

55 *Sal de ácido trifluoroacético de 3*-[3-(3-ciclopropilaminometil-fenil)-ciclobutil]-4-isopropil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazo-lo[3,4-*b*]piridin-6-ona

A 2-metil-propionaldehído (8,0 mg, 0,11 mmol) se añadió una solución de *5*-[3-(3-ciclopropilaminometil-fenil)-ciclobutil]-1*H*-pirazol-3-ilamina (0,22 ml, 0,11 mmol, 0,5 M en MeOH) seguida por una solución de Ácido de Mel-
60 drum (0,11 ml, 0,11 mmol, CH₂Cl₂ 1M) y la mezcla de reacción se calentó luego a 65°C. Después de 1 h, se enfrió la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se concentró. La purificación del material resultante se realizó por HPLC, con un gradiente de acetonitrilo/H₂O que contenía 0,01% de ácido trifluoroacético. Se recogió el producto y se concentró para dar el compuesto del título. 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7,45-7,40 (m, 3H); 7,35-7,34 (m, 1H),
65 4,31 (s, 2H), 3,64-3,54 (m, 2H), 2,86-2,58 (m, 6H), 2,46-2,50 (m, 2H), 1,80-1,74 (m, 1H), 0,96-0,40 (m, 10H). LRMS *m/z* (APCI⁺) 379 (M+1).

ES 2 308 186 T3

Ejemplo 89

3-[3-(3-Ciclopropilaminometil-fenil)-ciclobutil]-4-etil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo-[3,4-b]piridin-6-ona

- 5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 88 utilizando materiales de partida apropiados.

500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7,45-7,40 (m, 3H), 7,36-7,33 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,63-3,56 (m, 2H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,81-1,71 (m, 4H), 2,49 (dd, J = 16,1, 2,3 Hz, 1 H), 2,48-2,33 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 2H), 0,95-0,86 (m, 7H).
10 LRMS *m/z* (APCI⁺) 365 (M+1).

Ejemplo 90

- 15 *3-[3-(3-Ciclopropilaminometil-fenil)-ciclobutil]-4-isobutil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona*

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 88 utilizando materiales de partida apropiados.

20 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7,45-7,42 (m, 3H), 7,36-7,34 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,64-3,54 (m, 2H), 3,06 (dddd, J = 8,8, 8,8, 2,1, 0,0 Hz, 1H), 2,82-2,76 (m, 3H), 2,73 (dd, J = 16,1, 6,7 Hz, 1H), 2,48 (dd, J = 16,1, 2,6 Hz, 1H), 2,42-2,34 (m, 2H), 1,61-1,57 (m, 1H), 1,36-1,27 (m, 2H), 1,00-0,87 (m, 10H). LRMS *m/z* (APCI⁺) 393 (M+1).

- 25 Ejemplo 91

4-Ciclohexil-3-[3-(3-ciclopropilaminometil-fenil)-ciclobutil]-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

- 30 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 88 utilizando materiales de partida apropiados.

500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7,46-7,43 (m, 3H), 7,35-7,33 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,62-3,54 (m, 2H), 2,82-2,74 (m, 4H), 2,68-2,60 (m, 2H), 2,44-2,32 (m, 2H), 1,80-0,03 (m, 15H). LRMS *m/z* (APCI⁺) 419 (M+1).

- 35 Ejemplo 92

4-Ciclohex-3-enil-3-[3-(3-ciclopropilaminometil-fenil)-ciclobutil]-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

- 40 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 88 utilizando materiales de partida apropiados.

LRMS *m/z* (APCI⁺) 417 (M+1).

- 45 Ejemplo 93

3-[3-(3-Ciclopropilaminometil-fenil)-ciclobutil]-4-p-tolil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo-[3,4-b]piridin-6-ona

- 50 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 88 utilizando materiales de partida apropiados.

500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7,38 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,29 (dd, J = 7,3, 4,7 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,39 (dddd, J = 10,4, 10,4, 7,8, 7,8 Hz, 1H), 3,29 (dddd, J = 10,9, 10,9, 7,8, 7,8 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 16,1, 7,3 Hz, 1H), 2,75 (dddd, J = 7,3, 7,3, 3,6, 3,6 Hz, 1H), 2,66 (dd, J = 16,1, 4,7 Hz, 1H), 2,52-2,46 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,26-2,14 (m, 2H), 0,92-0,84 (m, 4H). LRMS *m/z* (APCI⁺) 427 (M+1).

- 60 Ejemplo 94

3-[3-(3-Ciclopropilaminometil-fenil)-ciclobutil]-4-(4-isopropil-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

- 65 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 88 utilizando materiales de partida apropiados.

500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7,37 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,30 (dd, J = 7,3, 4,7 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,39 (dddd,

J = 10,4, 10,4, 7,8, 7,8 Hz, 1H), 3,28 (dddd, J = J = 10,4,10,4, 7,8, 7,8 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 16,1, 7,3 Hz, 1H), 2,89 (dddd, J = 7,3, 7,3, 7,3, 7,3, 7,3, 7,3 Hz, 1 H), 2,75 (dddd, J = 7,3, 7,3, 3,6, 3,6 Hz, 1H), 2,67 (dd, J = 16,1, 5,2 Hz, 1H), 2,53- 2,46 (m, 2H), 2,22 (dddd, 10,9,10,9,10,9 Hz, 1H), 2,18 (ddd, J = 10,4, 10,4, 10,4 Hz, 1H), 1,24 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 0,94-0,84 (m, 4H). LRMS m/z (APCI⁺) 455 (M+1).

Ejemplo 95

4-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-3-[3-(3-ciclopropilaminometil-fenil)-ciclobutil]-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 88 utilizando materiales de partida apropiados.

500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) 7,39 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28-7,24 (m, 3H), 7,20 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 1H), 7,13 (ddd, J = 8,3, 4,2, 2,1 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 6,7, 4,7 Hz, 1 H), 4,27 (s, 2H), 3,45 (dddd, J = 8,8, 8,8, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 3,33 (m, enmascarado bajo CD₃OD, 1H), 3,03 (dd, 16,1, 7,3 Hz, 1H), 2,78-2,74 (m, 1H), 2,65 (dd, J = 16,1, 4,2 Hz, 1H), 2,59-2,48 (m, 2H), 2,24-2,17 (m, 2H), 0,94-0,86 (m, 4H). LRMS m/z (APCI⁺) 465 (M+1).

Metodologías biológicas

Inhibición de GSK-3

La actividad específica de un compuesto, estereoisómero, o profármaco de fórmula (I) en la inhibición de GSK-3 puede determinarse en ensayos tanto exentos de células como basados en células, habiéndose descrito previamente ambos ensayos en la técnica pertinente. Véanse, por ejemplo, las Patentes U.S. Núms. 6.417.185 y 6.489.344, cuyas descripciones se incorporan en esta memoria por referencia en su totalidad.

Un ensayo exento de células puede llevarse a cabo generalmente por incubación de GSK-3 con un sustrato peptídico, ATP radiomarcado (v.g. por ejemplo, $\gamma^{33}\text{P}$ - o $\gamma^{32}\text{P}$ -ATP, los dos cuales están disponibles de Amersham; Arlington Heights, IL), iones magnesio, y el compuesto a ensayar. La mezcla se incuba durante un periodo de tiempo que permita la incorporación de fosfato radiomarcado en el sustrato peptídico por la actividad de GSK-3. La mezcla de reacción se lava luego para eliminar el ATP radiomarcado sin reaccionar, típicamente después de transferir en primer lugar la totalidad o una porción de la mezcla de reacción enzimática a un pocillo que contiene una cantidad uniforme de un ligando capaz de fijarse al sustrato peptídico. La cantidad de $\gamma^{33}\text{P}$ - o $\gamma^{32}\text{P}$ que queda en cada pocillo después del lavado se cuantifica luego para determinar la cantidad de fosfato radiomarcado incorporada en el sustrato peptídico. La inhibición se observa como una reducción, con relación a un control, en la incorporación de fosfato radiomarcado en el sustrato peptídico. Un ejemplo de un sustrato peptídico de GSK-3 adecuado para un ensayo es la secuencia peptídica CREB enlazada a SGSG, descrita en Wang, *et al.*, *Annal, Biochem.* 220. 397402 (1994). GSK-3 purificada para un ensayo puede obtenerse, por ejemplo, a partir de células transfectadas con un plásmido de expresión de GSK-3 β humana como se describe, por ejemplo, en Stambolic *et al.* *Current Biology*, 6. 1664-1668 (1996).

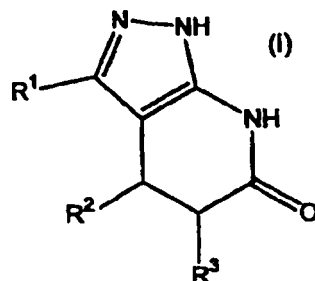
Otro ejemplo de un ensayo de GSK-3, similar al descrito anteriormente, es como sigue: se ensayan las actividades enzimáticas como la incorporación de ³³P a partir de fosfato gamma de ³³P-ATP (Amersham; Arlington Heights, IL; catálogo #AH-9968) en el sustrato peptídico biotinilado PKTP-KKAKKL. Las reacciones se llevan a cabo en un tampón que contiene Tris-HCl 50 mM, pH 8,0; MgCl₂ 10 mM, Na₃VO₄ 0,1 mM, y DTT 1 mM. La concentración final de ATP es 0,5 μM (radiactividad específica final de 4 $\mu\text{Ci/nmol}$), y la concentración final del sustrato es 0,75 μM . Las reacciones, iniciadas por la adición de enzima, se llevan a cabo a la temperatura ambiente durante aproximadamente 60 min. Las reacciones se paran por la adición de 0,6 volúmenes de tampón que contiene (concentraciones finales): EDTA 2,5 mM, 0,05% de Triton-X 100, ATP 100 μM , y 1,25 mg/ml de perlas de SPA recubiertas con estreptavidina (Amersham; Arlington Heights, IL; catálogo #RPNQ0007). La radiactividad asociada con las perlas se cuantifica luego por recuento de centelleo.

Un ensayo de testado de GSK-3 generalmente preferido, similar al descrito anteriormente en esta memoria, es como sigue: se ensayan las actividades enzimáticas como la incorporación de ³³P a partir del fosfato gamma de ³³P-ATP (Amersham; Arlington Heights, IL; catálogo #AH-9968) en el sustrato peptídico biotinilado Biotin-SRHSSPHQpSE-DEEE-OH (AnaSpec Inc., San José, CA). Las reacciones se llevan a cabo en un tampón que contiene MOPS 8 mM; Mg(OAc)₂ 10 mM, EDTA 0,2 mM (pH 7,0, y DTT 1 mM. La concentración final de ATP es 2,0 μM (radiactividad específica final de 4 $\mu\text{Ci/nmol}$), y la concentración final de sustrato es 1,0 μM . Las reacciones, iniciadas por la adición de enzima, se llevan a cabo a la temperatura ambiente durante aproximadamente 75 minutos. Las reacciones se paran por la adición de 0,6 volúmenes de tampón que contiene (concentraciones finales): EDTA 0,05 mM, 0,1% de Triton-X 100, ATP 100 μM , y 2,5 mg/ml de perlas de SPA recubiertas con estreptavidina. La radiactividad asociada con las perlas se cuantifica luego por recuento de centelleo estándar.

Los compuestos de fórmula (I) exhiben generalmente actividad inhibidora, expresada como valores CI₅₀, contra GSK-3 que son < 10.000 nM. Los compuestos generalmente preferidos tienen valores CI₅₀ < 200 nM. Por ejemplo, el compuesto 3-ciclobutil-4-(2-metoxi-pirimidin-4-il)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona tiene un valor CI₅₀ de 6,5 nM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



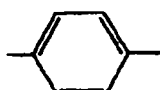
un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o estereoisómero, en donde:

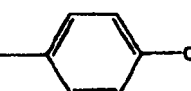
R^1 y R^2 son, independientemente, hidrógeno; alquilo (C_1 - C_8); alcoxi (C_1 - C_8); cicloalquilo (C_3 - C_{11}), heterocicloalquilo; arilo; o heteroarilo; y

R^3 es hidrógeno; alquilo (C_1 - C_8); alcoxi (C_1 - C_8); o cicloalquilo (C_3 - C_{11});

en donde cada R^1 , R^2 y R^3 está sustituido opcionalmente, y de modo independiente, con uno a seis de: (A) halógeno; (B) arilo, sustituido opcionalmente con uno a tres de (i) -OH; (ii) -CN; (iii) halógeno; (iv) heteroarilo; (v) $-CH_2OR^4$; o (vi) $-CH_2NR^4R^5$; (C) heteroarilo; (D) $-NO_2$; (E) -CN; (F) alquilo (C_1 - C_8), sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de halógeno; (G) tioalcoxi (C_1 - C_8); (H) $-NR^4R^5$; (I) $-NR^4C(=O)R^5$; (J) $-NR^4C(=O)NR^4R^5$; (K) $-NR^4(SO_2)R^5$; (L) $-NR^4(SO_2)NR^4R^5$; (M) $-OR^4$; (N) $-OC(=O)R^4$; (O) $-OC(=O)OR^4$; (P) $-C(=O)OR^4$; (Q) $-C(=O)R^4$; (R) $-C(=O)NR^4R^5$; (S) $-OC(=O)NR^4R^5$; (T) $-OC(=O)SR^4$; (U) $-SR^4$; (V) $-S(=O)R^4$; (W) $-SO_2R^4$; o (X) $-SO_2R^4R^5$; en donde:

R^4 y R^5 son, independientemente, hidrógeno; arilo, sustituido opcionalmente con uno a tres de: halógeno; -OH; alquilo (C_1 - C_8), sustituido opcionalmente con arilo; o cicloalquilo (C_3 - C_{11});

con la salvedad de que, cuando R^1 es , en donde X es hidrógeno, $-CH_3$, $-OCH_3$, Cl, Br, o $-NO_2$,

y R^2 es , entonces R^3 no es hidrógeno;

y en donde:

arilo denota un hidrocarburo cíclico aromático;

heteroarilo denota un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico o policíclico en el que uno o más átomos de carbono han sido reemplazados por heteroátomos seleccionados del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre;

heterocicloalquilo denota un grupo cicloalquilo saturado monocíclico o policíclico, condensado opcionalmente a un grupo hidrocarbonado aromático o heteroaromático, en el cual al menos uno de los átomos de carbono ha sido reemplazado por un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el cual:

R^1 es alquilo (C_1 - C_5) o cicloalquilo (C_3 - C_6);

R^2 es hidrógeno; alquilo (C_1 - C_8); alcoxi (C_1 - C_8); cicloalquilo (C_3 - C_9); heterocicloalquilo; arilo; o heteroarilo; y

R^3 es hidrógeno; alquilo (C_1 - C_3); alcoxi (C_1 - C_6); o cicloalquilo (C_3 - C_6);

en donde cada R^1 y R^2 está sustituido opcionalmente, y de modo independiente, con uno a seis de: (A) halógeno; (B) arilo, sustituido opcionalmente con uno a tres de (i) -OH; (ii) -CN; (iii) halógeno; (iv) heteroarilo; (v) $-CH_2OR^4$; o (vi) $-CH_2NR^4R^5$; (C) heteroarilo; (D) $-NO_2$; (E) -CN; (F) alquilo (C_1 - C_8), sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de flúor; (G) tioalcoxi (C_1 - C_8); (H) $-NR^4R^5$; (I) $-NR^4C(=O)R^5$; (J) $-NR^4C(=O)NR^4R^5$; (K) $-NR^4(SO_2)R^5$; (L)

ES 2 308 186 T3

-NR⁴(SO₂)NR⁴R⁵; (M) -OR⁴; (N) -OC(=O)R⁴; (O) -OC(=O)OR⁴; (P) -C(=O)OR⁴; (Q) -C(=O)R⁴; (R) -C(=O)NR⁴R⁵; (S) -OC(=O)NR⁴R⁵; (T) -OC(=O)SR⁴; (U) -SR⁴; (V) -S(=O)R⁴; (W) -SO₂R⁴; o (X) -SO₂R⁴R⁵.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el cual:

R¹ es alquilo (C₁-C₃) o cicloalquilo (C₃-C₆);

R² es hidrógeno; alquilo (C₁-C₈); alcoxi (C₁-C₈); cicloalquilo (C₃-C₉); heterocicloalquilo; arilo; o heteroarilo; y

R³ es hidrógeno;

en donde cada R¹ o R² está sustituido opcionalmente, y de modo independiente, con uno a seis de: (A) Cl o Fl (sic); (B) arilo, sustituido opcionalmente con uno a tres de (i) -OH; (ii) -CN; (iii) halógeno; (iv) heteroarilo; (v) -CH₂OR⁴; (vi) o (vii) (sic) -CH₂NR⁴R⁵; (C) heteroarilo; (E) -CN; (F) -CF₃; (G) tioalcoxi (C₁-C₈); (H) -NR⁴R⁵; (I) -NR⁴C(=O)OR⁵; (J) -NR⁴C(=O)NR⁴R⁵; (K) -NR⁴(SO₂)R⁵; (L) -NR⁴(SO₂)NR⁴R⁵; (M) -OR⁴; (N) -OC(=O)R⁴; (O) -OC(=O)OR⁴; (P) -C(=O)OR⁴; (Q) -C(=O)R⁴; (R) -C(=O)NR⁴R⁵; (S) -OC(=O)NR⁴R⁵; (T) -OC(=O)SR⁴; (W) -SO₂R⁴; o (X) -SO₂R⁴R⁵.

4. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo constituido por:

3-(6-oxo-4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-ciclobutil-éster del ácido bencilcarbámico;

2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[3-(6-oxo-4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-ciclobutil]-acetamida;

3-ciclobutil-4-ciclohex-3-enil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;

3-ciclobutil-4-(2-dimetilamino-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolol[3,4-b]piridin-6-ona;

3-ciclobutil-4-(4-dimetilamino-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;

3-ciclobutil-4-(2-dimetilamino-4-fluoro-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo- [3,4-b]piridin-6-ona;

3-ciclobutil-4-(4-dimetilamino-2-fluoro-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo- [3,4-b]piridin-6-ona;

3-ciclobutil-4-piridin-2-il-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;

3-ciclobutil-4-piridin-3-il-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;

3-ciclobutil-4-piridin-4-il-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;

3-ciclobutil-4-(2-metoxi-pirimidin-4-il)-2,3,4,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;

3-ciclobutil-4-(3,4-difluoro-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;

3-ciclobutil-4-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;

3-ciclobutil-4-(2,4-dimetil-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo(3,4-b]piridin-6-ona;

3-ciclobutil-4-(3,4-dimetil-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;

3-ciclobutil-4-(4-imidazol-1-il-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;

3-ciclobutil-4-(4-isopropil-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;

4-bencil-3-ciclobutil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;

4-benciloximetil-3-ciclobutil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;

4-ciclohex-3-enil-3-[3-(3-ciclopropilaminometil-fenil)-ciclobutil]-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;

2-(2-cloro-fenoxi)-N-[3-(6-oxo-4-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-ciclobutil]-acetamida;

3-[3-(3-ciclopropilaminometil-fenil)-ciclobutil]-4-etil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;

3-[3-(3-ciclopropilaminometil-fenil)-ciclobutil]-4-isopropil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;

3-[3-(3-ciclopropilaminometil-fenil)-ciclobutil]-4-*p*-tolil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;

ES 2 308 186 T3

3-(3-{3-[(ciclopropilmetil-amino)-metil]-fenil}-ciclobutil)-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;

3-[3-(3-aminometil-fenil)-ciclobutil]-4-trifluorometil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;

3-[3-(3-ciclopropilaminometil-fenil)-ciclobutil]-4-*p*-tolil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;

3-[3-(3-ciclopropilaminometil-fenil)-ciclobutil]-4-(4-isopropil-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;

3-[3-(3-hidroximetil-fenil)-ciclobutil]-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;

3-[3-(3-hidroximetil-fenil)-ciclobutil]-4-trifluorometil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;

3-[3-(3-hidroximetil-fenil)-ciclobutil]-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;

3-[3-(6-oxo-4-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-ciclobutil]-benzonitrilo;

4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-ciclobutil-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;

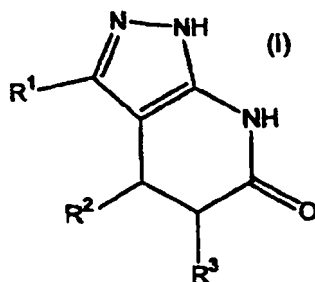
4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-[3-(3-ciclopropilaminometil-fenil)-ciclobutil]-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona; y

éster metílico del ácido 4-(3-ciclobutil-6-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-benzoico;

una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero.

5. Una composición farmacéutica que comprende:

(a) una cantidad de un compuesto de fórmula (I)



un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o estereoisómero, en donde:

R¹ y R² son, independientemente, hidrógeno; alquilo (C₁-C₈); alcoxi (C₁-C₈); cicloalquilo (C₃-C₁₁) (sic), heterocicloalquilo; arilo; o heteroarilo; y

R³ es hidrógeno; alquilo (C₁-C₈); alcoxi (C₁-C₈); o cicloalquilo (C₃-C₁₁);

en donde cada R¹ y R² está sustituido opcionalmente, y de modo independiente, con uno a seis de: (A) halógeno; (B) arilo, sustituido opcional e independientemente con uno a tres de (i) -OH; (ii) -CN; (iii) halógeno; (iv) heteroarilo; (v) -CH₂OR⁴; o (vi) -CH₂NR⁴R⁵; (C) heteroarilo; (D) -NO₂; (E) -CN; (F) alquilo (C₁-C₈), sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de halógeno; (G) tioalcoxi (C₁-C₈); (H) -NR⁴R⁵; (I) -NR⁴C(=O)OR⁵; (J) -NR⁴C(=O)NR⁴R⁵; (K) -NR⁴(SO₂)R⁵; (L) -NR⁴(SO₂)NR⁴R⁵; (M) -OR⁴; (N) -OC(=O)R⁴; (O) -OC(=O)OR⁴; (P) -C(=O)OR⁴; (Q) -C(=O)R⁴; (R) -C(=O)NR⁴R⁵; (S) -OC(=O)NR⁴R⁵; (T) -OC(=O)SR⁴; (U) -SR⁴; (V) -S(=O)R⁴; (W) -SO₂R⁴; o (X) -SO₂R⁴R⁵; en donde:

R⁴ y R⁵ son, independientemente, hidrógeno; arilo, sustituido opcionalmente con uno a tres de: halógeno; -OH; alquilo (C₁-C₈), sustituido opcionalmente con arilo; o cicloalquilo (C₃-C₁₁); y en donde:

arilo denota un hidrocarburo cíclico aromático;

heteroarilo denota un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico o policíclico en el que uno o más átomos de carbono han sido reemplazados por heteroátomos seleccionados del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre;

heterocicloalquilo denota un grupo cicloalquilo saturado monocíclico o policíclico, condensado opcionalmente a un grupo hidrocarbonado aromático o heteroaromático, en el cual al menos uno de los átomos de carbono ha sido reemplazado por un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre; y

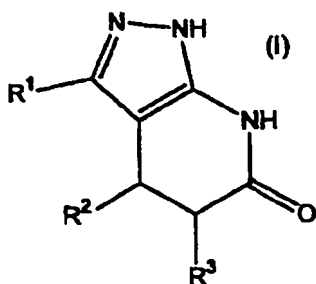
(b) un excipiente, vehículo, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

6. Una composición farmacéutica de la reivindicación 5, que comprende adicionalmente (c) una cantidad de uno o más de: (i) un agente anti-angiogénesis, (ii) un inhibidor de la transducción de señales, (iii) un agente anti-proliferativo, (iv) un antagonista del receptor NK-1, (v) un antagonista del receptor 5HT_{1D}, (vi) un inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina, (vii) un agente anti-psicótico, (viii) un inhibidor de la acetilcolinesterasa, (ix) un neuroprotector, (x) un activador del plasminógeno tisular, (xi) factor inhibidor de los neutrófilos, o (xii) un modulador de los canales de potasio.

7. Una composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la cual: (i) dicho agente anti-angiogénesis es celecoxib, valdecoxib, o rofecoxib; (ii) dicho inhibidor de la transducción de señales es un inhibidor de respuesta de los receptores del factor de crecimiento epidérmico, un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular, o un inhibidor del receptor erbB2; (iii) dicho inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina es fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, venlafaxina, nefazodona, o bupropión; (iv) dicho agente anti-psicótico es ziprasidona, olanzapina, risperidona, sonepiprazol, o gepirona; (v) dicho inhibidor de la acetilcolinesterasa es donepezil, rivastigmina, metrifonato, fisostigmina, o tacrina; y (vi) dicho neuroprotector es un antagonista del receptor NMDA.

8. Uso de:

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I)



un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o estereoisómero, en donde:

R¹ y R² son, independientemente, hidrógeno; alquilo (C₁-C₈); alcoxi (C₁-C₈); cicloalquilo (C₃-C₁₁), heterocicloalquilo; arilo; o heteroarilo; y

R³ es hidrógeno; alquilo (C₁-C₈); alcoxi (C₁-C₈); o cicloalquilo (C₃-C₁₁);

en donde cada R¹ y R² está sustituido opcionalmente, y de modo independiente, con uno a seis de: (A) halógeno; (B) arilo, sustituido opcional e independientemente con uno a tres de (i) -OH; (ii) -CN; (iii) halógeno; (iv) heteroarilo; (v) -CH₂OR⁴; o (vi) -CH₂NR⁴R⁵; (C) heteroarilo; (D) -NO₂; (E) -CN; (F) alquilo (C₁-C₈), sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de halógeno; (G) tioalcoxi (C₁-C₈); (H) -NR⁴R⁵; (I) -NR⁴C(=O)OR⁵; (J) -NR⁴C(=O)NR⁴R⁵; (K) -NR⁴(SO₂)R⁵; (L) -NR⁴(SO₂)NR⁴R⁵; (M) -OR⁴; (N) -OC(=O)R⁴; (O) -OC(=O)OR⁴; (P) -C(=O)OR⁴; (Q) -C(=O)R⁴; (R) -C(=O)NR⁴R⁵; (S) -OC(=O)NR⁴R⁵; (T) -OC(=O)SR⁴; (U) -SR⁴; (V) -S(=O)R⁴; (W) -SO₂R⁴; o (X) -SO₂R⁴R⁵; en donde:

R⁴ y R⁵ son, independientemente, hidrógeno; arilo, sustituido opcionalmente con uno a tres de: halógeno; -OH; alquilo (C₁-C₈), sustituido opcionalmente con arilo; o cicloalquilo (C₃-C₁₁); y en donde:

arilo denota un hidrocarburo cíclico aromático;

heteroarilo denota un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico o policíclico en el que uno o más átomos de carbono han sido reemplazados por heteroátomos seleccionados del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre; y

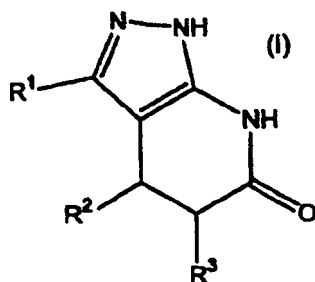
heterocicloalquilo denota un grupo cicloalquilo saturado monocíclico o policíclico, condensado opcionalmente a un grupo hidrocarbonado aromático o heteroaromático, en el cual al menos uno de los átomos de carbono ha sido reemplazado por un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre; o

(b) una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto de fórmula (I), dicho estereoisómero del mismo, o dicha sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o estereoisómero; y un excipiente, vehículo, o diluyente farmacéuticamente aceptable;

en la fabricación de un medicamento para tratar una afección, enfermedad o síntoma mediado por la glucógeno-sintasa quinasa 3 en un mamífero.

9. Uso de la reivindicación 8, en donde dicha afección, enfermedad, o síntoma es Enfermedad de Alzheimer, asma, aterosclerosis, ansiedad, trastorno bipolar, cáncer, diabetes, demencia, depresión, debilidad, pérdida del cabello, insuficiencia cardíaca, hipertensión esencial, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipoglucemia, inflamación, isquemia, fertilidad masculina y motilidad del semen, trastornos del estado de ánimo, muerte de células neuronales, obesidad, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de ovario poliquístico, esquizofrenia, derrame cerebral, Síndrome X, o lesión traumática cerebral.

10. (a) Un compuesto de fórmula (I)



un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o estereoisómero, en donde:

R¹ y R² son, independientemente, hidrógeno; alquilo (C₁-C₈); alcoxi (C₁-C₈); cicloalquilo (C₉-C₁₁) (sic), heterocicloalquilo; arilo; o heteroarilo; y

R³ es hidrógeno; alquilo (C₁-C₈); alcoxi (C₁-C₈); o cicloalquilo (C₃-C₁₁);

en donde cada R¹ y R² está sustituido opcionalmente, y de modo independiente, con uno a seis de: (A) halógeno; (B) arilo, sustituido opcional e independientemente con uno a tres de (i) -OH; (ii) -CN; (iii) halógeno; (iv) heteroarilo; (v) -CH₂OR⁴; o (vi) -CH₂NR⁴R⁵; (C) heteroarilo; (D) -NO₂; (E) -CN; (F) alquilo (C₁-C₈), sustituido opcionalmente con uno a tres átomos de halógeno; (G) tioalcoxi (C₁-C₈); (H) -NR⁴R⁵; (I) -NR⁴C(=O)OR⁵; (J) -NR⁴C(=O)NR⁴R⁵; (K) -NR⁴(SO₂)R⁵; (L) -NR⁴(SO₂)NR⁴R⁵; (M) -OR⁴; (N) -OC(=O)R⁴; (O) -OC(=O)OR⁴; (P) -C(=O)OR⁴; (Q) -C(=O)R⁴; (R) -C(=O)NR⁴R⁵; (S) -OC(=O)NR⁴R⁵; (T) -OC(=O)SR⁴; (U) -SR⁴; (V) -S(=O)R⁴; (W) -SO₂R⁴; o (X) -SO₂R⁴R⁵; en donde:

R⁴ y R⁵ son, independientemente, hidrógeno; arilo, sustituido opcionalmente con uno a tres de: halógeno; -OH; alquilo (C₁-C₈), sustituido opcionalmente con arilo; o cicloalquilo (C₃-C₁₁); y en donde:

arilo denota un hidrocarburo cíclico aromático;

heteroarilo denota un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico o policíclico en el que uno o más átomos de carbono han sido reemplazados por heteroátomos seleccionados del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre; y

heterocicloalquilo denota un grupo cicloalquilo saturado monocíclico o policíclico, condensado opcionalmente a un grupo hidrocarbonado aromático o heteroaromático, en el cual al menos uno de los átomos de carbono ha sido reemplazado por un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre; o

(b) una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto de fórmula (I), dicho estereoisómero del mismo, o dicha sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o estereoisómero; y un excipiente, vehículo, o diluyente farmacéuticamente aceptable;

para uso en el tratamiento de una afección, enfermedad o síntoma mediado por la glucógeno-sintasa quinasa 3 en un mamífero.