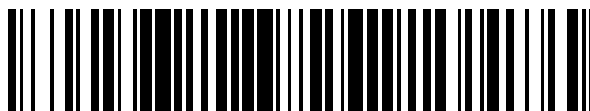


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 168**

51 Int. Cl.:

A01N 43/42 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08770402 .9**

96 Fecha de presentación: **06.06.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2166852**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.03.2010**

54 Título: **Derivados de pirazoloquinolina terapéuticos**

30 Prioridad:
08.06.2007 US 943005 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.08.2012

73 Titular/es:
**HELICON THERAPEUTICS, INC.
7473 LUSK BLVD.
SAN DIEGO, CA 92121, US**

72 Inventor/es:
**KAPLAN, Alan, P.;
GUPTA, Varsha y
WASLEY, Jan, W.. F.**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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).

ES 2 386 168 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazoloquinolina terapéuticos.

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

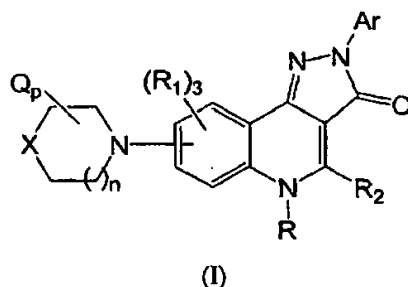
- 5 La presente invención está relacionada con el uso de derivados novedosos de pirazoloquinolinas como moduladores de $\alpha 5$ de GABA_A para el uso previsto de terapia para potenciar la cognición.

Descripción de la técnica relacionada

- 10 El neurotransmisor inhibidor ácido γ -aminobutírico (GABA) sirve de ligando para dos clases de receptores distintas, GABA_A y GABA_B. La clase GABA_A es un canal de iones dependiente de ligando mientras que GABA_B es un receptor acoplado a proteínas G de siete transmembranas canónico. El receptor de GABA_A comprende varias subunidades que incluye α , β , γ y δ . La clonación de las subunidades individuales del receptor de GABA_A ha confirmado la existencia, hasta la fecha, de seis subunidades α , tres subunidades β , tres subunidades γ y una subunidad δ . La estructura general del receptor es un pentámero con un requisito de subunidades mínimo de al menos una subunidad α , una subunidad β y una subunidad γ .
- 15 Debido a la diversidad anteriormente mencionada de las subunidades, hay más de 10.000 combinaciones posibles de las subunidades que comprenden el receptor de GABA_A, aunque no todas aparecen en la naturaleza. Se han identificado combinaciones específicas que tienen relevancia biológica (y su abundancia relativa en cerebros de rata incluyen $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ (43%), $\alpha 2\beta 2/3\gamma 2$ (18%), $\alpha 3\beta \gamma 2/3$ (17%), $\alpha 2\beta \gamma 1$ (8%), $\alpha 5\beta 3\gamma 2/3$ (4%), $\alpha 6\beta \gamma 2$ (2%), $\alpha 6\beta \delta$ (2%) y $\alpha 4\beta \delta$ (3%) (Barnard, E.A., y col. (1998) Pharmacol. Rev. 50: 291-313 incorporado en este documento en su totalidad).
- 20 Hay varios sitios de unión de moléculas pequeñas distintos sobre el receptor de GABA_A que modulan la actividad del receptor que incluyen sitios para benzodiazepinas, esteroides, barbitúricos, etanol y convulsivos (por ejemplo, picrotoxina). El sitio de unión de GABA se localiza en la interfase α/β . Se ha invertido una tremenda cantidad de investigación farmacéutica en identificar compuestos que se unen al sitio de unión de benzodiazepina (sitio de BZ) que se localiza en la interfase α/γ . La unión de GABA está enormemente modulada por la unión de fármacos al sitio
- 25 de BZ que puede producir varias respuestas farmacológicas diferentes. Fármacos tales como diazepam y zolpidem, agonistas de la función de GABA_A, han mostrado éxito histórico como agentes ansiolíticos (Muller, W.E. (1988) Drugs of Today 24: 649-663 incorporado en este documento en su totalidad). Un trabajo más reciente ha sugerido que los efectos sedantes e hipnóticos de estos fármacos son principalmente debidos a la interacción con los receptores que contienen $\alpha 1$, por tanto, mucho esfuerzo se ha basado en encontrar fármacos que tengan actividad preferencial hacia $\alpha 2\beta 2\gamma 2$ y $\alpha 3\beta \gamma 2$ con respecto a $\alpha 1\beta \gamma 2$ para mantener la actividad ansiolítica, pero reducir los efectos secundarios sedantes (Rudolph, U. F., y col. (1999) Nature 401: 796-800 incorporado en este documento en su totalidad; Löw, K.F., y col. (2000) Science 290: 131-134 incorporado en este documento en su totalidad; McKernan, R.M., y col. (2000) Nat. Neurosci. 3: 587-592 incorporado en este documento en su totalidad).
- 30 La subunidad de $\alpha 5$ se encuentra predominantemente en el hipocampo, una parte del cerebro que desempeña una parte en la memoria y la navegación espacial. Como resultado, mucha investigación se ha basado en identificar enlaces entre la función del receptor de GABA que contiene $\alpha 5$ y la cognición. Los resultados de varios laboratorios han indicado que el agonismo inverso selectivo del receptor $\alpha 5\beta \gamma 2/3$ de GABA_A puede mostrar una marcada mejora de la función de la memoria en varios modelos animales. Ha habido un número creciente de ejemplos de agonistas inversos en tanto la bibliografía de patente como científica (Yokoyama, N., y col. (1982) J. Med. Chem. 25: 337-339 incorporado en este documento en su totalidad; Takada, S., y col. (1988) J. Med. Chem. 31: 1738-1745 incorporado en este documento en su totalidad; Atack, J.R., y col. (2006) European Journal of Pharmacology 548: 77-82 incorporado en este documento en su totalidad). Un perfil preferible para un potenciador cognitivo es uno que muestra modulación negativa en $\alpha 5$, pero con menos modulación de $\alpha 1$, $\alpha 2$ o $\alpha 3$ para minimizar efectos secundarios tales como convulsión o sedación. Aún no se ha comercializado ningún modulador negativo para GABA_A selectivo
- 45 para $\alpha 5$; y sólo se ha investigado un número limitado en ensayos clínicos humanos.

Resumen de la invención

La invención proporciona una novedosa serie química de fórmula I y procedimientos de uso de la misma para la unión al sitio de benzodiazepina del receptor de GABA_A y que modula negativamente el subtipo $\alpha 5$ de GABA_A. La estructura general de fórmula I se muestra a continuación:



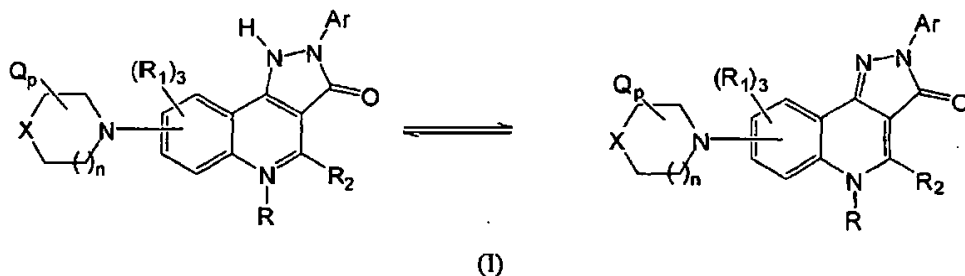
Los compuestos de fórmula I engloban todos los posibles tautómeros de las estructuras químicas y mezclas de los mismos.

Realizaciones, aspectos y variaciones de la invención

- 5 En las siguientes estructuras se reconoce, cuando una fórmula se representa como una mezcla de dos estructuras tautómeras, que las definiciones de "R" pueden ser diferentes en la estructura de la izquierda que en la estructura de la derecha. Por ejemplo, en un compuesto de fórmula (I), en la estructura de la izquierda la definición de "R" puede estar ausente y en la estructura de la derecha la definición de "R" puede ser hidrógeno. Compuestos representados por las estructuras tautómeras pueden existir en todas las formas tautómeras posibles y mezclas de las mismas.
- 10 Adicionalmente, los compuestos no necesitan existir en ambas formas tautómeras dibujadas. Un compuesto que puede representarse por cualquier estructura dibujada, tanto si está en equilibrio como si no está en equilibrio, se encuentra dentro de la presente divulgación.

- Se reconoce que las dos formas tautómeras se dibujan para algunas fórmulas. Por sencillez, en algunos sitios (incluyendo las reivindicaciones), sólo la forma tautómera de la derecha se dibuja por una fórmula indicada, esto no es para excluir la otra forma tautómera. En los sitios en los que sólo se dibuja una forma tautómera para una fórmula también se contempla la otra forma tautómera.
- 15

Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables,

- 20 en la que

R está ausente, es hidrógeno u óxido;

cada R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, -CONR_aR_b, -NR_aR_b, hidroxialquilo (C₁-C₆), arilo, heteroarilo, heterociclo, aminoalquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor y alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor;

- 25 R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, hidroxialquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor y alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor;

cada R_a y R_b es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo, heteroarilo, heterociclo, alquil (C₁-C₆)-arilo, -S(O)₂alquilo (C₁-C₆), -S(O)₂arilo, -C(O)alquilo (C₁-C₆), -C(O)NR_galquilo (C₁-C₆), -C(O)NR_garilo, -C(O)O-alquilo (C₁-C₆), aril-OC(O)- o aril-C(O)-, o R_a junto con R_b forman un grupo heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más R_d; en el que el grupo heterociclo incluye opcionalmente uno o más grupos seleccionados de O (oxígeno), S (azufre) y NR_c;

30

cada R_c es independientemente hidrógeno, alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), -C(O)O-alquilo (C₁-C₆), -C(O)O-arilo, alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), arilo, heteroarilo, heterociclo, aril-O-alquilo (C₁-C₆), -C(O)NR_galquilo (C₁-C₆), -C(O)NR_garilo, -S(O)₂alquilo (C₁-C₆), -S(O)₂arilo, -C(O)alquilo (C₁-C₆), aril-C(O)-, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor, o alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor;

35

cada R_d se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, oxo, hidroxilo, -C(O)NR_aR_b, -NR_aR_b, hidroxialquilo (C₁-C₆), arilalquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor y alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor;

- 40 cada R_e y R_f se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo, heteroarilo, heterociclo, alquil (C₁-C₆)-arilo, arilalquilo (C₁-C₆), -C(O)alquilo (C₁-C₆), -S(O)₂alquilo (C₁-C₆), -S(O)₂NR_galquilo (C₁-C₆), -S(O)₂arilo, -

$C(O)NR_g$ alquilo (C_1-C_6), $-C(O)$ alquilo (C_1-C_6), aril- $C(O)-$, aril- $OC(O)-$ o $-C(O)O$ -alquilo (C_1-C_6);

R_g es hidrógeno, arilo, heteroarilo, heterociclo o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor;

Ar es arilo opcionalmente sustituido con uno o más M o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más M ;

- 5 cada Q es independientemente hidrógeno, halógeno, oxo, hidroxí, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_aR_b$, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más R_d , hidroxialquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más R_d , arilo opcionalmente sustituido con uno o más R_d o arilalquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más R_d ;

cada M es independientemente hidrógeno, halógeno, CF_3 , CF_2H , hidroxí, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_6), hidroxialquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), $-NR_aR_b$, arilo, heteroarilo o heterociclo;

- 10 cada X es independientemente NL , oxígeno, $C(Q)_2$ o $S(O)_z$;

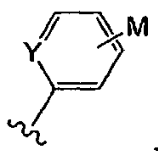
cada L es independientemente hidrógeno, alquenoilo (C_2-C_6), alquinoilo (C_2-C_6), $-C(O)O$ -alquilo (C_1-C_6), $-C(O)O$ -arilo, alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), hidroxialquilo (C_1-C_6), arilo, heteroarilo, heterociclo, aril- O -alquilo (C_1-C_6), $-CONR_eR_f$, $-S(O)_z$ alquilo (C_1-C_6), $-S(O)_z$ arilo, $-C(O)$ alquilo (C_1-C_6), aril- $C(O)-$, $-C(O)NR_g$ alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor o alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor;

- 15 p es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3,

z es un número entero seleccionado de 0, 1 y 2; y

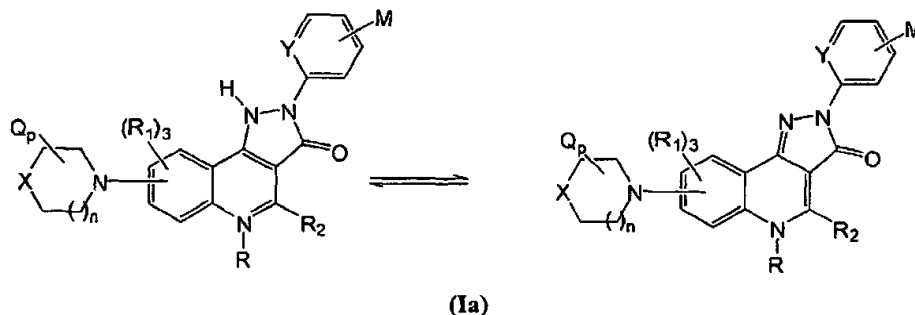
n es un número entero seleccionado de 0, 1 y 2.

En algunas realizaciones, Ar puede ser:



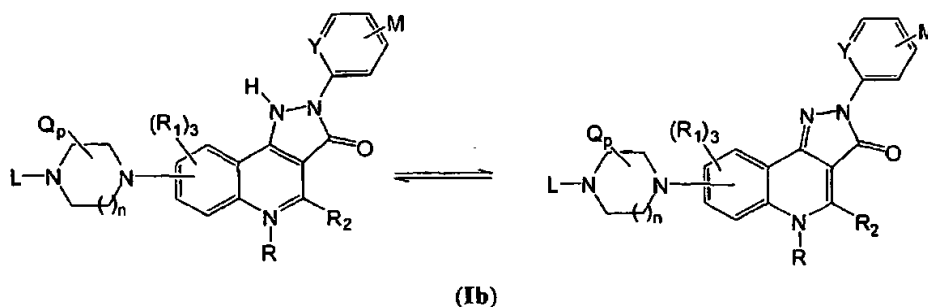
- 20 en la que Y es CM o N .

En otra realización, el compuesto tiene la fórmula **1a**:



o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N .

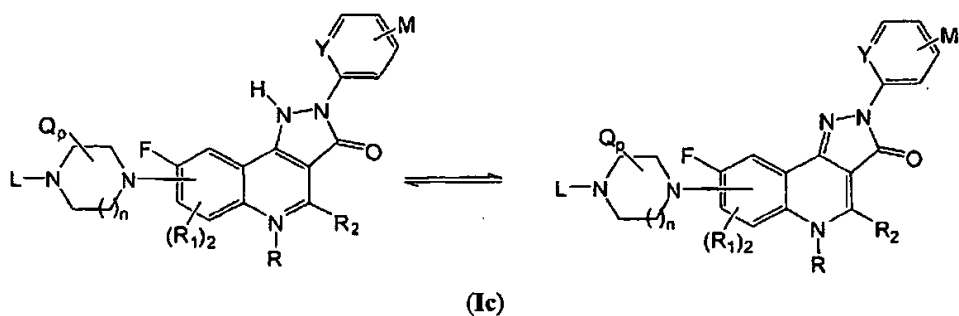
En otra realización, el compuesto tiene la fórmula **1b**:



- 25

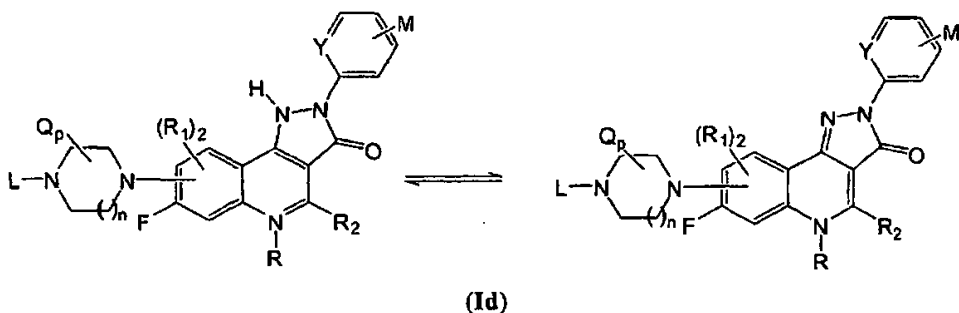
o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N .

En otra realización, el compuesto tiene la fórmula **1c**:



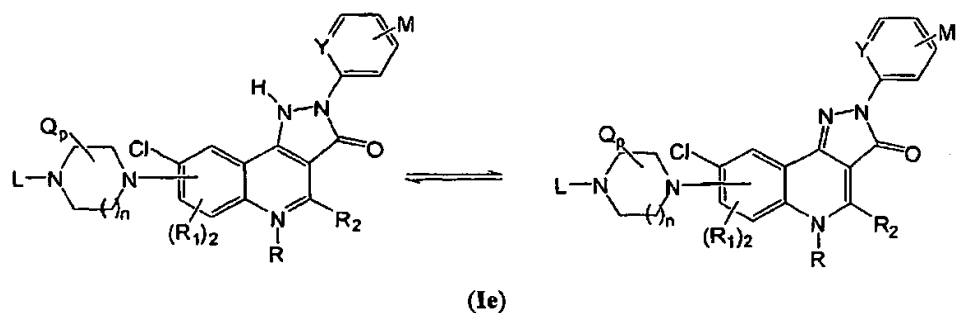
o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N.

En otra realización, el compuesto tiene la fórmula Id:



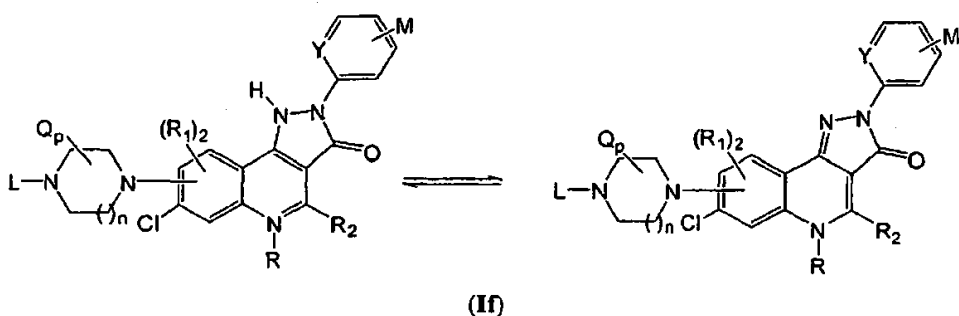
5 o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N.

En otra realización, el compuesto tiene la fórmula Ie:



o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N.

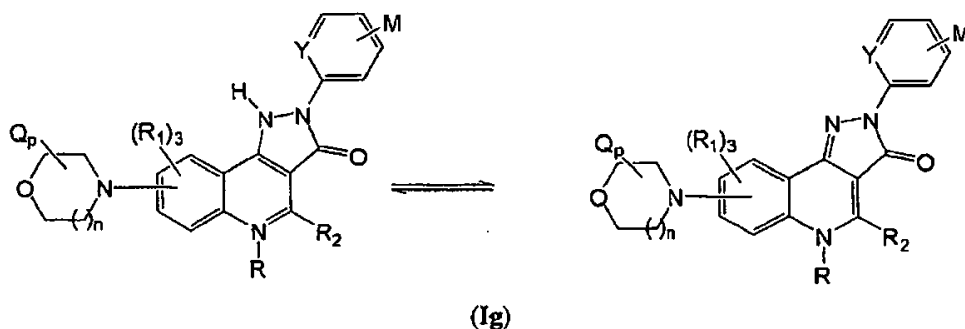
En otra realización, el compuesto tiene la fórmula If:



10

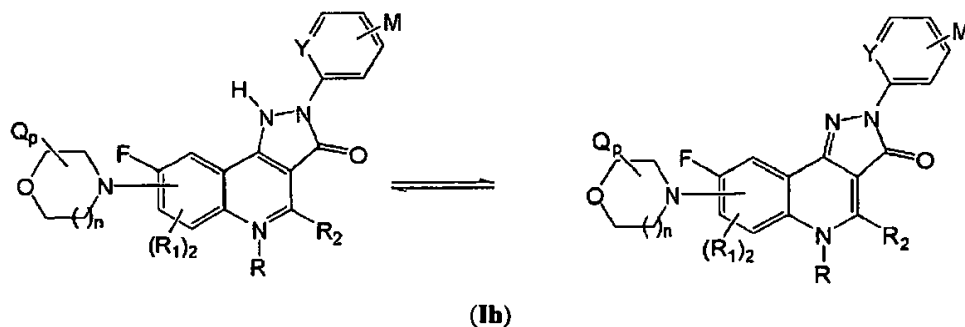
o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N.

En otra realización, el compuesto tiene la fórmula Ig:



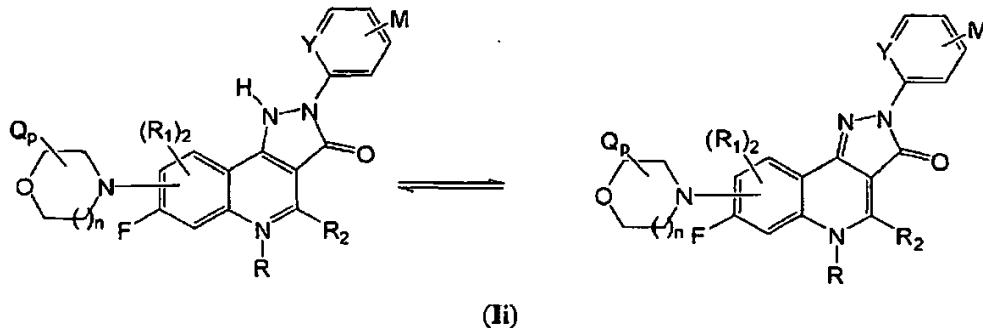
o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N.

En otra realización, el compuesto tiene la fórmula Ih:



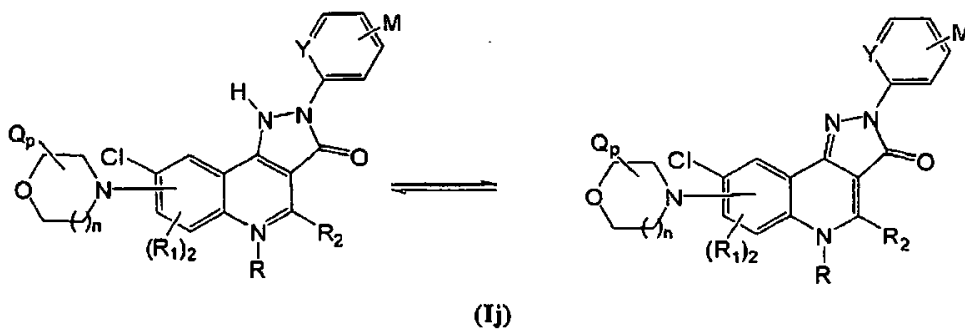
5 o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N.

En otra realización, el compuesto tiene la fórmula Ii:



o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N.

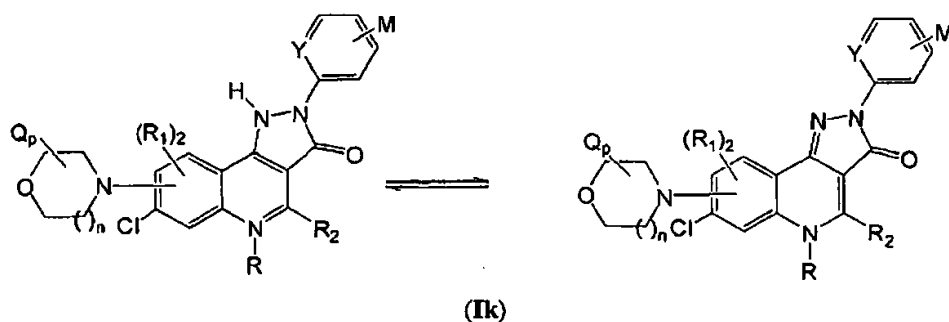
En otra realización, el compuesto tiene la fórmula Ij:



10

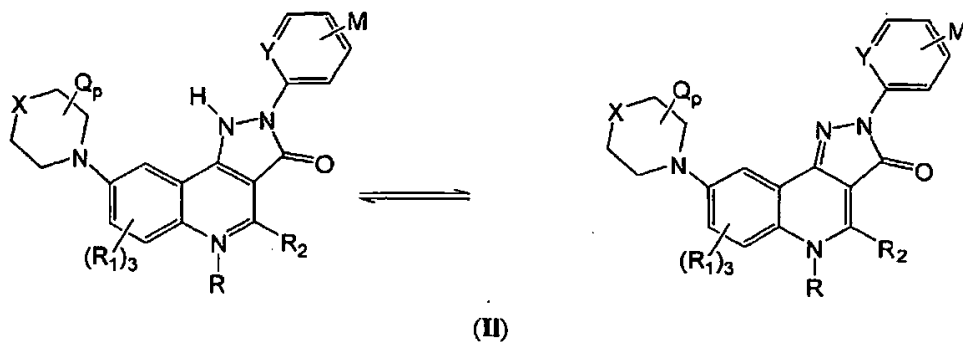
o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N.

En otra realización, el compuesto tiene la fórmula Ik:



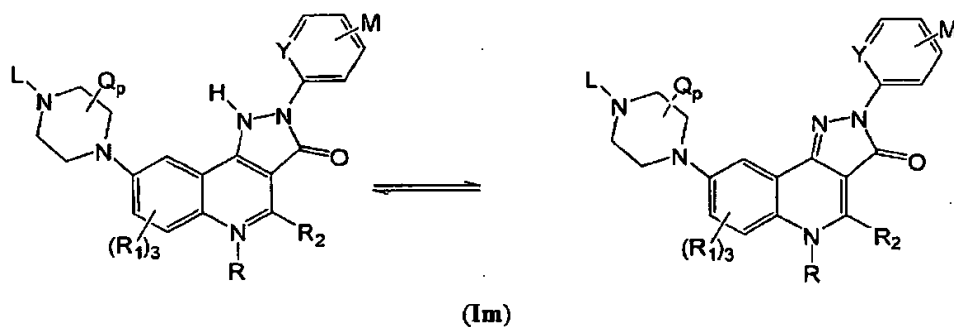
o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N.

En otra realización, el compuesto tiene la fórmula II:



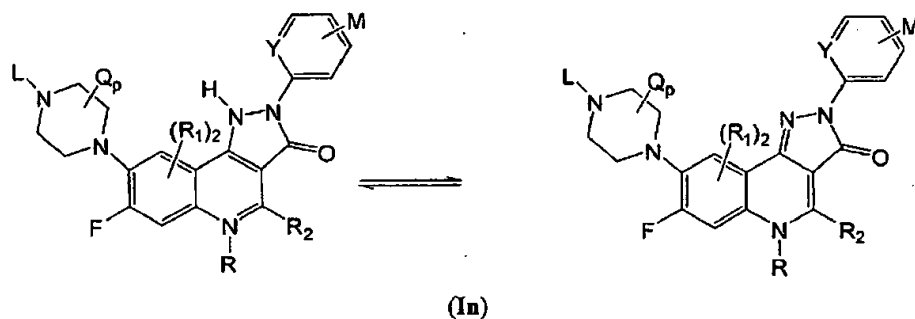
5 o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N.

En otra realización, el compuesto tiene la fórmula Im:



o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N.

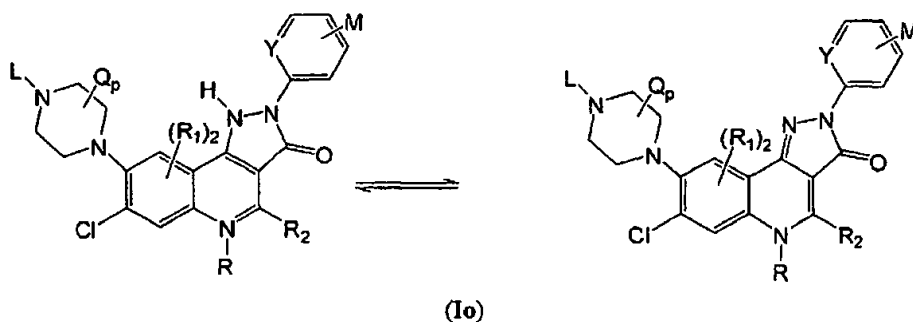
En otra realización, el compuesto tiene la fórmula In:



10

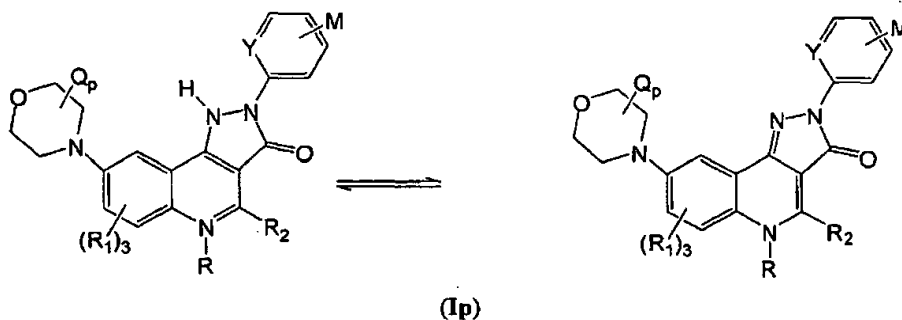
o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N.

En otra realización, el compuesto tiene la fórmula Io:



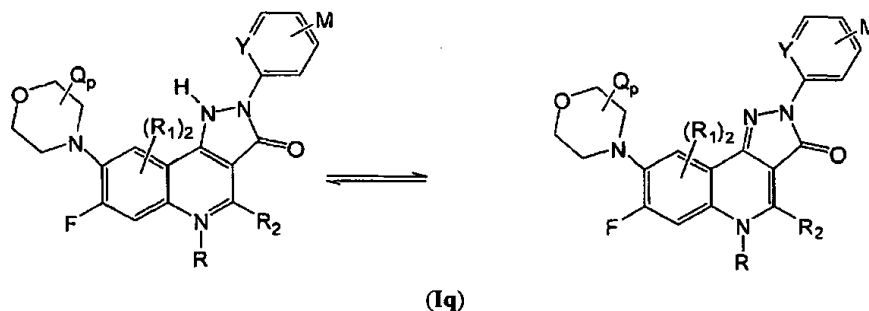
o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N.

En otra realización, el compuesto tiene la fórmula Ip:



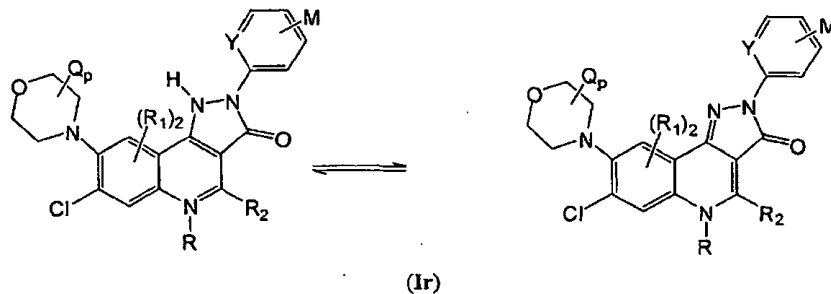
5 o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N.

En otra realización, el compuesto tiene la fórmula Iq:



o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N.

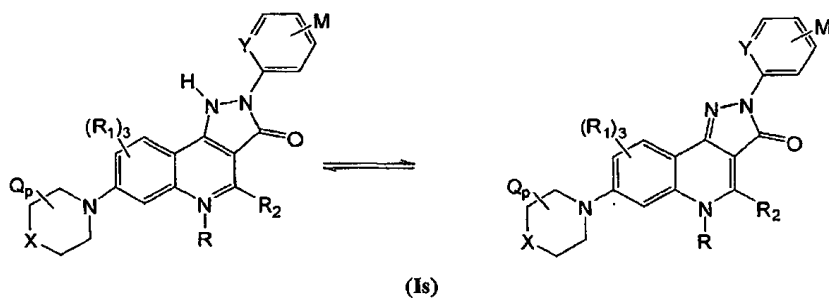
En otra realización, el compuesto tiene la fórmula Ir:



10

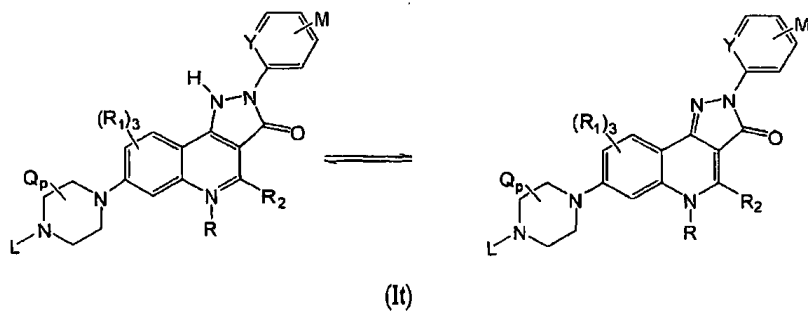
o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N.

En otra realización, el compuesto tiene la fórmula Is:



o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N.

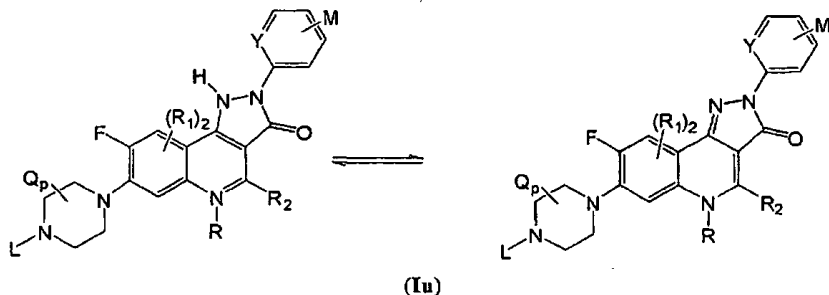
En otra realización, el compuesto tiene la fórmula It:



5

o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N.

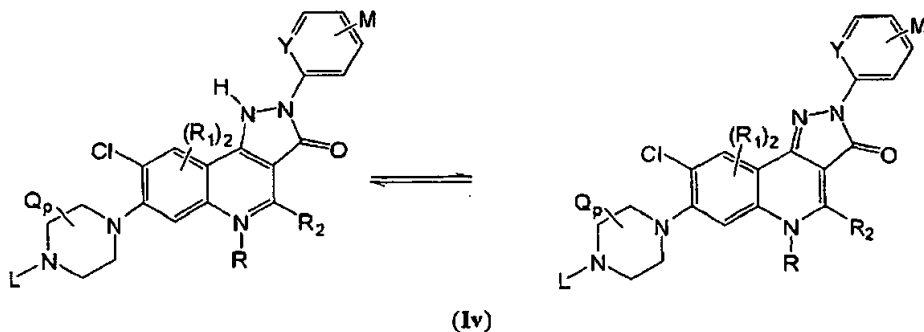
En otra realización, el compuesto tiene la fórmula Iu:



o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N.

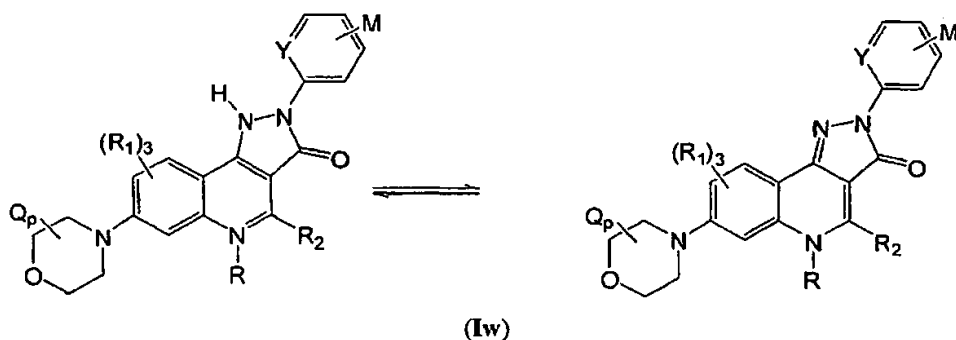
10

En otra realización, el compuesto tiene la fórmula Iv:



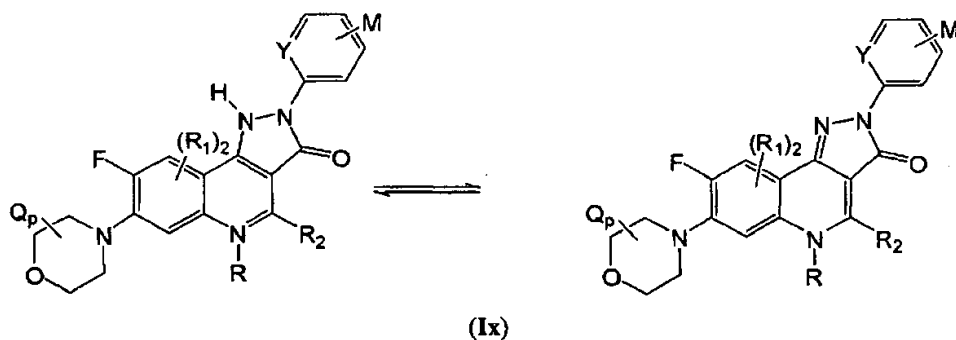
o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N.

En otra realización, el compuesto tiene la fórmula Iw:



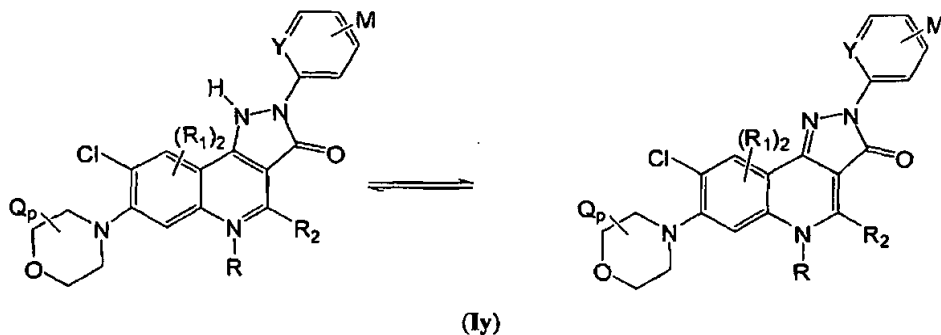
o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N.

En otra realización, el compuesto tiene la fórmula Ix:



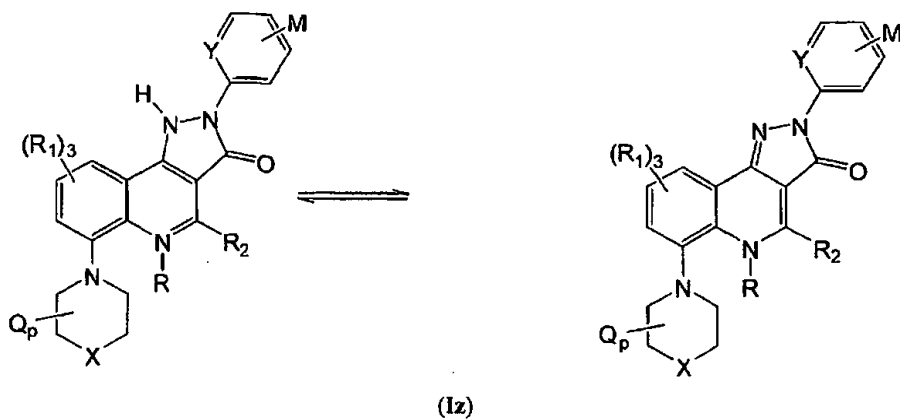
5 o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N.

En otra realización, el compuesto tiene la fórmula Iy:



o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N.

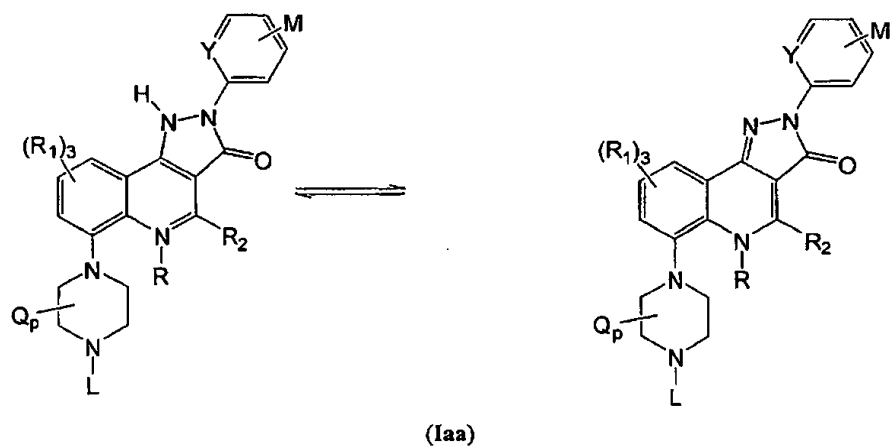
En otra realización, el compuesto tiene la fórmula Iz:



10

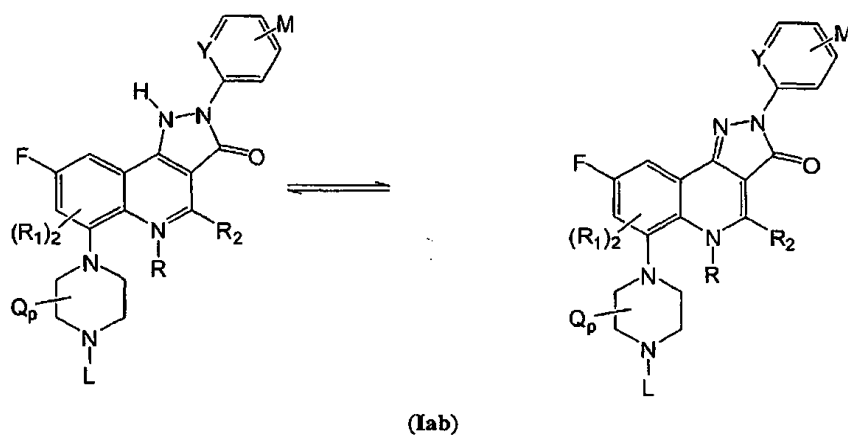
o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N.

En otra realización, el compuesto tiene la fórmula Iaa:



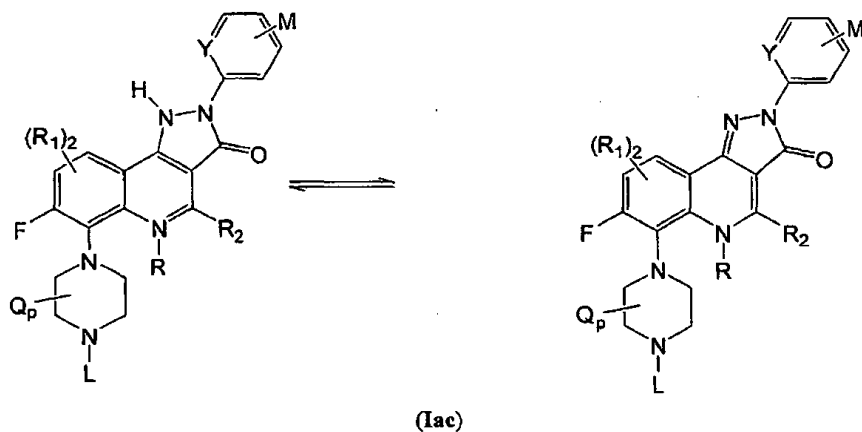
o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N.

En otra realización, el compuesto tiene la fórmula **Iab**:



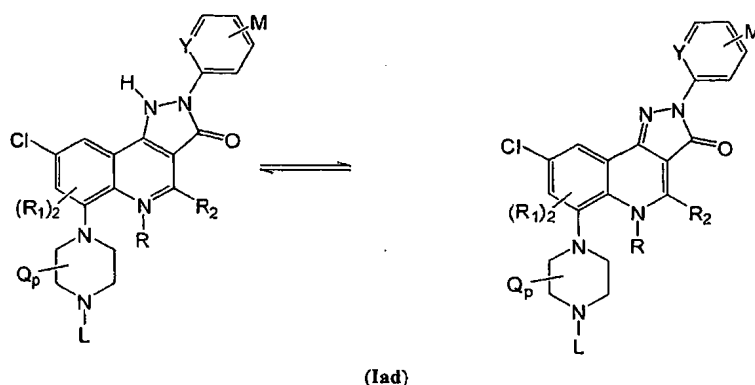
5 o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N.

En otra realización, el compuesto tiene la fórmula **Iac**:



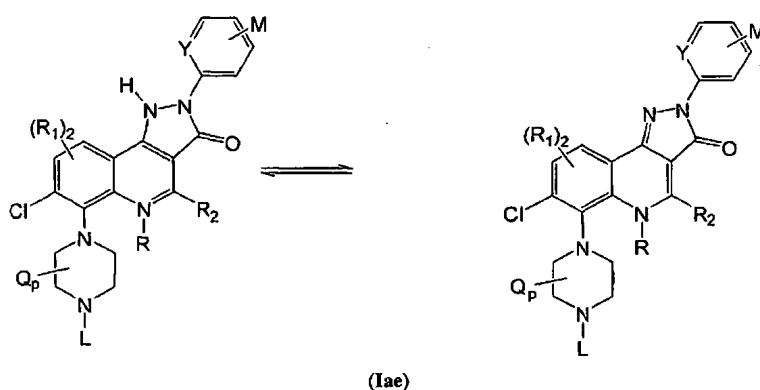
o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N.

En otra realización, el compuesto tiene la fórmula **Iad**:



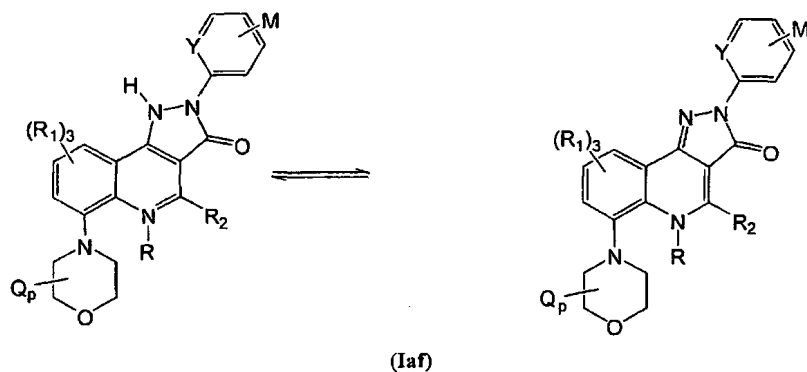
o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N.

En otra realización, el compuesto tiene la fórmula Iae:



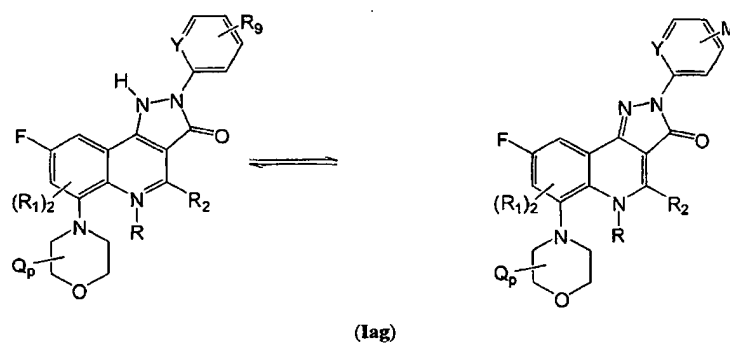
5 o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N.

En otra realización, el compuesto tiene la fórmula Iaf:



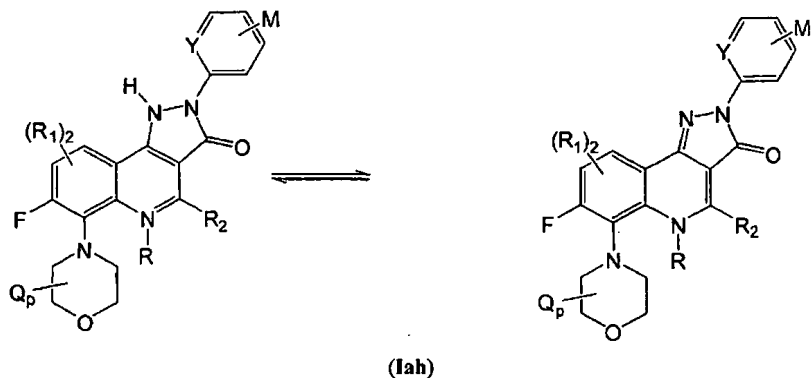
o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N.

En otra realización, el compuesto tiene la fórmula Iag:



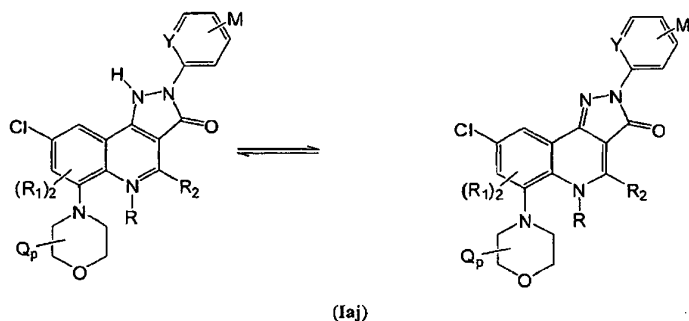
o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es CM o N.

En otra realización, el compuesto tiene la fórmula **lah**:



o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que **Y** es **CM** o **N**.

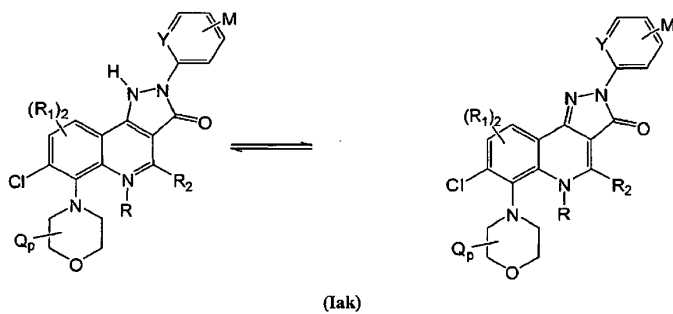
En otra realización, el compuesto tiene la fórmula **laj**:



5

o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que **Y** es **CM** o **N**.

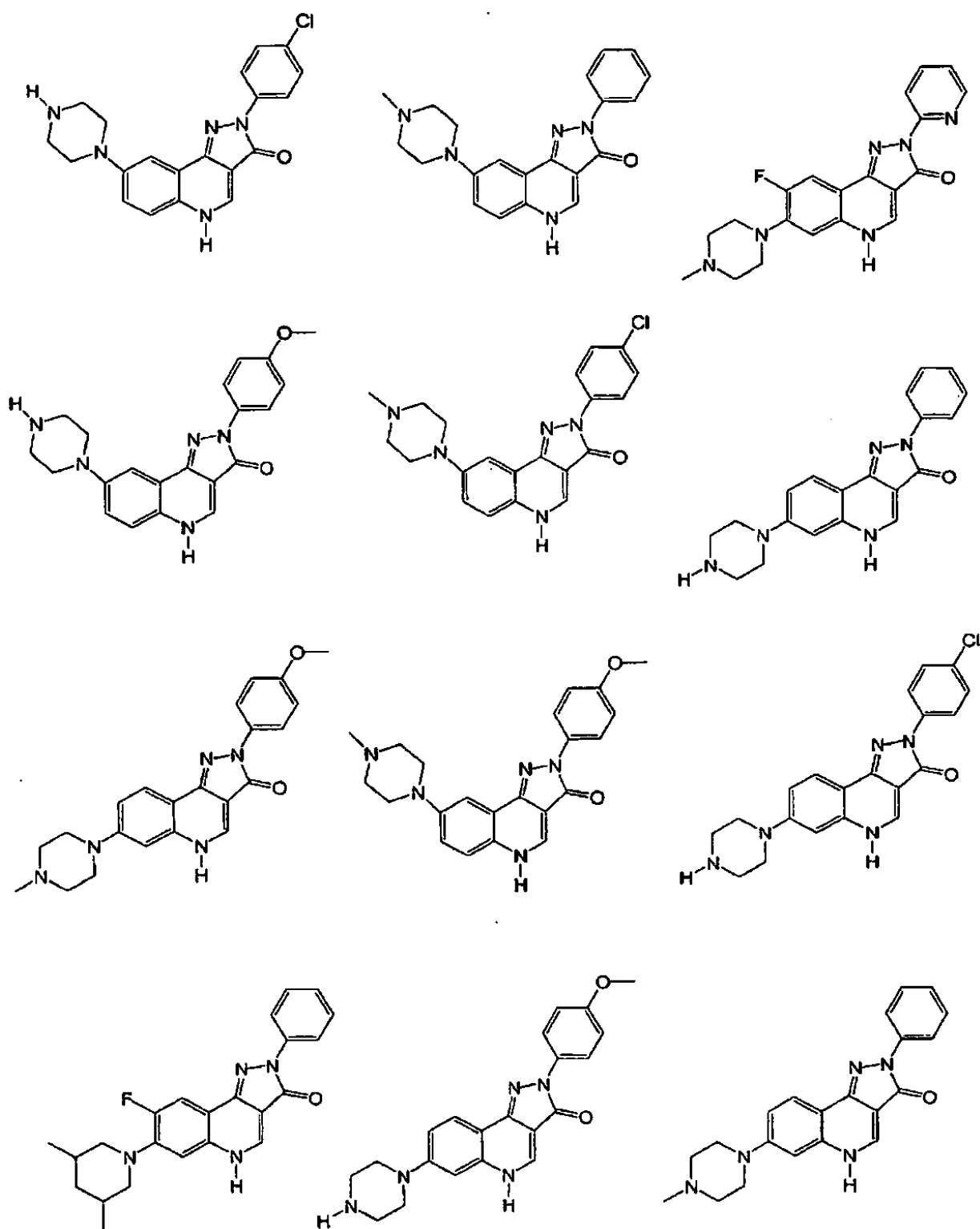
En otra realización, el compuesto tiene la fórmula **lak**:

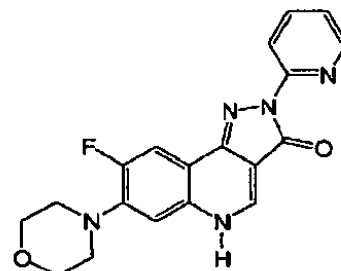
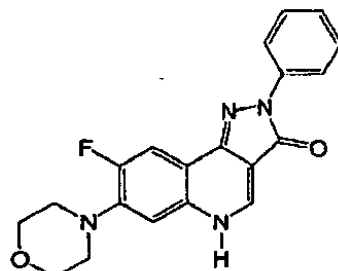
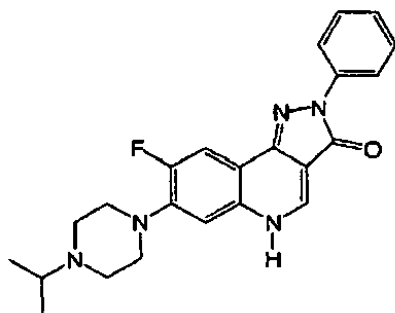
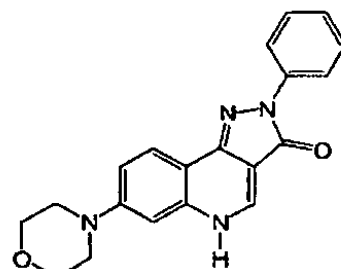
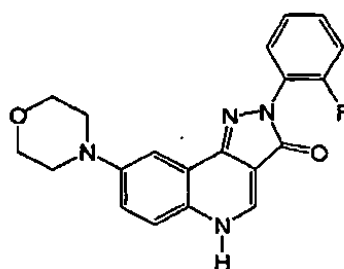
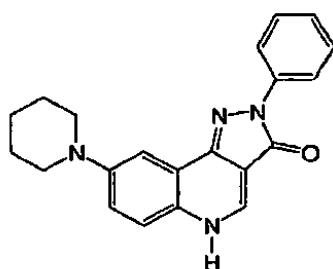
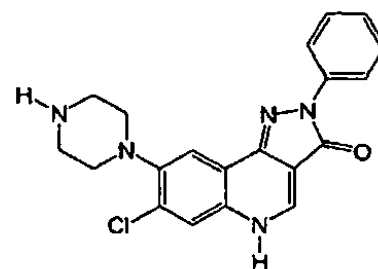
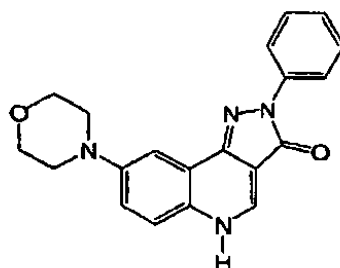
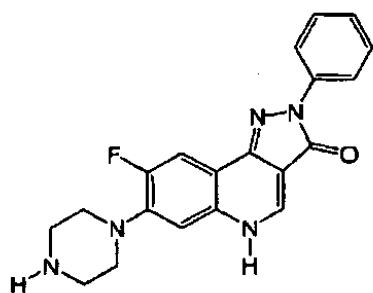
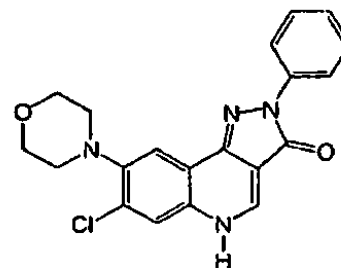
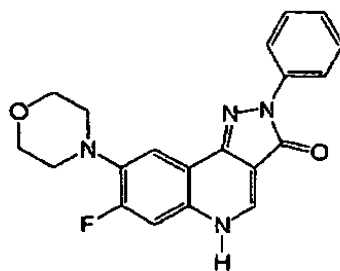
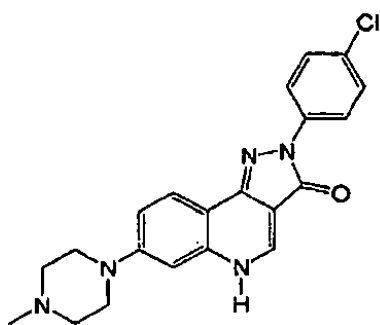


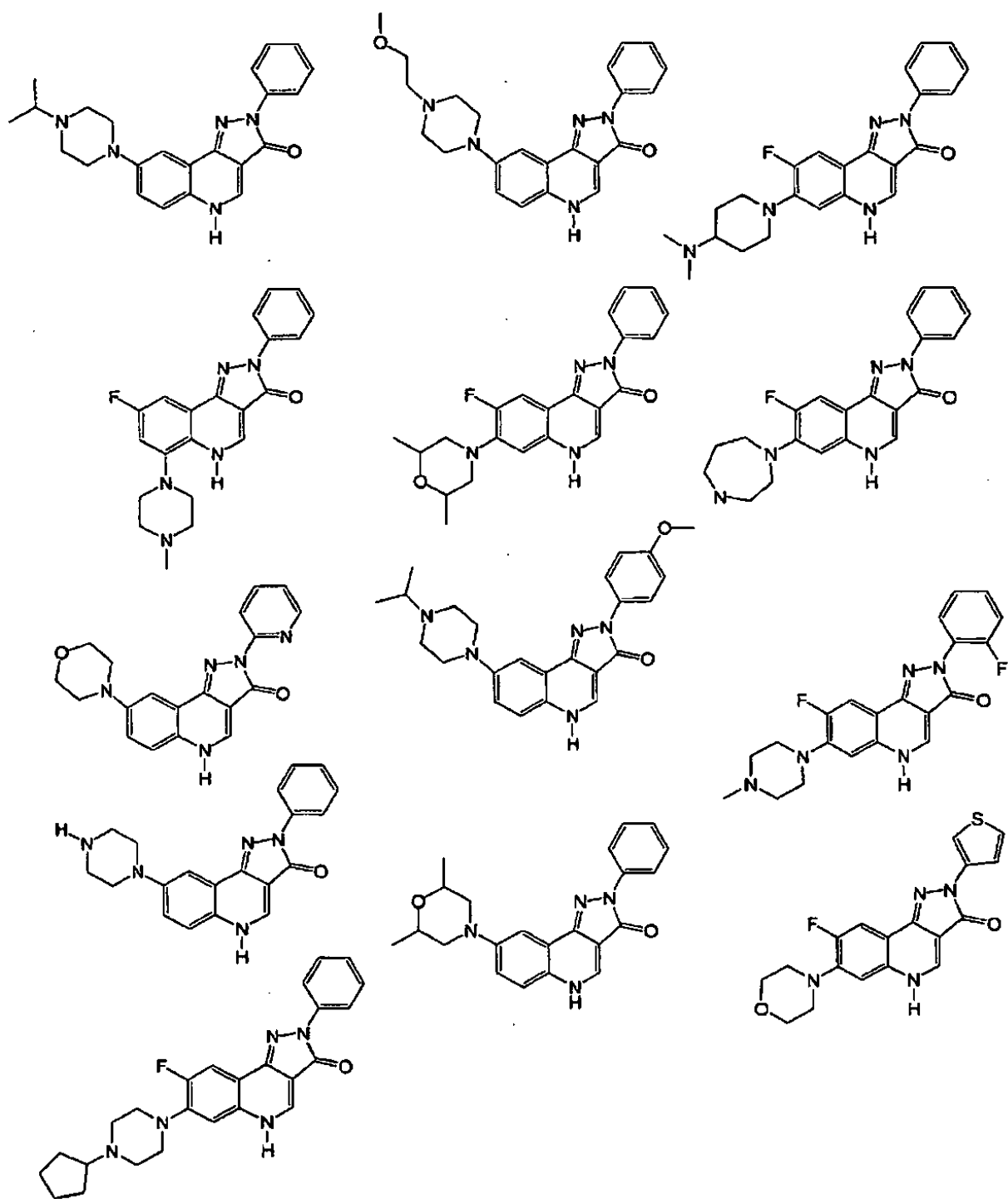
o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que **Y** es **CM** o **N**.

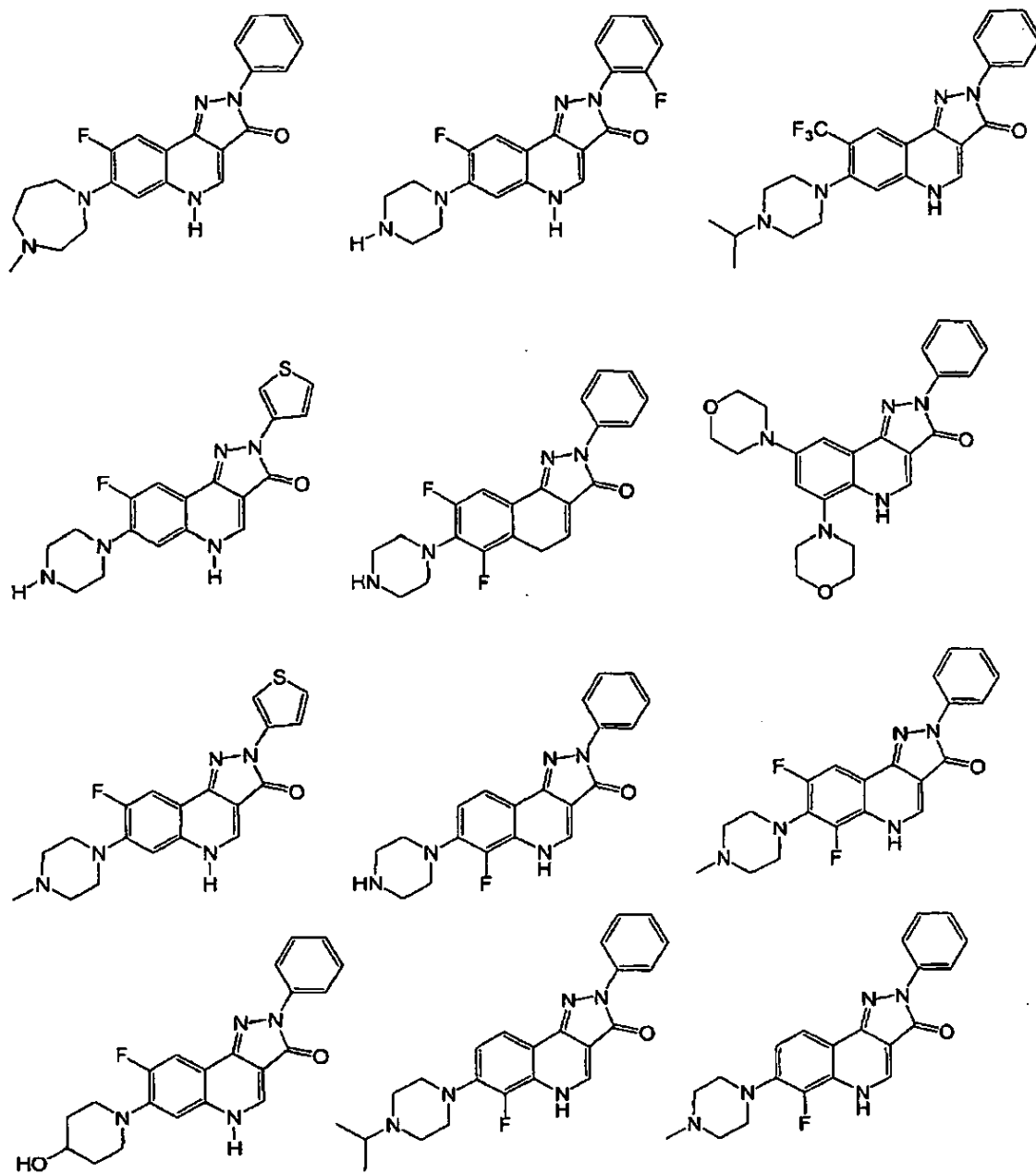
10

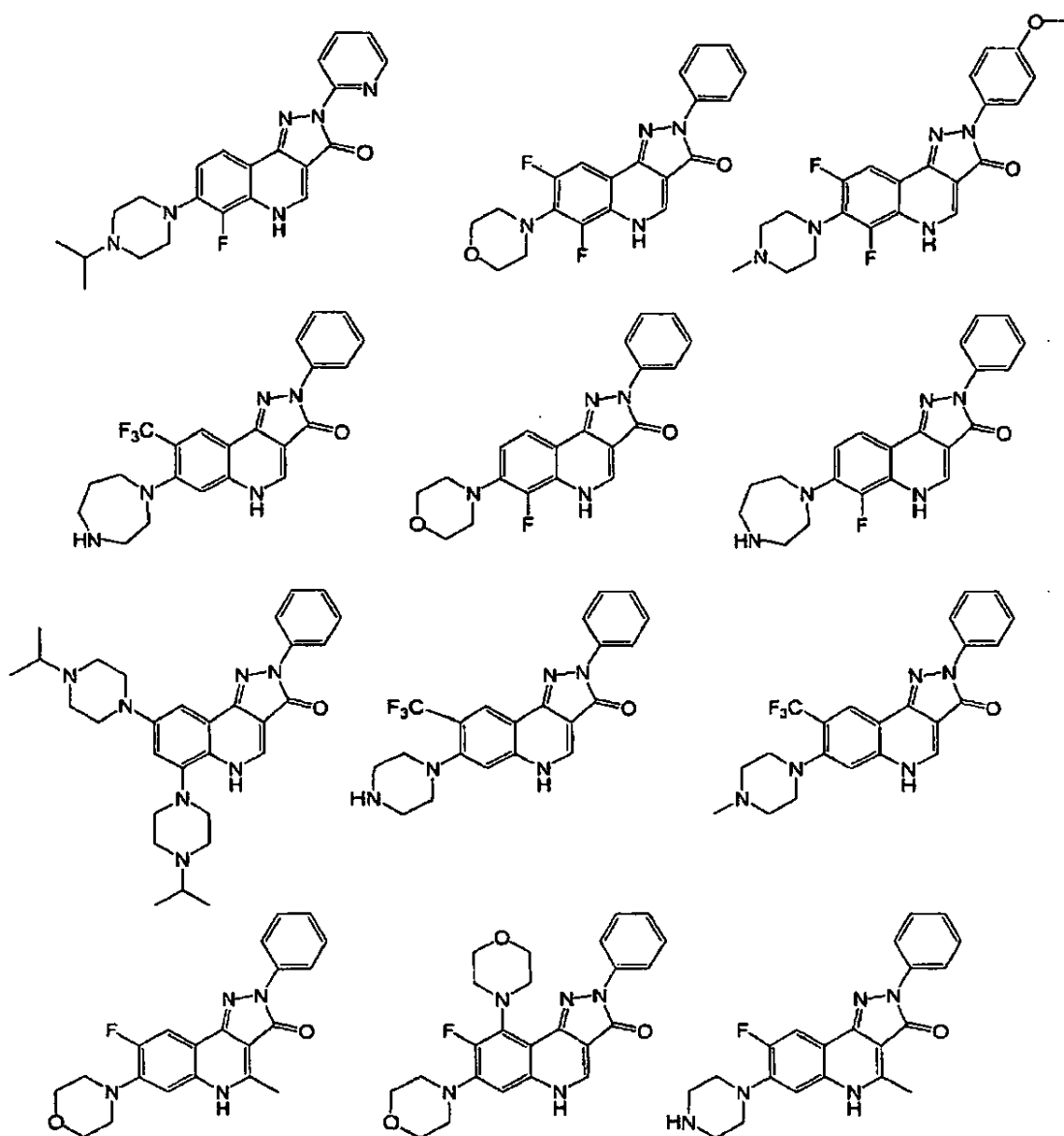
En otra realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en











o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

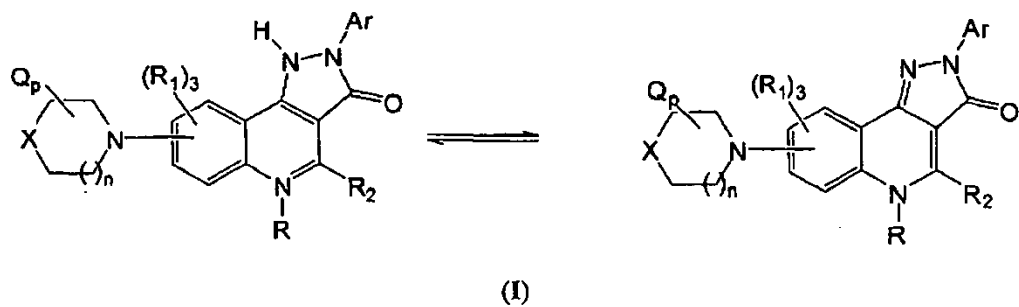
Una realización de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

a) el compuesto de cualquiera de las realizaciones y ejemplos desvelados en este documento; y

5

b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las presentes realizaciones proporcionan un procedimiento de modular uno o más subtipos de GABA_A en un animal que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto, que incluye enantiómeros o diaestereómeros del mismo, de fórmula (I):



o tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables,

R está ausente, es hidrógeno u óxido;

5 cada **R₁** se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, -CONR_aR_b, -NR_aR_b, hidroxialquilo (C₁-C₆), arilo, heteroarilo, heterociclo, aminoalquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor y alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, hidroxialquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor y alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor;

10 cada **R_a** y **R_b** es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo, heteroarilo, heterociclo, alquil (C₁-C₆)-arilo, -S(O)_zalquilo (C₁-C₆), -S(O)_zarilo, -C(O)alquilo (C₁-C₆), -C(O)NR_galquilo (C₁-C₆), -C(O)NR_garilo, -C(O)O-alquilo (C₁-C₆), aril-OC(O)- o aril-C(O)-, o **R_a** junto con **R_b** forman un grupo heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más **R_d**; en el que el grupo heterociclo incluye opcionalmente uno o más grupos seleccionados de O (oxígeno), S (azufre) y NR_c;

15 cada **R_c** es independientemente hidrógeno, alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), -C(O)O-alquilo (C₁-C₆), -C(O)O-arilo, alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), arilo, heteroarilo, heterociclo, aril-O-alquilo (C₁-C₆), -C(O)NR_galquilo (C₁-C₆), -C(O)NR_garilo, -S(O)_zalquilo (C₁-C₆), -S(O)_zarilo, -C(O)alquilo (C₁-C₆), aril-C(O)-, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor, o alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor;

cada **R_d** se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, oxo, hidroxilo, -C(O)NR_aR_b, -NR_aR_b, hidroxialquilo (C₁-C₆), arilo arilalquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor y alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor;

20 cada **R_e** y **R_f** se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo, heteroarilo, heterociclo, alquil (C₁-C₆)-arilo, arilalquilo (C₁-C₆), -C(O)alquilo (C₁-C₆), -S(O)_zalquilo (C₁-C₆), -S(O)_zNR_galquilo (C₁-C₆), -S(O)_zarilo, -C(O)NR_galquilo (C₁-C₆), -C(O)alquilo (C₁-C₆), aril-C(O)-, aril-OC(O)- o -C(O)O-alquilo (C₁-C₆);

R_g es hidrógeno, arilo, heteroarilo, heterociclo o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor;

Ar es arilo opcionalmente sustituido con uno o más **M** o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más **M**;

25 cada **Q** es independientemente hidrógeno, halógeno, oxo, hidroxilo, -C(O)NR_aR_b, -NR_aR_b, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor, alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más **R_d**, hidroxialquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más **R_d**, arilo opcionalmente sustituido con uno o más **R_d** o arilalquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más **R_d**;

30 cada **M** es independientemente hidrógeno, halógeno, CF₃, CF₂H, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), -NR_aR_b, arilo, heteroarilo o heterociclo;

cada **X** es independientemente NL, oxígeno, C(Q)_z o S(O)_z;

35 cada **L** es independientemente hidrógeno, alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), -C(O)O-alquilo (C₁-C₆), -C(O)O-arilo, alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), arilo, heteroarilo, heterociclo, aril-O-alquilo (C₁-C₆), -CONR_eR_f, -S(O)_zalquilo (C₁-C₆), -S(O)_zarilo, -C(O)alquilo (C₁-C₆), aril-C(O)-, -C(O)NR_galquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor, o alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor;

p es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3,

z es un número entero seleccionado de 0, 1 y 2; y

n es un número entero seleccionado de 0, 1 y 2.

40 En una realización del procedimiento, la modulación es negativa. En otra realización, la modulación es positiva. En una realización del procedimiento, el subtipo de GABA_A es α5 de GABA_A. En una realización del procedimiento, la modulación es negativa. En otra realización, la modulación es positiva.

45 Algunas realizaciones desveladas en este documento se refieren a un procedimiento de tratamiento de una disfunción cognitiva en un animal que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), y tautómeros del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en condiciones en las que la disfunción cognitiva se trata. En una realización, el animal es un animal anciano. En otra realización, la disfunción cognitiva es enfermedad de Alzheimer, demencia u otra enfermedad neurodegenerativa.

50 Algunas realizaciones desveladas en este documento se refieren a un procedimiento de tratamiento de un trastorno psiquiátrico en un animal que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), y tautómeros del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en condiciones en las que el trastorno psiquiátrico se trata.

Algunas realizaciones desveladas en este documento se refieren al uso de un compuesto de fórmula (I), y tautómeros del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento útil para la modulación de uno o más subtipos de GABA_A en un animal. En una realización del procedimiento, la modulación es negativa. En otra realización, la modulación es positiva. En una realización del procedimiento, el subtipo de GABA_A es $\alpha 5$ de GABA_A. En una realización del procedimiento, la modulación es negativa. En otra realización, la modulación es positiva.

Algunas realizaciones desveladas en este documento se refieren al uso de un compuesto de fórmula (I), y tautómeros del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de una disfunción cognitiva en un animal. En una realización, el animal es un animal sano. En otra realización, el animal es un animal anciano. En otra realización, la disfunción cognitiva es enfermedad de Alzheimer, demencia u otra enfermedad neurodegenerativa.

Algunas realizaciones desveladas en este documento se refieren al uso de un compuesto de fórmula (I), y tautómeros del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de trastornos psiquiátricos en un animal. En una realización, el trastorno psiquiátrico es un trastorno de ansiedad, trastorno del sueño, depresión o esquizofrenia.

Algunas realizaciones desveladas en este documento se refieren al uso de un compuesto de fórmula (I), y tautómeros del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de trastornos mejorados por la modulación de subunidades α de GABA_A distintas de $\alpha 5$ en un animal. En una realización, la modulación es positiva. En otra realización, la modulación es negativa.

Algunas realizaciones desveladas en este documento se refieren a un procedimiento para tratar deterioro cognitivo resultante de enfermedades tales como esquizofrenia, Alzheimer, Parkinson, Pick, Huntington y Creutzfeldt-Jakob junto con otras formas de demencia, MCI, AAMI y trastorno de la conciencia.

Una realización proporciona el uso de compuestos de agonistas no específicamente inversos de $\alpha 5$ para otros trastornos del SNC tales como ansiedad.

Algunas realizaciones desveladas en este documento se refieren a un procedimiento de aumentar la función cognitiva en un animal que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en condiciones en las que se aumenta la memoria. En una realización, el animal está sano. En una realización, la memoria es memoria a largo plazo. En una realización, la memoria es memoria a corto plazo.

Algunas realizaciones desveladas en este documento se refieren al uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para aumentar la función cognitiva en un animal en la que el subtipo $\alpha 5$ de GABA_A en el animal está negativamente modulada. En una realización, el animal está sano. En una realización, la memoria es memoria a largo plazo. En una realización, la memoria es memoria a corto plazo.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Como se usan en este documento, abreviaturas orgánicas comunes se definen del siguiente modo:

Ac	Acetilo
ac.	Acuosa
Bu	n-Butilo
cat.	Catalítica
CDI	1,1'-Carbonildiimidazol
°C	Temperatura en grados centígrados
Dowtherm®	Mezcla eutéctica de éter difenílico y bifenilo
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DIEA	Diisopropiletilamina
DMA	Dimetilacetamida

	DMF	N,N'-Dimetilformamida
	DMSO	Sulfóxido de dimetilo
	Et	Etilo
	g	Gramo(s)
5	H	Hora (horas)
	HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
	iPr o isopr	Isopropilo
	EM-CL	Espectrometría de masas-cromatografía de líquidos
	Me	Metilo
10	MeOH	Metanol
	ml	Mililitro(s)
	Pd/C	Paladio sobre carbón activo
	ppt	Precipitado
	ta	Temperatura ambiente
15	TEA	Trietilamina
	Terc, t	terciaria
	μl	Microlitro(s)

El término “halo” usado en este documento se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

20 Como se usa en este documento, el término “alquilo” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático. El resto alquilo puede ser un grupo “alquilo saturado” que significa que no contiene ningún resto alqueno o alquino. Un resto “alqueno” se refiere a un grupo que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono, y un resto “alquino” se refiere a un grupo que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. El resto alquilo puede ser de cadena lineal, ramificada, o cíclico. Ejemplos de grupos alquilo ramificados incluyen, pero no se limitan a, isopropilo, sec-butilo, t-butilo y similares. Ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo y similares. Ejemplos de grupos alquilo cíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

30 El término “alcoxi” usado en este documento se refiere a radical alquilo de cadena lineal o ramificada covalentemente unido a la molécula parental mediante un enlace -O-. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, n-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi y similares.

El término “alquenilo” usado en este documento se refiere a un radical de cadena lineal o ramificada monovalente de dos a veinte átomos de carbono que contiene un doble enlace de carbono que incluye, pero no se limita a, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares.

35 El término “alquinilo” usado en este documento se refiere a un radical de cadena lineal o ramificada monovalente de dos a veinte átomos de carbono que contiene un triple enlace de carbono que incluye, pero no se limita a, 1-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y similares.

40 El término “arilo” usado en este documento se refiere a radical aromático homocíclico tanto si tiene un anillo como múltiples anillos condensados. Además, el término “arilo” incluye sistemas de anillo condensados en los que al menos dos anillos arilo, o al menos un arilo y un radical carbocíclico bicíclico orto-condensado que tiene aproximadamente nueve a diez átomos de anillo en el que al menos un anillo es aromático, comparten al menos un enlace químico. Ejemplos de anillos “arilo” incluyen, pero no se limitan a, fenilo, bifenilo, naftalenilo, fenantrenilo, antracenilo, tetralinilo, fluorenilo, indenilo e indanilo opcionalmente sustituidos.

45 El término, “heterociclo” o “grupo heterociclo” usado en este documento se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico opcionalmente sustituido que comprende al menos un heteroátomo en el esqueleto del sistema de anillo. Los heteroátomos se seleccionan independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno. El término “heterociclo” incluye múltiples sistemas de anillo condensados. Además, el término “heterociclo” incluye sistemas de anillo condensados que pueden tener cualquier grado de saturación siempre que al menos un anillo en

el sistema de anillo sea no aromático. El sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico puede estar sustituido o sin sustituir, y puede unirse a otros grupos mediante cualquier valencia disponible, preferentemente cualquier carbono o nitrógeno disponible. Sistemas de anillo monocíclico preferidos son de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros. Anillos monocíclicos de seis miembros contienen hasta tres heteroátomos en los que cada heteroátomo se selecciona individualmente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en los que cuando el anillo es de cinco miembros, preferentemente tiene uno o dos heteroátomos en los que cada heteroátomo se selecciona individualmente de oxígeno, azufre y nitrógeno. Sistemas de anillo cíclicos bicíclicos preferidos son de 8 a 12 miembros e incluyen espirociclos.

El término “heteroarilo” usado en este documento se refiere a un grupo heterocíclico aromático, tanto si tiene un anillo como múltiples anillos condensados. En sistemas de anillo condensados, el uno o más heteroátomos pueden estar presentes en sólo uno de los anillos. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, benzotiazilo, benzoxazilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, piridilo, pirrolilo, oxazolilo, indolilo, tienilo y similares. El término “heterociclo” engloba heteroarilo condensado con un sistema de anillo no aromático.

El término “heteroátomo” usado en este documento se refiere a, por ejemplo, oxígeno, azufre y nitrógeno.

El término “amino” usado en este documento se refiere a un radical de nitrógeno sustituido con hidrógeno, alquilo, arilo o combinaciones de los mismos. Ejemplos de grupos amino incluyen, pero no se limitan a, -NH-metilo, -NH₂, -N-metil₂, -N-fenil-metilo, -NH-fenilo, -N-etil-metilo y similares.

El término “arilalquilo” usado en este documento se refiere a uno o más grupos arilo unidos a un radical alquilo. Ejemplos de grupos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, fenetilo, fenpropilo, fenbutilo y similares.

El término “heteroarilalquilo” usado en este documento se refiere a uno o más grupos heteroarilo unidos a un radical alquilo. Ejemplos de heteroarilalquilo incluyen, pero no se limitan a, piridilmetilo, furanilmetilo, tiofeniletilo y similares.

El término “ariloxi” usado en este documento se refiere a un radical arilo covalentemente unido a la molécula parental mediante un enlace -O-.

El término “alquiltio” usado en este documento se refiere a radical alquilo de cadena lineal o ramificada covalentemente unido a la molécula parental mediante un enlace -S-.

El término “carbonilo” usado en este documento se refiere a C=O (es decir, carbono doble unido a oxígeno).

El término “oxo” usado en este documento se refiere a =O (es decir, doble enlace a oxígeno). Por ejemplo, ciclohexano sustituido con “oxo” es ciclohexanona.

El término “alcanoílo” usado en este documento se refiere a un “carbonilo” sustituido con un grupo “alquilo”, el grupo “alcanoílo” está covalentemente unido a la molécula parental mediante el carbono del grupo “carbonilo”. Ejemplos de grupos alcanoílo incluyen, pero no se limitan a, metanoílo, etanoílo, propanoílo y similares. El metanoílo se conoce comúnmente como acetilo.

Como se usa en este documento, un radical indica especies con un único electrón desapareado de forma que las especies que contienen el radical puedan unirse covalentemente a otras especies. Por tanto, en este contexto, un radical no es necesariamente un radical libre. Más bien, un radical indica una porción específica de una molécula mayor. El término “radical” puede usarse indistintamente con el término “grupo”.

Como se usa en este documento, un grupo sustituido se deriva de la estructura parental sin sustituir en la que ha habido un intercambio de uno o más átomos de hidrógeno por otro átomo o grupo.

Átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en los compuestos descritos. Todos aquellos isómeros, que incluyen diaestereómeros y enantiómeros, además de las mezclas de los mismos, pretenden incluirse en el alcance del compuesto referido. En ciertos casos, los compuestos pueden existir en formas tautómeras. Todas las formas tautómeras pretenden incluirse en el alcance. Asimismo, si los compuestos contienen un grupo alquenilo o alquenileno, existe la posibilidad de formas isoméricas cis y trans de los compuestos. Se contemplan tanto los isómeros cis como los trans, además de las mezclas de isómeros cis y trans. Por tanto, referencia en este documento a un compuesto incluye todas las formas isoméricas anteriormente mencionadas, a menos que el contexto dicte claramente de otro modo.

Diversas formas están incluidas en las realizaciones, que incluyen polimorfos, solvatos, hidratos, confórmeros, sales y derivados de profármaco. Un polimorfo es una composición que tiene la misma fórmula química, pero una estructura diferente. Un solvato es una composición formada por solvatación (la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto). Un hidrato es un compuesto formado por una incorporación de agua. Un confórmero es una estructura que es un isómero conformacional. La isomería conformacional es el fenómeno de moléculas con la misma fórmula estructural, pero diferentes conformaciones (confórmeros) de átomos alrededor de un enlace giratorio. Las sales de los compuestos pueden prepararse mediante procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, las sales de los compuestos pueden prepararse haciendo reaccionar la base o ácido apropiado con un equivalente estequiométrico del compuesto.

El término "animal" como se usa en este documento incluye aves, reptiles y mamíferos (por ejemplo, mamíferos domesticados y seres humanos).

Los términos "individual", "huésped", "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en este documento y se refieren a un mamífero que incluye, pero no se limita a, murinos, simios, seres humanos, animales de granja mamíferos, animales para deporte mamíferos y mascotas mamíferas.

Realizaciones ejemplificadas

En una realización ejemplificada de la invención, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de cualquiera de las fórmulas **la-lak**.

Valores ejemplificados enumerados a continuación para radicales, sustituyentes e intervalos son sólo para ilustración; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de intervalos definidos para los radicales y sustituyentes.

Un valor ejemplificado para **Ar** es fenilo, 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 2-fluorofenilo o 2-piridilo.

Un valor ejemplificado para **X** es carbono, oxígeno o nitrógeno.

Un valor ejemplificado de **n** es 1.

Un valor ejemplificado para **L** es hidrógeno, metilo, isopropilo o 2-metoxietilo.

Un valor ejemplificado para **Q** es hidrógeno y metilo.

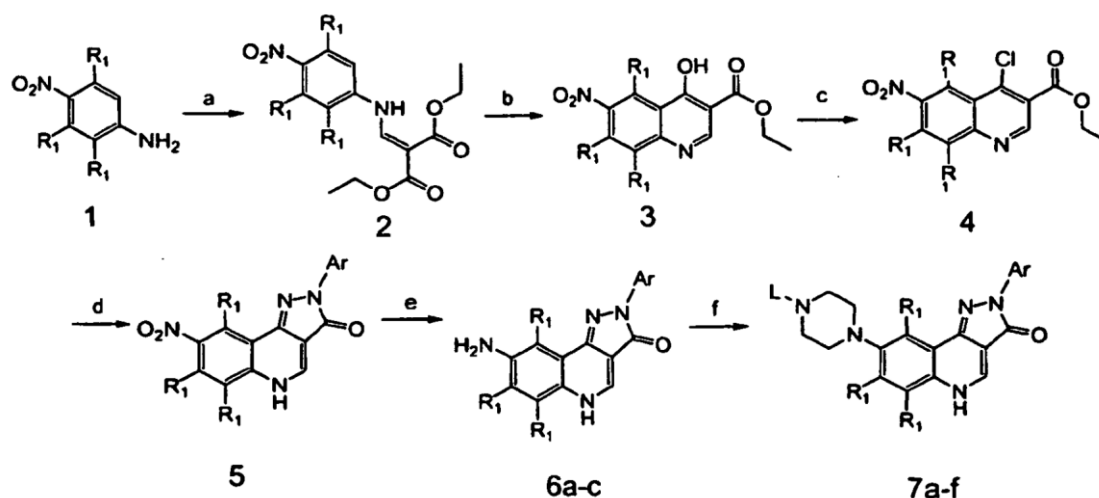
Procedimiento de preparación

Procedimientos para preparar los compuestos de fórmula (I) se proporcionan como otras realizaciones de la invención y se ilustran por los siguientes procedimientos en que los significados de los radicales genéricos son como se han facilitado anteriormente, a menos que se considere de otro modo.

Los compuestos de la fórmula general (I) pueden prepararse usando varios enfoques sintéticos generales como se ilustra a continuación en los Esquemas 1-7. En un ejemplo mostrado en el Esquema 1, una 4-hidroxi-6-nitroquinolina de fórmula **3** se prepara haciendo reaccionar anilina **1** con 2-(etoximetil)malonato de dietilo. El compuesto **3** se convierte en la 4-cloro-6-nitroquinolina **4** mediante reacción con cloruro de oxalilo. La pirazoloquinolina **5** se forma haciendo reaccionar **4** con arilhidrazinas. La conversión en el producto final se lleva a cabo mediante reducción del grupo 8-nitro y reacción de la amina libre resultante con una bis(cloroetil)amina apropiadamente N-sustituida. Los otros enfoques, mostrados en los Esquemas 2-14, usan procedimientos comunes para aquellos expertos en la materia.

Se entenderá por aquellos expertos en la materia que las estructuras representadas que pueden existir en otras formas isoméricas, tanto por tautomerización como por transposiciones sigmatrópicas, engloban dichas formas isoméricas.

Esquema 1: Esquema de reacción general de 8-(piperazin-1-il)-pirazoloquinolina

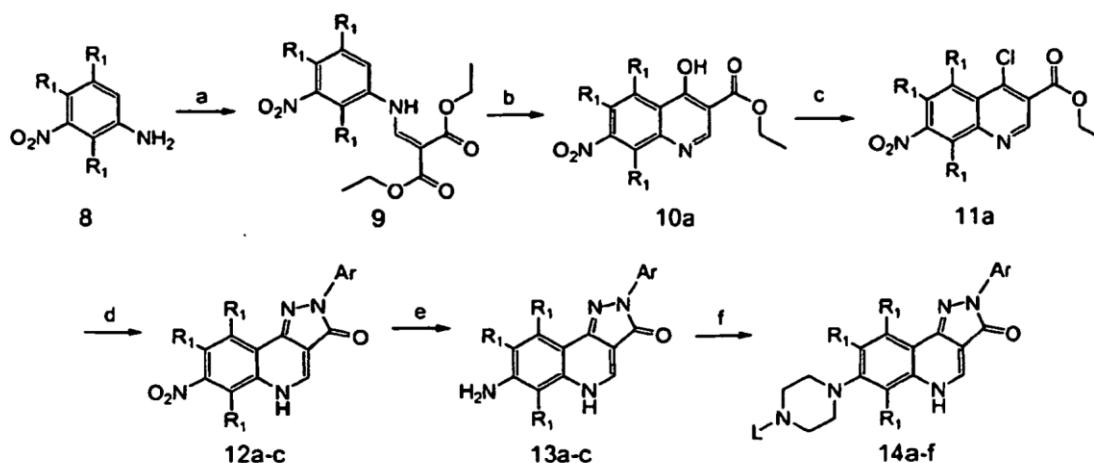


a) 1 equiv. de 2-(etoximetil)malonato de dietilo, 125°C, 3 h; b) Ph₂O, reflujo, 30 min - 3 h; c) 4 equiv. de cloruro de oxalilo, DMF cat., CHCl₃, reflujo, 3 h; d) 2 equiv. de arilhidrazina, 2 equiv. de trietilamina, o-xileno,

reflujo, 12 h; e) SnCl_2 , metanol, reflujo, 12 h; f) bis(cloroetil)NL·HCl, clorobenceno, reflujo, 72 h.

El Esquema de reacción general **1** muestra un procedimiento sintético representativo para la síntesis de 8-(piperazin-1-il)-pirazoloquinolina. La 4-nitro-anilina de fórmula **1** puede hacerse reaccionar con 2-(etoximetilen)malonato de dietilo con calentamiento para proporcionar en una reacción de tipo adición-eliminación la 4-nitro-enamina de fórmula **2**. La ciclación térmica del compuesto de fórmula **2** proporciona la hidroxiquinolína de fórmula **3**. Disolventes que pueden usarse en la etapa (b) incluyen, pero no se limitan a, éter difenílico, Dowtherm® y disolventes estables de alto punto de ebullición similares. La conversión de la hidroxiquinolína de fórmula **3a** en la cloro-quinolina de fórmula **4** puede llevarse a cabo usando un agente de cloración en un disolvente halogenado y opcionalmente DMF catalítica. Agentes de cloración que pueden usarse en la etapa (c) incluyen, pero no se limitan a, cloruro de oxalilo, $\text{P}(\text{O})\text{Cl}_3$, PCl_5 , cloruro de tionilo, fosgeno, trifosgeno y agentes de cloración similares. Disolventes que pueden usarse en la etapa (c) incluyen, pero no se limitan a, clorobenceno, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano y disolventes similares. La cloro-quinolina de fórmula **4** puede hacerse reaccionar con aril- o heteroaril-hidrazina para formar el oxo-pirazol tricíclico de fórmula **5**. Bases orgánicas que pueden usarse en la etapa (d) incluyen, pero no se limitan a, trietilamina (TEA), diisopropiltilamina (DIEA), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), N-metilpiperidina y similares. Disolventes que pueden usarse en la etapa (d) incluyen, pero no se limitan a, o-xileno, xilenos, clorobenceno, tolueno y similares. La reducción del grupo nitro del compuesto de fórmula **5** proporciona el compuesto de fórmula **6a-c**. El grupo nitro puede reducirse a una amina usando agente reductor tal como SnCl_2 en metanol, Fe/H_2 , níquel Raney, Pt/H_2 , PtO_2/H_2 y similares. La amina del compuesto de fórmula **6a-c** puede hacerse reaccionar con bis(cloroalquil)aminas para proporcionar el compuesto de fórmula **7a-f**. Disolventes que pueden usarse en la etapa (f) incluyen, pero no se limitan a, o-xileno, xilenos, clorobenceno, tolueno y similares. Bis(cloroalquil)aminas que pueden usarse en la etapa (f) incluyen, pero no se limitan a, bis(cloroetil)amina opcionalmente sustituida y similares.

Esquema 2: Esquema de reacción general de 7-(piperazin-1-il)-pirazoloquinolina

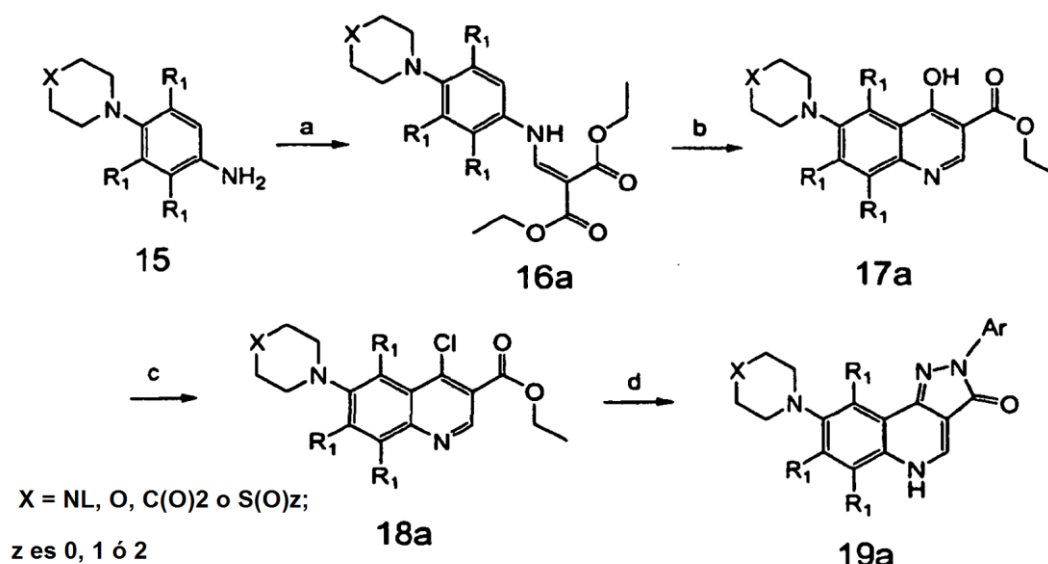


a) 1 equiv. de 2-(etoximetileno)malonato de dietilo, 125°C , 3 h; b) Ph_2O , reflujo, 30 min - 3 h; c) 4 equiv. de cloruro de oxalilo, DMF cat., CH_2Cl_2 , reflujo, 3 h; d) 2 equiv. de arilhidrazina, 2 equiv. de trietilamina, o-xileno, reflujo, 12 h; e) SnCl_2 , metanol, reflujo, 12 h; f) bis(cloroetil)NL·HCl, clorobenceno, reflujo, 72 h.

El Esquema de reacción general **2** muestra un procedimiento sintético representativo para la síntesis de 7-(piperazin-1-il)-pirazoloquinolina. La 3-nitro-anilina de fórmula **8** puede hacerse reaccionar con 2-(etoximetileno)malonato de dietilo con calentamiento para proporcionar en una reacción de tipo adición-eliminación la 3-nitro-enamina de fórmula **9**. La ciclación térmica del compuesto de fórmula **9** proporciona la hidroxiquinolína de fórmula **10a**. Disolventes que pueden usarse en la etapa (b) incluyen, pero no se limitan a, éter difenílico, Dowtherm® y disolventes estables de alto punto de ebullición similares. La conversión de la hidroxiquinolína de fórmula **10a** en la cloro-quinolina de fórmula **11a** puede llevarse a cabo usando un agente de cloración en un disolvente halogenado y opcionalmente DMF catalítica. Agentes de cloración que pueden usarse en la etapa (c) incluyen, pero no se limitan a, cloruro de oxalilo, $\text{P}(\text{O})\text{Cl}_3$, PCl_5 , cloruro de tionilo, fosgeno, trifosgeno y agentes de cloración similares. Disolventes que pueden usarse en la etapa (c) incluyen, pero no se limitan a, clorobenceno, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, cloroformo y disolventes similares. La cloro-quinolina de fórmula **11a** puede hacerse reaccionar con aril- o heteroaril-hidrazina para formar el oxo-pirazol tricíclico de fórmula **12a-c**. Bases orgánicas que pueden usarse en la etapa (d) incluyen, pero no se limitan a, trietilamina (TEA), diisopropiltilamina (DIEA), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), N-metilpiperidina y similares. Disolventes que pueden usarse en la etapa (d) incluyen, pero no se limitan a, o-xileno, xilenos, clorobenceno, tolueno y similares. La reducción del grupo nitro del compuesto de fórmula **12a-c** proporciona el

compuesto de fórmula **13a-c**. El grupo nitro puede reducirse a una amina usando agente reductor tal como SnCl_2 en metanol, Fe/H_2 , níquel Raney, Pt/H_2 , PtO_2/H_2 y similares. La amina del compuesto de fórmula **13a-c** puede hacerse reaccionar con bis(cloroalquil)aminas para proporcionar el compuesto de fórmula **14a-f**. Disolventes que pueden usarse en la etapa (f) incluyen, pero no se limitan a, o-xileno, xilenos, clorobenceno, tolueno y similares.

Esquema 3: Procedimiento alternativo para sintetizar 8-(morfolin-4-il)-pirazoloquinolina u 8-(piperidin-1-il)-pirazoloquinolina

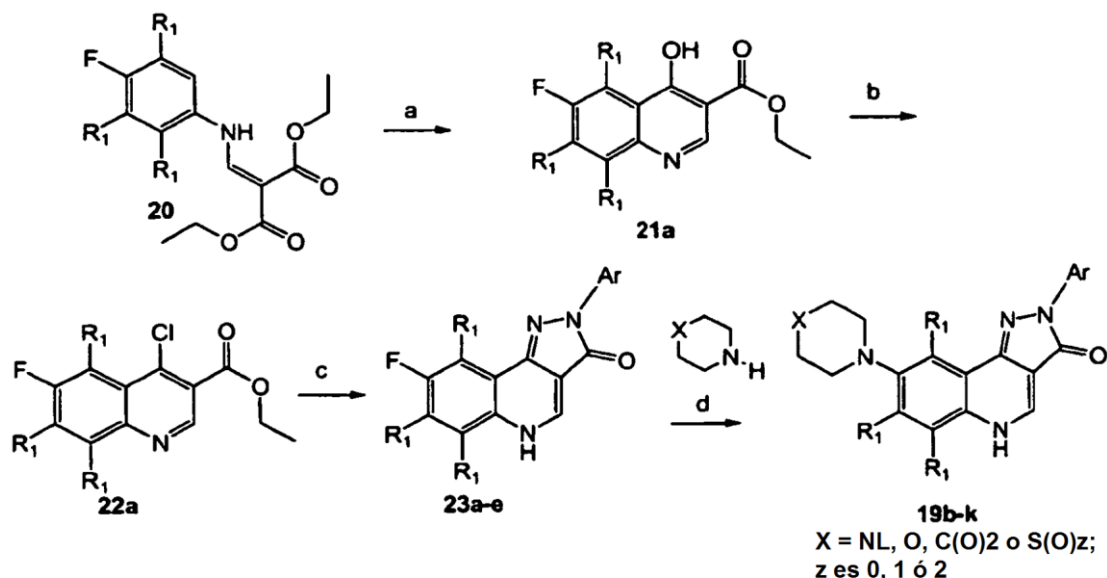


a) 1 equiv. de 2-(etoximetil)malonato de dietilo, 125°C, 3 h; b) Ph_2O , reflujo, 30 min - 3 h; c) 4 equiv. de cloruro de oxalilo, DMF cat., CH_2Cl_2 , reflujo, 3 h; d) 2 equiv. de arilhidrazina, 2 equiv. de trietilamina, o-xileno, reflujo, 12 h.

El Esquema de reacción general 3 muestra un procedimiento sintético representativo para la síntesis de 8-(morfolin-4-il)-pirazoloquinolina u 8-(piperidin-1-il)-pirazoloquinolina. La 4-morfolin- o piperidina-anilina de fórmula **15** puede hacerse reaccionar con 2-(etoximetil)malonato de dietilo con calentamiento para proporcionar en una reacción de tipo adición-eliminación la 4-morfolin- o piperidin-enamina de fórmula **16a**.

La ciclación térmica del compuesto de fórmula **16a** proporciona la morfolin- o piperidin-hidroxiquinolina de fórmula **17a**. Disolventes que pueden usarse en la etapa (b) incluyen, pero no se limitan a, éter difenílico, Dowtherm® y disolventes estables de alto punto de ebullición similares. La conversión del compuesto de fórmula **17a** en la cloroquinolina de fórmula **18a** puede llevarse a cabo usando un agente de cloración en un disolvente halogenado y opcionalmente DMF catalítica. Agentes de cloración que pueden usarse en la etapa (c) incluyen, pero no se limitan a, cloruro de oxalilo, $\text{P}(\text{O})\text{Cl}_3$, PCl_5 , cloruro de tionilo, fosgeno, trifosgeno y agentes de cloración similares. Disolventes que pueden usarse en la etapa (c) incluyen, pero no se limitan a, clorobenceno, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, cloroformo y disolventes similares. La cloro-quinolina de fórmula **18a** puede hacerse reaccionar con aril- o heteroaril-hidrazina para formar el oxo-pirazol tricíclico de fórmula **19a**. Bases orgánicas que pueden usarse en la etapa (d) incluyen, pero no se limitan a, trietilamina (TEA), diisopropiltilamina (DIEA), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), N-metilpiperidina y similares. Disolventes que pueden usarse en la etapa (d) incluyen, pero no se limitan a, o-xileno, xilenos, clorobenceno, tolueno y similares.

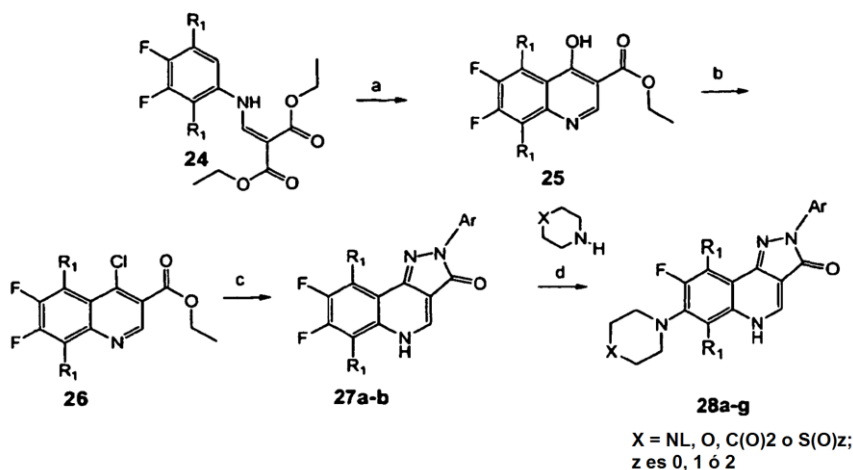
Esquema 4: Procedimiento alternativo para sintetizar 8-(piperazin-1-il)-, 8-(piperidin-1-il)- u 8-(morfolin-4-il)-pirazoloquinolina



a) Ph₂O, reflujo, 30 min - 3 h; b) 4 equiv. de cloruro de oxalilo, DMF cat., CH₂Cl₂, reflujo, 3 h; c) 2 equiv. de arilhidrazina, 2 equiv. de trietilamina, o-xileno, reflujo, 12 h, 175°C, 12 h; d) 175°C, 72 h.

El Esquema de reacción general 4 muestra un procedimiento sintético representativo para la síntesis de 8-(piperazin-1-il)-, 8-(piperidin-1-il)- u 8-(morfolin-4-il)-pirazoloquinolina. La ciclación térmica de la enamina de fórmula 20 proporciona la fluoro-hidroxiquinolina de fórmula 21a. Disolventes que pueden usarse en la etapa (a) incluyen, pero no se limitan a, éter difenílico, Dowtherm® y disolventes estables de alto punto de ebullición similares. La conversión del compuesto de fórmula 21a en la fluoro-cloro-quinolina de fórmula 22a puede llevarse a cabo usando un agente de cloración en un disolvente halogenado y opcionalmente DMF catalítica. Agentes de cloración que pueden usarse en la etapa (b) incluyen, pero no se limitan a, cloruro de oxalilo, P(O)Cl₃, PCl₅, cloruro de tionilo, fosgeno, trifosgeno y agentes de cloración similares. Disolventes que pueden usarse en la etapa (b) incluyen, pero no se limitan a, clorobenceno, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, cloroformo y disolventes similares. La cloro-quinolina de fórmula 22a puede hacerse reaccionar con aril- o heteroaril-hidrazina para formar el oxo-pirazol tricíclico de fórmula 23a-e. Bases orgánicas que pueden usarse en la etapa (c) incluyen, pero no se limitan a, trietilamina (TEA), diisopropiletilamina (DIEA), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), N-metilpiperidina y similares. Disolventes que pueden usarse en la etapa (c) incluyen, pero no se limitan a, o-xileno, xilenos, clorobenceno, tolueno y similares. El desplazamiento del flúor del compuesto de fórmula 23a-e con una amina cíclica con calentamiento proporciona el compuesto de fórmula 19b-k. La etapa (d) puede realizarse con disolvente o pura.

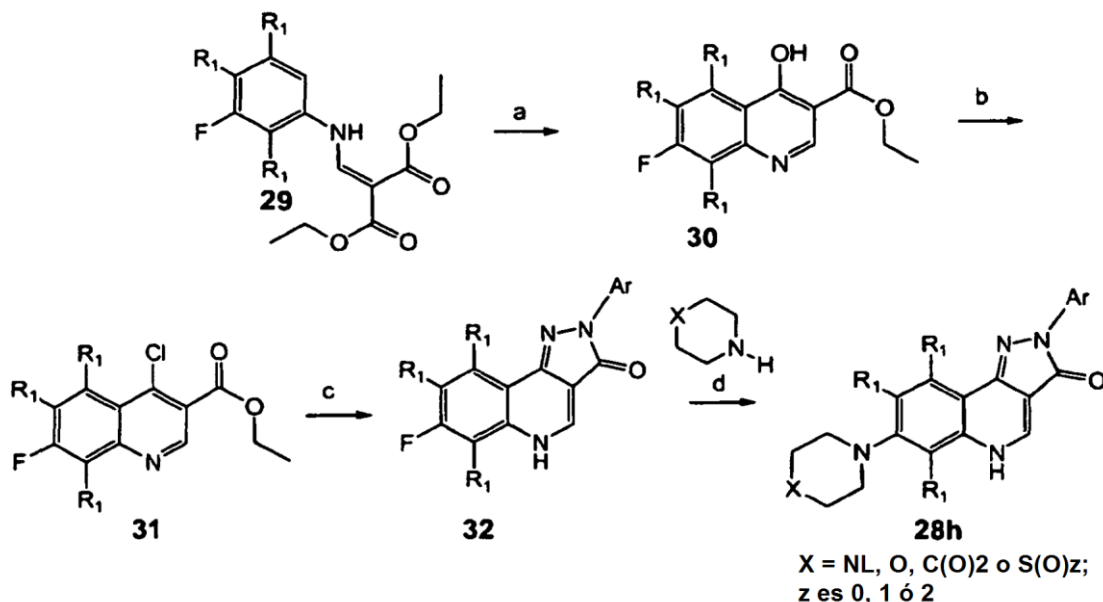
Esquema 5: Procedimiento alternativo para sintetizar 7-(piperazin-1-il)-, 7-(piperidin-1-il) o 7-(morfolin-4-il)-pirazoloquinolina



a) Ph₂O, reflujo, 30 min - 3 h; b) 4 equiv. de cloruro de oxalilo, DMF cat., CH₂Cl₂, reflujo, 3 h; c) 2 equiv. de arilhidrazina, 2 equiv. de trietilamina, o-xileno, reflujo, 12 h, 175°C, 12 h; d) 175°C, 72 h.

El Esquema de reacción general 5 muestra un procedimiento sintético representativo para la síntesis de 7-(piperazin-1-il)-, 7-(piperidin-1-il)- o 7-(morfolin-4-il)-pirazoloquinolina. La ciclación térmica de la enamina de fórmula 24 proporciona la difluoro-hidroxiquinolina de fórmula 25. Disolventes que pueden usarse en la etapa (a) incluyen, pero no se limitan a, éter difenílico, Dowtherm® y disolventes estables de alto punto de ebullición similares. La conversión del compuesto de fórmula 25 en la difluoro-cloro-quinolina de fórmula 26 puede llevarse a cabo usando un agente de cloración en un disolvente halogenado y opcionalmente DMF catalítica. Agentes de cloración que pueden usarse en la etapa (b) incluyen, pero no se limitan a, cloruro de oxalilo, P(O)Cl₃, PCl₅, cloruro de tionilo, fosgeno, trifosgeno y agentes de cloración similares. Disolventes que pueden usarse en la etapa (b) incluyen, pero no se limitan a, clorobenceno, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, cloroformo y disolventes similares. La cloro-quinolina de fórmula 26 puede hacerse reaccionar con aril- o heteroaril-hidrazina para formar el oxo-pirazol tricíclico de fórmula 27a-b. Bases orgánicas que pueden usarse en la etapa (c) incluyen, pero no se limitan a, trietilamina (TEA), diisopropiletilamina (DIEA), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), N-metilpiperidina y similares. Disolventes que pueden usarse en la etapa (c) incluyen, pero no se limitan a, o-xileno, xilenos, clorobenceno, tolueno y similares. El desplazamiento del flúor del compuesto de fórmula 27a-b con una amina cíclica con calentamiento proporciona el compuesto de fórmula 28a-g. La etapa (d) puede realizarse con disolvente o pura.

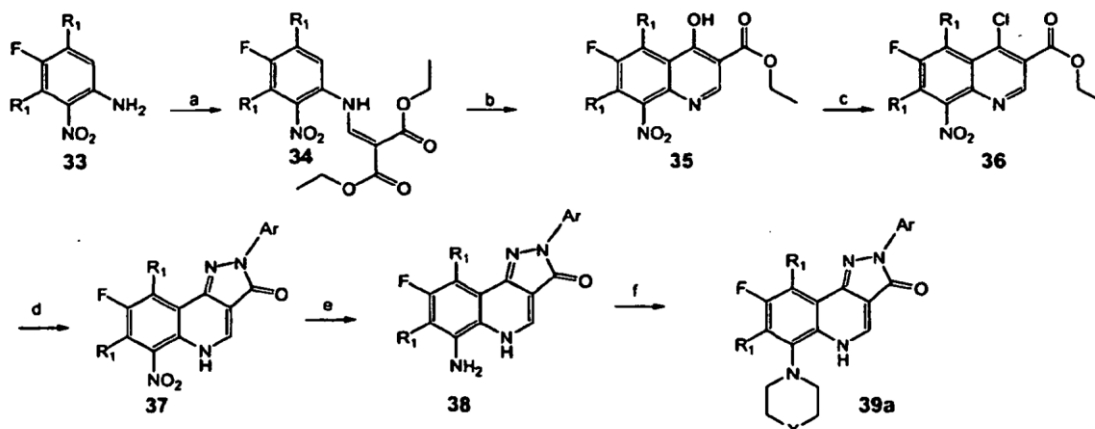
Esquema 6: Procedimiento alternativo para sintetizar 7-(piperazin-1-il)-, 7-(piperidin-1-il) o 7-(morfolin-4-il)-pirazoloquinolina



a) Ph₂O, reflujo, 30 min - 3 h; b) 4 equiv. de cloruro de oxalilo, DMF cat., CH₂Cl₂, reflujo, 3 h; c) 2 equiv. de arilhidrazina, 2 equiv. de trietilamina, o-xileno, reflujo, 12 h, 175°C, 12 h; d) 175°C, 72 h.

El Esquema de reacción general 6 muestra un procedimiento sintético representativo para la síntesis de 7-(piperazin-1-il)-, 7-(piperidin-1-il)- o 7-(morfolin-4-il)-pirazoloquinolina. La ciclación térmica de la enamina de fórmula 29 proporciona la fluoro-hidroxiquinolina de fórmula 30. Disolventes que pueden usarse en la etapa (a) incluyen, pero no se limitan a, éter difenílico, Dowtherm® y disolventes estables de alto punto de ebullición similares. La conversión del compuesto de fórmula 30 en la fluoro-cloro-quinolina de fórmula 31 puede llevarse a cabo usando un agente de cloración en un disolvente halogenado y opcionalmente DMF catalítica. Agentes de cloración que pueden usarse en la etapa (b) incluyen, pero no se limitan a, cloruro de oxalilo, P(O)Cl₃, PCl₅, cloruro de tionilo, fosgeno, trifosgeno y agentes de cloración similares. Disolventes que pueden usarse en la etapa (b) incluyen, pero no se limitan a, clorobenceno, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, cloroformo y disolventes similares. La cloro-quinolina de fórmula 31 puede hacerse reaccionar con aril- o heteroaril-hidrazina para formar el oxo-pirazol tricíclico de fórmula 32. Bases orgánicas que pueden usarse en la etapa (c) incluyen, pero no se limitan a, trietilamina (TEA), diisopropiletilamina (DIEA), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), N-metilpiperidina y similares. Disolventes que pueden usarse en la etapa (c) incluyen, pero no se limitan a, o-xileno, xilenos, clorobenceno, tolueno y similares. El desplazamiento del flúor del compuesto de fórmula 32 con una amina cíclica con calentamiento proporciona el compuesto de fórmula 28h. La etapa (d) puede realizarse con disolvente o pura.

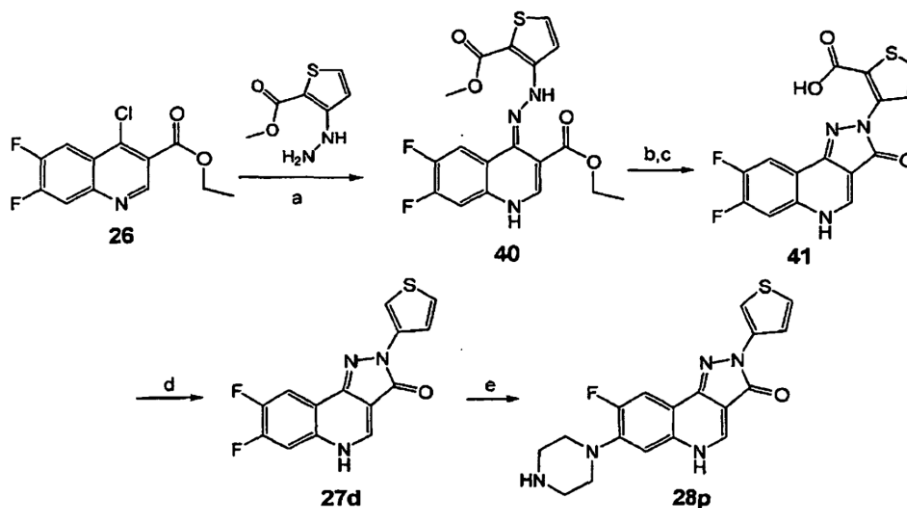
Esquema 7: Procedimiento para sintetizar pirazoloquinolina sustituida en 6



a) 1 equiv. de 2-(etoximetilen)malonato de dietilo, 125°C, 3 h; b) Ph₂O, reflujo, 30 min - 3 h; c) 4 equiv. de cloruro de oxalilo, DMF cat., CH₂Cl₂, reflujo, 3 h; d) 2 equiv. de arilhidrazina, 2 equiv. de trietilamina, o-xileno, reflujo, 12 h; e) SnCl₂, metanol, reflujo, 12 h; f) bis(cloroetil)N-L-HCl, clorobenceno, reflujo, 72 h.

El Esquema de reacción general 7 muestra un procedimiento sintético representativo para la síntesis de pirazoloquinolina sustituida en 6. La 2-nitro-anilina de fórmula 33 puede hacerse reaccionar con 2-(etoximetilen)malonato de dietilo con calentamiento para proporcionar en una reacción de tipo adición-eliminación la 2-nitro-enamina de fórmula 34. La ciclación térmica del compuesto de fórmula 34 proporciona la hidroxiquinolina de fórmula 35. Disolventes que pueden usarse en la etapa (b) incluyen, pero no se limitan a, éter difenílico, Dowtherm® y disolventes estables de alto punto de ebullición similares. La conversión de la hidroxiquinolina de fórmula 35 en la cloro-quinolina de fórmula 36 puede llevarse a cabo usando un agente de cloración en un disolvente halogenado y opcionalmente DMF catalítica. Agentes de cloración que pueden usarse en la etapa (c) incluyen, pero no se limitan a, cloruro de oxalilo, P(O)Cl₃, PCl₅, cloruro de tionilo, fosgeno, trifosgeno y agentes de cloración similares. Disolventes que pueden usarse en la etapa (c) incluyen, pero no se limitan a, clorobenceno, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, cloroformo y disolventes similares. La cloro-quinolina de fórmula 36 puede hacerse reaccionar con arilo heteroaril-hidrazina para formar el oxo-pirazol tricíclico de fórmula 37. Bases orgánicas que pueden usarse en la etapa (d) incluyen, pero no se limitan a, trietilamina (TEA), diisopropilamina (DIEA), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), N-metilpiperidina y similares. Disolventes que pueden usarse en la etapa (d) incluyen, pero no se limitan a, o-xileno, xilenos, clorobenceno, tolueno y similares. La reducción del grupo nitro del compuesto de fórmula 37 proporciona el compuesto de fórmula 38. El grupo nitro puede reducirse a una amina usando agente reductor tal como SnCl₂ en metanol, Fe/H₂, níquel Raney, Pt/H₂, PtO₂/H₂ y similares. La amina del compuesto de fórmula 38 puede hacerse reaccionar con bis(chloroalquil)aminas para proporcionar el compuesto de fórmula 39a. Disolventes que pueden usarse en la etapa (f) incluyen, pero no se limitan a, o-xileno, xilenos, clorobenceno, tolueno y similares. Las bis(chloroalquil)aminas que pueden usarse en la etapa (f) incluyen, pero no se limitan a, bis(chloroetil)amina opcionalmente sustituida y similares.

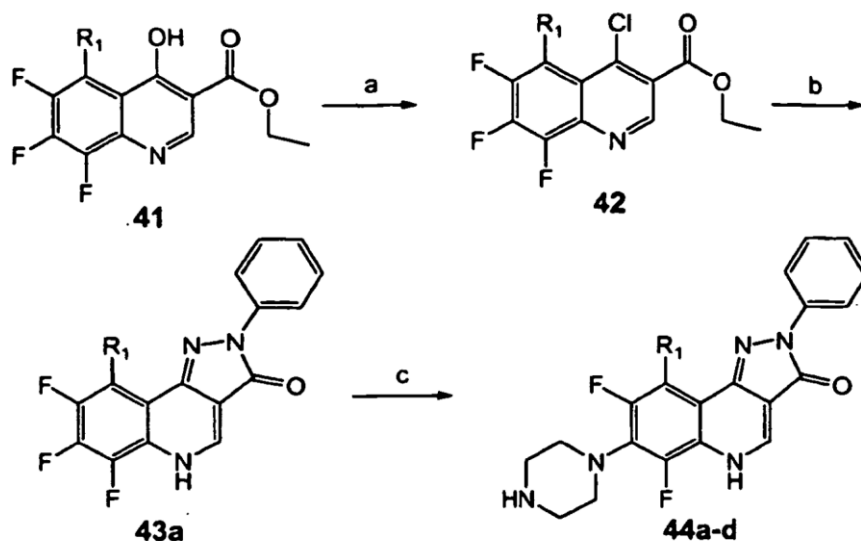
Esquema 8: Procedimiento para sintetizar 2-tiofeno-pirazoloquinolina



a) NaOH/etanol, b) NaOH, etanol, c) NaOH, etanol, c) Cu, quinolina, e) piperazina, 175°C, 72 h

El Esquema de reacción 8 muestra un procedimiento sintético representativo para la síntesis de 2-tiofeno-pirazoloquinolina. La reacción de la cloro-quinolina de fórmula 26 con metil 3-hidraziniltiofeno-2-carboxilato de metilo en condiciones básicas puede proporcionar un compuesto de fórmula 40. Las condiciones que pueden usarse en la etapa (a) incluyen, pero no se limitan a, NaOH en etanol, NaOH en MeOH y similares. El compuesto de fórmula 40 puede convertirse en el compuesto de fórmula 41 en condiciones básicas. Las condiciones que pueden usarse para la conversión del compuesto de fórmula 40 en el ácido carboxílico de fórmula 41 incluyen, pero no se limitan a, NaOH en etanol, NaOH en MeOH y similares. El compuesto de fórmula 41 puede convertirse en el compuesto de fórmula 27d por descarboxilación usando cobre en presencia de quinolina. El desplazamiento de un grupo flúor del compuesto de fórmula 27d con piperazina con calentamiento proporciona el compuesto de fórmula 28p. La etapa (e) puede realizarse con disolvente o pura.

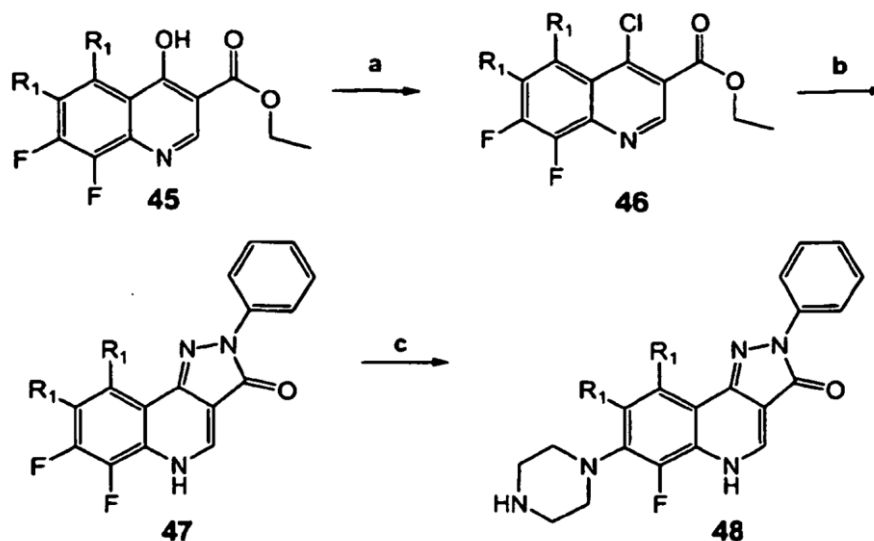
Esquema 9: Procedimiento alternativo para sintetizar 6,8-difluoro-7-(piperazin-1-il)-pirazoloquinolina



a) 4 equiv. de cloruro de oxalilo, DMF cat., CH₂Cl₂, reflujo, 3 h; b) 2 equiv. de arilhidrazina, 2 equiv. de trietilamina, o-xileno, reflujo, 12 h, 175°C, 12 h; c) 175°C, 72 h.

El Esquema de reacción 9 muestra un procedimiento sintético representativo para la síntesis de 6,8-difluoro-7-(piperazin-1-il)-pirazoloquinolina. La conversión del compuesto de fórmula 41 en la trifluoro-cloro-quinolina de fórmula 42 puede llevarse a cabo usando un agente de cloración en un disolvente halogenado y opcionalmente DMF catalítica. Agentes de cloración que pueden usarse en la etapa (a) incluyen, pero no se limitan a, cloruro de oxalilo, P(O)Cl₃, PCl₅, cloruro de tionilo, fosgeno, trifosgeno y agentes de cloración similares. Disolventes que pueden usarse en la etapa (a) incluyen clorobenceno, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, cloroformo y disolventes similares. La cloro-quinolina de fórmula 42 puede hacerse reaccionar con fenilhidrazina para formar el oxo-pirazol tricíclico de fórmula 43a. Bases orgánicas que pueden usarse en la etapa (b) incluyen, pero no se limitan a, trietilamina (TEA), diisopropiletilamina (DIEA), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), N-metilpiperidina y similares. Disolventes que pueden usarse en la etapa (b) incluyen, pero no se limitan a, o-xileno, xilenos, clorobenceno, tolueno y similares. El desplazamiento de un flúor del compuesto de fórmula 43a con una amina cíclica con calentamiento proporciona el compuesto de fórmula 44a-d. La etapa (c) puede realizarse con disolvente o pura.

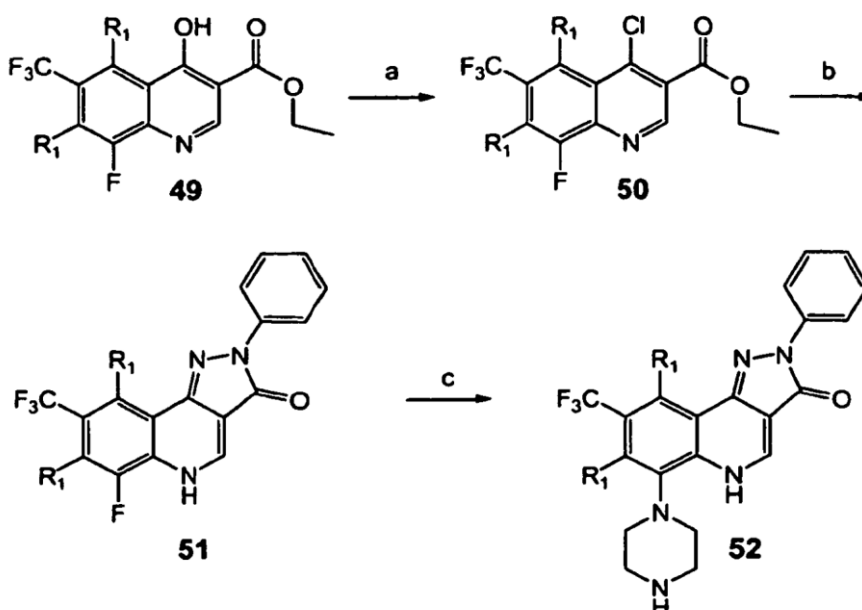
Esquema 10: Procedimiento para sintetizar 6-fluoro-7-(piperazin-1-il)-pirazoloquinolina



a) 4 equiv. de cloruro de oxalilo, DMF cat., CH_2Cl_2 , reflujo, 3 h; b) 2 equiv. de arilhidrazina, 2 equiv. de trietilamina, o-xileno, reflujo, 12 h, 175°C , 12 h; c) 175°C , 72 h.

- 5 El Esquema de reacción 10 muestra un procedimiento sintético representativo para la síntesis de 6-fluoro-7-(piperazin-1-il)-pirazoloquinolina. La conversión del compuesto de fórmula 45 en la difluoro-cloro-quinolina de fórmula 46 puede llevarse a cabo usando un agente de cloración en un disolvente halogenado y opcionalmente DMF catalítica. Agentes de cloración que pueden usarse en la etapa (a) incluyen, pero no se limitan a, cloruro de oxalilo, $\text{P}(\text{O})\text{Cl}_3$, PCl_5 , cloruro de tionilo, fosgeno, trifosgeno y agentes de cloración similares. Disolventes que pueden usarse en la etapa (a) incluyen, pero no se limitan a, clorobenceno, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, cloroformo y disolventes similares. La difluoro-cloro-quinolina de fórmula 46 puede hacerse reaccionar con fenilhidrazina para formar el oxo-pirazol tricíclico de fórmula 47. Bases orgánicas que pueden usarse en la etapa (b) incluyen, pero no se limitan a, trietilamina (TEA), diisopropilamina (DIEA), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), N-metilpiperidina y similares. Disolventes que pueden usarse en la etapa (b) incluyen, pero no se limitan a, o-xileno, xilenos, clorobenceno, tolueno y similares. El desplazamiento de un flúor del compuesto de fórmula 47 con piperizina con calentamiento proporciona el compuesto de fórmula 48. La etapa (c) puede realizarse con disolvente o pura.

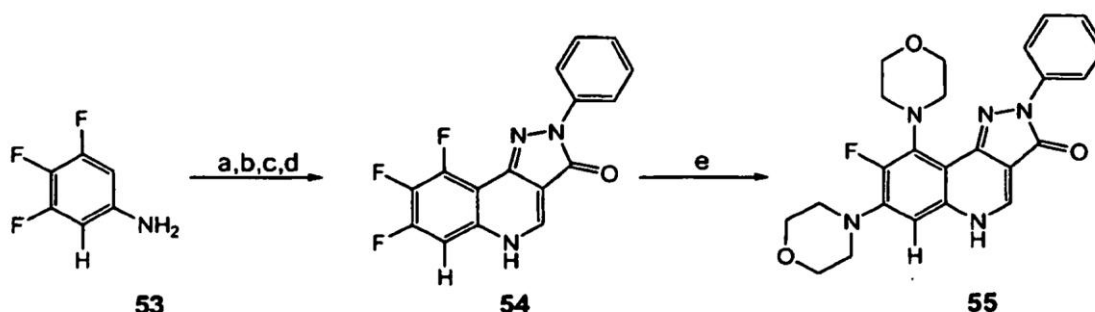
Esquema 11: Procedimiento para sintetizar 6-(piperazin-1-il)-8-trifluorometil-pirazoloquinolina



a) 4 equiv. de cloruro de oxalilo, DMF cat., CH_2Cl_2 , reflujo, 3 h; b) 2 equiv. de arilhidrazina, 2 equiv. de trietilamina, o-xileno, reflujo, 12 h, 175°C , 12 h; c) 175°C , 72 h.

El Esquema de reacción **11** muestra un procedimiento sintético representativo para la síntesis de 6-(piperazin-1-il)-8-trifluorometil-pirazoloquinolina. La conversión del compuesto de fórmula **49** en la fluoro-cloro-quinolina de fórmula **50** puede llevarse a cabo usando un agente de cloración en un disolvente halogenado y opcionalmente DMF catalítica. Agentes de cloración que pueden usarse en la etapa (a) incluyen, pero no se limitan a, cloruro de oxalilo, $\text{P}(\text{O})\text{Cl}_3$, PCl_5 , cloruro de tionilo, fosgeno, trifosgeno y agentes de cloración similares. Disolventes que pueden usarse en la etapa (a) incluyen, pero no se limitan a, clorobenceno, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, cloroformo y disolventes similares. La fluoro-cloro-quinolina de fórmula **50** puede hacerse reaccionar con fenilhidrazina para formar el oxo-pirazol tricíclico de fórmula **51**. Bases orgánicas que pueden usarse en la etapa (b) incluyen, pero no se limitan a, trietilamina (TEA), diisopropilietilamina (DIEA), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), N-metilpiperidina y similares. Disolventes que pueden usarse en la etapa (b) incluyen, pero no se limitan a, o-xileno, xilenos, clorobenceno, tolueno y similares. El desplazamiento de un flúor del compuesto de fórmula **51** con piperizina con calentamiento proporciona el compuesto de fórmula **52**. La etapa (c) puede realizarse con disolvente o pura.

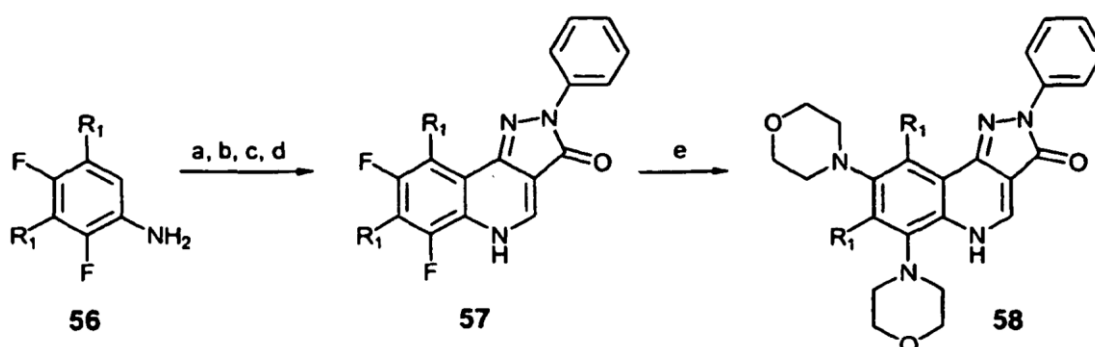
Esquema 12: Procedimiento para sintetizar 7,9-bis(morfolin-4-il)-8-fluoro-pirazoloquinolina



a) 1 equiv. de 2-(etoximetil)malonato de dietilo, 125°C , 3 h; b) Ph_2O , reflujo, 30 min - 3 h; c) 4 equiv. de cloruro de oxalilo, DMF cat., CHCl_3 , reflujo, 3 h; d) 2 equiv. de arilhidrazina, 2 equiv. de trietilamina, o-xileno, reflujo, 12 h; e) 5 equiv. de morfolina, 175°C .

El Esquema de reacción **12** muestra un procedimiento sintético representativo para la síntesis de 7,9-bis(morfolin-4-il)-8-fluoro-pirazoloquinolina. La conversión del compuesto de fórmula **53** en la trifluoro-oxo-pirazol-quinolina tricíclica de fórmula **54** puede llevarse a cabo usando el protocolo desvelado en la etapa a, b, c y d. El desplazamiento de un flúor del compuesto de fórmula **54** con morfolina con calentamiento proporciona el trifluoro-oxo-pirazol tricíclico de fórmula **55**. La etapa (e) puede realizarse con disolvente o pura.

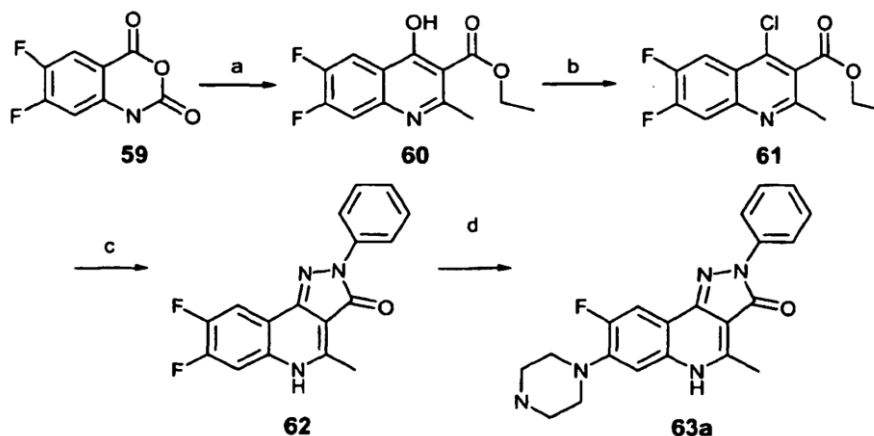
Esquema 13: Procedimiento para sintetizar 6,8-bis(morfolin-4-il)-pirazoloquinolina



a) 1 equiv. de 2-(etoximetil)malonato de dietilo, 125°C , 3 h; b) Ph_2O , reflujo, 30 min - 3 h; c) 4 equiv. de cloruro de oxalilo, DMF cat., CHCl_3 , reflujo, 3 h; d) 2 equiv. de arilhidrazina, 2 equiv. de trietilamina, o-xileno, reflujo, 12 h; e) 5 equiv. de morfolina, 175°C .

El Esquema de reacción general **13** muestra un procedimiento sintético representativo para la síntesis de 6,8-bis(morfolin-4-il)-pirazoloquinolina. La conversión del compuesto de fórmula **56** en la trifluoro-oxo-pirazol-quinolina tricíclica de fórmula **57** puede llevarse a cabo usando el protocolo desvelado en la etapa a, b, c y d. El desplazamiento de un flúor del compuesto de fórmula **57** con morfolina con calentamiento proporciona el trifluoro-oxo-pirazol tricíclico de fórmula **58**. La etapa (e) puede realizarse con disolvente o pura.

Esquema 14: Procedimiento para sintetizar 8-fluoro-4-metil-7-piperazin-1-il-pirazoloquinolina

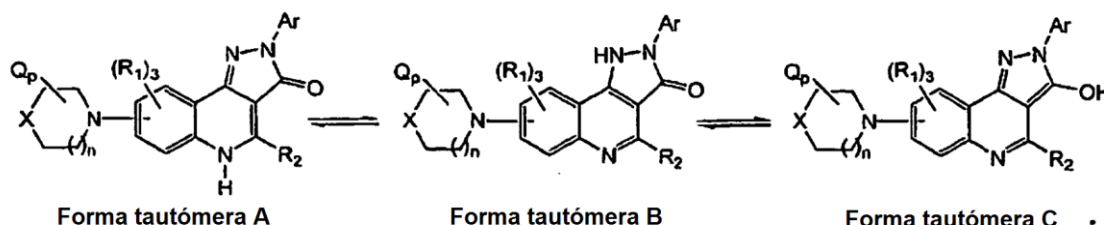


a) 10 equiv. de acetoacetato de etilo, 1,1 equiv. de NaH, DMA, 125°C, 10 min; b) POCl₃, 0,5 h; c) 2 equiv. de fenilhidrazina, 2 equiv. de trietilamina, o-xileno, reflujo, 12 h; d) 5 equiv. de piperazina, 125°C, 72 horas

El Esquema de reacción 14 muestra un procedimiento sintético representativo para la síntesis de 8-fluoro-4-metil-7-piperazin-1-il-pirazoloquinolina. La reacción del anhídrido difluoro-isatoico de fórmula 59 con acetoacetato de etilo en presencia de una base proporciona la hidroximetilquinolina de fórmula 60. Disolventes que pueden usarse en la etapa (a) incluyen, pero no se limitan a, DMA, DMF, NMP y disolventes similares. Bases que pueden usarse en la etapa (a) incluyen, pero no se limitan a, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de litio y similares. La conversión del compuesto de fórmula 60 en la difluoro-cloro-metilquinolina de fórmula 61 puede llevarse a cabo usando un agente de cloración. Agentes de cloración que pueden usarse en la etapa (b) incluyen, pero no se limitan a, cloruro de oxalilo, P(O)Cl₃, PCl₅, cloruro de tionilo, fosgeno, trifosgeno y agentes de cloración similares. La difluoro-cloro-metilquinolina de fórmula 61 puede hacerse reaccionar con fenilhidrazina para formar el oxo-pirazol tricíclico de fórmula 62. Bases orgánicas que pueden usarse en la etapa (c) incluyen, pero no se limitan a, trietilamina (TEA), diisopropiletilamina (DIEA), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), N-metilpiperidina y similares. Disolventes que pueden usarse en la etapa (c) incluyen, pero no se limitan a, o-xileno, xilenos, clorobenceno, tolueno y similares. El desplazamiento de un flúor del compuesto de fórmula 62 con piperizina con calentamiento proporciona el compuesto de fórmula 63a. La etapa (d) puede realizarse con disolvente o pura.

Se entiende que los compuestos de fórmula (I) pueden ser componentes individuales o mezclas de diaestereómeros o enantiómeros si las sustituciones en (I) contienen centros quirales.

Se entiende que los compuestos de fórmula (I) pueden existir en diferentes formas tautómeras o mezclas de las mismas dependiendo del entorno que engloba el compuesto, es decir, puede existir un equilibrio entre las diferentes formas tautómeras de los compuestos y el equilibrio entre dichas formas puede influirse por factores externos. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) pueden existir como tautómeros como se muestra a continuación:



Las realizaciones de la invención incluyen todos los posibles tautómeros de los compuestos de fórmula (I). Un experto en la materia entenderá que, dependiendo de las definiciones de los radicales de fórmula (I), se anticipan y engloban formas tautómeras adicionales.

En los casos en los que los compuestos sean suficientemente básicos o ácidos para formar sales ácidas o básicas no tóxicas estables, puede ser apropiada la administración de los compuestos como sales. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de adición de ácido orgánico formadas con ácidos que forman un anión aceptable fisiológico, por ejemplo, besilato, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, α-cetoglutarato y α-glicerofosfato. También pueden formarse sales inorgánicas adecuadas que incluyen sales de clorhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato.

Pueden obtenerse sales farmacéuticamente aceptables usando procedimientos convencionales muy conocidos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido adecuado dando un anión fisiológicamente aceptable. También pueden prepararse sales de ácidos carboxílicos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio).

- 5 Los compuestos de fórmula (I) pueden formularse como composiciones farmacéuticas y administrarse a un huésped mamífero tal como un paciente humano en una variedad de formas adaptadas a la vía de administración elegida, es decir, por vía oral o parenteralmente, por vías intravenosa, intramuscular, tópica o subcutánea.

Por tanto, los presentes compuestos pueden administrarse sistémicamente, por ejemplo, por vía oral, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. Pueden encerrarse en cápsulas de gelatina de vaina dura o blanda, puede comprimirse en comprimidos o puede incorporarse directamente con la comida de la dieta del paciente. Para la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede combinarse con uno o más excipientes y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos orales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Tales composiciones y preparaciones deben contener al menos el 0,1% de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variarse y puede estar convenientemente entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 60% del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es de forma que se obtenga un nivel de dosificación eficaz.

Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener los siguientes: aglutinantes tales como goma tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato de dicalcio; un agente de disgregación tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo, o puede añadirse un aromatizante tal como menta, aceite de gaulteria o aromatizante de cereza. Si la forma de dosificación unitaria es una cápsula, además de los materiales del tipo anterior puede contener un vehículo líquido tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Diversos otros materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar de otro modo la forma física de la forma sólida de dosificación unitaria. Por ejemplo, pueden recubrirse comprimidos, píldoras o cápsulas con gelatina, cera, Shellac o azúcar y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y aromatizante tal como aroma de cereza o de naranja. Por supuesto, cualquier material usado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo puede incorporarse en preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.

El compuesto activo también puede administrarse intravenosamente o intraperitonealmente por infusión o inyección. Disoluciones del compuesto activo o sus sales pueden prepararse en agua, opcionalmente mezcladas con un tensioactivo no tóxico. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina y mezclas de los mismos y en aceites. Bajo condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

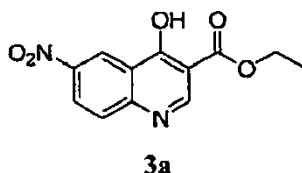
Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para inyección o infusión pueden incluir disoluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el principio activo que están adaptadas para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables o infusibles estériles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación fina debe ser estéril, fluida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. El soporte o vehículo líquido puede ser un disolvente o medio de dispersión líquido que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos y similares), aceites vegetales, ésteres glicerílicos no tóxicos y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, por formación de liposomas, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones o por el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede provocarse por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, tampones o cloruro sódico. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede provocarse por el uso en las composiciones de agentes que retardan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las disoluciones inyectables estériles se preparan incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con diversos de los otros componentes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los procedimientos preferidos de preparación son las técnicas de secado a vacío y de liofilización que dan un polvo de principio activo más cualquier componente deseado adicional presente en las disoluciones esterilizadas por filtración previas.

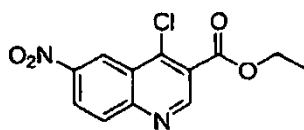
Para administración tópica, los presentes compuestos pueden aplicarse en forma pura, es decir, cuando son líquidos. Sin embargo, generalmente se deseará administrarlos a la piel como composiciones o formulaciones, en combinación con un vehículo dermatológicamente aceptable que puede ser un sólido o un líquido.

- 5 Vehículos sólidos útiles incluyen sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Vehículos líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o mezclas de agua-alcohol/glicol en las que los presentes compuestos pueden disolverse o dispersarse a niveles eficaces, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos. Adyuvantes tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales pueden añadirse para optimizar las propiedades para un uso dado. Las composiciones líquidas resultantes pueden aplicarse de almohadillas absorbentes usadas para impregnar vendas y otros apósitos, o pulverizarse sobre el área afectada usando pulverizadores de tipo bomba o de aerosol.
- 10 También pueden emplearse espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales y ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados con vehículos líquidos para formar pastas extensibles, geles, pomadas, jabones y similares, para la aplicación directamente a la piel del usuario.
- 15 Dosificaciones útiles de los compuestos de fórmula I pueden determinarse comparando su actividad *in vitro* y actividad *in vivo* en modelos animales. Procedimientos para la extrapolación de dosificaciones eficaces en ratones, y otros animales, a seres humanos son conocidos para los expertos en la materia.
- 20 La cantidad del compuesto, o una sal activa o derivado del mismo, requerida para su uso en el tratamiento variará no sólo con la sal particular seleccionada, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que está tratándose y la edad y condición del paciente, y en último instancia será a discreción del médico adjunto o profesional clínico.
- 25 En general, sin embargo, una dosis adecuada estará en el intervalo de aproximadamente 0,15 a aproximadamente 100 mg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 75 mg/kg de peso corporal por día, tal como 0,75 a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día, preferentemente en el intervalo de 1 a 90 mg/kg/día, lo más preferentemente en el intervalo de 1 a 60 mg/kg/día.
- 30 El compuesto se administra convenientemente en forma de dosificación unitaria; por ejemplo, conteniendo 1 a 1000 mg, convenientemente 10 a 750 mg, lo más convenientemente, 5 a 500 mg de principio activo por forma de dosificación unitaria.
- 35 Idealmente, el principio activo debería administrarse para lograr concentraciones en plasma pico del compuesto activo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 75 μM , preferentemente de aproximadamente 1 a 50 μM , lo más preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 μM . Esto puede lograrse, por ejemplo, por la inyección intravenosa de una disolución del 0,05 al 5% de principio activo, opcionalmente en solución salina, o por vía oral administrada como un bolo que contiene aproximadamente 1-100 mg de principio activo. Pueden mantenerse niveles en sangre deseables por infusión continua para proporcionar aproximadamente 0,01-5,0 mg/kg/h o por infusiones intermitentes que contienen aproximadamente 0,4-15 mg/kg de principio(s) activo(s).
- 40 La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas en intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. La propia subdosis puede dividirse adicionalmente, por ejemplo, en varias administraciones flexiblemente separadas discretas.
- 45 Los compuestos de la invención pueden administrarse opcionalmente solos o en combinación con uno o varios agentes terapéuticos que son eficaces para tratar trastornos del SNC que incluyen, pero no se limitan a, AAMI (deterioro de la memoria asociado a la edad), MCI (deterioro cognitivo leve), enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, demencia (debida a enfermedad por el VIH, enfermedad de Parkinson, traumatismo craneoencefálico, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob) y trastorno de la conciencia.
- 50 Las vías usadas para sintetizar los compuestos de la invención se muestran en los Esquemas 1-7 y los procedimientos generales usados se detallan a continuación.

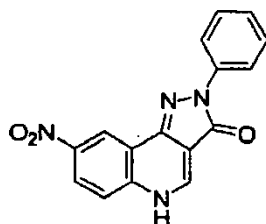
Ejemplos sintéticos



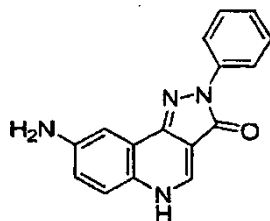
- 45 Etapa 1: 4-Hidroxi-6-nitro-quinolin-3-carboxilato de etilo (**3a**): Cantidades equimolares de 4-nitroanilina y malonato de dietiletoximetileno se combinaron y se sometieron a reflujo durante 3 horas a 120°C, se eliminó etanol a vacío proporcionando el éster dietílico de ácido 2-(4-nitrofenil)-aminometilen-malónico con rendimiento cuantitativo. El sólido resultante se añadió a Dowtherm A® en reflujo y se mantuvo a esa temperatura durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 80°C y se añadió a ligroína. El sólido formado se recogió por filtración y se lavó con hexano proporcionando el producto con un rendimiento del 30-80%. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,24 (3H, t, J = 7,14 Hz), 4,21 (2H, q, J = 7,14 Hz), 7,79 (1H, d, J = 9,06, Hz), 8,47 (1H, dd, J = 9,06, 2,47 Hz), 8,65 (1H, s a), 8,85 (1H, d, J = 2,47 Hz). m/z 263,3 (MH $^+$).
- 50



- 5 Etapa 2: 4-Coro-6-nitro-quinolin-3-carboxilato de etilo (**4a**): A una suspensión de **3a** en cloroformo se añadieron 4 equivalentes de cloruro de oxalilo seguido de 0,1 equiv. de dimetilformamida. La disolución se sometió a reflujo durante 3 horas y se inactivó con disolución 5 M de hidróxido sódico a 4°C. La fase de cloroformo se recogió, se lavó con 100 ml de agua y disolución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se obtuvo el producto por recristalización usando acetona. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,48 (3H, t, J = 7,08 Hz), 4,55 (2H, q, J = 7,08 Hz), 8,31 (1H, d, J = 9,27 Hz), 8,62 (1H, m), 9,36 (2H, m). m/z 281,7 (MH⁺).

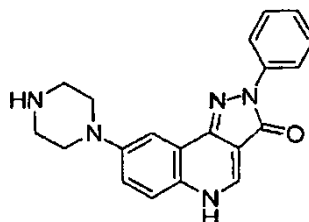
**5a**

- 10 Etapa 3: 8-Nitro-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo-[4,3-c]quinolin-3-ona (**5a**): A un vial se añadieron **4a**, fenilhidrazina y trietilamina. El vial se cerró y se calentó a 135°C durante 12 horas. El producto se recogió por filtración y se lavó con metanol con un rendimiento del 85%. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,19 (1H, tt, J = 7,32, 1,22 Hz), 7,42 (2H, t, J = 7,56 Hz), 7,84 (1H, d, J = 9,03 Hz), 8,16 (2H, dd, J = 8,30, 1,22 Hz), 8,82 (1H, s), 8,89 (1H, d, J = 2,44 Hz). m/z 307,3 (MH⁺).

**6a**

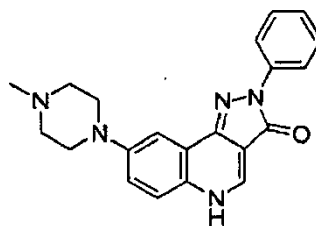
- 15 Etapa 4: 8-Amino-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo-[4,3-c]quinolin-3-ona (**6a**): A una disolución de **5a** en metanol se añadieron cantidades catalíticas de Pd sobre carbono. La mezcla de reacción se agitó a 20 psi de hidrógeno durante la noche. El sólido se separó por filtración y el metanol se eliminó a vacío proporcionando 8-amino-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo-(4,3-c)quinolin-3-ona con un rendimiento del 87%. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 6,92 (1H, dd, J = 8,79, 2,47 Hz), 7,13 (1H, m), 7,28 (1H, d, J = 2,47 Hz), 7,43 (3H, m), 8,20 (2H, dd, J = 7,69, 1,10 Hz), 8,44 (1H, d, J = 6,59 Hz). m/z 277,3 (MH⁺).
- 20

Ejemplo 1

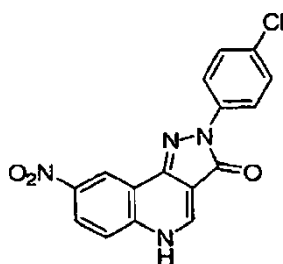
**7a**

- 25 Etapa 5: 2-Fenil-8-piperazin-1-il-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (**7a**): Cantidades equimolares de **6a** y clorhidrato de bis(cloroetil)amina se suspendieron en clorobenceno y se agitaron a 175°C durante 60 horas. El sólido se recogió por filtración y se lavó con metanol, acetonitrilo y éter dietílico con un rendimiento del 75%. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,25 (4H, s a), 3,52 (4H, s a), 7,12 (1H, t, J = 7,47 Hz), 7,39 (3H, m), 7,45 (1H, m), 7,68 (1H, m), 8,22 (2H, dd, J = 8,55, 0,98 Hz), 8,60 (1H, d, J = 5,86 Hz), 9,12 (1H, s a). m/z 346,4 (MH⁺).

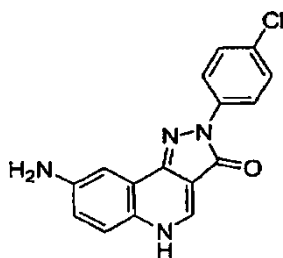
Ejemplo 2

**7b**

5 8-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (**7b**): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para **7a** usando 1-metilpiperazina en lugar de piperazina. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,25 (4H, s a), 3,41 (3H, s), 3,52 (4H, s a), 7,12 (1H, t, J = 7,47 Hz), 7,39 (3H, m), 7,45 (1H, m), 7,68 (1H, m), 8,22 (2H, dd, J = 8,55, 0,98 Hz), 8,60 (1H, d, J = 5,86 Hz), 9,12 (1H, s a). m/z 346,4 (MH⁺). m/z 360,4 (MH⁺).

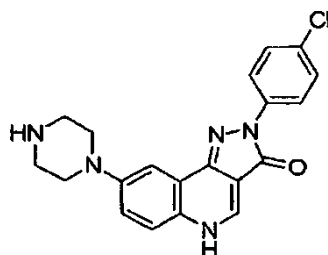
**5b**

10 2-(4'-Clorofenil)-8-nitro-2,5-dihidro-pirazolo-[4,3-c]quinolin-3-ona (**5b**): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para **5a** usando 4-clorofenilhidrazina en lugar de fenilhidrazina. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,50 (2H, d, J = 8,91 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,91 Hz), 8,29 (2H, d, J = 8,91 Hz), 8,48 (1H, dd, J = 8,91, 2,38 Hz), 8,88 (1H, s), 8,91 (1H, d, J = 2,67Hz). m/z 341,8 (MH⁺).

**6b**

15 8-Amino-2-(4-clorofenil)-2,5-dihidro-pirazolo-[4,3-c]quinolin-3-ona (**6b**): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para **6a** usando **5b**. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,19 (1H, tt, J = 7,32, 1,22 Hz), 7,44 (4H, m), 8,22 (4H, m), 8,48 (1H, d, J = 6,59 Hz). m/z 311,8 (MH⁺).

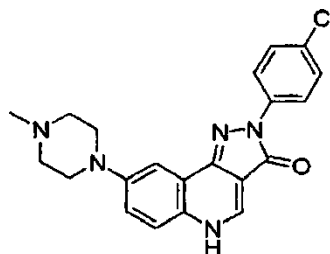
Ejemplo 3

**7c**

2-(4'-Clorofenil)-8-piperazin-1-il-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (**7c**): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para **7a** usando **6b**. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,25 (4H, s a), 3,50 (4H, s a),

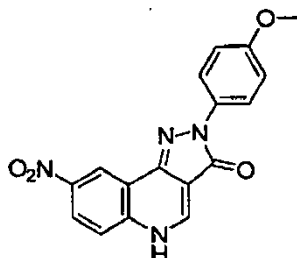
3,75 (3H, s), 7,00 (1H, d, J = 9,06 Hz), 7,40 (1H, m), 7,48 (1H, s a), 7,68 (1H, d, J = 9,06 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,79 Hz), 8,05 (2H, d, J = 8,79 Hz), 8,56 (1H, s a), 9,12 (1H, s a). m/z 380,9 (MH⁺).

Ejemplo 4

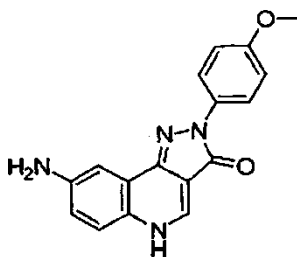


7d

- 5 *2-(4'-Clorofenil)-8-(4-metilpiperazin-1-il)-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (7d)*: El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para **7a** usando **6b** y 1-metil-piperazina. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,25 (4H, s a), 3,50 (7H, s a), 3,75 (3H, s), 7,00 (1H, d, J = 9,06 Hz), 7,40 (1H, m), 7,48 (1H, s a), 7,68 (1H, d, J = 9,06 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,79 Hz), 8,05 (2H, d, J = 8,79 Hz), 8,56 (1H, s a), 9,12 (1H, s a). m/z 394,9 (MH⁺).



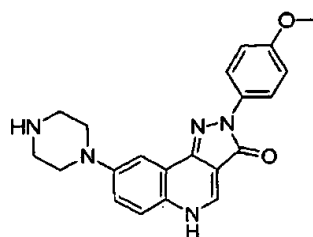
- 10 *2-(4'-Metoxifenil)-8-nitro-2,5-dihidro-pirazol-[4,3-c]quinolin-3-ona (5c)*: El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para **5a** usando 4-metoxifenilhidrazina en lugar de fenilhidrazina. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,77 (3H, s), 6,89 (1H, dd, J = 8,91, 2,37 Hz), 6,95 (2H, m), 7,25 (1H, d, J = 2,08 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,91 Hz), 8,05 (2H, m), 8,39 (1H, d, J = 6,53 Hz). m/z 337,3 (MH⁺).



6c

- 15 *8-Amino-2-(4'-metoxifenil)-2,5-dihidro-pirazolo-[4,3-c]quinolin-3-ona (6c)*: El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para **6a** usando **5c**. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,77 (3H, s), 6,75 (1H, dd, J = 8,91, 2,37 Hz), 6,90 (2H, m), 7,10 (1H, d, J = 2,08 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,91 Hz), 8,05 (2H, m), 8,39 (1H, d, J = 6,53 Hz). m/z 307,3 (MH⁺).

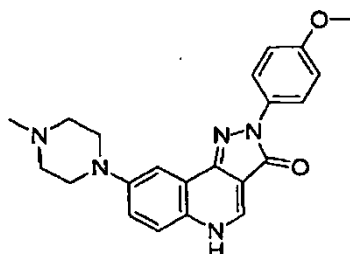
Ejemplo 5



7e

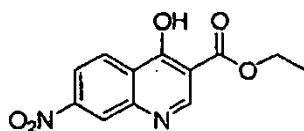
2-(4'-Metoxifenil)-8-piperazin-1-il-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (**7e**): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para **7a** usando **6c**. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 3,25 (4H, s a), 3,50 (4H, s a), 3,75 (3H, s), 7,00 (1H, d, J = 9,06 Hz), 7,40 (1H, m), 7,48 (1H, s a), 7,68 (1H, d, J = 9,06 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,79 Hz), 8,05 (2H, d, J = 8,79 Hz), 8,56 (1H, s a), 9,12 (1H, s a). m/z 376,4 (MH^+).

5 Ejemplo 6



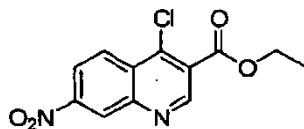
7f

2-(4'-Metoxifenil)-8-(4-metilpiperazin-1-il)-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (**7f**): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para **7a** usando **6c** y 1-metilpiperazina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 3,25 (4H, s a), 3,45 (3H, s), 3,50 (4H, s a), 3,75 (3H, s), 7,00 (1H, d, J = 9,06 Hz), 7,40 (1H, m), 7,48 (1H, s a), 7,68 (1H, d, J = 9,06 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,79 Hz), 8,05 (2H, d, J = 8,79 Hz), 8,56 (1H, s a), 9,12 (1H, s a). m/z 390,4 (MH^+).



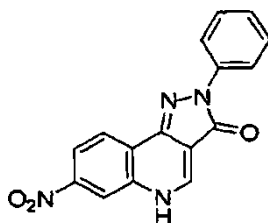
10a

4-Hidroxi-7-nitro-quinolin-3-carboxilato de etilo (**10a**): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 usando 3-nitroanilina en lugar de 4-nitroanilina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,24 (3H, t, J = 7,14 Hz), 4,18 (2H, q, J = 7,14 Hz), 8,10 (1H, dd, J = 9,06, 2,19 Hz), 8,32 (1H, d, J = 8,79 Hz), 8,48 (1H, d, J = 2,19 Hz), 8,71 (1H, d, J = 5,76 Hz). m/z 263,3 (MH^+).



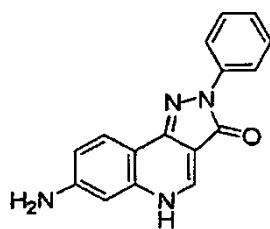
11a

4-Cloro-7-nitro-quinolin-3-carboxilato de etilo (**11a**): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 2 usando **10a**. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,46 (3H, t, J = 7,14 Hz), 4,54 (2H, q, J = 7,14 Hz), 8,47 (1H, dd, J = 9,34, 2,20 Hz), 8,60 (1H, d, J = 9,07 Hz), 9,02 (1H, d, J = 2,19 Hz), 9,32 (1H, s). m/z 281,7 (MH^+).

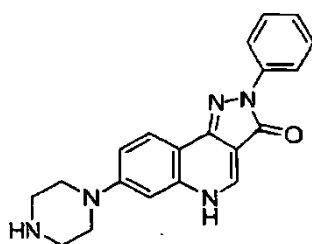


12a

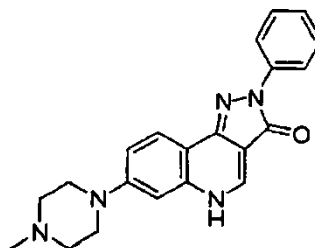
7-Nitro-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo-[4,3-c]quinolin-3-ona (**12a**): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 3 usando **11a**. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,20 (1H, t, J = 7,41 Hz), 7,48 (3H, m), 8,19 (2H, m), 8,43 (1H, dd, J = 8,79, 2,46 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,20 Hz), 8,92 (1H, s). m/z 307,3 (MH^+).

**13a**

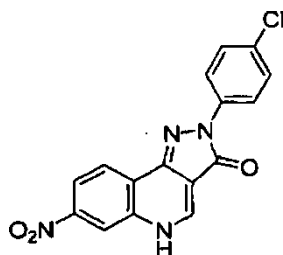
7-Amino-2-phenil-2,5-dihidro-pirazolo-[4,3-c]quinolin-3-ona (**13a**): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 4 usando **12a**. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 6,73 (1H, d, $J = 1,93$ Hz), 6,79 (1H, dd, $J = 8,51, 2,20$ Hz), 7,12 (1H, t, $J = 7,14$ Hz), 7,39 (2H, t, $J = 7,96$ Hz), 7,87 (1H, d, $J = 8,79$ Hz), 8,17 (2H, dd, $J = 7,41, 1,10$ Hz), 8,49 (1H, d, $J = 6,32$ Hz). m/z 277,3 (MH^+).

Ejemplo 7**14a**

2-Fenil-7-piperazin-1-il-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (**14a**): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento en la etapa 5 usando **13a**. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 2,84 (4H, m a), 3,17 (4H, m a), 6,99 (1H, d, $J = 2,47$ Hz), 7,10 (1H, t, $J = 7,42$ Hz), 7,21 (1H, dd, $J = 8,79, 2,47$ Hz), 7,41 (2H, m), 8,00 (1H, d, $J = 8,79$ Hz), 8,17 (2H, dd, $J = 8,79, 1,10$ Hz), 8,54 (1H, s). m/z 346,4 (MH^+).

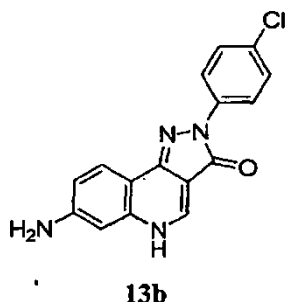
Ejemplo 8**14b**

7-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (**14b**): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento en la etapa 5 usando **13a** y 1-metilpiperazina. RMN ^1H (CD_3OD) δ (ppm): 2,44 (3H, s), 2,74 (4H, m a), 3,44 (4H, m a), 7,03 (1H, d, $J = 2,20$ Hz), 7,27 (1H, ddd, $J = 7,41, 1,64, 1,10$ Hz), 7,35 (1H, dd, $J = 9,07, 2,47$ Hz), 7,65 (2H, m), 7,99 (2H, m), 8,17 (1H, d, $J = 9,07$ Hz), 8,53 (1H, s). m/z 360,4 (MH^+).

**12b**

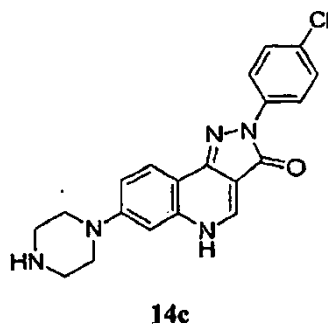
2-(4'-Clorofenil)-7-nitro-2,5-dihidro-pirazolo-[4,3-c]quinolin-3-ona (**12b**): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para **12a** usando **11a** y 4-clorofenilhidrazina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,48 (2H, d, m),

8,20 (2H, m), 8,26 (1H, dd, J = 8,61, 2,08 Hz), 8,40 (1H, d, J = 8,61 Hz), 8,52 (1H, d, J = 2,08 Hz), 8,92 (1H, s). m/z 341,8 (MH⁺).



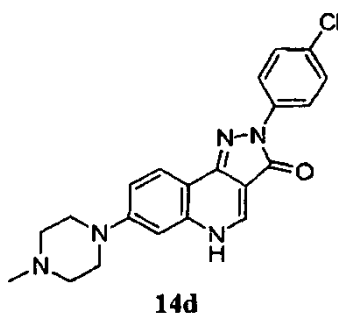
- 5 **7-Amino-2-(4'-clorofenil)-2,5-dihidro-pirazolo-[4,3-c]quinolina-3-ona (13b):** El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 4 usando **12b**. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 6,74 (1H, d, J = 2,20 Hz) 6,79 (1H, dd, J = 8,79, 2,19 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,79 Hz), 7,43 (1H, q, J = 5,22 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,51 Hz), 8,20 (1H, d, J = 9,06 Hz), 8,21 (1H, q, J = 5,21 Hz), 8,47 (1H, d, J = 6,32 Hz). m/z 311,8 (MH⁺).

Ejemplo 9

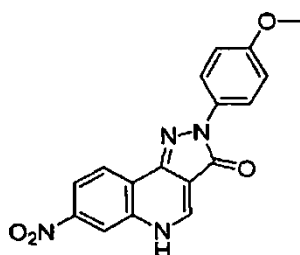


- 10 **2-(4'-Clorofenil)-7-piperazin-1-il-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (14c):** El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para **14a** usando **13b**. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,07 (2H, s a), 3,38 (4H, s a), 3,48 (2H, s a), 7,12 (1H, s a), 7,48 (3H, m), 8,07 (1H, d, J = 9,06 Hz), 8,25 (2H, dd, J = 9,07, 2,20 Hz), 8,62 (1H, d, J = 6,32 Hz). m/z 380,9 (MH⁺).

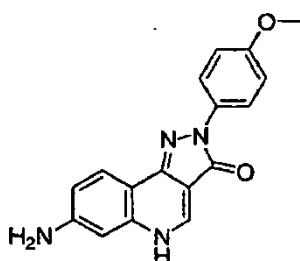
Ejemplo 10



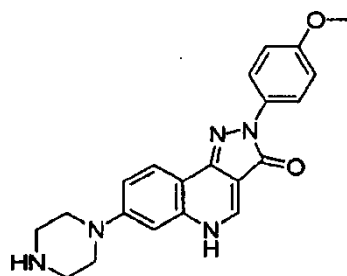
- 15 **2-(4'-Clorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (14d):** El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para **14a** usando **13b** y 1-metilpiperazina. RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 2,39 (3H, s), 2,67 (4H, m a), 3,40 (4H, m a), 7,01 (1H, d, J = 2,47 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 9,07, 2,47 Hz), 7,46 (2H, dd, J = 6,87, 2,20 Hz), 8,09 (2H, dd, J = 7,14, 1,92 Hz), 8,19 (1H, d, J = 9,07 Hz), 8,51 (1H, s). m/z 394,9 (MH⁺).

**12c**

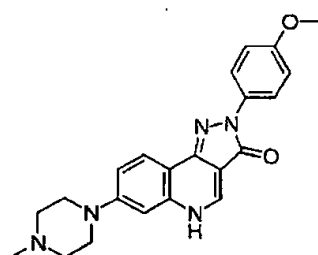
2-(4'-Metoxifenil)-7-nitro-2,5-dihidro-pirazolo-[4,3-c]quinolin-3-ona (**12c**): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para **12a** usando **11a** y 4-metoxifenilhidrazina. RMN ¹H (DMSO-d6) δ (ppm): 3,76 (3H, s), 7,02 (2H, d, J = 9,34 Hz), 8,02 (2H, d, J = 9,06 Hz), 8,27 (1H, dd, J = 8,79, 2,19 Hz), 8,39 (1H, d, J = 8,79 Hz), 8,52 (1H, q, J = 2,20 Hz), 8,88 (1H, d, J = 6,04 Hz). m/z 337,3 (MH⁺).

**13c**

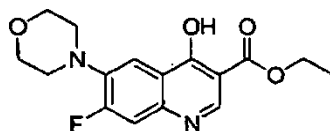
7-amino-2-(4'-Metoxifenil)-2,5-dihidro-pirazolo-[4,3-c]quinolina-3-ona (**13c**): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para **13a** usando **12c**. RMN ¹H (DMSO-d6) δ (ppm): 6,74 (1H, d, J = 2,20 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 8,79, 2,19 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,79 Hz), 7,43 (1H, q, J = 5,22 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,51 Hz), 8,20 (1H, d, J = 9,06 Hz), 8,21 (1H, q, J = 5,21 Hz), 8,47 (1H, d, J = 6,32 Hz). m/z 307,3 (MH⁺).

Ejemplo 11**14e**

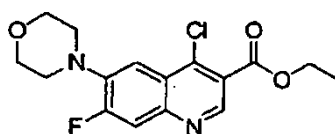
2-(4-Metoxifenil)-7-piperazin-1-il-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (**14c**): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para **14a** usando **13c**. RMN ¹H (DMSO-d6) δ (ppm): 3,04 (4H, s a), 3,75 (3H, s), 3,90 (4H, s a), 6,8 (1H, m), 7,26 (2H, m), 7,42 (1H, m), 7,87 (1H, d, J = 8,79 Hz), 8,05 (2H, d, J = 9,06 Hz), 8,62 (1H, s a). m/z 376,4 (MH⁺).

Ejemplo 12**14f**

2-(4-Metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (**14f**): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para **14a** usando **13c** y 1-metilpiperazina. RMN ^1H (CD_3OD) δ (ppm): 2,32 (3H, s), 2,67 (4H, m a), 3,40 (4H, m a), 3,85 (3H, s), 6,88 (2H, m), 7,02 (1H, d, $J = 2,47$ Hz), 7,31 (1H, dd, $J = 9,06, 2,20$ Hz), 7,66 (2H, m), 8,16 (1H, d, $J = 9,06$ Hz), 8,52 (1H, s). m/z 390,4 (MH^+).

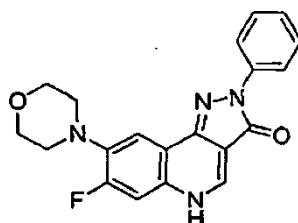
**17a**

7-Fluoro-4-hidroxi-6-morfolino-quinolin-3-carboxilato de etilo (**17a**): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 usando 3-fluoro-4-morfolinoanilina en lugar de 4-nitroanilina. RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,22 (3H, t, $J = 7,28$ Hz), 3,00 (4H, m), 3,75 (4H, m), 4,1 (2H, q, $J = 7,28$ Hz), 7,40 (1H, s), 7,63 (1H, m), 8,50 (1H, m). m/z 321,3 (MH^+).

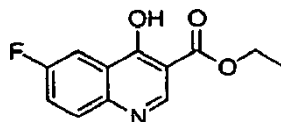
**18a**

4-Cloro-7-fluoro-6-morfolino-quinolin-3-carboxilato de etilo (**18a**): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 2 usando **17a** en lugar de **3a**. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,42 (3H, t, $J = 7,33$ Hz), 3,23 (4H, m), 3,95 (4H, m), 4,1 (2H, q, $J = 7,33$ Hz), 7,78 (2H, m), 7,63 (1H, m), 9,07 (1H, s). m/z 339,8 (MH^+).

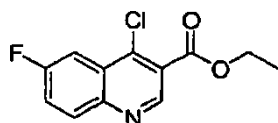
Ejemplo 13

**19a**

7-Fluoro-8-morfolin-4-il-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (**19a**): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 3 usando **18a** en lugar de **5a**. RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,15 (4H, m), 3,80 (4H, m), 7,16 (1H, tt, $J = 7,32, 1,22$ Hz), 7,40 (3H, m), 7,64 (1H, d, $J = 9,03$ Hz), 8,20 (2H, dd, $J = 8,79, 1,22$ Hz), 8,75 (1H, s a), 12,65 (1H, s a). m/z 364,4 (MH^+).

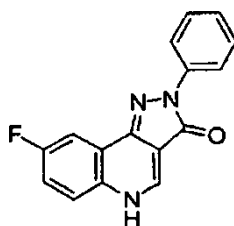
**21a**

4-Hidroxi-6-fluoro-quinolin-3-carboxilato de etilo (**21a**): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 usando 4-fluoroanilina en lugar de 4-nitroanilina. RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,15 (3H, t, $J = 7,080$ Hz), 4,1 (2H, q, $J = 7,08$ Hz), 7,61 (1H, dd, $J = 8,30, 2,93$ Hz), 7,68 (1H, dd, $J = 9,03, 4,63$ Hz), 7,80 (1H, dd, $J = 9,27, 2,93$ Hz), 8,56 (1H, s). m/z 237,3 (MH^+).

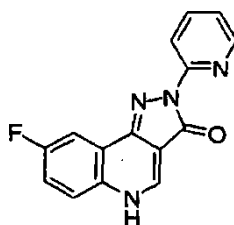
**22a**

4-Cloro-6-fluoro-quinolin-3-carboxilato de etilo (**22a**): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento

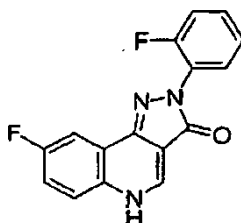
descrito en la etapa 2 usando **21a** en lugar de **3**. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,47 (3H, t, $J = 7,08$ Hz), 4,51 (2H, q, $J = 7,08$ Hz), 7,63 (1H, m), 8,02 (1H, dd, $J = 9,52, 2,68$ Hz), 8,15 (1H, dd, $J = 9,27, 5,37$ Hz), 9,15 (1H, s). m/z 255,7 (MH^+).

**23a**

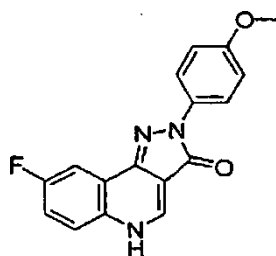
- 5 **8-Fluoro-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo-[4,3-c]quinolin-3-ona (23a)**: El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 3 usando **22a** en lugar de **4a**. RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm): 7,16 (1H, t, $J = 13,67$ Hz), 7,41 (2H, t, $J = 7,56$ Hz), 7,55 (1H, dt, $J = 8,54, 2,93$ Hz), 7,77 (1H dd, $J = 9,27, 4,88$ Hz), 7,90 (1H, dd, $J = 9,27, 2,93$ Hz), 8,18 (2H, dd, $J = 7,58, 1,95$ Hz), 8,73 (1H, s). m/z 280,2 (MH^+).

**23b**

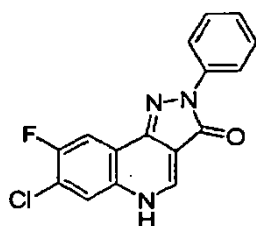
- 10 **8-Fluoro-2-(2'-piridil)-2,5-dihidro-pirazolo-[4,3-c]quinolin-3-ona (23b)**: El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para **23a** usando piridil-2-hidrazina en lugar de fenilhidrazina. RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm): 7,24 (1H, ddd, $J = 7,42, 4,95, 1,10$ Hz), 7,57 (1H, dt, $J = 9,06, 3,02$ Hz), 7,76 (1H, dd, $J = 9,34, 4,95$ Hz), 7,88 (2H, m), 8,18 (1H, d a, $J = 8,24$ Hz), 8,49 (1H, ddd, $J = 4,95, 2,75, 1,10$ Hz), 8,76 (1H, s). m/z 281,3 (MH^+).

**23c**

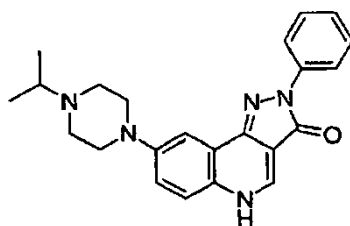
- 15 **8-Fluoro-2-(2'-fluorofenil)-2,5-dihidro-pirazolo-[4,3-c]quinolin-3-ona (23c)**: El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para **23a** usando 2-fluorofenilhidrazina en lugar de fenilhidrazina. RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm): 7,37 (3H, m), 7,52 (2H, m), 7,81 (2H, m), 8,74 (1H, s). m/z 298,3 (MH^+).

**23d**

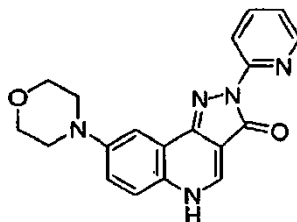
- 20 **8-Fluoro-2-(4'-metoxifenil)-2,5-dihidro-pirazolo-[4,3-c]quinolin-3-ona (23d)**: El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para **23a** usando 4-metoxifenilhidrazina en lugar de fenilhidrazina. RMN ^1H (DMSO-d_6) δ (ppm): 7,05 (3H, m), 7,52 (1H, dt, $J = 8,52, 3,02$ Hz), 7,80 (1H, dd, $J = 9,07, 4,94$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 9,06, 2,75$ Hz), 8,05 (2H, m), 8,74 (1H, d, $J = 5,49$ Hz). m/z 310,3 (MH^+).

**23e**

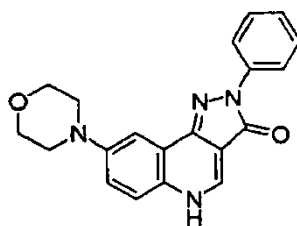
7-Cloro-8-fluoro-2-fenil-2,5-dihidro-pirazo[4,3-c]quinolin-3-ona (**23e**): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para **23a** usando 4,7-dicloro-6-fluoro-quinolin-3-carboxilato de etilo. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,20 (1H, t, $J = 7,41$ Hz), 7,48 (3H, m), 8,19 (2H, m), 8,43 (1H, dd, $J = 8,79, 2,46$ Hz), 8,54 (1H, d, $J = 2,20$ Hz), 8,92 (1H, s). m/z 314,7 (MH^+).

Ejemplo 14**19b**

8-(4-Isopropilpiperazin-1-il)-2-fenil-2,5-dihidro-pirazo[4,3-c]quinolin-3-ona (**19b**): **23a** se agitó con exceso de N-isopropilpiperazina a 175°C durante 72 horas. Los precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con acetato de etilo y se purificaron usando cromatografía en columna para obtener el compuesto del título con un rendimiento del 84%. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,01 (6H, d, $J = 6,03$ Hz), 2,63 (4H, s a), 2,70 (1H, m), 3,22 (4H, s a), 7,13 (2H, t a, $J = 7,32$ Hz), 7,42 (3H, m), 7,58 (1H, d, $J = 9,32$ Hz), 8,23 (2H, d, $J = 8,54$ Hz), 8,54 (1H, s). m/z 388,5 (MH^+).

Ejemplo 15**19c**

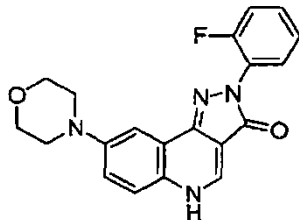
8-Morfolin-4-il-2-piridin-2-il-2,5-dihidro-pirazo[4,3-c]quinolin-3-ona (**19c**): El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **19b** usando **23b** y morfolina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 3,22 (4H, s a), 3,80 (4H, s a), 7,20 (1H, ddd, $J = 7,32, 4,88, 0,98$ Hz), 7,44 (2H, m), 7,58 (1H, d, $J = 7,57$ Hz), 7,86 (1H, ddd, $J = 7,57, 1,19, 0,97$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 8,30$ Hz), 8,48 (1H, ddd, $J = 3,66, 1,95, 1,22$ Hz), 8,60 (1H, s). m/z 348,6 (MH^+).

Ejemplo 16**19d**

8-Morfolin-4-il-2-fenil-2,5-dihidro-pirazo[4,3-c]quinolin-3-ona (**19d**): El compuesto del título se obtuvo siguiendo el

procedimiento descrito en la síntesis de **19b** usando **23a** y morfolina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 3,24 (4H, s a), 3,77 (4H, s a), 7,13 (1H, t, $J = 7,42$ Hz), 7,38 (4H, m), 7,60 (1H, d, $J = 9,06$ Hz), 8,23 (2H, dd, $J = 8,24, 1,65$ Hz), 8,57 (1H, s). m/z 347,4 (MH^+).

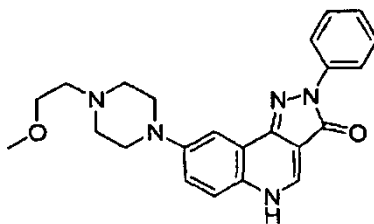
Ejemplo 17



19e

2-(2-Fluorofenil)-8-morfolin-4-il-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (19e): El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **19b** usando **23c** y morfolina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 3,21 (4H, s a), 3,76 (4H, s a), 7,2 (5H, m), 7,54 (1H, dt, $J = 7,97, 1,37$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 8,79$ Hz), 8,58 (1H, d, $J = 6,32$ Hz). m/z 365,4 (MH^+).

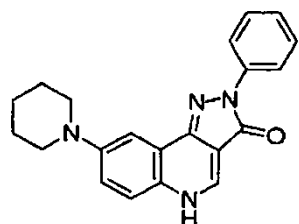
Ejemplo 18



19f

8-[4-(2-Metoxietil)piperazin-1-il]-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (19f): El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **19b** usando 1-metoxietilpiperazina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,18 (3H, d, $J = 11,86$ Hz), 1,21 (3H, d, $J = 11,72$ Hz), 2,67 (2H, dd, $J = 11,72, 11,47$ Hz), 3,72 (4H, s a), 7,11 (2H, t, $J = 7,32$ Hz), 7,39 (4H, m), 7,57 (1H, d, $J = 9,03$ Hz), 8,21 (2H, m), 8,57 (1H, s). m/z 404,5 (MH^+).

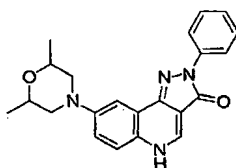
Ejemplo 19



19g

2-Fenil-8-piperidin-1-il-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (19g): El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **19b** usando **23a** y piperidina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,1-1,4 (6H, m), 2,84 (2H, s a), 3,15 (2H, s a), 7,14 (1H, t, $J = 7,33$ Hz), 7,41 (3H, m), 7,86 (1H, d, $J = 12,94$ Hz), 8,20 (2H, dd, $J = 8,79, 1,22$ Hz), 8,66 (1H, s), 8,80 (1H, s a). m/z 345,4 (MH^+).

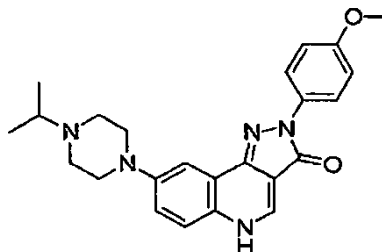
Ejemplo 20



19h

8-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il)-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (**19h**): El compuesto del título se obtuvo siguiendo los procedimientos descritos en la síntesis de **19b** usando 2,6-dimetilmorfolina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 2,54 (2H, t, J = 5,62 Hz), 2,60 (4H, s a), 3,24 (3H, s), 3,26 (4H, s a), 3,47 (2H, t, J = 5,62 Hz), 7,11 (2H, tt, J = 7,32, 1,22 Hz), 7,41 (4H, m), 7,59 (1H, d, J = 9,03 Hz), 8,20 (2H, dd, J = 8,54, 1,22 Hz), 8,56 (1H, s). m/z 375,5 (MH^+).

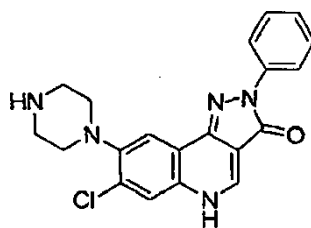
Ejemplo 21



19i

8-(4-Isopropilpiperazin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (**19i**): El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **19b** usando **23d**. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,12 (6H, d, J = 6,08 Hz), 3,20 (4H, s a), 3,78 (4H, s a), 3,76 (3H, s), 6,80 (2H, d, J = 8,97 Hz), 7,44 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,79 Hz), 7,91 (1H, d, J = 9,07 Hz), 8,56 (1H, s a), 9,33 (1H, s). m/z 418,4 (MH^+).

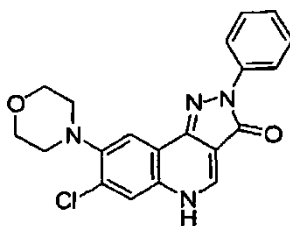
Ejemplo 22



19j

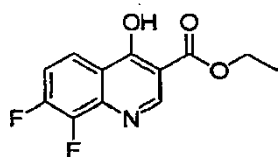
7-Cloro-2-fenil-8-piperazin-1-il-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (**19j**): El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **19b** usando **23e** y piperazina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 3,11 (4H, s a), 3,33 (4H, s a), 7,15 (1H, t, J = 7,32 Hz), 7,41 (2H, dd, J = 8,54, 7,32 Hz), 7,74 (2H, d, J = 2,93 Hz), 8,20 (2H, dd, J = 8,54, 1,22 Hz), 8,65 (1H, s). m/z 380,9 (MH^+).

Ejemplo 23

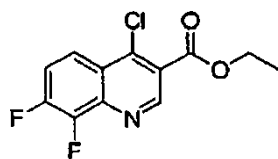


19k

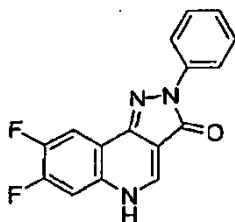
7-Cloro-8-morfolin-4-il-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (**19k**): El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis **19b** usando **23e** y morfolina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 3,08 (4H, s a), 3,78 (4H, s a), 7,18 (1H, tt, J = 7,32, 1,32 Hz), 7,43 (2H, t, J = 7,56 Hz), 7,78 (2H, d, J = 2,44 Hz), 8,21 (2H, dd, J = 8,54, 1,22 Hz), 8,71 (1H, s). m/z 381,8 (MH^+).

**25a**

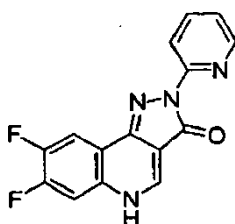
5 **7,8-Difluoro-4-hidroxi-quinolin-3-carboxilato de etilo (25a):** El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 usando 3,4-difluoroanilina en lugar de 4-nitroanilina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,15 (3H, t, $J = 7,08$ Hz), 4,1 (2H, q, $J = 7,08$ Hz), 7,61 (1H, dd, $J = 8,30, 2,93$ Hz), 7,68 (1H, dd, $J = 4,63, 9,03$ Hz), 7,80 (1H, dd, $J = 9,27, 2,93$ Hz), 8,56 (1H, s). m/z 254,2 (MH^+).

**26a**

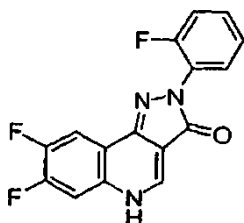
4-Cloro-7,8-difluoro-quinolin-3-carboxilato de etilo (26a): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 2 usando **25a** en lugar de **3**. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,47 (3H, t, $J = 7,08$ Hz), 4,56 (2H, q, $J = 7,08$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 8,79$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 8,78$ Hz), 9,23 (1H, s). m/z 272,7 (MH^+).

**27a**

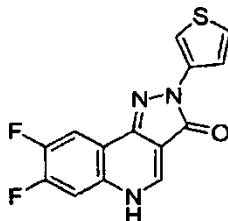
10 **7,8-Difluoro-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo-[4,3-c]quinolin-3-ona (27a):** El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para **4a** usando **26a**. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,18 (1H, t, $J = 7,82$ Hz), 7,43 (2H, dd, $J = 8,30, 7,33$ Hz), 7,75 (1H, dd, $J = 11,22, 7,32$ Hz), 8,18, 3H, m), 8,90 (1H, s). m/z 298,3 (MH^+).

**27b**

15 **7,8-Difluoro-2-(2'-piridil)-2,5-dihidro-pirazolo-[4,3-c]quinolin-3-ona (27b):** El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para **23b** usando **26**. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,31 (1H, t, $J = 7,86$ Hz), 7,73 (1H, dd, $J = 11,26, 7,14$ Hz), 8,01 (1H, dt, $J = 8,79, 1,65$ Hz), 8,16 (1H, t, $J = 8,24$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 8,24$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 3,85$ Hz), 8,82 (1H, s). m/z 299,3 (MH^+).

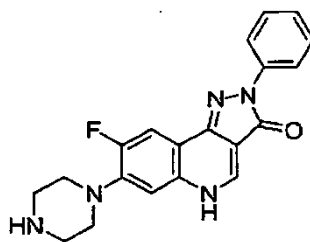
**27c**

7,8-Difluoro-2-(2'-fluorofenil)-2,5-dihidro-pirazolo-[4,3-c]quinolin-3-ona (27c): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para **23b** usando **26** y 2-fluorofenilhidrazina·HCl. RMN ¹H (DMSO-d6) δ (ppm): 7,31 (3H, m), 7,54 (1H, dd, J = 7,3, 6,0 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 11,1, 7,1 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 10,5, 8,4 Hz), 8,76 (1H, d, J = 6,2 Hz). m/z 316,2 (MH⁺).

**27d**

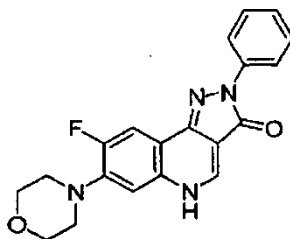
7,8-Difluoro-2-(tiofen-3-il)-2,5-dihidro-pirazolo-[4,3-c]quinolin-3-ona (27d): 1,05 equiv. de 3-hidrazintiofeno-2-carboxilato de metilo se añadieron a una disolución de **3c** en etanol. Después de 1,5 h de agitación a temperatura ambiente, la disolución se concentró a vacío y el residuo se disolvió en cloroformo y se lavó con disolución ac. de bicarbonato sódico, se secó y se concentró a vacío. El sólido resultante se suspendió en etanol y se agitó con disolución 1 N de hidróxido sódico durante 30 minutos, se acidificó con ácido acético y se concentró a vacío. El sólido se filtró, se lavó con agua, se secó y se suspendió en etanol. Se añadió hidróxido sódico 1 N y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 h, se acidificó con ácido acético y los cristales se recogieron por filtración. El sólido amarillo se combinó con polvo de cobre y quinolina y se agitó a 190°C durante 1 hora. El cobre se eliminó por filtración y el filtrado se mezcló con disolución 1 N de hidróxido sódico, seguido de extracción con éter. La fase acuosa separada se trató con carbón vegetal activo, se acidificó con ácido acético dando **41** como un sólido amarillo. RMN ¹H (DMSO-d6) δ (ppm): 7,58 (1H, dd, J = 5,22, 3,30 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 11,26, 7,14 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 5,22, 1,38 Hz), 7,80 (1H, m), 8,15 (1H, dd, J = 10,7, 8,2 Hz), 8,77 (1H, d, J = 6,2 Hz). m/z 304,2 (MH⁺).

Ejemplo 24

**28a**

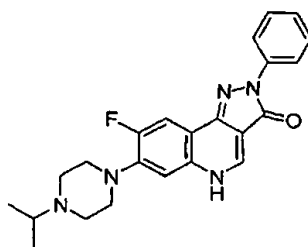
8-Fluoro-2-fenil-7-piperazin-1-il-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (28a): El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **19b** usando **27a** y piperazina. RMN ¹H (DMSO-d6) δ (ppm): 2,92 (4H, m a), 3,04 (4H, m a), 7,11 (1H, t, J = 7,41 Hz), 7,23 (1H, d, J = 7,97 Hz), 7,39 (2H, m), 7,79 (1H, d, J = 13,18 Hz), 8,21 (2H, dd, J = 8,52, 1,10 Hz), 8,62 (1H, s). m/z 364,4 (MH⁺).

Ejemplo 25

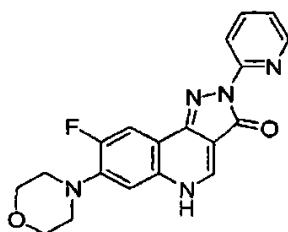
**28b**

8-Fluoro-7-morfolin-4-il-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (28b): El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **28a** usando **27a** y morfolina. RMN ¹H (DMSO-d6) δ (ppm): 3,11 (4H, s a), 3,80 (4H, m), 7,11 (1H, t, J = 7,08 Hz), 7,24 (1H, d, J = 7,81 Hz), 7,38 (2H, t, J = 7,38 Hz), 7,80 (1H, d, J = 12,93 Hz), 8,17 (2H, d, J = 8,30 Hz), 8,67 (1H, s). m/z 365,4 (MH⁺).

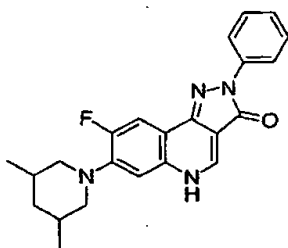
Ejemplo 26

**28c**

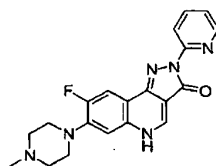
5 **8-Fluoro-7-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (28c):** El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **28a** usando **27a** y 1-isopropilpiperazina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,03 (6H, d, $J = 6,04$ Hz), 2,70 (4H, s a), 3,02 (1H, m), 3,13 (4H, m), 7,13 (1H, t, $J = 7,41$ Hz), 7,22 (1H, d, $J = 7,69$ Hz), 7,40 (2H, t, $J = 7,97$ Hz), 7,77 (1H, d, $J = 13,19$ Hz), 8,19 (2H, d, $J = 7,42$ Hz), 8,66 (1H, s). m/z 406,5 (MH^+).

Ejemplo 27**28d**

10 **8-Fluoro-7-(morfolin-4-il)-2-piridin-2-il-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (28d):** El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **28a** usando **27b** y morfolina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 3,10 (4H, s a), 3,77 (4H, m), 7,18 (1H, t, $J = 7,08$ Hz), 7,25 (1H, d, $J = 7,92$ Hz), 7,79 (1H, d, $J = 13,18$ Hz), 7,86 (1H, m), 8,20 (1H, d, $J = 8,24$ Hz), 8,46 (1H, m), 8,66 (1H, d, $J = 1,65$ Hz). m/z 366,4 (MH^+).

Ejemplo 28**28e**

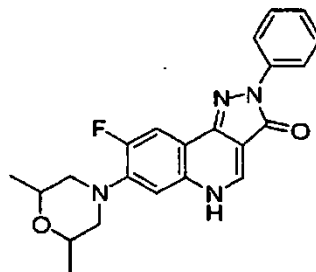
15 **7-(3,5-Dimetilpiperidin-1-il)-8-fluoro-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (28e):** El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **28a** usando **27a** y 3,5-dimetilpiperidina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 0,99 (6H, d, $J = 6,33$ Hz), 1,80 (4H, s a), 2,47 (2H, t, $J = 8,62$ Hz), 3,46 (2H, d a, $J = 11,81$ Hz), 7,13 (1H, m), 7,26 (1H, d, $J = 7,97$ Hz), 7,40 (2H, t, $J = 7,69$ Hz), 7,79 (1H, d, $J = 13,18$ Hz), 8,19 (2H, d, $J = 7,69$ Hz), 8,65 (1H, s). m/z 391,5 (MH^+).

Ejemplo 29**28f**

20 **8-Fluoro-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2-piridin-2-il-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (28f):** El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **28a** usando **27b** y 1-metilpiperazina. RMN ^1H

(DMSO-d₆) δ (ppm): 2,46 (3H, s), 3,09 (4H, s a), 3,29 (4H, m a), 7,16 (1H, m), 7,22 (1H, d, J = 8,24 Hz), 7,84 (2H, m), 8,26 (1H, dd, J = 8,24, 0,83 Hz), 8,45 (1H, m), 8,56 (1H, s). m/z 379,4 (MH⁺).

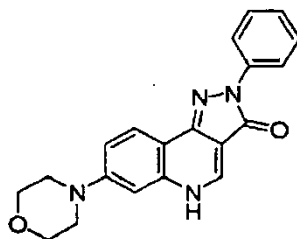
Ejemplo 30



28g

- 5 7-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il)-8-fluoro-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (**28 g**): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **28a** usando **27a** y 2,6-dimetilmorfolina. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,15 (6H, d, J = 6,73 Hz), 2,40 (2H, m a), 3,41 (2H, d, J = 10,99 Hz), 3,76 (2H, m a), 7,13 (1H, m), 7,26 (1H, d, J = 7,69 Hz), 7,41 (2H, t, J = 7,42 Hz), 7,83 (2H, d, J = 12,91 Hz), 8,19 (2H, m), 8,66 (1H, s). m/z 393,4 (MH⁺).

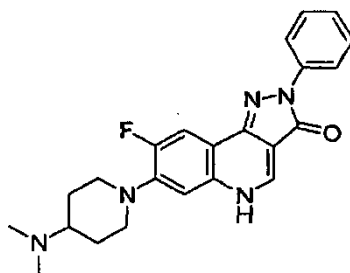
10 Ejemplo 31



28b

- 15 7-Morfolin-4-il-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (**28b**): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 3 usando 4-cloro-7-morfolinoquinolin-3-carboxilato de etilo en lugar de **4a**. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,25 (4H, s a), 3,77 (4H, m), 7,01 (1H, d, J = 2,95 Hz), 7,12 (1H, t, J = 7,32 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 9,52, 2,19 Hz), 7,40 (2H, t, J = 7,32 Hz), 8,00 (1H, d, J = 9,03 Hz), 8,17 (2H, d, J = 9,03 Hz), 8,59 (1H, s). m/z 347,4. (MH⁺).

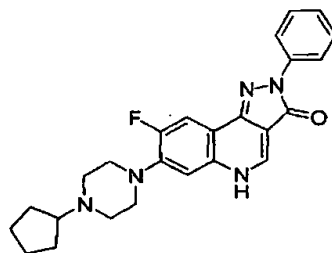
Ejemplo 32



28i

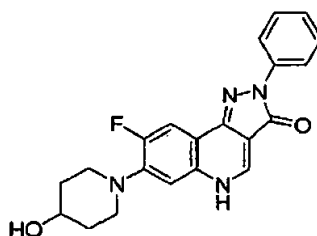
- 20 7-(4-Dimetilaminopiperidin-1-il)-8-fluoro-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (**28i**): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **28a** usando **27a** y 4-dimetilaminopiperidina. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,56 (2H, m a), 1,89 (2H, m a), 2,22 (6H, s), 2,74 (2H, m a), 3,13 (1H, m a), 3,52 (2H, m a), 7,10 (1H, m), 7,22 (1H, d, J = 7,96 Hz), 7,40 (2H, t, J = 7,42 Hz), 7,76 (2H, d, J = 2,91 Hz), 8,20 (2H, m), 8,64 (1H, s). m/z 406,4 (MH⁺).

Ejemplo 33

**28j**

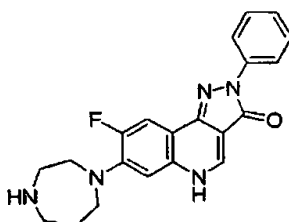
5 **7-(4-Ciclopentilpiperazin-1-il)-8-fluoro-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (28j):** El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **28a** usando **27a** y 1-ciclopentilpiperazina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,20-1,85 (9H, m a), 2,58 (4H, m a), 3,11 (4H, m a), 7,10 (1H, m), 7,22 (1H, d, $J = 7,94$ Hz), 7,40 (2H, m), 7,76 (1H, d, $J = 2,91$ Hz), 8,19 (2H, m), 8,64 (1H, s). m/z 431,2 (MH^+).

Ejemplo 34

**28k**

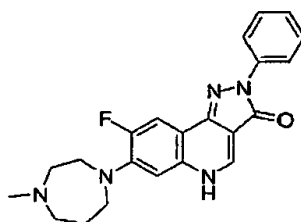
10 **8-Fluoro-7-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (28k):** El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **28a** usando **27a** y 4-hidroxipiperidina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,54 (2H, m a), 1,87 (2H, m a), 2,85 (2H, m a), 3,20 (1H, m), 3,64 (1H, m a), 4,74 (1H, d a, $J = 3,84$ Hz), 7,10 (1H, m), 7,22 (1H, d, $J = 7,97$ Hz), 7,40 (2H, m), 7,76 (1H, d, $J = 2,90$ Hz), 8,20 (2H, m), 8,64 (1H, s). m/z 379,2 (MH^+).

Ejemplo 35

**28l**

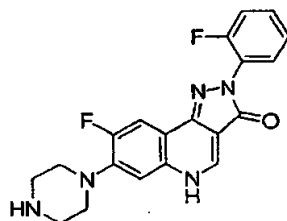
15 **8-Fluoro-7-(perhidro[1,4]-diazepin-1-il)-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (28l):** El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **28a** usando **27a** y homopiperazina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,98 (2H, m a), 2,48 (2H, m a), 2,67 (2H, m a), 3,45 (4H, m a), 7,15 (2H, m), 7,40 (2H, m), 7,76 (1H, d, $J = 2,91$ Hz), 8,20 (2H, m), 8,64 (1H, s). m/z 378,2 (MH^+).

Ejemplo 36

**28m**

8-Fluoro-7-(4-metilperhidro[1,4]-diazepin-1-il)-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (28m): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **28a** usando **27a** y 1-metilperhidro[1,4]-diazepina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,98 (2H, m a), 2,27 (3H, s), 2,68 (4H, m a), 3,24 (4H, m a), 7,15 (2H, m), 7,40 (2H, m), 7,76 (1H, d, $J = 2,91$ Hz), 8,20 (2H, m), 8,64 (1H, s). m/z 392,2 (MH^+).

5 Ejemplo 37

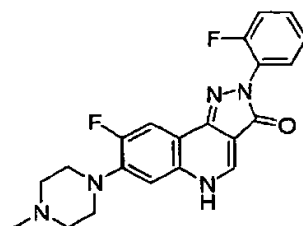


28n

8-Fluoro-2-(2-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (28n): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **28a** usando **27c** y piperazina. RMN ^1H (CD_3OD) δ (ppm): 3,01 (4H, m a), 3,34 (4H, m a), 7,05 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,16 (2H, m), 7,31 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,66 (1H, d, $J = 13,1$ Hz), 8,44 (1H, s). m/z 382,2

10

Ejemplo 38

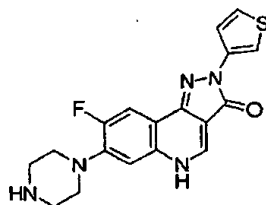


28o

8-Fluoro-2-(2-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (28o): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **28a** usando **27c** y 1-metilpiperazina. RMN ^1H (CD_3OD) δ (ppm): 2,23 (3H, s), 2,48 (4H, m a), 2,68 (4H, m a), 7,05 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,16 (2H, m), 7,31 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,66 (1H, d, $J = 13,1$ Hz), 8,44 (1H, s). m/z 396,2

15

Ejemplo 39

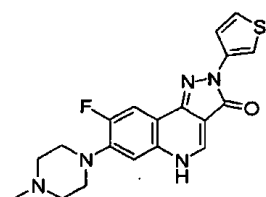


28p

8-Fluoro-7-(piperazin-1-il)-1-(tiofen-3il)-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (28p): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **28a** usando **27d** y piperazina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 2,92 (4H, m a), 3,05 (4H, m a), 7,21 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,79 (3H, m), 8,67 (1H, m). m/z 370,2

20

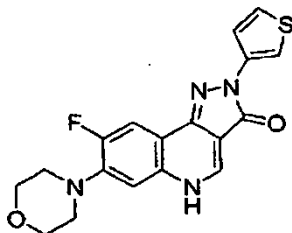
Ejemplo 40



28q

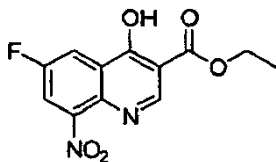
8-Fluoro-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tiofen-3-il)-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (28q): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **28a** usando **27d** y 1-metilpiperazina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 2,28 (3H, s), 2,64 (4H, m a), 3,22 (4H, m a), 7,21 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,79 (3H, m), 8,67 (1H, m). m/z 384,2

5 Ejemplo 41



28r

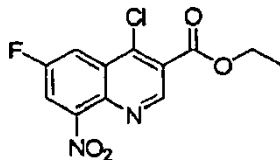
8-Fluoro-7-(morfolin-4-il)-2-(tiofen-3-il)-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (28r): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **28a** usando **27d** y morfolina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 3,11 (4H, m a), 3,79 (4H, m a), 7,21 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,79 (3H, m), 8,67 (1H, m). m/z 371,2



35

10

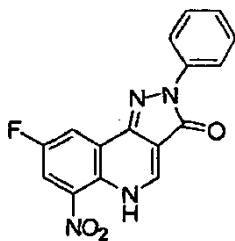
6-Fluoro-4-hidroxi-8-nitro-quinolin-3-carboxilato de etilo (35): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 usando 4-fluoro-2-nitroanilina en lugar de 4-nitroanilina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,26 (3H, t, $J = 7,14$ Hz), 4,20 (2H, q, $J = 7,15$ Hz), 8,31 (1H, dd, $J = 8,24, 3,02$ Hz), 8,57 (1H, s a), 8,64 (1H, dd, $J = 8,24, 3,02$ Hz). m/z 281,3 (MH^+).



36

15

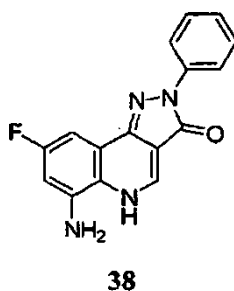
4-Cloro-6-fluoro-8-nitro-quinolin-3-carboxilato de etilo (36): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 2 usando **35**. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,46 (3H, t, $J = 7,14$ Hz), 4,55 (2H, q, $J = 7,14$ Hz), 7,94 (1H, dd, $J = 7,14, 2,75$ Hz), 8,29 (1H, dd, $J = 8,79, 2,74$ Hz), 9,27 (1H, s). m/z 299,7 (MH^+).



37

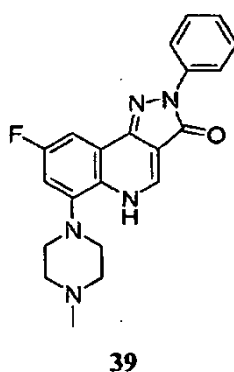
20

8-Fluoro-6-nitro-2-fenil-2,5-dihidropirazolo-[4,3-c]quinolin-3-ona (37): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 3 usando **36**. m/z 325,3 (MH^+).



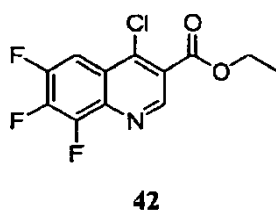
6-Amino-8-fluoro-2-phenil-2,5-dihidropirazolo-[4,3-c]quinolin-3-ona (38): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 4 usando **37**. m/z 295,3 (MH^+).

Ejemplo 42

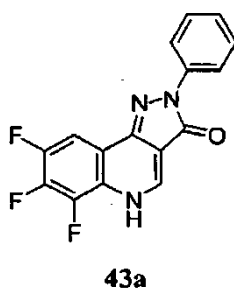


8-Fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-phenil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (39): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento en la etapa 5 usando **38**. RMN 1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 2,40 (3H, s), 3,18 (4H, m a), 3,67 (4H, m a), 7,16 (1H, m), 7,39 (2H, m), 7,48 (1H, dd, $J = 9,17, 2,74$ Hz), 7,69 (2H, dd, $J = 8,51, 2,75$ Hz), 8,19 (2H, d, $J = 7,70$ Hz), 8,46 (1H, d, $J = 6,59$ Hz). m/z 378,4 (MH^+).

Ejemplo 43

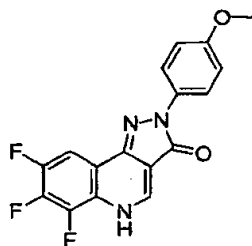


4-Cloro-6,7,8-trifluoro-quinolin-3-carboxilato de etilo (42): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 2 usando 4-hidroxi-6,7, 8-trifluoro-quinolin-3-carboxilato de etilo en lugar de **3**. RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,44 (3H, t, $J = 7,14$ Hz), 4,55 (2H, q, $J = 7,14$ Hz), 8,04 (1H, m), 9,22 (1H, s). m/z 290,7 (MH^+).



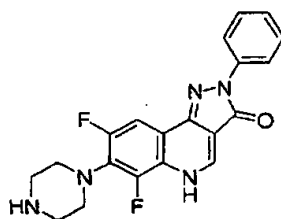
6,7,8-Trifluoro-2-phenil-2,5-dihidro-pirazolo-[4,3-c]quinolin-3-ona (43a): El compuesto del título se preparó siguiendo el

procedimiento descrito para **4a** usando **42**. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,22 (1H, m), 7,44 (2H, m), 8,05 (1H, m), 8,18, 3H, m), 8,16 (2H, m), 8,60 (1H, s). m/z 316,2 (MH^+).

**43b**

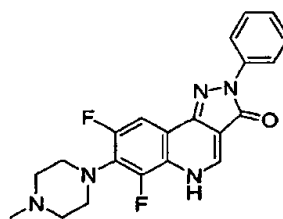
- 5 **6,7,8-Trifluoro-2-(4-metoxifenil)-2,5-dihidro-pirazolo-[4,3-c]quinolin-3-ona (43b):** El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para **4a** usando **42** y 4-metoxifenilhidrazina. m/z 346,2 (MH^+).

Ejemplo 44

**44a**

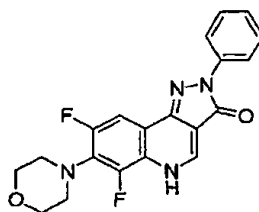
- 10 **6,8-Difluoro-2-fenil-7-piperazin-1-il-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (44a):** El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **19b** usando **43a** y piperazina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 3,05 (4H, m a), 3,32 (4H, m a), 7,02 (1H, m), 7,36 (3H, m), 7,54 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 8,28 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,40 (1H, s). m/z 382,4 (MH^+).

Ejemplo 45

**44b**

- 15 **6,8-Difluoro-7-(4-metil-piperazin-1-il)-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (44b):** El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **19b** usando **43a** y 1-metilpiperazina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 2,33 (3H, s), 2,64 (4H, m a), 3,24 (4H, m a), 7,15 (1H, m), 7,38 (3H, m), 8,18 (2H, m), 8,47 (1H, s). m/z 396,4 (MH^+).

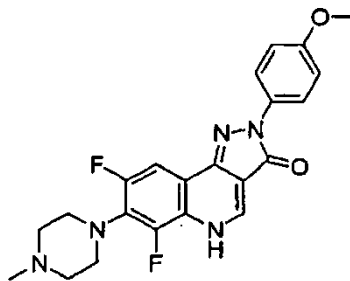
Ejemplo 46

**44c**

- 20 **6,8-Difluoro-7-(morfolin-4-il)-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (44c):** El compuesto del título se obtuvo

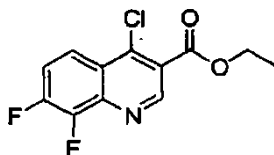
siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **19b** usando **43a** y morfolina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 3,17 (4H, m a), 3,78 (4H, m a), 7,15 (1H, m), 7,42 (3H, m), 8,17 (2H, m), 8,49 (1H, s). m/z 383,4 (MH^+).

Ejemplo 47



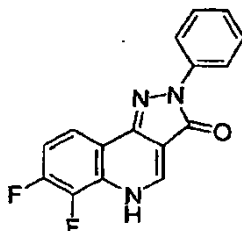
44d

- 5 **6,8-Difluoro-2-(4-metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (44d)**: El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **19b** usando **43b** y 1-metilpiperazina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 2,28 (3H, s), 2,75 (2H, m a), 2,82 (2H, m a), 3,09 (4H, m a), 3,75 (3H, s), 6,99 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,45 (1H, m), 8,06 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,33 (1H, s). m/z 426,2 (MH^+).



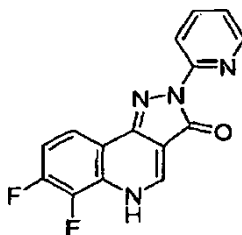
46

- 10 **4-Cloro-7,8-difluoro-quinolin-3-carboxilato de etilo (46)**: El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 2 usando 7,8-difluoro-4-hidroxi-quinolin-3-carboxilato de etilo en lugar de **3**. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,46 (3H, t, $J = 7,14$ Hz), 4,52 (2H, q, $J = 7,14$ Hz), 7,60 (1H, m), 8,24 (1H, m), 9,25 (1H, s). m/z 272,7 (MH^+).



47a

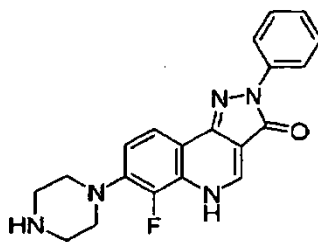
- 15 **6,7-Difluoro-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo-[4,3-c]-quinolin-3-ona (47a)**: El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para **4a** usando **46**. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,17 (1H, m), 7,44 (2H, m), 8,04 (1H, ddd, $J = 9,07, 5,22, 2,20$ Hz), 8,17 (2H, m), 8,56 (1H, s). m/z 298,3 (MH^+).



47b

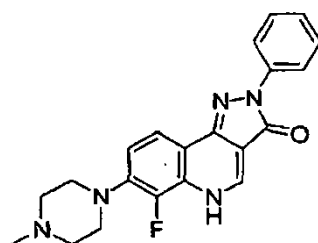
- 20 **6,7-Difluoro-2-(2-piridil)-2,5-dihidro-pirazolo-[4,3-c]quinolin-3-ona (47b)**: El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para **4a** usando **46** y piridil-2-hidrazina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,24 (1H, ddd, $J = 7,42, 4,94, 1,10$ Hz), 7,60 (1H, m), 7,90 (1H, m), 8,02 (1H, m), 8,18 (1H, d, $J = 8,24$ Hz), 8,49 (1H, ddd, $J = 4,95, 1,92, 0,83$ Hz), 8,57 (1H, s). m/z 299,3 (MH^+).

Ejemplo 48

**48a**

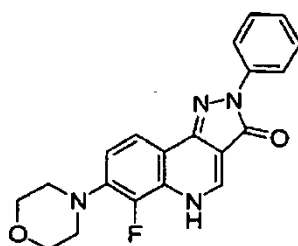
5 **6-Fluoro-2-fenil-7-piperazin-1-il-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (48a):** El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **19b** usando **47a** y piperazina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 3,03 (4H, m a), 3,14 (4H, m a), 7,08 (1H, m), 7,17 (1H, t, $J = 8,52$ Hz), 7,36 (2H, m), 7,87 (1H, dd, $J = 8,79, 1,37$ Hz), 8,23 (2H, ddd, $J = 7,42, 1,65, 1,37$ Hz), 8,41 (1H, s). m/z 364,3 (MH^+).

Ejemplos 49

**48b**

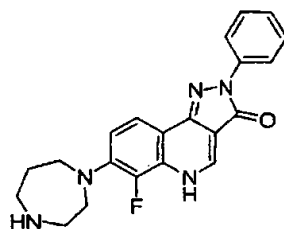
10 **6-Fluoro-7-(4-metil-piperazin-1-il)-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (48b):** El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **19b** usando **47a** y 1-metilpiperazina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 2,24 (3H, s), 2,53 (4H, m a), 3,18 (4H, m a), 7,13 (1H, m), 7,26 (1H, t, $J = 8,79$ Hz), 7,42 (2H, m), 7,90 (1H, dd, $J = 8,79, 1,37$ Hz), 8,23 (2H, ddd, $J = 7,42, 1,65, 1,37$ Hz), 8,41 (1H, s). m/z 378,4 (MH^+).

Ejemplo 50

**48c**

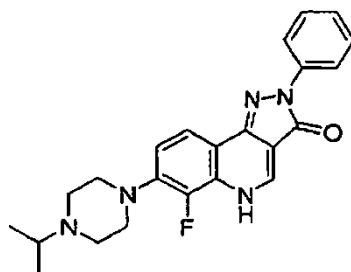
15 **6-Fluoro-7-(morfolin-4-il)-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (48c):** El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **19b** usando **47a** y morfolina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 3,16 (4H, m a), 3,76 (4H, m a), 7,11 (1H, m), 7,26 (1H, t, $J = 8,79$ Hz), 7,41 (2H, m), 7,93 (1H, dd, $J = 8,79, 1,33$ Hz), 8,17 (2H, m), 8,42 (1H, s). m/z 365,3 (MH^+).

Ejemplo 51

**48d**

6-Fluoro-7-(perhidro[1,4]-diazepin-1-il)-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (**48d**): El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **19b** usando **47a** y perhidro[1,4]-diazepina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,96 (2H, m a), 2,98 (2H, m a), 3,10 (2H, m a), 3,53 (4H, m a), 7,10 (2H, m), 7,39 (2H, m), 7,78 (1H, d, $J = 8,79$ Hz), 8,23 (2H, m), 8,36 (1H, s). m/z 378,3 (MH^+).

5 Ejemplo 52

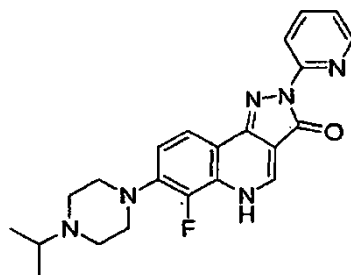


48e

6-Fluoro-7-(4-iso-propilpiperazin-1-il)-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (**48e**): El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **19b** usando **47a** y 1-iso-propilpiperazina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,02 (6H, d, $J = 6,59$ Hz), 2,75 (4H, m a), 2,82 (1H, m), 3,24 (4H, m a), 7,12 (1H, m), 7,41 (3H, m), 8,08 (1H, m), 8,18 (2H, m), 8,42 (1H, s). m/z 406,3 (MH^+).

10

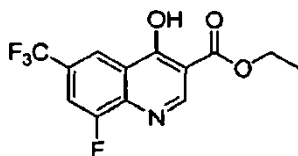
Ejemplo 53



48f

6-Fluoro-7-(4-iso-propilpiperazin-1-il)-2-(2'-piridil)-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (**48f**): El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **19b** usando **47b** y morfolina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 3,18 (4H, m a), 3,80 (4H, m a), 7,19 (1H, dd, $J = 7,2, 4,9$ Hz), 7,25 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 7,84 (1H, dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 8,6, 2,07$ Hz), 8,18 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,43 (1H, s), 8,47 (1H, m). m/z 365,3 (MH^+).

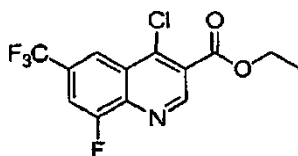
15



49

8-Fluoro-4-hidroxi-6-trifluorometil-quinolin-3-carboxilato de etilo (**49**): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 usando 2-fluoro-4-trifluorometil-anilina en lugar de 4-nitroanilina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,25 (3H, t, $J = 7,14$ Hz), 4,11 (2H, q, $J = 7,14$ Hz), 8,00 (2H, m), 8,70 (1H, s). m/z 304,2 (MH^+).

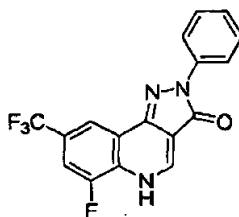
20



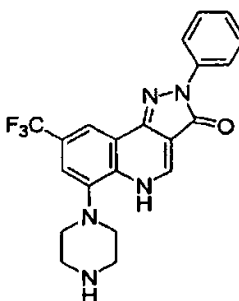
50

4-Cloro-8-fluoro-trifluorometil-quinolin-3-carboxilato de etilo (**50**): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 2 usando **49** en lugar de **3**. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,47 (3H, t, $J = 7,14$ Hz),

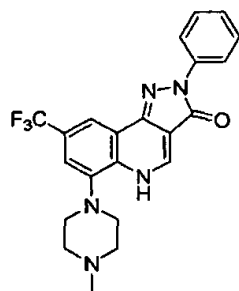
4,56 (2H, q, J = 7,14 Hz), 8,16 (1H, d, J = 10,89 Hz), 8,48 (1H, d, J = 6,59 Hz), 9,24 (1H, s). m/z 322,7 (MH⁺).

**51**

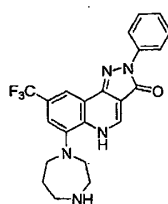
5 **6-Fluoro-2-fenil-8-trifluorometil-2,5-dihidro-pirazolo-[4,3-c]quinolin-3-ona (51):** El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para **4a** usando **50**. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,18 (1H, m), 7,21 (2H, m), 8,17 (4H, m), 8,88 (1H, s). m/z 348,3 (MH⁺).

Ejemplo 54**52a**

10 **2-Fenil-6-piperazin-1-il-8-trifluorometil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (52a):** El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **19b** usando **51** y piperazina. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,04 (4H, m a), 3,31 (4H, m a), 7,07 (1H, m), 7,40 (2H, m), 7,93 (1H, s), 8,09 (1H, s), 8,28 (2H, m), 8,61 (1H, s). m/z 414,3 (MH⁺).

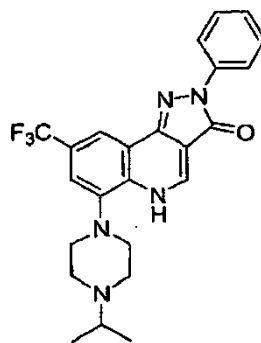
Ejemplo 55**52b**

15 **2-Fenil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-8-trifluorometil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (52b):** El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **19b** usando **51** y 4-metilpiperazina. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,25 (3H, s), 2,55 (4H, m a), 3,01 (4H, m a), 7,16 (1H, m), 7,45 (2H, t, J = 7,96 Hz), 8,01 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,22 (2H, m), 8,80 (1H, s). m/z 428,3 (MH⁺).

Ejemplo 56**52c**

2-Fenil-6-(perhidro[1,4]-diazepin-1-il)-8-trifluorometil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (52c): El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **19b** usando **51** y perhidro[1,4]-diazepina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,94 (2H, m a), 2,20 (2H, m a), 3,17 (4H, m a), 3,38 (2H, m a), 7,17 (1H, m), 7,43 (2H, t, $J = 7,96$ Hz), 8,04 (1H, s), 8,20 (1H, m), 8,26 (2H, s), 8,80 (1H, s). m/z 428,3 (MH^+).

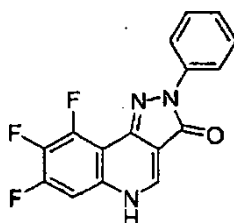
5 Ejemplo 57



52d

2-Fenil-6-(4-iso-propilpiperazin-1-il)-8-trifluorometil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (**52d**): El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **19b** usando **51** y 1-iso-propilpiperazina. RMN ^1H (CD_3OD) δ (ppm): 2,05 (4H, m a), 2,50 (6H, d a), 2,94 (4H, m a), 3,24 (1H, m), 7,30 (1H, m), 7,48 (2H, m), 7,95 (2H, m), 8,04 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,75 (1H, s). m/z 456,3 (MH^+).

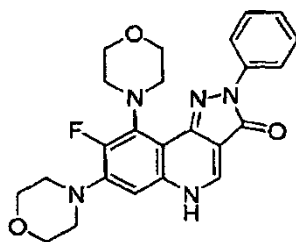
10



54

7,8,9-Trifluoro-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (**54**): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para **4a** en cuatro etapas partiendo de 3,4,5-trifluoroanilina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,15 (1H, t, $J = 7,82$ Hz), 7,42 (2H, m), 7,51 (1H, m), 8,15 (2H, m), 8,77 (1H, s). m/z 316,3 (MH^+).

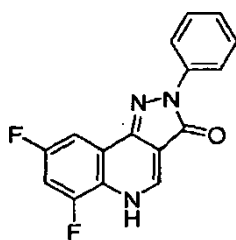
15 Ejemplo 58



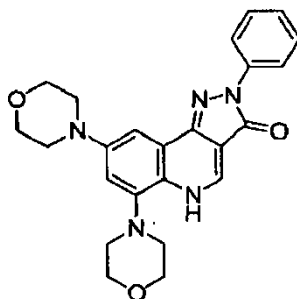
55

7,9-Bis(morfolin-4-il)-8-fluoro-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (**55**): El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **19b** usando **53** y morfolina. RMN ^1H (DMSO) δ (ppm): 3,06 (4H, m a), 3,22 (4H, m a), 3,76 (4H, m a), 3,86 (4H, m a), 6,81 (1H, d, $J = 6,7$ Hz), 7,15 (1H, m), 7,46 (2H, m), 8,18 (2H, m), 8,57 (1H, s). m/z 450,3 (MH^+).

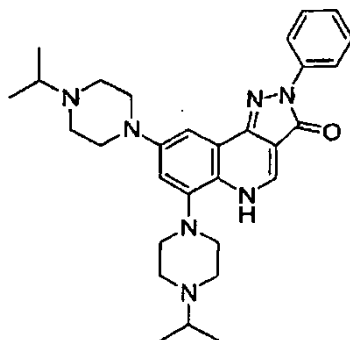
20

**57**

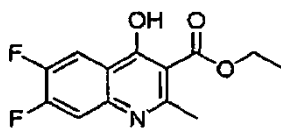
6,8-Difluoro-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo-[4,3-c]quinolin-3-ona (**57**): El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para **4a** en cuatro etapas partiendo de 2,4-difluoroanilina. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,17 (1H, dt, J = 0,8, 7,7 Hz), 7,42 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,74 (2H, m), 8,18 (2H, dd, J = 7,8, 0,7 Hz), 8,52 (1H, s). m/z 298,2 (MH⁺).

Ejemplo 59**58a**

6,8-Bis(morfolin-4-il)-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (**58a**): El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **19b** usando **53** y morfolina. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,83 (4H, m a), 3,22 (4H, m a), 3,56 (4H, m a), 3,77 (4H, m a), 7,11 (1H, m), 7,26 (2H, dd, J = 6,2, 1,9 Hz), 7,41 (2H, dd, J = 7,8, 7,6 Hz), 8,20 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,26 (1H, s). m/z 432,4 (MH⁺).

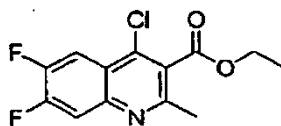
Ejemplo 60**58b**

6,8-Bis(4-iso-propilpiperazin-1-il)-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (**58b**): El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **19b** usando **53** y 1-iso-propilpiperazina. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,99 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,01 (6H, d, J = 7,4 Hz), 2,72 (4H, m a), 2,83 (6H, m a), 2,92 (4H, m a), 3,22 (4H, m a), 7,19 (3H, m), 7,41 (2H, m), 8,24 (3H, m). m/z 514,4 (MH⁺).

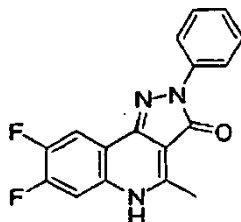
**60**

6,7-Difluoro-4-hidroxi-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo (**60**): Una disolución de anhídrido difluoro-isatoico en

N,N-dimetilacetamida se añadió a una disolución de hidruro de sodio (1,1 equiv.) y acetoacetato de etilo (1,1 equiv.) en N,N-dimetilacetamida con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 120°C durante 10 minutos. El disolvente se eliminó a vacío y se precipitó éster etílico de ácido 6,7-difluoro-2-metil-quinolina-3-carboxílico (2 g) con agua seguido de filtración. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,21 (3H, t, J = 7,14 Hz), 2,30 (3H, s), 4,10 (2H, q, J = 7,14 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 10,71, 7,69 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 10,69, 8,24 Hz). m/z 268,7 (MH⁺).

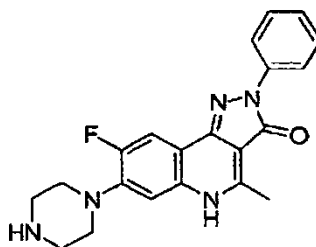
**61**

4-Cloro-6,7-difluoro-2-metil-quinolin-3-carboxilato de etilo (**61**): Una suspensión de 4-hidroxiquinolina **60** se sometió a reflujo con oxicloruro de fósforo durante 30 minutos. A la mezcla de reacción enfriada se añadió amoníaco acuoso y el producto se obtuvo extrayendo con cloruro de metileno, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,44 (3H, t, J = 7,14 Hz), 2,70 (3H, s), 4,50 (2H, q, J = 7,14 Hz), 7,62 (1H, t, J = 7,69 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 10,71, 7,69 Hz), 7,95 (2H, d, J = 10,72, 8,24 Hz). m/z 286,7 (MH⁺).

**62**

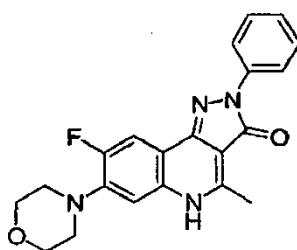
7,8-Difluoro-4-metil-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (**62**): El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en síntesis de **4a** usando **61** y fenilhidrazina. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,80 (3H, s), 6,87 (1H, m), 7,19 (1H, m), 7,34 (1H, m), 7,42 (1H, m), 7,61 (1H, m), 8,17 (1H, m). m/z 312,2 (MH⁺).

Ejemplo 61

**63a**

8-Fluoro-4-metil-2-fenil-7-piperazin-1-il-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (**63a**): El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **19b** usando **62** y piperazina. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,76 (3H, s), 2,87 (4H, m a), 3,01 (4H, m a), 7,10 (2H, m), 7,40 (2H, dd, J = 8,24, 7,69 Hz), 7,72 (1H, d, J = 13,19 Hz), 8,19 (2H, dd, J = 8,79, 1,10 Hz). m/z 378,4 (MH⁺).

Ejemplo 62

**63b**

8-Fluoro-4-metil-7-morfolin-4-il-2-fenil-2,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]quinolin-3-ona (63b): El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **19b** usando 62 y morfolina. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 2,74 (3H, s), 3,11 (4H, m a), 3,77 (4H, m a), 7,15 (2H, m), 7,41 (2H, dd, m), 7,76 (1H, d, J = 12,91 Hz), 8,18 (2H, d, J = 8,51 Hz), m/z 379,4 (MH^+).

5 Ejemplos biológicos

La capacidad de un compuesto desvelado en este documento para actuar de ligando para el sitio de benzodiazepina de GABA_A puede determinarse usando modelos farmacológicos que son muy conocidos en la técnica usando el siguiente ensayo. Los valores de CI_{50} para los compuestos ejemplificados oscilan de sub nM a 10 μM en una curva de respuesta a dosis de 3 concentraciones.

10 Ensayo de unión a benzodiazepina

Cerebros completos (excepto el cerebelo) derivados de ratas Wistar macho que pesaban 175 ± 25 g se usaron para preparar el receptor de benzodiazepina central de GABA_A en tampón fosfato de Na-K a pH 7,4. Se incubó una alícuota de 5 mg con (^3H)-flunitrazepam 1 nM durante 60 minutos a 25°C. Los experimentos se realizaron en presencia o ausencia de 30 μM de GABA. La unión no específica se estimó en presencia de 10 μM de diazepam. Las membranas se filtraron y se lavaron, luego se contaron los filtros para determinar el (^3H)-flunitrazepam específicamente unido. Los compuestos de prueba se probaron por duplicado según la concentración requerida (Damm, H.W., y col. (1978) Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol. 22: 597-560 incorporado en este documento en su totalidad; Speth, R.C., y col. (1979) Life Sci. 24: 351-357 incorporado en este documento en su totalidad).

Ejemplos de actividad:

20 en la que:

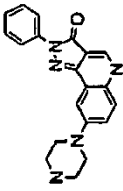
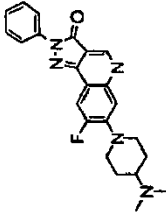
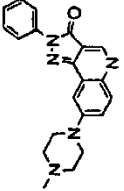
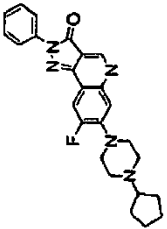
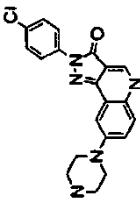
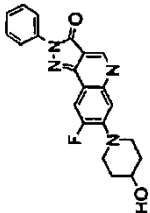
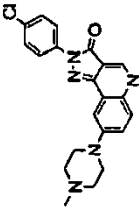
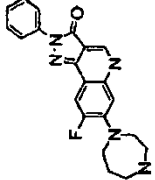
A indica una CI_{50} de $>1 \mu\text{M}$

B indica una CI_{50} de $<1 \mu\text{M}$

C indica una CI_{50} de $<1 \text{nM}$

25 Se asume que todos los compuestos desvelados en la Tabla I se dibujan neutros. Si no se indica, se supone que un átomo de hidrógeno está presente sobre los átomos de nitrógeno para proporcionar un compuesto neutro. Los compuestos de la Tabla 1 pueden existir en formas isoméricas adicionales, por ejemplo, los compuestos pueden existir como tautómeros de las estructuras dibujadas. Los compuestos desvelados en la Tabla 1 engloban todos los tautómeros posibles de las estructuras dibujadas. Un experto en la materia entenderá que un compuesto puede existir en diferentes formas tautómeras o mezclas dependiendo del entorno que engloba el compuesto, es decir, 30 puede existir un equilibrio entre las diferentes formas tautómeras de los compuestos y el equilibrio entre dichas formas puede influirse por factores externos. Obsérvese que también se contemplan sales, que incluyen sales de adición de ácido.

Tabla 1

Nº	Estructura	Ensayo de unión de BZ (Cl ₅₀)	Resultado de EP	Nº	Estructura	Ensayo de unión de BZ (Cl ₅₀)	Resultado de EP
7a		B	Pos	28i		B	
7b		B	Pos	28j		B	
7c		B	Pos	28k		B	
7d		B	Pos	28l		B	

(continuación)

Nº	Estructura	Ensayo de unión de BZ (CI50)	Resultado de EP	Nº	Estructura	Ensayo de unión de BZ (CI50)	Resultado de EP
7e		B	Pos	28m		B	
7f		B	Pos	28n		A	
14a		A	Neg	28o		B	
14b		B	Neg	28p		B	Neg

(continuación)

Nº	Estructura	Ensayo de unión de BZ (CI50)	Resultado de EP	Nº	Estructura	Ensayo de unión de BZ (CI50)	Resultado de EP
14c		B	Neg	28q		A	
14d		B	Neg	28r		B	
14e		B	Neg				
14f		A	Neg	44a		B	Neg
19a		C	Pos	44b		B	Pos

(continuación)

Nº	Estructura	Ensayo de unión de BZ (C150)	Resultado de EP	Nº	Estructura	Ensayo de unión de BZ (C150)	Resultado de EP
19b		B	Pos	44c		B	Pos
19c		B	Neg	44d		B	Pos
19d		B	Neg	48a		A	
19e		B	Neg	48b		A	
19f		B	Pos	48c		B	

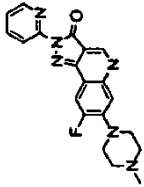
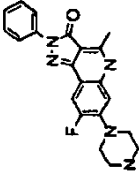
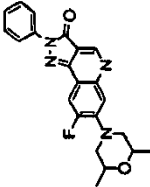
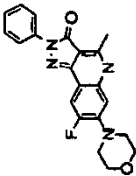
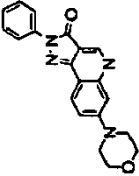
(continuación)

Nº	Estructura	Ensayo de unión de BZ (CI50)	Resultado de EP	Nº	Estructura	Ensayo de unión de BZ (CI50)	Resultado de EP
19g		B	Pos	48d		B	
19h		B		48e		B	
19i		B	Pos	48f		B	
19j		B	Neg	48 g		B	
19k		B	Pos	52b		B	

(continuación)

[illegible]

(continuación)

Nº	Estructura	Ensayo de unión de BZ (C150)	Resultado de EP	Nº	Estructura	Ensayo de unión de BZ (C150)	Resultado de EP
28f		B	Pos	63a		A	
28g		B	Pos	63b		A	
28h		B	Pos				

La modulación de la función de GABA_A se determina por cambios en la corriente como se determinan en un ensayo de electrofisiología, como se detalla más adelante.

Ensayo de electrofisiología

Preparación de ARN

- 5 Se preparó ARNm a partir de pellas de plásmido liofilizadas que contenían insertos de ADNc que codificaban la subunidad del receptor de GABA_A específico. Los ADNc que codificaban las subunidades $\alpha 2$, $\alpha 3$ y $\gamma 3$ se subclonaron en pBluescript, SK. Los ADNc que codificaban las subunidades de $\alpha 1$ y $\alpha 5$ se subclonaron en prC, mientras que los ADNc que codifican la subunidad $\beta 2$ se subclonaron en pvDBA1. La construcción de ADNc que codifica la subunidad $\gamma 2$ está en la construcción de expresión pGH19. Se realizaron cultivos durante la noche de células bacterianas DH5a transformadas para cultivar cantidades suficientes para el aislamiento en Maxiprep del ADNc de plásmido. El ADNc de plásmido resultante se linealizó por digestión con una enzima de restricción apropiada que escinde distal al inserto de ADNc [XbaI ($\alpha 1$, $\beta 2$), NotI ($\alpha 3$, $\gamma 2$ s), SacII ($\alpha 2$) o ApaI ($\alpha 5$)]. Tras la digestión, el ADNc de plásmido se trató con proteinasa K y se extrajo con fenol/cloroformo/alcohol isoamílico, seguido de precipitación por etanol. La calidad del ADNc se evaluó por electroforesis en gel de agarosa (1,5% de gel de agarosa). Las muestras se almacenaron a -20°C hasta uso. La transcripción *in vitro* se realizó con T7 ARN polimerasa. Entonces, el ARNm se almacenó a -80°C hasta uso. Los plásmidos se linealizaron con enzimas de restricción apropiadas antes de la transcripción *in vitro* usando el kit Message Machine (Ambion, Austin, TX).

Expresión de receptores de GABA_A en ovocitos de *Xenopus*

- 20 Expresión de receptores de GABA_A en ovocitos de *Xenopus*: tras 45 min de anestesia con 0,15% de tricaina, una sección ovárica que contenía los ovocitos foliculares se extirpó de la rana mediante una incisión abdominal lateral. Los ovocitos se dispusieron inmediatamente en una disolución libre de calcio (NaCl 96 mM, MgCl₂ 1 mM, KCl 2 mM, Hepes 50 mM, piruvato 2,5 mM, gentamicina 100 µg/ml, penicilina-estreptomicina 50 U/ml, pH 7,4). Tras 1,5-2 horas de incubación en 0,2% de colagenasa (tipo II, Sigma Chemical Co.; St. Louis, MO) a temperatura ambiente, los ovocitos de fase V y VI de Dumont individuales se transfirieron a una estufa de incubación y se mantuvieron durante la noche en disolución de Barth (NaCl 84 mM, NaHCO₃ 2,4 mM, MgSO₄ 0,82 mM, KCl 1 mM, Ca(NO₃)₂ 0,33 mM, CaCl₂ 0,41 mM, Tris/HCl 7,5 mM, piruvato 2,5 mM, gentamicina 50 µg/ml, penicilina-estreptomicina, 100 unidades/ml, pH 7,4) a 18-20°C y se usaron para los experimentos 1-5 días después de la inyección. A los ovocitos se les inyectó disolución usando un microinyector electrónico (Drummond, Broomall, PA) con 50 nl de ARN que contenía 0,3-0,5 ng de cada ARN de subunidad en una relación 1:1: 2. Los ovocitos inyectados se usaron para experimentos después de 1-5 días de incubación en disolución de Barth a 18-20°C.

Electrofisiología

- 35 Las mediciones de corrientes de iones de ovocitos que expresan receptores de GABA_A se realizaron usando un amplificador de pinza de voltaje de dos electrodos de Warner (Warner Instruments, Inc., Foster City, CA) (Park-Chung, M.A., y col. (1999) Brain Res. 830: 72-87 incorporado en este documento en su totalidad). Los microelectrodos se fabricaron a partir de capilares de vidrio de borosilicato con un tirador de pipeta programado (Sutter Instrument Co., CA). La resistencia de los microelectrodos fue 1-3 MΩ cuando se llenó de KCl 3 M. La cámara de grabación de ovocitos se perfundió continuamente con disolución ND-96. Los ovocitos se fijaron a un potencial de retención de -70 mV durante la adquisición de datos. La corriente de membrana se filtró a 10 Hz y se muestreó a 100 Hz. Los compuestos se aplicaron por un sistema de perfusión externa accionada por gravedad. El volumen de trabajo de la cámara de registro fue 30 ml y la tasa de perfusión fue aproximadamente 50 ml/s. La aplicación del compuesto fue 20-25 s seguida de un mínimo de 150 s de lavado. La adquisición de datos y la perfusión externa fue controlada por ordenador por un software desarrollado por el cliente. Todos los experimentos se realizaron a temperatura ambiente (22-24°C). Los datos de dosis-respuesta de cada ovocito se ajustaron a la ecuación de Hill por regresión no lineal usando la ecuación:

$$45 \quad I_{\text{GABA}} = E_{\text{máx}} / (1 + (CE_{50}/c)^{n_H})$$

- 50 $E_{\text{máx}}$ es la respuesta máxima, CE_{50} es la concentración que produce el 50% de la respuesta máxima, n_H es el coeficiente de Hill y c es la concentración de agonista. Basándose en el ajuste a la curva de concentración-respuesta de GABA se determinó una CE_{20} para GABA para combinación de subunidad, y esta concentración se usó para los posteriores estudios de concentración-respuesta de modulador. Las mediciones de corriente pico se normalizaron y se expresaron como una fracción de las mediciones de corriente de control pico. La respuestas de corriente de control a una concentración de CE_{20} de GABA se volvieron a determinar después de cada 2-4 administraciones de modulador. La modulación en porcentaje se determinó por la ecuación:

$$\text{Cambio en \%} = (I' / I - 1) \times 100$$

- 55 en la que I es la respuesta de control a la CE_{20} de GABA y I' la respuesta en presencia de modulador (Lippa A, y col. (2005) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102(20): 7380-7385 incorporado en este documento en su totalidad).

Algunos compuestos mostraron modulación positiva y algunos mostraron modulación negativa a una concentración de cribado de 10 μ M.

Ensayo de reconocimiento de objetos

- 5 El efecto sobre el comportamiento animal, específicamente la mejora de la función cognitiva (que incluye, pero no se limita a, tanto la memoria a corto plazo/de trabajo como la memoria a largo plazo), puede determinarse usando varios protocolos establecidos. A continuación se describe un procedimiento, el novedoso reconocimiento de objetos.

Ensayo de reconocimiento de objetos

- 10 El reconocimiento de objetos es una tarea etológicamente relevante para roedores que no resulta de refuerzo negativo (choque en las patas). Esta tarea se basa en la curiosidad natural de los roedores por explorar más los objetos novedosos que los familiares. Obviamente, para que un objeto sea "familiar" el animal debe haberse ocupado de él y recordar esa experiencia. Por tanto, animales con mejor memoria atenderán y explorarán más un objeto nuevo que uno familiar a ellos. Durante la prueba, al animal se le presenta el objeto de entrenamiento y un segundo, el novedoso. La memoria del objeto de entrenamiento lo convierte en familiar para el animal, y entonces
- 15 pasa más tiempo explorando el nuevo objeto novedoso que el familiar (Bourtchouladze, R., y col. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100: 10518-10522 incorporado en este documento en su totalidad). Recientes estudios de obtención de imágenes neuronales en seres humanos demostraron que la memoria en el reconocimiento de objetos depende de la corteza prefrontal (PFC) (Deibert, E., y col. (1999) Neurology 52: 1413-1417 incorporado en este documento en su totalidad). De acuerdo con estos hallazgos, ratas con lesiones de la PFC muestran mala memoria de trabajo
- 20 cuando se requiere que discriminen entre objetos familiares y novedosos (Mitchell, J.B. y Laiacona, J. (1998) Behav. Brain Res. 97: 107-113 incorporado en este documento en su totalidad). Otros estudios en monos y roedores sugieren que el hipocampo es importante para el reconocimiento de objetos novedosos (Teng, E. y col. (2000) J. Neuroscience 20: 3853-3863 incorporado en este documento en su totalidad; Mumby, D.G. (2001) Behavioural Brain Research 127: 159-181 incorporado en este documento en su totalidad). Por tanto, el reconocimiento de objetos
- 25 proporciona un excelente modelo de comportamiento para evaluar efectos fármaco-compuesto sobre la tarea cognitiva asociada a la función del hipocampo y la corteza.

- La fortaleza de la retención de memoria en la mayoría de los casos depende de la cantidad de entrenamiento (repetición de ensayos explícitos o implícitos). Esta "curva de adquisición de memoria" puede influirse por muchas variables experimentales y físicas que incluyen, pero no se limitan a, temperatura, humedad, ruido ambiental, niveles
- 30 de iluminación, el tamaño del ruedo de entrenamiento, el tamaño y dimensiones de los objetos, las texturas físicas y colores del ruedo de entrenamiento y los niveles de estrés de los animales, estados o experiencias de motivación antes del entrenamiento. Para evaluar los compuestos que potencian la memoria para NOR, el experimentador debe parametrizar la duración del entrenamiento para definir (i) la duración (cantidad de entrenamiento) requerida para alcanzar un nivel asintótico (alto) de retención de memoria y (ii) una menor duración a la que la retención de
- 35 memoria es inferior a la máxima. Los compuestos que potencian la memoria producirán mayor retención de memoria con entrenamiento inferior al máximo, pero pueden tener efecto no medible con entrenamiento asintótico ("máximo"). Normalmente, la diferencia entre la memoria inferior a la máxima y la asintótica debe ser suficientemente grande para dar potencia estadística apropiada. Sigue un ejemplo:

- Antes del inicio del entrenamiento, los animales se manipularon y se habituaron al ruedo de entrenamiento. Se
- 40 usaron ruedos apropiadamente dimensionados para diferentes especies (por ejemplo, para ratones: una caja de Plexiglas de L=48 cm; W=38 cm y H=20 cm; para ratas: una caja de Plexiglas de L=70 cm; W=60 cm y H=35 cm). El día antes del entrenamiento, un animal individual se dispuso en un aparato de entrenamiento localizado en una habitación poco iluminada y se dejó que se habituara al entorno durante 15 minutos (véase también (Pittenger, C., y col. (2002) Neuron 34: 447-462 incorporado en este documento en su totalidad; Bourtchouladze, R., y col. (2003)
- 45 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100: 10518-10522 incorporado en este documento en su totalidad). El entrenamiento se inició 24 h horas después de la habituación. Un animal se dispuso de nuevo en la caja de entrenamiento que contenía dos objetos idénticos (por ejemplo, un objeto pequeño con forma de cono) y se dejó que explorara estos objetos. Los objetos se colocaron en el área central de la caja y la posición especial de los objetos (lados izquierdo-derecho) se equilibró entre sujetos. Los animales se entrenaron durante 15 minutos. Para probar la retención de
- 50 memoria, los animales se observaron durante 10 minutos 24 horas después del entrenamiento. A un roedor se le presentaron dos objetos, uno de los cuales usó durante el entrenamiento y, por tanto, era 'familiar', y el otro que era novedoso (por ejemplo, un objeto pequeño con forma de pirámide). Para garantizar que las dianas de discriminación no se diferencian en el olor, después de cada sujeto experimental, el aparato y los objetos se limpiaron minuciosamente con etanol al 90%, se secaron y se ventilaron durante algunos minutos.

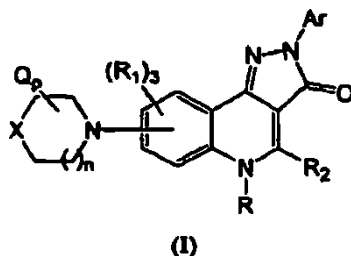
- 55 Los experimentos se grabaron en vídeo mediante un sistema de cámara de vídeo superior. Entonces, los tipos se revisaron por un observador cegado y se determinaron los siguientes parámetros de comportamiento: tiempo de exploración de cada objeto; el tiempo total de exploración de los objetos; número de aproximaciones a los objetos; y tiempo (latencia) para la primera aproximación a un objeto. El índice de discriminación – puntuación de memoria se determinó como se ha descrito previamente (Ennaceur, A. y Aggleton, J.P. (1997) Behav. Brain Res. 88: 181-193 incorporado en este documento en su totalidad; Bourtchouladze, R., et. al. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100:
- 60

10518-10522 incorporado en este documento en su totalidad). Estos datos se analizaron por la prueba de la t de Student para datos independientes usando un paquete de software (Statview 5.0.1; SAS Institute, Inc). Todos los valores en el texto y las figuras se expresan como media $\pm$ EEM.

- 5 Para NOR, la retención de memoria de 1 h representa una medida de la memoria a corto plazo decreciente (normalmente independiente de la transcripción) que contribuye a funciones cognitivas tales como memoria de trabajo (laberinto de brazos radiales, emparejamiento retrasado con la muestra, etc.), función ejecutiva (cambio de tarea, etc.) y procedimientos de atención (estimulación previa, etc.). La retención de memoria de veinticuatro horas representa una medida de memoria a largo plazo en la que la STM se convierte mediante los procesos moleculares y celulares de consolidación de la memoria. La LTM contribuye a funciones cognitivas duraderas tales como
- 10 memoria de referencia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



o un tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables,

5 en la que

R es hidrógeno u óxido;

cada R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, $-\text{CONR}_a\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{R}_b$, hidroxialquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), arilo, heteroarilo, heterociclo, aminoalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor y alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor;

10 R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, hidroxialquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor y alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor;

cada R_a y R_b es independientemente hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), arilo, heteroarilo, heterociclo, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-arilo, $-\text{S}(\text{O})_z\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{S}(\text{O})_z\text{arilo}$, $-\text{C}(\text{O})\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_g\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_g\text{arilo}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O-alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), aril- $\text{OC}(\text{O})-$ o aril- $\text{C}(\text{O})-$, o R_a junto con R_b forman un grupo heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más R_d ; en el que el grupo heterociclo incluye opcionalmente uno o más grupos seleccionados de O (oxígeno), S (azufre) y NR_c ;

20 cada R_c es independientemente hidrógeno, alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquino ($\text{C}_2\text{-C}_6$), $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_1)\text{alquilo}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O-arilo}$, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), hidroxialquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), arilo, heteroarilo, heterociclo, aril-O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_g\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_g\text{arilo}$, $-\text{S}(\text{O})_z\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{S}(\text{O})_z\text{arilo}$, $-\text{C}(\text{O})\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), aril- $\text{C}(\text{O})-$, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor, o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor;

cada R_d se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, oxo, hidroxilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_e\text{R}_f$, $-\text{NR}_e\text{R}_f$, hidroxialquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), arilo, arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor y alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor;

25 cada R_e y R_f se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), arilo, heteroarilo, heterociclo, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-arilo, arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{C}(\text{O})\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{S}(\text{O})_z\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{S}(\text{O})_z\text{NR}_g\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{S}(\text{O})_z\text{arilo}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_g\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{C}(\text{O})\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), aril- $\text{C}(\text{O})-$, aril- $\text{OC}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{O})\text{O-alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

R_g es hidrógeno, arilo, heteroarilo, heterociclo o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor;

Ar es arilo opcionalmente sustituido con uno o más M o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más M;

30 cada Q es independientemente hidrógeno, halógeno, oxo, hidroxilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{R}_b$, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente sustituido con uno o más R_d , hidroxialquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente sustituido con uno o más R_d , arilo opcionalmente sustituido con uno o más R_d o arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente sustituido con uno o más R_d ;

cada M es independientemente hidrógeno, halógeno, CF_3 , CF_2H , hidroxilo, ciano, nitro, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), hidroxialquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{NR}_a\text{R}_b$, arilo, heteroarilo o heterociclo;

35 cada X es independientemente NL, oxígeno, $\text{C}(\text{Q})_2$ o $\text{S}(\text{O})_z$;

cada L es independientemente hidrógeno, alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquino ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{C}(\text{O})\text{O-alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{C}(\text{O})\text{O-arilo}$, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), hidroxialquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), arilo, heteroarilo, heterociclo, aril-O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{CONR}_e\text{R}_f$, $-\text{S}(\text{O})_z\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{S}(\text{O})_z\text{arilo}$, $-\text{C}(\text{O})\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), aril- $\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_g\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor, o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente sustituido con hasta 5 flúor;

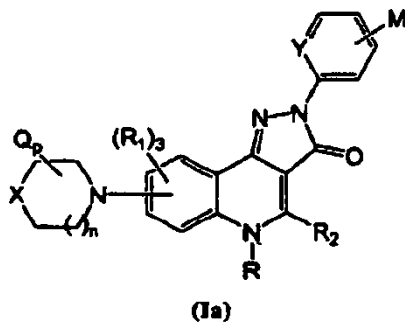
40 p es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3,

z es un número entero seleccionado de 0, 1 y 2; y

n es un número entero seleccionado de 0, 1 y 2.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar es preferentemente un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en tienilo y piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más M.

3. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2 que tiene la fórmula Ia:

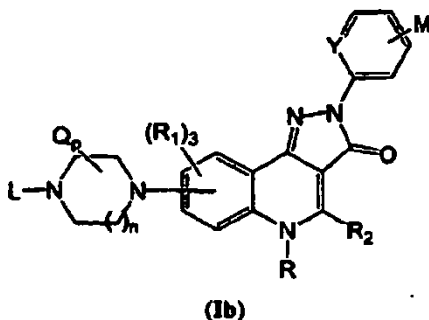


5

o un tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables,

en la que Y es CM o N.

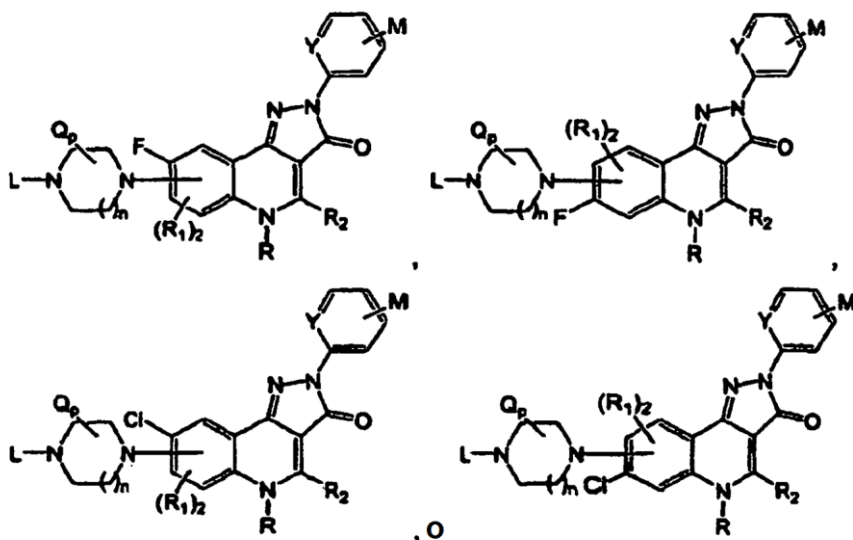
4. El compuesto de la reivindicación 3 que tiene la fórmula Ib:



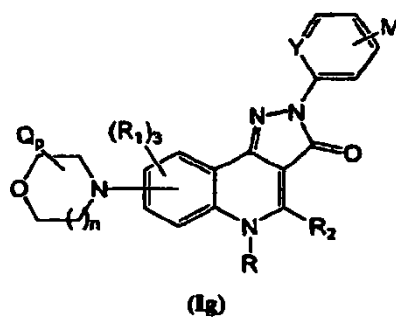
10

o un tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables,

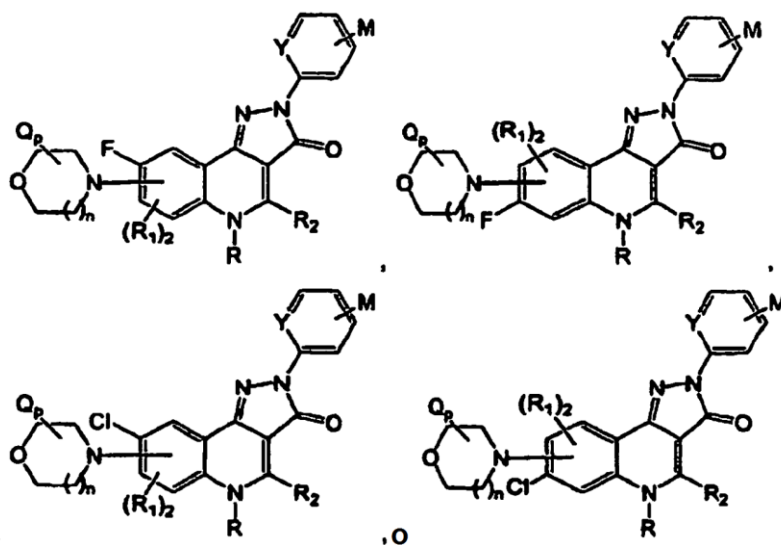
en la que Y es CM o N, preferentemente la fórmula Ib tiene la fórmula



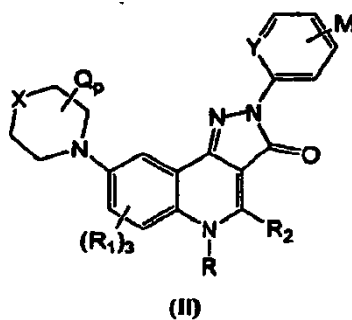
5. El compuesto de la reivindicación 3 que tiene la fórmula Ig:



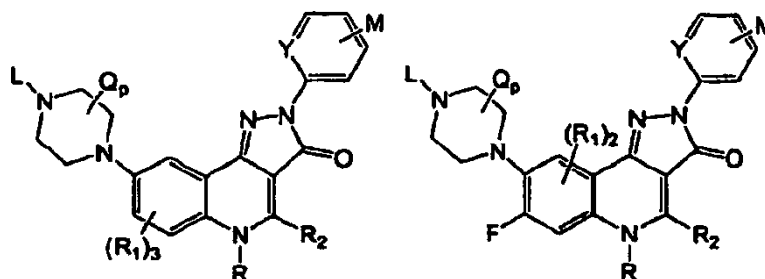
o un tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables,
en la que Y es CM o N, preferentemente la fórmula Ig tiene la fórmula



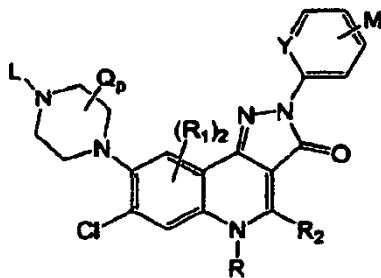
5 6. El compuesto de la reivindicación 3 que tiene la fórmula II:



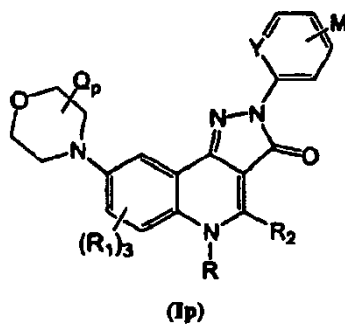
o un tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables,
en la que Y es CM o N, preferentemente la fórmula II tiene la fórmula



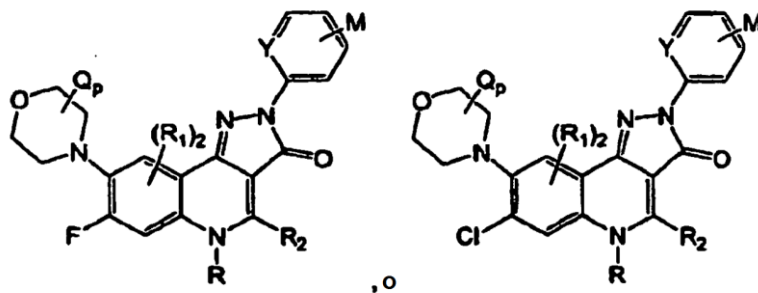
o



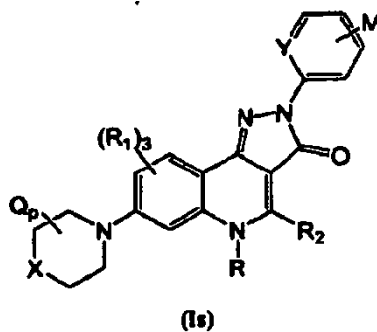
7. El compuesto de la reivindicación 6 que tiene la fórmula Ip:



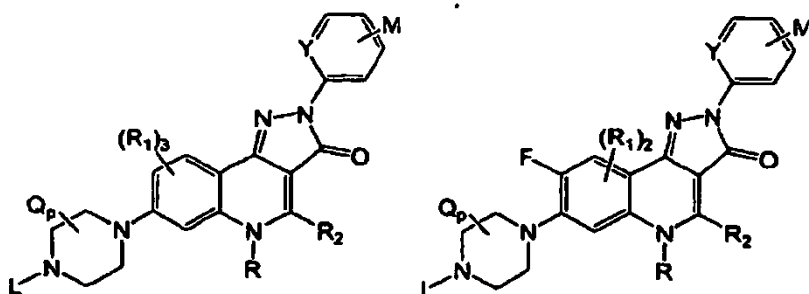
5 o un tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables,
en la que Y es CM o N, preferentemente la fórmula Ip tiene la fórmula



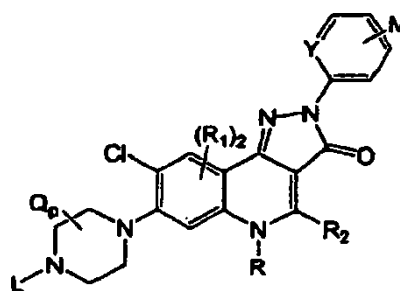
8. El compuesto de la reivindicación 3 que tiene la fórmula Is:



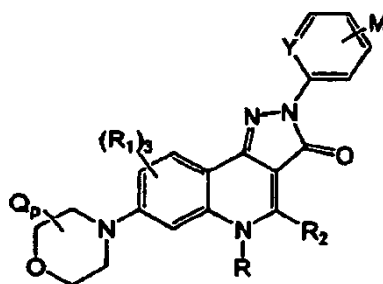
10 o un tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables,
en la que Y es CM o N, preferentemente la fórmula Is tiene la fórmula



0



9. El compuesto de la reivindicación 8 que tiene la fórmula lw:

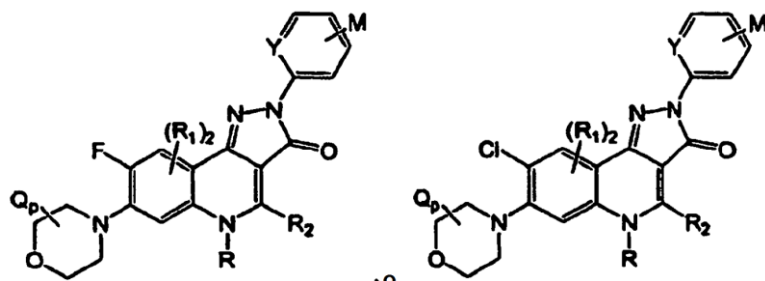


(lw)

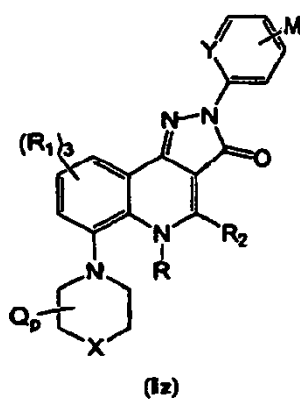
5

o un tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables,

en la que Y es CM o N, preferentemente la fórmula lw tiene la fórmula

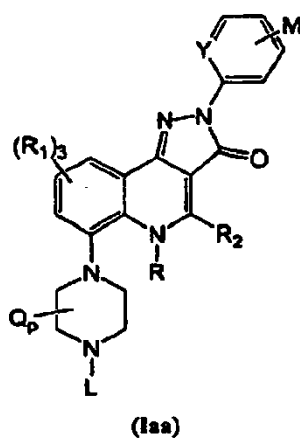


10. El compuesto de la reivindicación 3 que tiene la fórmula lz:



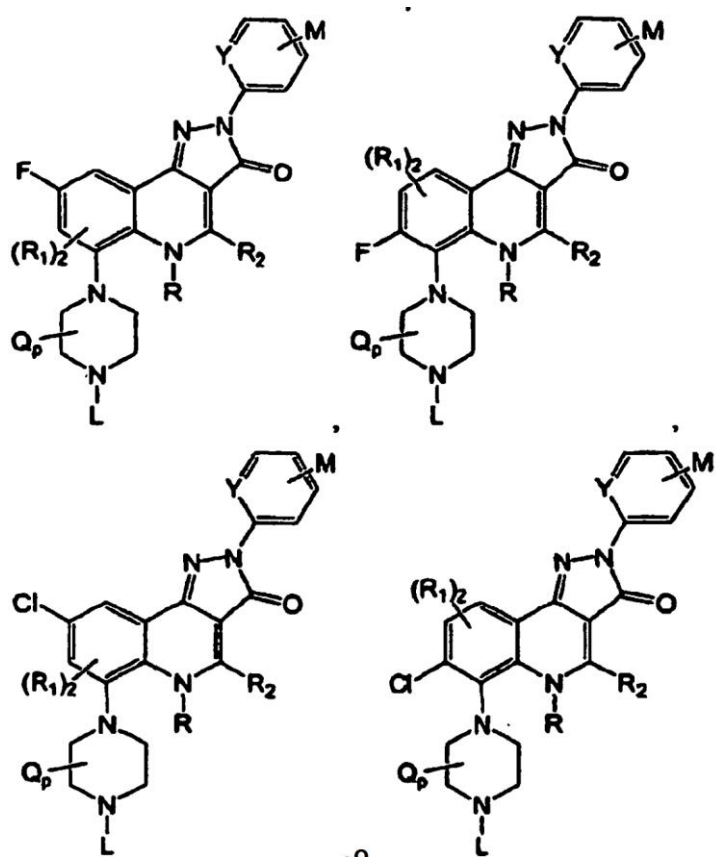
o un tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables,
en la que Y es CM o N.

11. El compuesto de la reivindicación 10 que tiene la fórmula Iaa:

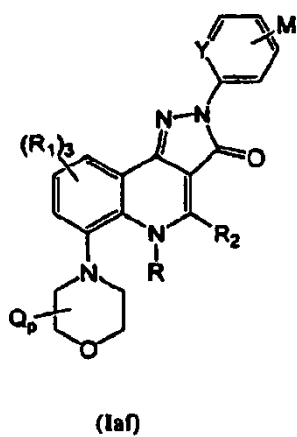


5

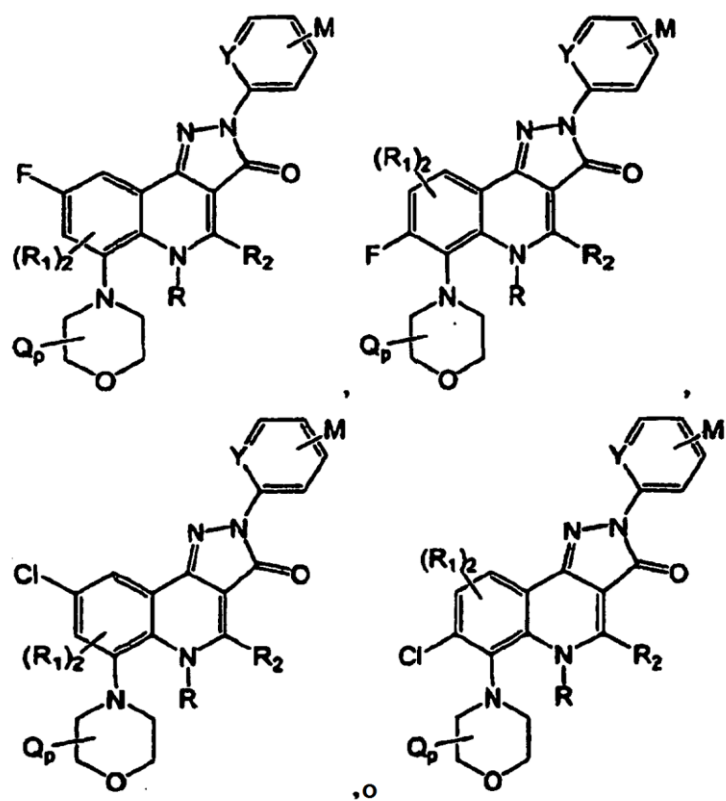
o un tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables,
en la que Y es CM o N, preferentemente la fórmula Iaa tiene la fórmula



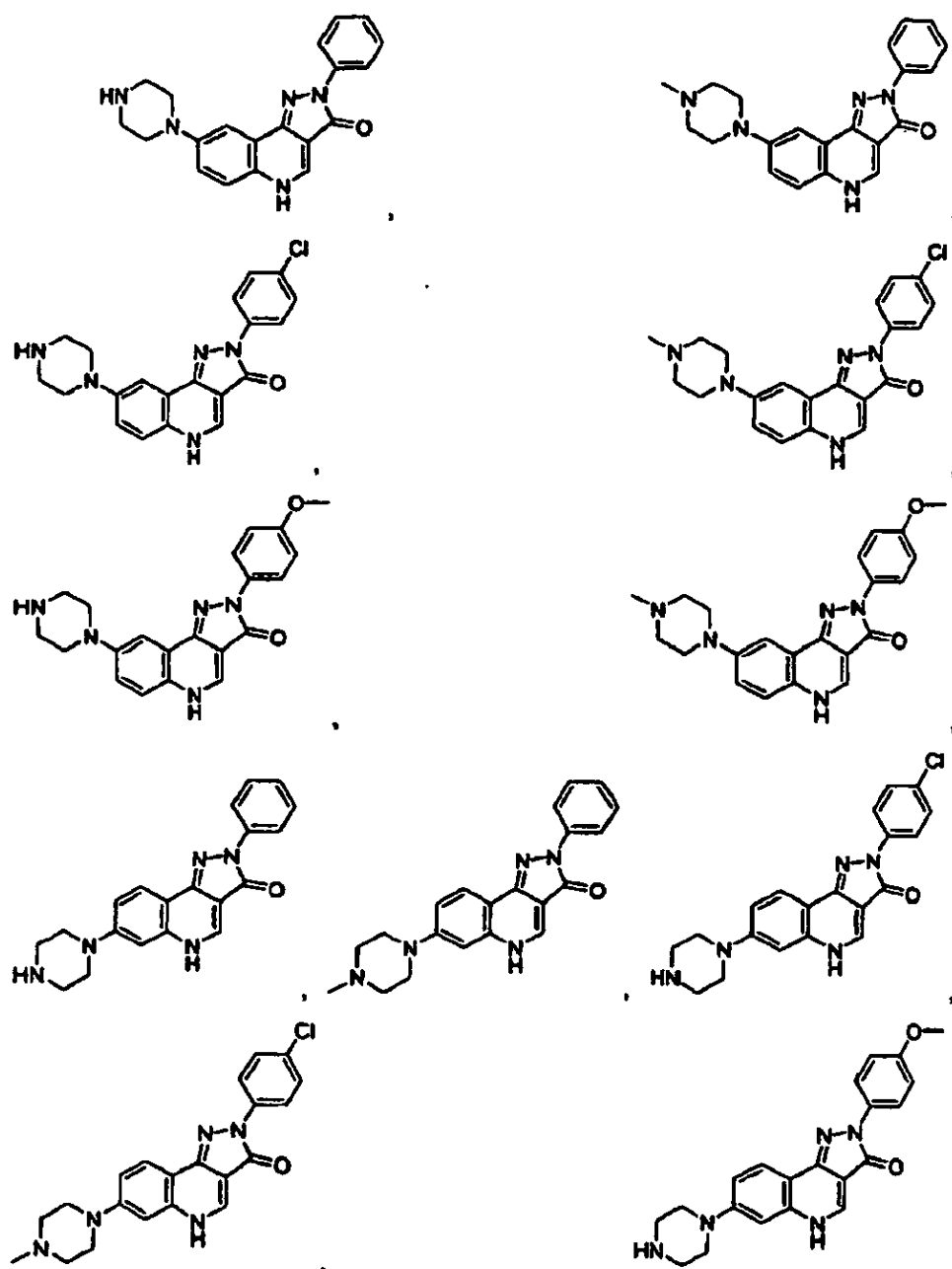
12. El compuesto de la reivindicación 10 que tiene la fórmula laf:

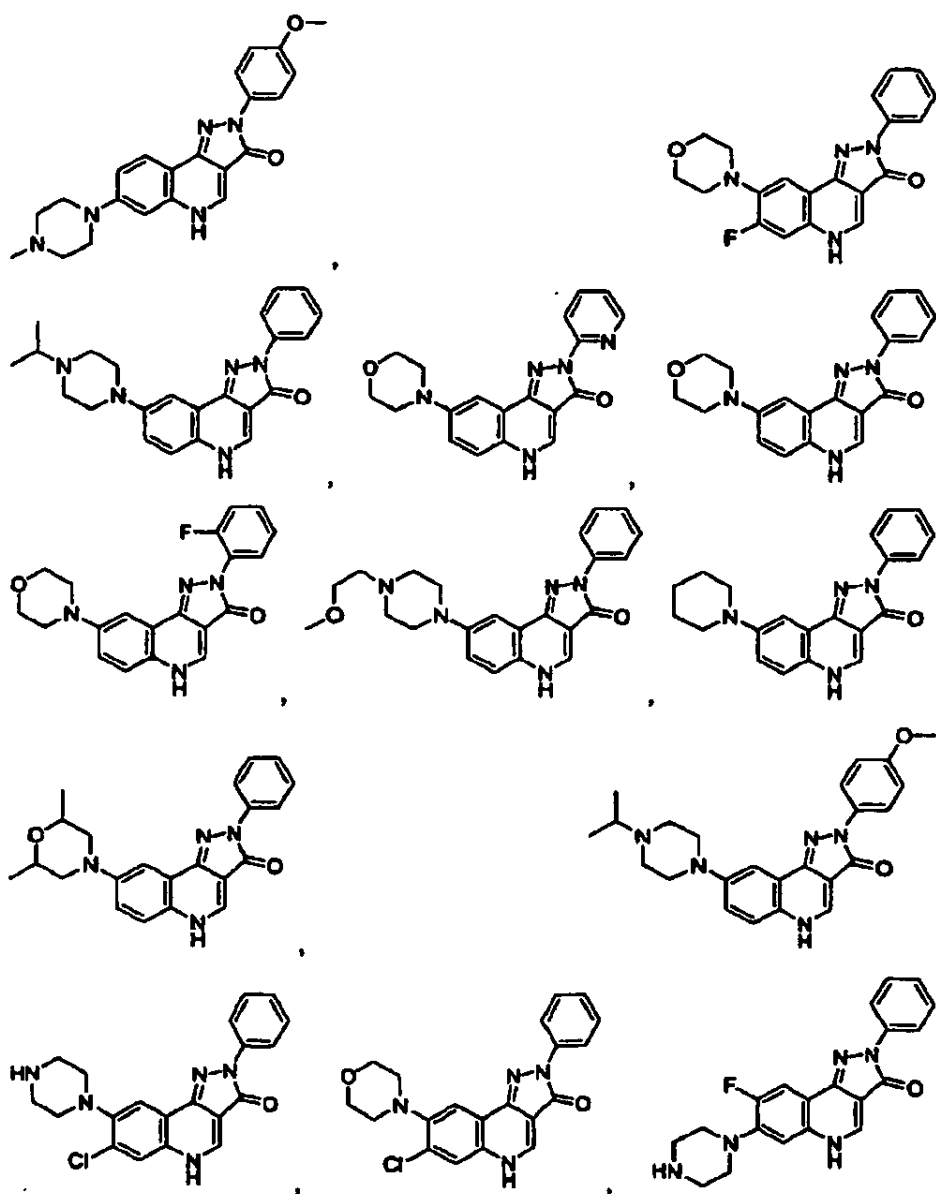


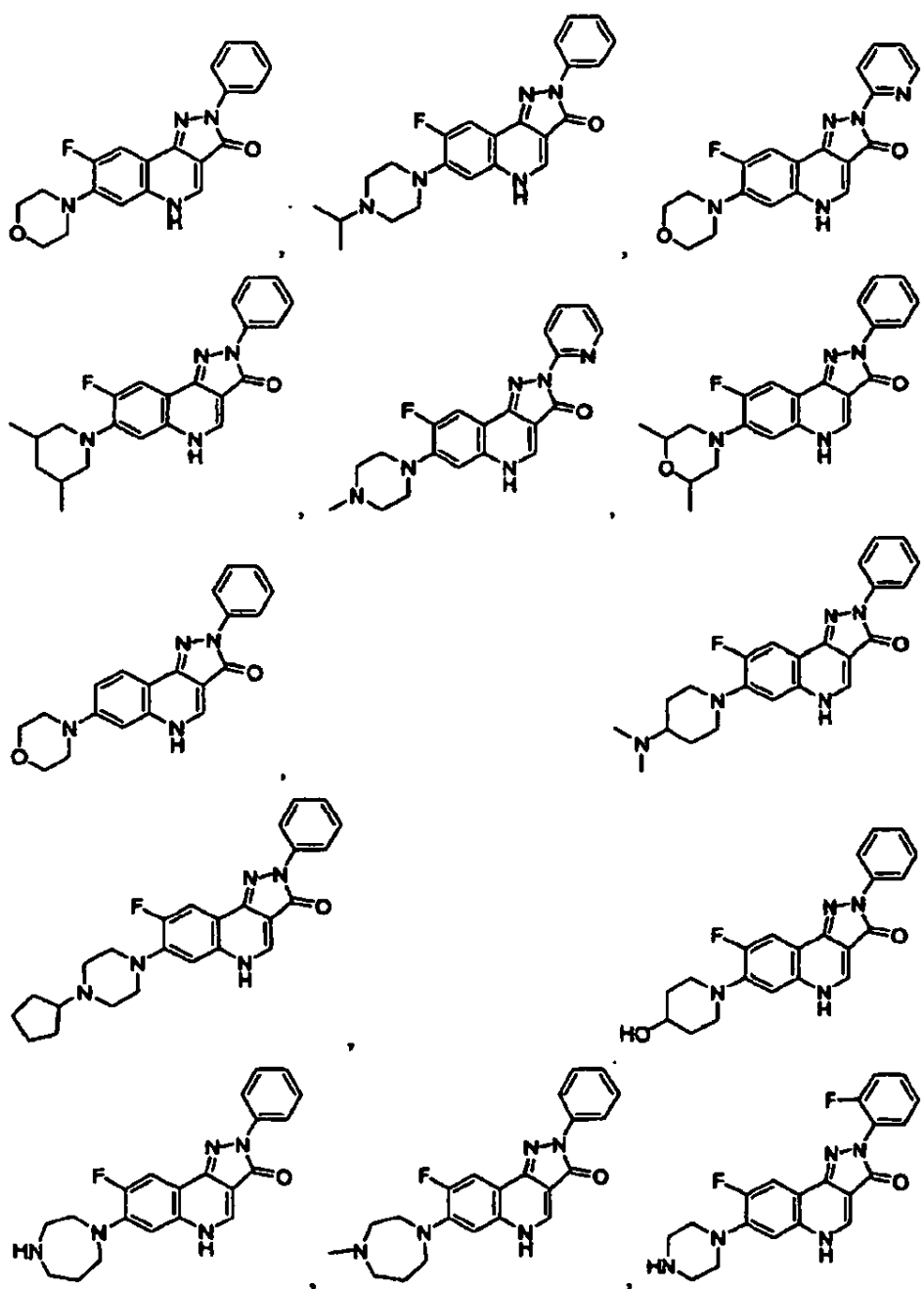
- 5 o un tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables,
en la que Y es CM o N, preferentemente la fórmula laf tiene la fórmula

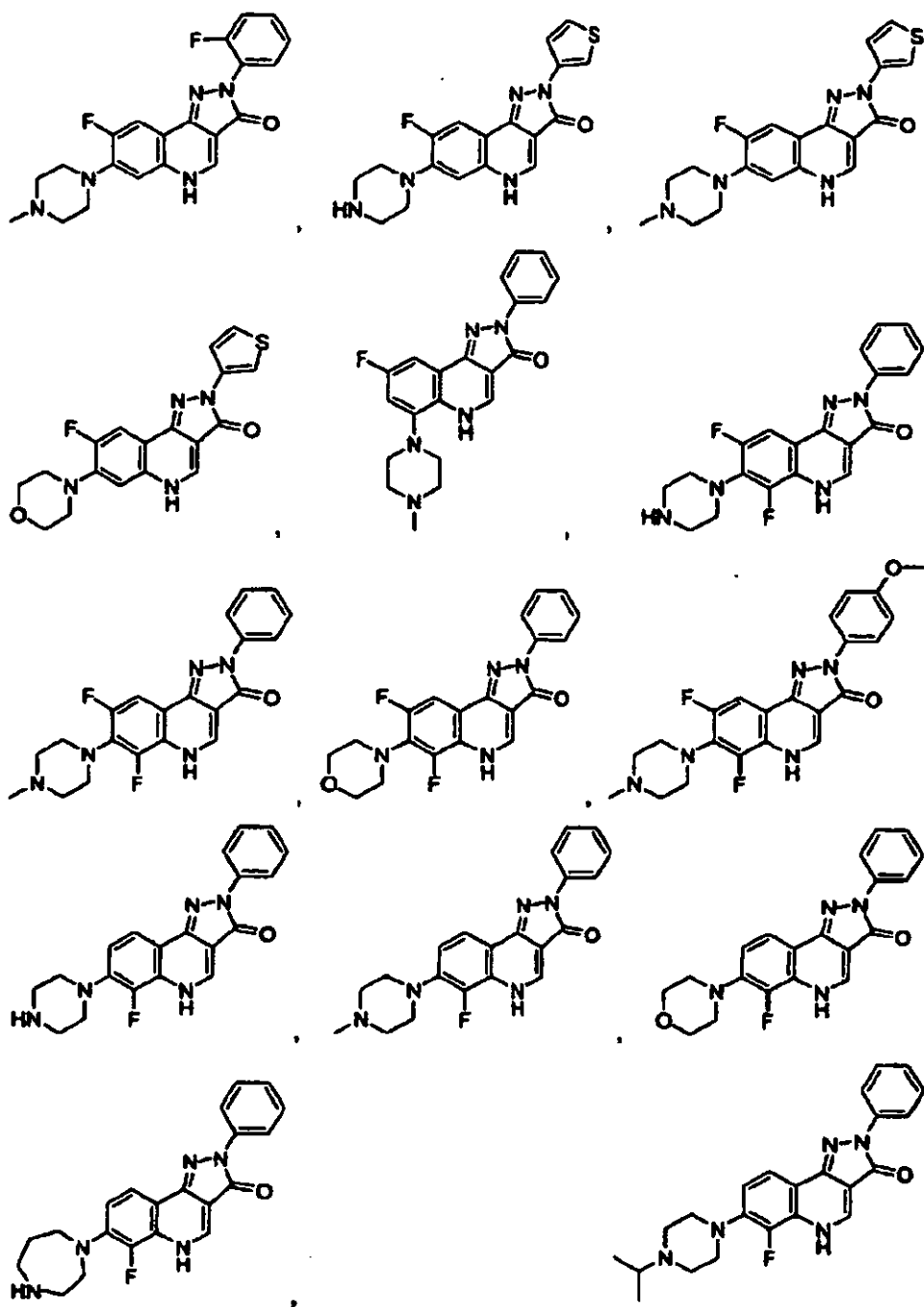


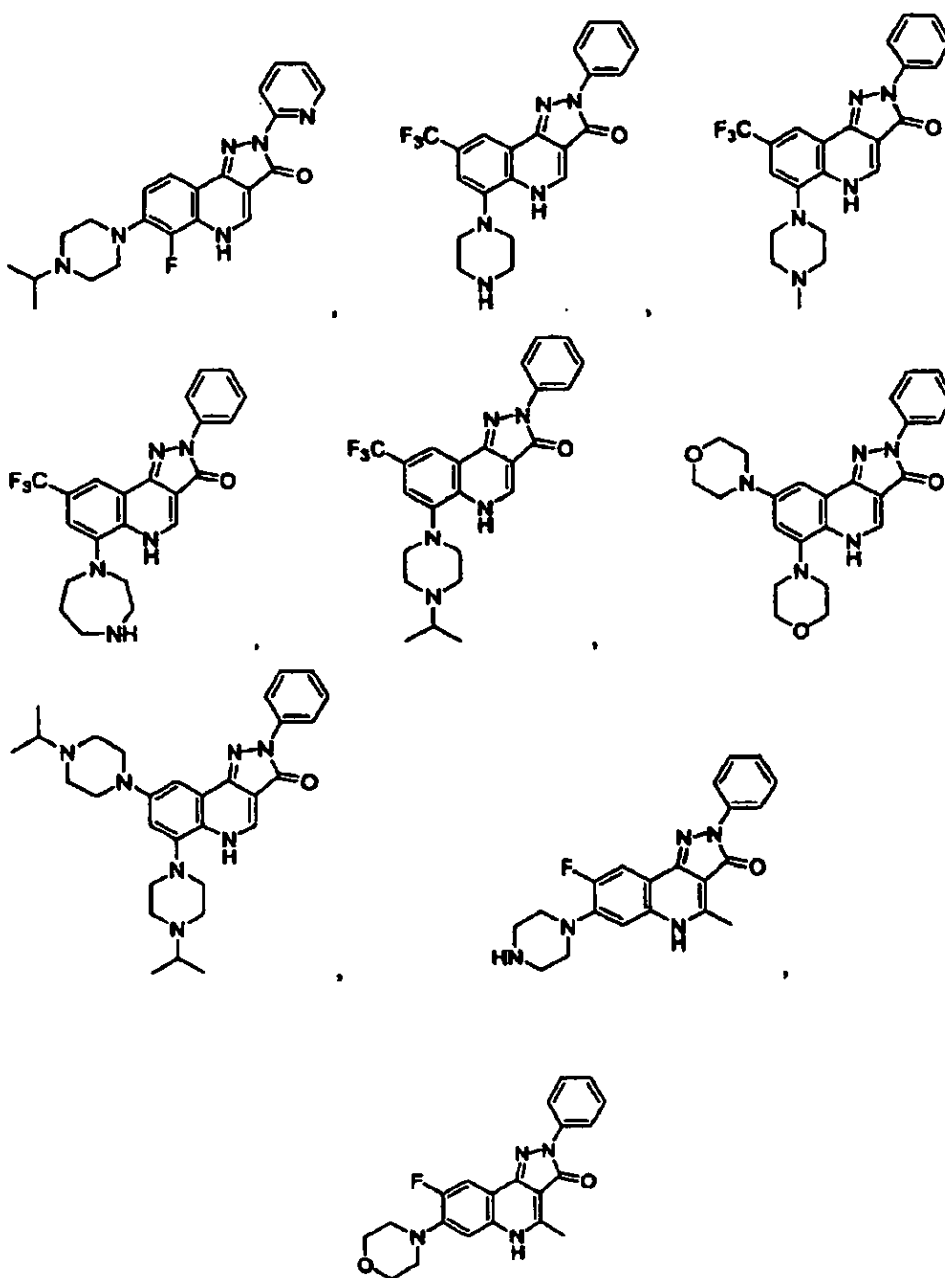
13. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:











y

o un tautómero del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 14. Una composición farmacéutica que comprende:

- a) un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12; y
- b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 15. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 o la composición de la reivindicación 14 en la preparación de un medicamento para la modulación de uno o más subtipos de GABA_A en un animal, preferentemente el subtipo de GABA_A es $\alpha 5$ de GABA_A.

16. El uso de la reivindicación 15 en el que la modulación es negativa o positiva.

17. El uso de la reivindicación 15 en el que el compuesto modula negativamente el subtipo $\alpha 5$ de GABA_A.

18. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 o la composición de la reivindicación 14 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una disfunción cognitiva en un animal.

15 19. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 o la composición de la reivindicación 14 en la preparación de un

medicamento para el tratamiento de trastornos psiquiátricos en un animal, preferentemente el trastorno psiquiátrico es un trastorno de ansiedad, trastorno del sueño, depresión o esquizofrenia.

- 5 20. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 o la composición de la reivindicación 14 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos mejorados por la modulación de subunidades α de GABA_A distintas de $\alpha 5$ en un animal.
21. El uso de la reivindicación 20 en el que la modulación es positiva o negativa.
22. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 o la composición de la reivindicación 14 en la preparación un medicamento para aumentar la función cognitiva en un animal en condiciones en las que se aumenta la memoria.
23. El uso de la reivindicación 22 en el que el animal está sano.
- 10 24. El uso de la reivindicación 22 en el que la memoria es memoria a largo plazo o memoria a corto plazo.
25. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 o la composición de la reivindicación 14 en la preparación de un medicamento para aumentar la función cognitiva en un animal en el que el subtipo $\alpha 5$ de GABA_A en el animal está negativamente modulado.