



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 331 073**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04736704 .0**
96 Fecha de presentación : **11.06.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1636235**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.03.2006**

54 Título: **Derivados de piridinilpirazolopirimidinonas como inhibidores de PDE 7.**

30 Prioridad: **13.06.2003 JP 2003-170094**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.12.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.12.2009

73 Titular/es: **Asubio Pharma Co., Ltd.**
9-11 Akasaka 2-chome
Minato-ku, Tokyo, JP

72 Inventor/es: **Inoue, Hidekazu;**
Murafuji, Hidenobu y
Hayashi, Yasuhiro

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 331 073 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de piridinilpirazolopirimidinonas como inhibidores de PDE 7.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a compuestos de piridinilpirazolopirimidinonas, a sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, que tienen efecto inhibidor selectivo de PDE 7 (fosfodiesterasa VII). Estos compuestos son compuestos eficaces para tratar diversos tipos de enfermedad, tales como enfermedad alérgica, enfermedad inflamatoria y enfermedad inmunológica.

Antecedentes de la técnica

El AMP cíclico (cAMP) o el GMP cíclico (cGMP), que es un segundo mensajero intracelular, es descompuesto e inactivado por fosfodiesterasa (PDE1 a PDE11). La PDE 7 descompone selectivamente el cAMP, y está caracterizada como una enzima que no es descompuesta por rolipram. Rolipram es un inhibidor selectivo de PDE4 que descompone cAMP.

Se sugiere que PDE 7 desempeña un importante papel en la activación de las células T (Beavo *et al.*, Science 283, 848 (1999)), y se sabe que la activación de las células T está relacionada con la exacerbación de la enfermedad alérgica, la enfermedad inflamatoria o la enfermedad inmunológica. Estas enfermedades son, por ejemplo, el asma bronquial, la bronquitis crónica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la rinitis alérgica, la psoriasis, la dermatitis atópica, la conjuntivitis, la osteoartritis, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad inflamatoria del intestino, la hepatitis, la pancreatitis, la encefalomiелitis, la septicemia, la enfermedad de Crohn, el rechazo en el trasplante de órganos, la enfermedad del injerto contra el anfitrión (enfermedad del GVH), y la restenosis tras angioplastia [J. Allergy Clin. Immunol., noviembre de 2000; 106(5 Supl.): S221-6; Am. J. Respir. Crit. Care Med., febrero de 1996; 153(2): 629-32; Am. J. Respir. Crit. Care Med., noviembre de 1999; 160 (5 Pt 2): S33-7; Clin. Exp. Allergy, febrero de 2000; 30(2): 242-54; Hosp. Med., julio de 1998; 59(7): 530-3; Int. Arch. Allergy Immunol., marzo de 1998; 115(3): 179-90; J. Immunol., 15 febrero de 1991; 146(4): 1169-74; Osteoarthritis Cartilage, julio de 1999; 7 (4): 401-2; Rheum. Dis. Clin. North Am., mayo de 2001; 27(2): 317-34; J. Autoimmun., mayo de 2001; 16(3): 187-92; Curr. Rheumatol. Rep., febrero de 2000; 2(1): 24-31; Trends Immunol., enero de 2001; 22(1): 21-6; Curr. Opin. Immunol., agosto de 200; 12(4): 403-8; Diabetes Care, septiembre de 2001; 24(9): 1661-7; J. Neuroimmunol., 1 de noviembre de 2000; 111 (1-2): 224-8; Curr. Opin. Immunol., diciembre de 1997; 9(6): 793-9; JAMA, 15 de septiembre de 1999; 282(11):1076-82; Semin. Cancer Biol., abril de 1996; 7(2): 57-64; J. Interferon Cytokine Res., abril de 2001; 21(4): 219-21].

Por lo tanto, se considera que un compuesto que tiene un efecto inhibidor de PDE 7 es útil para tratar diversos tipos de enfermedad, tales como enfermedad alérgica, enfermedad inflamatoria o enfermedad inmunológica, relacionadas con células T.

Se han propuesto muchos compuestos que inhiben selectivamente PDE 7. Estos son, por ejemplo, derivados de imidazopiridina (Publicación de Patente Internacional WO 01/34601), derivados de dihidropurina (Publicación de Patente Internacional WO 00/68203), derivados de pirrol (Publicación de Patente Internacional WO 01/32618), derivados de benzotiopiranoimidazolona (patente DE 19950647), compuestos heterocíclicos (Publicaciones de Patentes Internacionales WO 02/88080; 02/87513), derivados de quinazolina y piridopirimidina (Publicación de Patente Internacional WO 02/102315), compuestos espiro tricíclicos (Publicación de Patente Internacional WO 02/74754), derivados de tiazol y oxatiazol (Publicación de Patente Internacional WO 02/28847), derivados de sulfonamida (Publicación de Patente Internacional WO 01/98274), derivados de heterobiarilsulfonamida (Publicación de Patente Internacional WO 01/74786), derivados de dihidroisoquinolina (Publicación de Patente Internacional WO 02/40450), derivados de guanina (Bioorg. Med. Chem. Lett., 11(2001), 1081), derivados de benzotiadiazina (J. Med. Chem., 43 (2000), 683) y derivados de benzotienotiadiazina (Eur. J. Med. Chem., 36(2001), 333). Sin embargo, hasta ahora no se han desarrollado medicinas curativas que tengan un efecto inhibidor de PDE 7 como mecanismo farmacológico principal.

Aunque se han conocido (para ejemplos: EP 463756; EP 526004; EP 349239; EP 636626; EP 995751; y la Publicación de Patente Japonesa n° Hei 08-253484) algunos derivados de pirazolopirimidinona como inhibidores de PDE específicos de cMPC, no hay ninguna sugerencia de que estos compuestos tengan un efecto inhibidor de PDE 7.

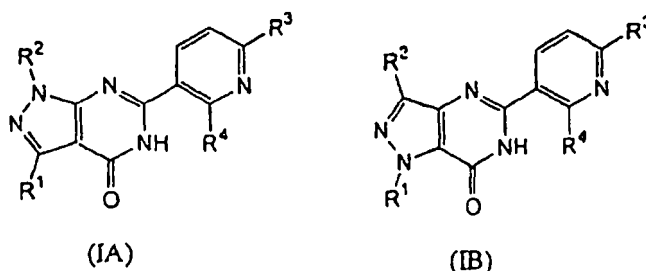
Por lo tanto, el fin de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos que tienen un efecto inhibidor de PDE 7, y una composición inhibidora de PDE 7 que los contiene como ingrediente activo.

Los compuestos de la presente invención inhiben PDE 7 selectivamente, y por lo tanto potencian el nivel celular de cAMP. En consecuencia, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar diversos tipos de enfermedad tales como enfermedad alérgica, enfermedad inflamatoria o enfermedad inmunológica. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar o prevenir enfermedades tales como asma bronquial, bronquitis crónica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la rinitis alérgica, la psoriasis, la dermatitis atópica, la conjuntivitis, la osteoartritis, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad inflamatoria del intestino, la hepatitis, la pancreatitis, la encefalomiелitis, la septicemia, la enfermedad de Crohn, el rechazo en el trasplante de órganos, la enfermedad del GVH, y la restenosis tras angioplastia.

Descripción de la invención

Mediante investigaciones en profundidad de búsqueda de compuestos que tienen la capacidad para inhibir PDE 7, se ha descubierto que los compuestos que tienen el esqueleto de piridinilpirazolopirimidinona en la fórmula molecular representada mediante la fórmula (IA) o (IB) mencionada más abajo poseen un efecto inhibitor de PDE 7 potente y selectivo, y por lo tanto se ha completado la presente invención.

En consecuencia, como un aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de piridinilpirazolopirimidinona representados por la siguiente fórmula (IA) o (IB):



en las que:

R¹ es un grupo cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido o un grupo terc-butilo;

R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃;

R³ es un grupo: -NR⁵R⁶, -C(=O)R⁷ o -S(O)₀₋₂R⁸;

R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi C₁-C₃ que no está sustituido o que está sustituido con uno o más átomos de flúor;

R⁵ y R⁶ son, iguales o diferentes entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un grupo acilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, y se forma un anillo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con el átomo de nitrógeno que une R⁵ y R⁶;

R⁷ es un grupo: -OR⁹ o -NR⁵R⁶;

R⁸ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo: -NR⁵R⁶, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o un grupo arilo sustituido o no sustituido;

R⁹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

Aún otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición inhibidora de PDE 7 que contiene los compuestos de piridinilpirazolopirimidinona mencionados anteriormente, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, como ingrediente activo.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

La presente invención se explicará ahora más específicamente según lo siguiente.

La expresión “grupo alquilo C₁-C₃” de la presente invención incluye un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 3 átomos de carbono, tal como un grupo metilo, etilo y propilo, y la expresión “grupo alquilo C₁-C₆” de la presente invención significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo. La expresión “grupo cicloalquilo C₃-C₈” de la presente invención incluye un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclooctilo.

La expresión “grupo heterocicloalquilo” es un grupo heterocíclico de 3 a 7 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos iguales o diferentes, tal como átomo(s) de oxígeno, nitrógeno o azufre, y los ejemplos pueden incluir pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo y azetidínulo.

ES 2 331 073 T3

La expresión “grupo alcoxi C₁-C₃” significa un grupo alcoxi que tiene 1 a 3 átomos de carbono, y los ejemplos incluyen metoxi, etoxi y propoxi. La expresión “grupo acilo” significa un grupo acilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, y los ejemplos incluyen formilo, acetilo, propionilo, butanoilo, pentanoilo, benzoilo y toluoilo. El “átomo de halógeno” incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

La expresión “grupo arilo” es un grupo fenilo, naftilo, bifenilo que consiste en 6 a 12 átomos de carbono, y la expresión “grupo heteroarilo” es un grupo monocíclico o policíclico de 5 a 7 miembros de aquél, que contiene 2 a 8 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos iguales o diferentes, tales como átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre. Los ejemplos incluyen pirrolo, furilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazolilo, piridazinilo y pirimidinilo.

Los ejemplos de sustituyente adecuado de “grupo alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido” incluyen un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno, y los ejemplos de sustituyente adecuado de “grupo acilo sustituido o no sustituido” incluyen un átomo de halógeno y un grupo nitro. Adicionalmente, ejemplos de sustituyente adecuado de “grupo arilo sustituido o no sustituido” incluyen alquilo C₁-C₃, átomo de halógeno, grupo amino, grupo acilo, grupo amida, grupo hidroxilo, grupo acilamino, grupo carboxilo y grupo sulfonilo. Los ejemplos de sustituyente adecuado de “grupo cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido” son alquilo C₁-C₃, grupo hidroxilo y grupo oxo, y los ejemplos de sustituyente adecuado de “grupo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido” puede incluir grupo carboxi, grupo acilo, grupo alcoxi, grupo amino, grupo alquilamino, grupo acilamino, grupo hidroxilo, grupo oxo, grupo etilendioxi, grupo metilo, grupo etilo y grupo hidroxietilo.

Compuestos preferibles de la fórmulas (IA) y (IB) de la presente invención incluyen los compuestos en los que R¹ es un grupo ciclohexilo o un grupo cicloheptilo; R² es un grupo metilo; R³ es el grupo -NR⁵R⁶ o -S(O)₀₋₂R⁸; y R⁴ es un grupo metoxi o etoxi.

Los compuestos de las fórmulas (IA) y (IB) de la presente invención pueden existir en mezclas tautómeras, los isómeros tautómeros *per se*, y sus mezclas. Adicionalmente, en el alcance de los compuestos de la presente invención se deben de incluir los compuestos radiomarcados de las fórmulas (IA) y (IB).

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos, y por lo tanto los compuestos de la presente invención pueden existir como un isómero óptico de la forma (R) o de la forma (S), formas racémicas, así como diastereómeros. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden existir como isómeros geométricos, tales como la forma (Z) o la forma (E), debido al doble enlace en el sustituyente. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención deberían de incluir estos isómeros *per se*, así como sus mezclas isómeras.

Los compuestos de la presente invención pueden formar sales de adición de ácidos de los mismos con diversos ácidos. Los ejemplos de la sal de adición de ácidos incluyen las sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; sales con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido pícrico, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido asparágico y ácido glutámico.

Los compuestos de la presente invención pueden formar sales metálicas farmacéuticamente aceptables mediante tratamiento con diversos tipos de metales, especialmente metales alcalinos o metales alcalino-térreos. Estas sales pueden incluir la sal de sodio, la sal de potasio y la sal de calcio. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden incluir un hidrato o solvato con agua, etanol o isopropanol, y polimorfismos de los mismos.

Los siguientes compuestos son compuestos de piridinilpirazolopirimidinona preferibles de la fórmula (IA) o (IB).

1-ciclohexil-5-{2-metoxi-6-[(4-metilfenil)sulfanil]-3-piridinil}-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;

1-ciclohexil-5-{2-metoxi-6-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-piridinil}-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;

3-ciclohexil-6-{2-metoxi-6-[(4-metilfenil)sulfanil]-3-piridinil}-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

3-ciclohexil-6-{2-metoxi-6-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-piridinil}-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

1-ciclohexil-5-[2-metoxi-6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;

ES 2 331 073 T3

1-ciclohexil-5-[2-metoxi-6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;

1-ciclohexil-5-[2-metoxi-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-3-piridinil]-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;

5 1-ciclohexil-5-[6-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-2-metoxi-3-piridinil]-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;

10 1-ciclohexil-5-[2-metoxi-6-(4-oxo-1-piperidinil)-3-piridinil]-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;

1-ciclohexil-5-[6-(4-hidroxi-1-piperidinil)-2-metoxi-3-piridinil]-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;

15 1-ciclohexil-5-{2-metoxi-6-[4-(metilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil}-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;

1-ciclohexil-5-{6-[4-(dimetilamino)-1-piperidinil]-2-metoxi-3-piridinil}-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;

20 6-[6-(4-amino-1-piperidinil)-2-metoxi-3-piridinil]-1-ciclohexil-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;

25 N-{1-[5-(1-ciclohexil-3-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-6-metoxi-2-piridinil]-4-piperidinil}acetamida;

1-ciclohexil-5-(2-metoxi-3-piridinil)-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;

30 3-ciclohexil-6-[6-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-2-metoxi-3-piridinil]-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-4-ona;

3-ciclohexil-6-[2-metoxi-6-(4-oxo-1-piperidinil)-3-piridinil]-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-4-ona;

35 3-ciclohexil-6-[6-(4-hidroxi-1-piperidinil)-2-metoxi-3-piridinil]-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-4-ona;

3-ciclohexil-6-(2-metoxi-6-[4-(metilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil)-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-4-ona;

40 3-ciclohexil-6-{6-[4-(dimetilamino)-1-piperidinil]-2-metoxi-3-piridinil}-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-4-ona;

45 6-[6-(4-amino-1-piperidinil)-2-metoxi-3-piridinil]-3-ciclohexil-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-4-ona;

N-{1-[5-(3-ciclohexil-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-6-il)-6-metoxi-2-piridinil]-4-piperidinil}acetamida;

50 1-ciclohexil-5-(2-metoxi-3-piridinil)-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;

3-ciclohexil-6-[2-metoxi-6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

55 3-ciclohexil-6-[2-metoxi-6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

3-ciclohexil-6-[2-metoxi-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-3-piridinil]-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

60 3-ciclohexil-6-[6-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-2-metoxi-3-piridinil]-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

3-ciclohexil-6-[2-metoxi-6-(4-oxo-1-piperidinil)-3-piridinil]-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

65 3-ciclohexil-6-[6-(4-hidroxi-1-piperidinil)-2-metoxi-3-piridinil]-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

ES 2 331 073 T3

- 3-ciclohexil-6-{2-metoxi-6-[4-(metilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil}-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 5 3-ciclohexil-6-{6-[4-(dimetilamino)-1-piperidinil]-2-metoxi-3-piridinil}-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 6-[6-(4-amino-1-piperidinil)-2-metoxi-3-piridinil]-3-ciclohexil-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 10 N-{1-[5-(3-ciclohexil-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-6-metoxi-2-piridinil]-4-piperidinil}acetamida;
- 3-ciclohexil-6-(2-metoxi-6-sulfanil-3-piridinil)-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 15 cloruro de 5-(3-ciclohexil-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-6-metoxi-2-piridinsulfonilo;
- 3-ciclohexil-6-{2-metoxi-6-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)sulfonil]-3-piridinil}-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 20 1-ciclohexil-5-{2-metoxi-6-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-piridinil}-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;
- 1-ciclohexil-5-{2-etoxi-6-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-piridinil}-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;
- 25 1-ciclohexil-5-{2-etoxi-6-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-piridinil}-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;
- 30 1-ciclohexil-5-[2-etoxi-6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;
- 1-ciclohexil-5-[2-etoxi-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-3-piridinil]-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;
- 35 1-ciclohexil-5-[6-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]deca-8-il)-2-etoxi-3-piridinil]-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;
- 1-ciclohexil-5-[2-etoxi-6-(4-oxo-1-piperidinil)-3-piridinil]-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;
- 40 1-ciclohexil-5-{6-[4-(dimetilamino)-1-piperidinil]-2-etoxi-3-piridinil}-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;
- 45 1-ciclohexil-5-{2-etoxi-6-[4-(metilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil}-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;
- 1-ciclohexil-5-[2-etoxi-6-(4-hidroxi-1-piperidinil)-3-piridinil]-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona.
- 50

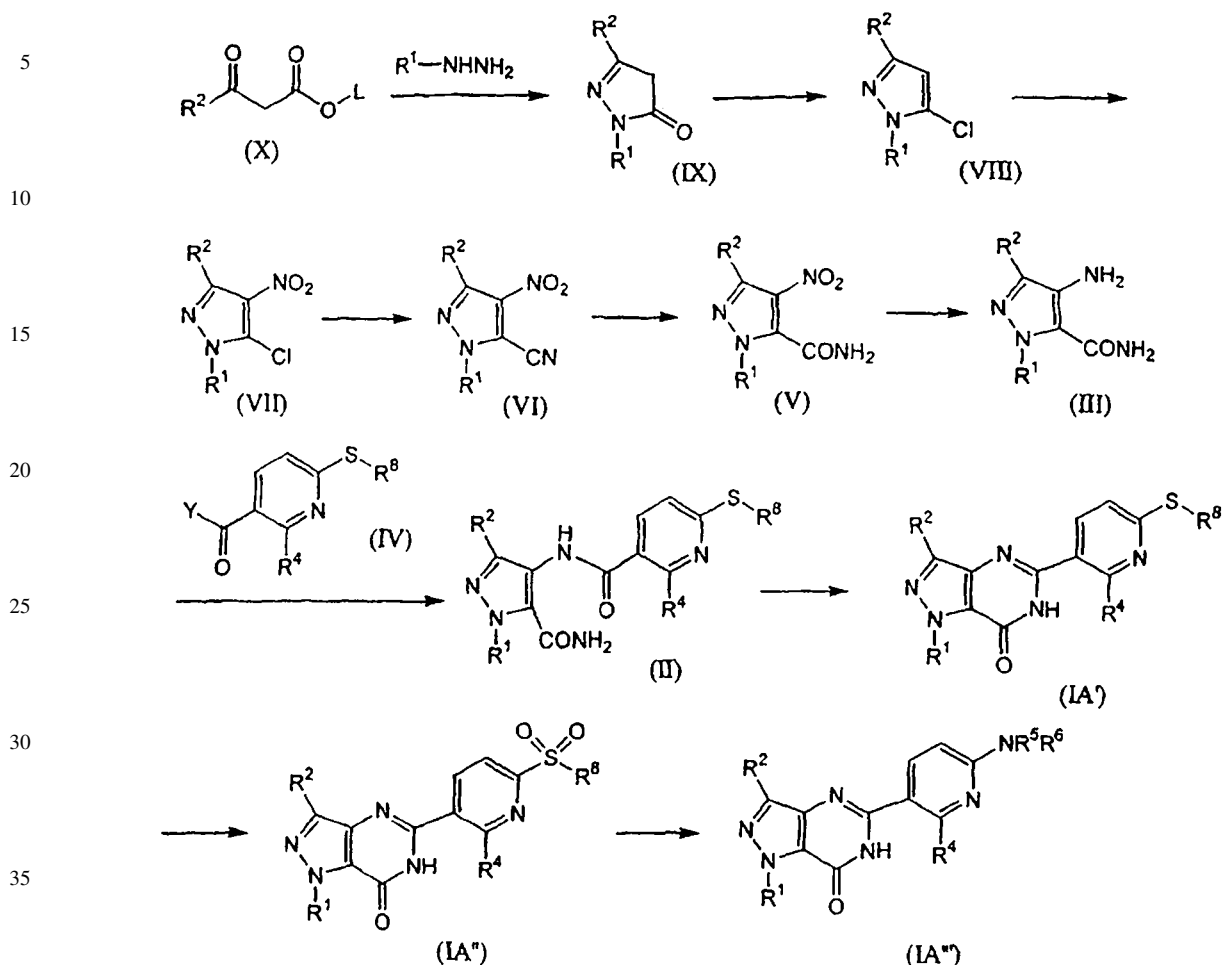
(Esquema pasa a página siguiente)

55

60

65

El compuesto de la fórmula (IA) de la presente invención se puede sintetizar mediante los siguientes métodos.



(en las que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 y R^8 tienen los mismos significados mencionados anteriormente; L es alquilo C_1 - C_3 inferior, e Y es un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro).

En primer lugar, el compuesto (IX) se obtiene a partir del compuesto (X) haciéndolo reaccionar R^1NHNH_2 , o una sal del mismo, según el método conocido. A saber, el compuesto (X) se hace reaccionar con 1 a 2 equivalentes, preferiblemente alrededor de 1 equivalente de R^1NHNH_2 , o una sal del mismo, en el disolvente, o sin el disolvente, a temperatura ambiente hasta $120^\circ C$. El disolvente a usar en la reacción es una disolución acuosa de un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico; un hidrocarburo aromático tal como benceno o tolueno; un ácido orgánico tal como ácido acético; alcoholes tales como metanol o etanol; o la mezcla de estos disolventes. Después de que la reacción está terminada, se añade a la mezcla de reacción una disolución acuosa de una base inorgánica, tal como una disolución acuosa de hidróxido sódico, y la mezcla se extrae con un disolvente orgánico, el cual es un disolvente no miscible con agua, y la capa orgánica se lava secuencialmente con agua y disolución salina saturada. Después, el compuesto (IX) se puede obtener por eliminación del disolvente. Este compuesto (IX) se puede purificar mediante recristalización, si es necesario.

El compuesto (X) a usar en esta reacción puede estar comercialmente disponible, o se puede preparar fácilmente a partir de compuestos conocidos usando métodos habituales. Adicionalmente, el compuesto representado mediante la fórmula R^1NHNH_2 , o una sal del mismo, también puede estar comercialmente disponible, o se puede preparar fácilmente a partir de compuestos conocidos usando métodos habituales (por ejemplo: J. Org. Chem., 1981, 46, 5414-5415).

Después, el compuesto (IX) se convierte en el compuesto (VIII) según el método habitual. A saber, la reacción se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto (IX) con 1 a 5 equivalentes de un reactivo halogenado, tal como oxiclورو de fósforo o cloruro de tionilo, en un disolvente de hidrocarburo aromático, tal como benceno o tolueno, o en ausencia del disolvente, a la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente. Después de que la reacción está terminada, el compuesto (VIII) se puede obtener por eliminación del disolvente.

ES 2 331 073 T3

El compuesto (VIII) obtenido se convierte, sin purificación adicional, en el compuesto (VII) mediante nitración según el método habitual. La nitración se puede llevar a cabo usando ácido nítrico con ácido sulfúrico o anhídrido acético a la temperatura desde -20° hasta la temperatura ambiente. Después de que la reacción está terminada, la mezcla de reacción se vierte en hielo, y el precipitado resultante se recoge para obtener el compuesto (VII) pretendido. Este compuesto (VII) se puede purificar mediante recristalización, si es necesario.

A continuación, el compuesto (VII) obtenido se convierte en el compuesto (VI) según el método habitual. A saber, la reacción se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto (VII) con 1 a 3 equivalentes de un cianuro metálico, tal como cianuro potásico o cianuro de sodio, en un disolvente polar tal como N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente hasta 120°C. Después de que la reacción está terminada, se añade agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrae con un disolvente orgánico, el cual es un disolvente no miscible con agua, y la capa orgánica se lava secuencialmente con agua y disolución salina saturada. Después, el compuesto (VI) se puede obtener por eliminación del disolvente. Este compuesto (VI) se puede purificar mediante cromatografía, si es necesario.

El compuesto (VI) obtenido se convierte en el compuesto (V) según el método habitual. Esta reacción es una reacción de hidrólisis del grupo nitrilo para convertirlo en el grupo de amida de ácido correspondiente, y se aplican diversos métodos. Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto (VI) con peróxido de hidrógeno en presencia de una base tal como hidróxido sódico o carbonato potásico en un disolvente a 0°C hasta la temperatura ambiente. El disolvente a usar es agua, alcoholes tales como metanol o etanol, éteres tales como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, o sus mezclas. Después de que la reacción está terminada, la mezcla de reacción se extrae con un disolvente orgánico, el cual es un disolvente no miscible con agua, y la capa orgánica se lava secuencialmente con agua y disolución salina saturada. Después, el compuesto (V) se puede obtener por eliminación del disolvente. Este compuesto (V) se puede purificar mediante recristalización, si es necesario.

Después, el compuesto (V) obtenido se convierte en el compuesto (III) según el método habitual. Esta reacción es la reducción del grupo nitro para convertirlo en el grupo amino correspondiente, y se aplican diversos métodos. Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto (V) con 2 a 10 equivalentes de cloruro de estaño (II) en presencia de un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico a 0°C hasta la temperatura de reflujo. Después de que la reacción está terminada, la mezcla de reacción se neutraliza mediante una base inorgánica tal como hidróxido sódico, y se filtra mediante Celite®. El filtrado obtenido se extrae con un disolvente orgánico, el cual es un disolvente no miscible con agua, y la capa orgánica se lava secuencialmente con agua y disolución salina saturada. Después, el compuesto (III) se puede obtener por eliminación del disolvente. Este compuesto (III) se puede purificar mediante cromatografía, si es necesario.

El compuesto (III) obtenido se convierte entonces en el compuesto (II) según el método habitual. Esta reacción se puede llevar a cabo mediante la reacción del compuesto amínico (III) con el compuesto carboxílico (IV) para obtener el compuesto de amida de ácido correspondiente (II), y se aplican diversos métodos. Por ejemplo, en el caso del compuesto (IV) en el que Y es un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, la reacción se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto (III) con 1,0 a 1,5 equivalentes, preferiblemente 1,2 equivalentes del compuesto (IV) en presencia de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente 2,5 equivalentes de amina terciaria tal como trietilamina, basados en el compuesto (III), y, si es necesario, en presencia del catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente inerte tal como diclorometano a 0°C hasta la temperatura ambiente.

Adicionalmente, en el caso del compuesto (IV) en el que Y es un grupo hidroxilo, la reacción se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto (III) con 1,0 a 1,5 equivalentes, preferiblemente 1,2 equivalentes del compuesto (IV) en presencia de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente 1,2 equivalentes del agente de condensación tal como hidrócloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, basados en el compuesto (III), y, si es necesario, en presencia del catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina en el disolvente inerte tal como diclorometano.

Después de que la reacción está terminada, la mezcla de reacción se diluye con un disolvente orgánico, el cual es un disolvente no miscible con agua, y la capa orgánica se lava secuencialmente con agua y disolución salina saturada, y después el disolvente es eliminado para dar el compuesto (II) pretendido. Este compuesto se puede purificar mediante cromatografía en columna, si es necesario.

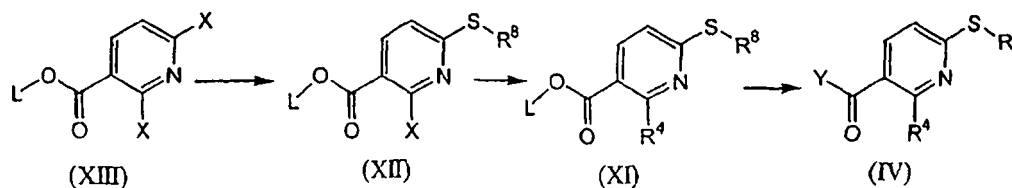
Después, el compuesto (II) obtenido se convierte en el compuesto (IA') mediante una reacción de formación de anillo de pirimidina. Esta reacción de formación de anillo se puede llevar a cabo calentando el compuesto (II) con una base, tal como hidróxido de sodio, t-butoxido de potasio o carbonato de potasio, en etanol/agua en un tubo cerrado, a 120 hasta 140°C. Adicionalmente, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente de alto punto de ebullición, tal como metoxietanol, en presencia de una base tal como t-butoxido de potasio, a 120 hasta 140°C. Después de que la reacción está terminada, la mezcla de reacción se diluye con un disolvente orgánico, el cual es un disolvente no miscible con agua, y la capa orgánica se lava secuencialmente con agua y disolución salina saturada. Después, el compuesto (IA') se puede obtener por eliminación del disolvente. Este compuesto (IA') se puede purificar mediante cromatografía o recristalización, si es necesario.

El compuesto (IA'') se puede obtener a partir del compuesto (IA') obtenido mediante la reacción de conversión de grupo funcional con un perácido, tal como ácido m-cloroperbenzoico o mono-peroxifalato de magnesio, en cloroformo o diclorometano o cloroformo a °C a la temperatura ambiente.

ES 2 331 073 T3

Adicionalmente, el compuesto (IA'') se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (IA'') con amiduro de litio, el cual se obtiene haciendo reaccionar el compuesto amínico con n-butil-litio. Por ejemplo, a 2 a 5 equivalentes de compuesto amínico, basados en el compuesto (IA''), en éteres tales como 1,4-dioxano o tetrahydrofurano se añaden mediante goteo los mismos equivalentes de n-butil-litio para obtener el amiduro de litio correspondiente a -78°C hasta 0°C, y después el compuesto (IA'') se añade a esta mezcla de disolución de amiduro de litio para obtener el compuesto (IA'''). Después de que la reacción está terminada, se añade agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrae con un disolvente orgánico, el cual es un disolvente no miscible con agua, y la capa orgánica se lava secuencialmente con agua y disolución salina saturada, y después el disolvente se elimina para dar el compuesto (IA''') pretendido.

El compuesto carboxílico (IV) a usar en la reacción anterior se puede obtener mediante el siguiente esquema de reacción.



(en la que L, Y, R⁴ y R⁶ tienen los mismos significados mencionados anteriormente y X es un átomo de halógeno).

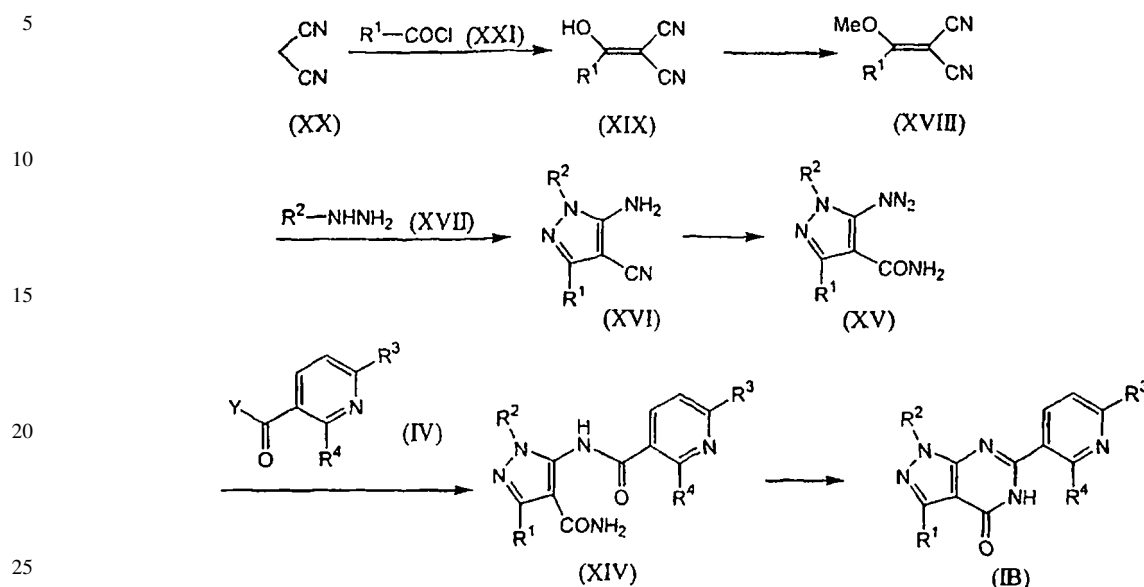
A saber, el compuesto (XII) se obtiene a partir del compuesto (XIII) según el método conocido (por ejemplo, Chem. Pharm. Bull., 48(12), 1847-1853 (2000)). Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto (XIII) con alrededor de un equivalente de un compuesto tiólico, tal como etanotiol o bencenotiol, en presencia de una base, tal como t-butoxido de potasio, en un disolvente polar, tal como N,N-dimetilformamida, a la temperatura ambiente hasta -30°C, preferiblemente -30°C. Después de que la reacción está terminada, se añade agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrae con un disolvente orgánico, el cual es un disolvente no miscible con agua, y la capa orgánica se lava secuencialmente con agua y con disolución salina saturada. Después, el compuesto (XII) se puede obtener por eliminación del disolvente. Este compuesto (XII) se puede purificar mediante recristalización, si es necesario.

Entonces, el compuesto (XII) obtenido se convierte en el compuesto (XI) según el método habitual. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (XII) con un pequeño exceso de un alcoholato metálico, tal como metilato de sodio, en un disolvente etéreo tal como 1,4-dioxano o tetrahydrofurano a la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo. Después de que la reacción está terminada, se añade agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrae con un disolvente orgánico, el cual es un disolvente no miscible con agua, y la capa orgánica se lava secuencialmente con agua y disolución salina saturada. Después, el compuesto (XI) se puede obtener por eliminación del disolvente. Este compuesto (XI) se puede purificar mediante recristalización, si es necesario.

El compuesto (XI) obtenido se convierte en el compuesto (IV) según el método habitual. Esta reacción es una reacción de hidrólisis de un compuesto de éster, y se aplican diversos métodos. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (XI) con una base, tal como hidróxido de sodio, en el disolvente alcohólico, tal como metanol o agua, así como una mezcla de los mismos, a la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo. Después de que la reacción está terminada, la mezcla de reacción se condensa, y el residuo se neutraliza para dar el compuesto (IV).

Todas las reacciones mencionadas anteriormente son bien conocidas, y los reactivos a usar o las condiciones de reacción a aplicar se pueden establecer fácilmente según los libros de texto estándar y los ejemplos mencionados más adelante. Además, los otros métodos o métodos modificados para obtener el compuesto (IA) de la presente invención se pueden seleccionar fácilmente por la persona experta en este campo.

El compuesto de la fórmula (IB) de la presente invención se puede sintetizar mediante los siguientes métodos.



30 (en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los mismos significados mencionados anteriormente; e Y es un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro).

35 Al principio, para llevar a cabo el método descrito anteriormente, el compuesto (XIX) se obtiene a partir del compuesto (XX) según el método conocido (por ejemplo, J. Chem. Soc, Perkin Trans. I, 1996, 1545-1552). Este método se puede llevar a cabo mediante la reacción del compuesto (XX) con 1 a 1,5 equivalentes del compuesto (XXI), basados en el compuesto (XX), en presencia de 2 a 2,5 equivalentes de un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro de sodio e hidruro de potasio, o una amina terciaria, tal como trietilamina, basados en el compuesto (XX). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado, y estos son hidrocarburos halogenados tales como diclorometano; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y benceno; disolventes etéreos tales como éter dietílico y tetrahidrofurano; o una mezcla de estos disolventes. La temperatura de la reacción está en un intervalo desde $0^\circ C$ hasta la temperatura ambiente. Después de que la reacción está terminada, la mezcla de reacción se diluye con un disolvente orgánico, el cual es un disolvente no miscible con agua, y la capa orgánica se lava secuencialmente con agua y disolución salina saturada. Después, el compuesto (XIX) se puede obtener por eliminación del disolvente. Este compuesto (XIX) se puede purificar mediante cromatografía, si es necesario.

45 Después, el compuesto (XIX) obtenido se convierte en el compuesto (XVIII) según el método habitual (por ejemplo, J. Chem. Soc, Perkin Trans. I, 1996, 1545-1552). Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto (XIX) con 5 a 10 equivalentes del reactivo de metilación, tal como sulfato de dimetilo, en un disolvente apropiado. El disolvente a usar en esta reacción puede incluir hidrocarburos halogenados tales como diclorometano; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y benceno; disolventes etéreos tales como éter dietílico y tetrahidrofurano; o una mezcla de estos disolventes; y la temperatura de la reacción es desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente. Después de que la reacción está terminada, la mezcla de reacción se diluye con un disolvente orgánico, el cual es un disolvente no miscible con agua, y la capa orgánica se lava secuencialmente con agua y disolución salina saturada. Después, el compuesto (XVIII) se puede obtener por eliminación del disolvente. Este compuesto (XVIII) se puede purificar mediante cromatografía, si es necesario.

50 Seguidamente, el compuesto (XVIII) obtenido se convierte en el compuesto (XVI) según el método habitual (por ejemplo, J. Chem. Soc, Perkin Trans. I, 1996, 1545-1552). Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto (XVIII) con 1 a 1,5 equivalentes del compuesto (XVII), basados en el compuesto (XVIII), en un disolvente apropiado. El disolvente a usar en esta reacción puede incluir hidrocarburos halogenados tales como diclorometano; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y benceno; disolventes etéreos tales como éter dietílico y tetrahidrofurano; o una mezcla de estos disolventes; y la temperatura de la reacción es desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente. Después de que la reacción está terminada, el disolvente se elimina para dar el compuesto (XVI). Este compuesto (XVI) se puede purificar mediante cromatografía, si es necesario.

65

Después, el compuesto (XVI) obtenido se convierte en el compuesto (XV) según el método habitual. Esta reacción es una reacción de hidrólisis del grupo nitrilo para convertirlo en el grupo de amida de ácido correspondiente, y se aplican diversos métodos. Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo tratando el compuesto (XVI) con un catalizador, tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, en un disolvente apropiado a la temperatura ambiente hasta 100°C. El disolvente a usar es agua, alcoholes tales como metanol o etanol, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, o una mezcla de los mismos. Después de que la reacción está terminada, el pH de la mezcla de reacción se ajusta hacia el lado alcalino, y la mezcla de reacción se extrae con un disolvente orgánico, el cual es un disolvente no miscible con agua, y la capa orgánica se lava secuencialmente con agua y disolución salina saturada. Después, el compuesto (XV) se puede obtener por eliminación del disolvente. Este compuesto (XV) se puede purificar mediante recristalización, si es necesario.

El compuesto (XV) obtenido se convierte entonces en el compuesto (XIV) según el método habitual. Esta reacción se puede llevar a cabo mediante la reacción del compuesto (XV) con el compuesto (IV) para obtener el compuesto de amida de ácido (XIV) correspondiente. Por ejemplo, en el caso del compuesto (IV) en el que Y es un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, la reacción se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto (XV) con 1,0 a 2,0 equivalentes, preferiblemente alrededor de 1,4 equivalentes del compuesto (IV) en presencia de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente 2,5 equivalentes de amina terciaria, tal como trietilamina, basados en el compuesto (XV), y si es necesario en presencia del catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente inerte tal como diclorometano a 0°C hasta la temperatura ambiente.

Adicionalmente, en el caso del compuesto (IV) en el que Y es un grupo hidroxilo, la reacción se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto (XV) con 1,0 a 1,5 equivalentes, preferiblemente alrededor de 1,2 equivalentes del compuesto (IV) en presencia de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente alrededor de 1,2 equivalentes del agente de condensación, tal como hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, basados en el compuesto (XV), y si es necesario en presencia del catalizador, tal como 4-dimetilaminopiridina, en el disolvente inerte tal como diclorometano.

Después de que la reacción está terminada, la mezcla de reacción se diluye con un disolvente orgánico, el cual es un disolvente no miscible con agua, y la capa orgánica se lava secuencialmente con agua y disolución salina saturada, y después el disolvente es eliminado para dar el compuesto (XIV) pretendido.

Después, el compuesto (XIV) obtenido se usa para la siguiente reacción sin purificación adicional, y se convierte en el compuesto (IB) mediante una reacción de formación de anillo de pirimidina por medio del método conocido (por ejemplo, J. Med. Chem., 39 1635-1644 (1996)). Esta reacción de formación de anillo se puede llevar a cabo calentando el compuesto (XIV) con una base, tal como hidróxido de sodio, t-butoxido de potasio o carbonato de potasio, en etanol/agua en un tubo cerrado, a 120 hasta 140°C. Adicionalmente, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente de alto punto de ebullición, tal como metoxietanol, en presencia de una base tal como t-butoxido de potasio, a 120 hasta 140°C. Después de que la reacción está terminada, la mezcla de reacción se diluye con un disolvente orgánico, el cual es un disolvente no miscible con agua, y la capa orgánica se lava secuencialmente con agua y disolución salina saturada. Después, el compuesto (IB) se puede obtener por eliminación del disolvente. Este compuesto (IB) se puede purificar mediante cromatografía o recristalización, si es necesario.

Todas las reacciones mencionadas anteriormente son bien conocidas, y los reactivos a usar o las condiciones de reacción a aplicar se pueden establecer fácilmente según los libros de texto estándar y los ejemplos mencionados más adelante. Además, los otros métodos o métodos modificados para obtener el compuesto (IB) de la presente invención se pueden seleccionar fácilmente por la persona experta en este campo.

Ejemplos

La presente invención se ilustra con más detalle por medio del siguiente Ensayo Biológico y de los Ejemplos, pero se ha de señalar que la presente invención no está limitada de ningún modo a esos Ejemplos.

La síntesis de los compuestos de la presente invención y compuestos intermedios a usar en la síntesis se ilustra en el Ejemplo mencionado más abajo. Además, en las Tablas mencionadas más abajo se resumen los datos físico-químicos y la estructura química de los compuestos y compuestos intermedios obtenidos mediante los Ejemplos.

Los números de los compuestos en los Ejemplos son idénticos a aquellos en las Tablas.

El efecto inhibitorio de PDE 7 (fosfodiesterasa VII) de los compuestos de la presente invención obtenidos en los Ejemplos mencionados más abajo se evaluó por medio de los siguientes Ensayos Biológicos.

Ensayo Biológico 1

Métodos para evaluar el efecto inhibitorio de PDE 7

El efecto inhibitorio de PDE 7 (fosfodiesterasa VII) de los compuestos de la presente invención se evaluó mediante el siguiente método, el cual fue un método de ensayo modificado descrito en Biochemical. Pharmacol. 48(6), 1219-1223 (1994).

ES 2 331 073 T3

- (1) Se obtuvo la fracción activa de PDE 7 (fosfodiesterasa VII). Esto es, se incubó MOLT-4 (obtenible de ATCC como ATCC nº CRL-1582), que es una estirpe celular de células T de linfoma linfoblástico agudo humano, en medio de cultivo RPMI1640 que contiene 10% de suero fetal bovino, para obtener 5×10^8 células MOLT-4. Las células se recogieron mediante centrifugación, y se suspendieron con 10 ml de disolución tampón A [25 mM de tris-HCl, 5 mM de 2-mercaptoetanol, 2 mM de benzamidina, 2 mM de EDTA, 0,1 mM de hidrocloreto de 4-(2-aminoetil)benzenosulfonilo; pH 7,5], y después se homogeneizaron en un homogeneizador Polytron®. El homogenado se centrifugó a 25.000 X g durante 10 minutos a 4°C. El sobrenadante se separó, y el sobrenadante así obtenido se centrifugó adicionalmente a 100.000 X g durante 60 minutos a 4°C, y después se filtró con un filtro de 0,2 μ m para obtener la fracción soluble.
- (2) La fracción soluble obtenida se introdujo en una columna de equilibrio HiTrap Q (5 ml x 2) con disolución tampón A, y las fracciones de fosfodiesterasa se eluyeron mediante 300 ml de disolución tampón A con un gradiente lineal de 0 a 0,8 M de concentración de NaCl. Se recogieron 5 ml de cada uno de los 60 eluyentes, y cada uno de los eluyentes se examinó para determinar las actividades metabólicas de fosfodiesterasa sobre AMP cíclico. La fracción que eluye con partes de una concentración de NaCl de alrededor de 350 mM, en la que las actividades metabólicas no fueron inactivadas por 10 μ M de rolipram (inhibidor selectivo de fosfodiesterasa IV) ni por 10 μ M de milrinona (inhibidor selectivo para fosfodiesterasa III), se recogieron como disolución de almacenamiento para usarla para el ensayo del efecto inhibitor de PDE 7.
- (3) El compuesto ensayado que tiene la concentración deseada se hizo reaccionar en la disolución de 20 mM de tris-HCl (pH 7,5), 1 mM de MgCl₂, 100 μ M de EDTA, 330 μ g/ml de seroalbúmina bovina, 4 μ g/ml de 5'-nucleotidasa, 0,1 μ Ci de ³H-cAMP (0,064 μ M de cAMP), 10 μ M de rolipram en disolución de almacenamiento de PDE 7 durante 2 horas a 25°C. Después de la reacción, la suspensión de Sephadex®-QAE en 10 mM de HEPES-Na (pH 7,0) se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se dejó reposar durante 5 minutos. Adicionalmente, se añadió Sephadex®-QAE al sobrenadante obtenido, y la mezcla se dejó reposar durante 5 minutos, y después se midió la radioactividad de la disolución.
- (4) La IC₅₀ se calculó como la concentración inhibitora del 50% de las actividades metabólicas de fosfodiesterasa VII del compuesto ensayado.

Efecto inhibitor de PDE 7 de cada uno de los compuestos ensayados:

Los siguientes compuestos mostraron valores de IC₅₀ de no más de 0,1 μ M. Compuestos nº 16, 17, 18, 20, 21, 22, 25, 26, 27, 28, 29, 32, 33, 36, 37, 43, 44, 47, 48, 49.

Adicionalmente, las siguientes son las actividades inhibitoras de PDE 7 de los compuestos ensayados.

Compuesto 26: IC₅₀ = 0,0026 μ M;

Compuesto 32: IC₅₀ = 0,0032 μ M;

Como se describe anteriormente, los compuestos de la presente invención mostraron un importante efecto inhibitor de PDE 7.

Los compuestos de la presente invención inhiben selectivamente PDE 7, y sus selectividades son 10 veces mayores en comparación con PDE 4 (fosfodiesterasa IV), que es similar a la PDE 7. Por lo tanto, se espera que el efecto secundario de los compuestos de la presente invención provocado por PDE 4 sea menor. La selectividad frente a PDE 4 (fosfodiesterasa IV) de los compuestos de la presente invención se confirmó por medio del siguiente Ensayo Biológico.

Ensayo Biológico 2

Métodos para evaluar el efecto inhibitor de PDE 4

El efecto inhibitor de PDE 4 (fosfodiesterasa IV) de los compuestos de la presente invención se evaluó mediante el siguiente método, el cual fue un método de ensayo modificado descrito en Biochemical. Pharmacol. 48(6), 1219-1223 (1994).

- (1) Se obtuvo la fracción activa de PDE 4 (fosfodiesterasa IV). Esto es, los hígados obtenidos de tres ratones Balb/c (machos, 12 semanas: obtenibles de CLEA Japan, Inc.) se suspendieron con 30 ml de disolución tampón B [20 mM de bis-tris, 5 mM de 2-mercaptoetanol, 2 mM de benzamidina, 2 mM de EDTA, 0,1 mM de hidrocloreto de 4-(2-aminoetil)benzenosulfonilo, 50 mM de acetato de sodio; pH 6,5], y después se homogeneizaron mediante un homogeneizador Polytron®. El homogenado se centrifugó a 25.000 X g durante 10 minutos a 4°C. El sobrenadante se separó, y el sobrenadante así obtenido se centrifugó adicionalmente a 100.000 X g durante 60 minutos a 4°C, y después se filtró con un filtro de 0,2 μ m para obtener la fracción soluble.

ES 2 331 073 T3

- (2) La fracción soluble obtenida se introdujo en una columna de equilibrio de DEAE sepharose (1 X 10 cm) con disolución tampón B, y las fracciones de fosfodiesterasa se eluyeron mediante 120 ml de disolución tampón B con un gradiente lineal desde 0,05 hasta 1 M de concentración de acetato de sodio. Se recogieron 5 ml de cada uno de los 24 eluyentes, y cada uno de los eluyentes se examinó para determinar las actividades metabólicas de fosfodiesterasa sobre AMP cíclico. La fracción que eluye con alrededor de 620 mM de partes de concentración de acetato de sodio, en las que las actividades metabólicas se inactivaron mediante 30 μM de rolipram (inhibidor selectivo de fosfodiesterasa IV), se recogieron como disolución de almacenamiento para ensayar el efecto inhibidor de PDE 4.
- (3) El compuesto ensayado que tiene la concentración deseada se hizo reaccionar en la disolución de 20 mM de tris-HCl (pH 7,5), 1 mM de MgCl_2 , 100 μM de EDTA, 330 $\mu\text{g/ml}$ de seroalbúmina bovina, 4 $\mu\text{g/ml}$ de 5'-nucleotidasa, 0,1 μCi de $^3\text{H-cAMP}$ (0,064 μM de cAMP), y disolución de almacenamiento de PDE 4 durante 2 horas a 25°C. Después de la reacción, la suspensión de Sephadex®-QAE en 10 mM de HEPES-Na (pH 7,0) se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se dejó reposar durante 5 minutos. Adicionalmente, se añadió Sephadex®-QAE al sobrenadante obtenido, y la mezcla se dejó reposar durante 5 minutos, y después se midió la radioactividad de la disolución.
- (4) La IC_{50} se calculó como concentración inhibidora del 50% de las actividades metabólicas de fosfodiesterasa IV del compuesto ensayado.

Según los resultados del Ensayo Biológico 2 mencionado anteriormente, la IC_{50} de los compuestos de la presente invención fue más de 10 veces más débiles que la del efecto inhibidor de PDE 7.

Las siguientes son actividades inhibitoras de PDE 4 de los compuestos ensayados.

Compuesto 26: $\text{IC}_{50} = 1,2 \mu\text{M}$;

Compuesto 32: $\text{IC}_{50} = 0,98 \mu\text{M}$;

Los compuestos de la presente invención inhiben PDE 7 selectivamente, y por lo tanto potencian el nivel de cAMP celular. En consecuencia, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar diversos tipos de enfermedad, tales como enfermedad alérgica, enfermedad inflamatoria o enfermedad inmunológica. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar o prevenir las enfermedades tales como asma bronquial, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, soriasis, dermatitis atópica, conjuntivitis osteoartritis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, hepatitis, pancreatitis, encefalomiélitis, septicemia, enfermedad de Crohn, rechazo en el trasplante de órganos, enfermedad de GVH, y restenosis tras angioplastia.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para preparar la composición farmacéutica o el inhibidor de PED 7. Como ingrediente activo, se puede administrar uno o más compuestos en la formulación apropiada. La formulación para administración oral puede incluir, por ejemplo, cápsulas, gránulos, gránulos finos, jarabes, jarabes secos, o similares; la formulación para administración parenteral puede incluir, por ejemplo, una disolución inyectable, una formulación para supositorio, tal como un supositorio rectal o un supositorio vaginal, la administración nasal, tal como pulverizaciones, o la formulación para absorción percutánea, tal como ungüento y cintas, y similares.

La dosis de administración puede variar dependiendo de diversos tipos de factores. Estos factores pueden ser el estado de los pacientes, la gravedad de la enfermedad, las edades, la existencia de una complicación, así como la formulación. Una dosis diaria habitual recomendada para administración oral está en el intervalo de 0,1-1.000 mg/día/adulto, preferiblemente 0,1-500 mg/día/adulto, y más preferiblemente 1-100 mg/día/adulto. En el caso de la administración parenteral, una dosis diaria habitual recomendada está en el intervalo de 1/1000 a 1/2, basada en la dosis de la administración oral. Estas dosis se pueden ajustar dependiendo de la edad así como del estado del paciente.

Las propiedades toxicológicas de los compuestos de la presente invención son bajas; por lo tanto, se espera que los compuestos de la presente invención tengan un margen de seguridad elevado.

Ejemplos de fabricación y Ejemplos

En los siguientes Ejemplos se ilustra la síntesis de los compuestos de la presente invención.

En las Tablas mencionadas más abajo se resumen los datos físico-químicos y la estructura química de los compuestos. Los números de los compuestos en los Ejemplos son idénticos a aquellos en las Tablas.

Ejemplo 1

2-Ciclohexil-5-metil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Una disolución de una mezcla de 14,5 ml (0,134 moles) de acetoacetato de metilo y 20,2 g (0,134 moles) de hidrocloreuro de ciclohexilhidrazina se agitó durante 2 horas a 120°C, y la mezcla se enfrió. Después, la mezcla de

ES 2 331 073 T3

reacción se neutralizó con 30 ml de disolución 4M de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con disolución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se trató con hexano. El precipitado resultante se recogió para dar 19,0 g (79%) del compuesto del título.

5

Ejemplo 2

5-Cloro-1-ciclohexil-3-metil-4-nitro-1H-pirazol

10

A 9,3 g (51,6 mmoles) del compuesto obtenido mediante el Ejemplo 1 se añadieron 10 ml (107 mmoles) de oxidocloruro de fósforo, y la mezcla se agitó durante 10 horas a 120°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el exceso de oxidocloruro de fósforo se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 45 ml de anhídrido acético, y a esta mezcla se añadieron gradualmente mediante goteo 9 ml de ácido nítrico fumante con enfriamiento de hielo, y la mezcla se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Después, la mezcla se vertió en hielo, y el precipitado resultante se recogió y se disolvió en diclorometano. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, con agua y con disolución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se recrystalizó en hexano para dar 6,28 g (50%) del compuesto del título. Adicionalmente, el filtrado se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar 4,21 g (33%) del compuesto del título.

15

20

Ejemplo 3

25

1-Ciclohexil-3-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-carbonitrilo

A una disolución de 10,3 g (42,2 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 2, en 90 ml de N,N-dimetilformamida, se añadieron 4,2 g (84,9 mmoles) de cianuro de sodio, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a 80°C. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y con disolución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar 9,18 g (93%) del compuesto del título.

30

35

Ejemplo 4

4-Amino-1-ciclohexil-3-metil-1H-pirazol-5-carbonitrilo

A una disolución de 1,0 g (4,27 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 3, en 10 ml de metanol y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, se añadieron 1,2 g (21,4 mmoles) de polvo de hierro, y la mezcla se puso a reflujo durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se neutralizó mediante disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y se filtró con Celite®. El filtrado se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con agua y con disolución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 7/1) para dar 0,75 g (87%) del compuesto del título.

45

Ejemplo 5

50

1-Ciclohexil-3-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-carboxamida

A una disolución de 9,0 g (38,5 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 3, en 25 ml de metanol, se añadieron 12 ml de disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 30 ml de disolución acuosa 3M de hidróxido de sodio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y con disolución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó para dar 7,8 g (80%) del compuesto del título.

55

Ejemplo 6

4-Amino-1-ciclohexil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

A una suspensión de 7,7 g (30,6 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 5 en 180 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadieron 27,6 g (122 mmoles) de cloruro de cinc dihidratado, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a 80°C. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se neutralizó con disolución acuosa de hidróxido de sodio. Después de filtrarla mediante Celite®, el filtrado se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con agua y con disolución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a

65

ES 2 331 073 T3

presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para dar 6,05 g (89%) del compuesto del título.

5 Ejemplo 7

Ácido 2-metoxi-6-[(4-metilfenil)sulfanil]nicotínico

10 A una suspensión de 9,25 g (31,96 mmoles) de 2-metoxi-6-(4-metilbenciltio)piridin-3-carboxilato de metilo en 80 ml de metanol se añadieron 38,36 ml (38,36 mmoles) de disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio, y la mezcla se puso a reflujo durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua. Después se añadió HCl 2N a la disolución, y el precipitado resultante se recogió para obtener 8,92 g (cuantitativo) del compuesto del título.

15

Ejemplo 8

1-Ciclohexil-5-{2-metoxi-6-[(4-metilfenil)sulfanil]-3-piridinil}-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona

20

A una suspensión de 3,03 g (11 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7, en 30 ml de 1,2-dicloroetano, se añadieron 1,60 ml (22 mmoles) de cloruro de tionilo, y la mezcla se puso a reflujo durante 1,5 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el cloruro de ácido correspondiente.

25

A una disolución de 2,22 g (10 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 6, en 30 ml de cloroformo, se añadieron el cloruro de ácido anterior en 20 ml de cloroformo, 3,48 ml (25 mmoles) de trietilamina y 5 mg de dimetilaminopiridina, y la mezcla se agitó toda la noche. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con disolución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto amídico correspondiente como un sólido amarillento pálido.

30

El compuesto amídico obtenido se suspendió en 50 ml de metoxietanol, y a esta mezcla se añadieron 2,81 g (25 mmoles) de terc-butóxido de potasio, y la mezcla se agitó durante 40 minutos a 130°C. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con agua, y se añadieron 26 ml de HCl 1N. La mezcla se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar 3,64 g (79%) del compuesto del título.

40

Ejemplo 9

1-Ciclohexil-5-{2-metoxi-6-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-piridinil}-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona

45

A una disolución de 1,5 g (3,25 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 8, en 40 ml de diclorometano, se añadieron 1,54 g (7,15 mmoles) de ácido m-cloroperbenzoico a 0°C, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Después, a la mezcla se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar 1,75 g (cuantitativo) del compuesto del título. Este compuesto se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

50

Ejemplo 10

55

2-[Ciclohexil(hidroxil)metilen]malononitrilo

A una disolución de 3,96 g (0,06 moles) de malononitrilo en 60 ml de tetrahidrofurano se añadieron 4,8 g (dispersión al 60% en aceite mineral; 0,12 moles) de hidruro de sodio en 4 veces separadas a 0°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Después, a esta mezcla se añadió mediante goteo cloruro ciclohexanocarboxílico, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron lentamente 150 ml de HCl 1M a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se recristalizó en éter diisopropílico para dar 8,16 g (77%) del compuesto del título.

65

ES 2 331 073 T3

Ejemplo 11

2-[Ciclohexil(metoxi)metilen]malononitrilo

5 A una mezcla de 2,64 g (15 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 10, en 24 ml de 1,4-dioxano y 4 ml de agua, se añadieron 10 g de hidrogenocarbonato de sodio, y a esta mezcla se añadieron mediante goteo 10 ml de sulfato de dimetilo durante 5 minutos. Después de que la mezcla se calentó durante 2,5 horas a 85°C, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió agua a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con éter dietílico, y el extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar 2,35 g (82%) del compuesto del título.

Ejemplo 12-1

5-Amino-3-ciclohexil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo

15 A una disolución de 2,3 g (12,1 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 11, en 20 ml de etanol, se añadieron 0,643 ml (12,1 mmoles) de metilhidrazina, y la mezcla se puso a reflujo durante 5 horas. Después de que la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 50/1) para dar 1,48 g (60%) del compuesto del título.

Ejemplo 12-2

5-Amino-3-ciclohexil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo

25 A una disolución de 17,2 g (260 mmoles) de malononitrilo en 260 ml de tetrahidrofurano se añadieron lentamente 20,8 g (dispersión al 60% en aceite mineral; 520 mmoles) de hidruro de sodio a 0°C; después, a esta mezcla se añadieron, mediante goteo, 35 ml (260 mmoles) de cloruro de ciclohexanocarbonilo a la misma temperatura, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Después, se añadieron a la mezcla de reacción 30 ml (312 mmoles) de sulfato de dimetilo, y la mezcla se puso a reflujo durante 3 horas. Después, se añadieron a la mezcla de reacción 17,4 ml (125 mmoles) de trietilamina y 13,8 ml (260 mmoles) de metilhidrazina con enfriamiento de hielo, y la mezcla se puso a reflujo durante 1 hora. Después de que la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió agua al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua, y con disolución salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 30/1 hasta 20/1). El producto cristalino bruto obtenido se purificó adicionalmente mediante recristalización (hexano-acetato de etilo) para dar 20,7 g (39%) del compuesto del título. El filtrado se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2:1) para dar 11,3 g (21%) del compuesto del título.

Ejemplo 13

5-Amino-3-ciclohexil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

45 Se añadieron 75 ml de HCl concentrado a 25,3 g (124 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 12, y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, y durante 1 hora a 60°C. Después, la mezcla de reacción se vertió en hielo, se neutralizó mediante disolución acuosa de hidróxido de sodio, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y con disolución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se recristalizó en acetato de etilo para dar 20,2 g (73%) del compuesto del título.

Ejemplo 14

3-Ciclohexil-6-{2-metoxi-6-[(4-metilfenil)sulfanil]-3-piridinil}-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

65 A una suspensión de 2,70 g (9,81 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7, en 30 ml de 1,2-dicloroetano, se añadieron 1,43 ml (19,6 mmoles) de cloruro de tionilo, y la mezcla se puso a reflujo durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el cloruro de ácido correspondiente como un sólido amarillento.

A la disolución del cloruro de ácido obtenido, en 30 ml de piridina, se añadieron 1,82 g (8,17 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 13 y 5 mg de dimetilaminopiridina, y la mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura

ES 2 331 073 T3

ambiente. Después, se añadió a la mezcla de reacción disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y con disolución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto amídico correspondiente como un sólido amarillento pálido.

5 El compuesto amídico obtenido se suspendió en 50 ml de metoxietanol, y a esta suspensión se añadieron 2,30 g (20,4 mmoles) de t-butoxido de potasio, y después la mezcla se agitó durante 2 horas a 140°C. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, la mezcla se condensó a presión reducida, y se añadió agua al residuo. Adicionalmente se añadieron 21 ml de HCl 1N a la mezcla, y la mezcla se extrajo con cloroformo.
10 La capa orgánica se lavó con agua y con disolución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 100/1), y el producto resultante se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) y se recrystalizó en acetato de etilo para dar 1,12 g (30%) del compuesto del título.

15

Ejemplo 15

20 *3-Ciclohexil-6-[2-metoxi-6-[(4-metilfenil)sulfonyl]-3-piridinil]-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona*

El compuesto del título 1,02 g (87%) se obtuvo en una manera similar al Ejemplo 9 usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 14, en vez del compuesto obtenido en el Ejemplo 8.

25

Ejemplo 16

30 *1-Ciclohexil-5-[2-metoxi-6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona*

30

A una disolución de 134 μ l (1,22 mmoles) de N-metilpiperazina en 5 ml de tetrahidrofurano se añadieron mediante goteo 779 μ l de n-butil-litio en disolución de hexano (disolución 1,56M de hexano: 1,22 mmoles) a -30°C, y la mezcla se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura. Después, a esta mezcla se añadió el compuesto obtenido en el Ejemplo 9 a -30°C, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después de añadir agua a la mezcla, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó hasta la temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 30/1) para dar 123 mg (93%) del compuesto del título.

40

Ejemplo 17

45 *1-Ciclohexil-5-[2-metoxi-6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona*

El compuesto del título 72 mg (56%) se obtuvo en una manera similar al Ejemplo 16 usando morfolina en vez de N-metilpiperazina.

Ejemplo 18

50

1-Ciclohexil-5-[2-metoxi-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-3-piridinil]-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona

55 El compuesto del título 16 mg (12%) se obtuvo en una manera similar al Ejemplo 16 usando N-metil-homopiperazina en vez de N-metilpiperazina.

Ejemplo 19

60 *1-Ciclohexil-5-(2-metoxi-3-piridinil)-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona*

A una disolución de 200 mg (0,90 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 6, en 3 ml de diclorometano, se añadieron 165 mg (1,08 mmoles) de ácido 2-metoxinicotínico y 207 mg (1,08 mmoles) de hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Después de añadir disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y con disolución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, después se añadieron al residuo 6 ml de etanol y 3 ml de disolución acuosa de hidróxido de sodio, y la mezcla se puso a reflujo durante 9 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta la

ES 2 331 073 T3

temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y con disolución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo =2/1). El producto obtenido se recristalizó en la mezcla de disolventes de acetato de etilo-hexano para dar 78 mg (26%) del compuesto del título.

Ejemplo 20

3-Ciclohexil-6-[2-metoxi-6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

El compuesto del título 86 mg (65%) se obtuvo en una manera similar al Ejemplo 16 usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 15 en vez del compuesto obtenido en el Ejemplo 9.

Ejemplo 21

3-Ciclohexil-6-[2-metoxi-6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

El compuesto del título 58 mg (45%) se obtuvo en una manera similar al Ejemplo 16 usando morfolina y el compuesto obtenido en el Ejemplo 15 en vez de N-metilpiperazina y el compuesto obtenido en el Ejemplo 9, respectivamente.

Ejemplo 22

3-Ciclohexil-6-[2-metoxi-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-3-piridinil]-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

El compuesto del título 115 mg (84%) se obtuvo en una manera similar al Ejemplo 16 usando N-metil-homopiperazina y el compuesto obtenido en el Ejemplo 15 en vez de N-metilpiperazina y el compuesto obtenido en el Ejemplo 9, respectivamente.

Ejemplo 23

3-Ciclohexil-6-[6-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-2-metoxi-3-piridinil]-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

El compuesto del título 776 mg (cuantitativo) se obtuvo en una manera similar al Ejemplo 16 usando 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano y el compuesto obtenido en el Ejemplo 15 en vez de N-metilpiperazina y el compuesto obtenido en el Ejemplo 9, respectivamente.

Ejemplo 24

3-Ciclohexil-6-[2-metoxi-6-(4-oxo-1-piperidinil)-3-piridinil]-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

A una suspensión de 743 mg (1,55 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 23, en 30 ml de acetona y 3 ml de agua, se añadieron 353 mg (1,86 mmoles) de hidrato de ácido p-toluenosulfónico, y la mezcla se puso a reflujo durante 5 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida, a la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con disolución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se recristalizó en la mezcla de disolventes de acetato de etilo-etanol para dar 405 mg (93%) del compuesto del título.

Ejemplo 25

3-Ciclohexil-6-[6-(4-hidroxil-1-piperidinil)-2-metoxi-3-piridinil]-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

A una suspensión de 120 mg (0,28 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 24, en 3 ml de metanol, se añadieron 12,5 mg (0,33 mmoles) de borohidruro de sodio, y la mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Después, se añadió acetona a la mezcla de reacción, y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió agua al residuo, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y con disolución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante

ES 2 331 073 T3

se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo = 2/1 hasta 1/2), y el producto bruto obtenido se recrystalizó en etanol para dar 85 mg (70%) del compuesto del título.

5 Ejemplo 26

3-Ciclohexil-6-[2-metoxi-6-[4-(metilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil]-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-ona

10 A una suspensión de 120 mg (0,28 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 24, en 2 ml de 1,2-dicloro-
metano, se añadieron 57 μ M (disolución etanólica al 30%; 0,55 mmoles) de metilamina, 10 μ M de ácido acético y
87 mg (0,41 mmoles) de triacetoxiborohidruro de sodio, y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente.
Después, a la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se
15 extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y con disolución salina saturada, y se secó sobre sulfato
de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromato-
grafía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo/metanol = 10/10/1). El producto bruto
obtenido se recrystalizó en la mezcla de disolventes de acetato de etilo-hexano para dar 87 mg (70%) del compuesto
del título.

20 Ejemplo 27

3-Ciclohexil-6-[6-[4-(dimetilamino)-1-piperidinil]-2-metoxi-3-piridinil]-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-ona

25 El compuesto del título 103 mg (80%) se obtuvo en una manera similar al Ejemplo 26 usando dimetilamina en vez
de metilamina.

30 Ejemplo 28

6-[6-(4-Amino-1-piperidinil)-2-metoxi-3-piridinil]-3-ciclohexil-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

35 A una mezcla de 240 mg (0,55 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 24, en 10 ml de disolución 4M
de amoníaco en etanol, se añadieron 24 mg de paladio al 5% sobre carbón, y la mezcla se agitó durante 24 horas en
atmósfera de gas hidrógeno a presiones normales. Tras la reacción, la mezcla se filtró mediante Celite®, y el filtrado
se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice
alcalina (eluyente: diclorometano/acetato de etilo/metanol = 10/10/1), y el producto bruto obtenido se recrystalizó en
40 etanol para dar 169 mg (70%) del compuesto del título.

Ejemplo 29

45 *N-[1-[5-(3-Ciclohexil-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-6-il)-6-metoxi-2-piridinil]-4-piperidinil]acetamida*

A una disolución de 80 mg (0,18 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 28, en 2 ml de diclorometano,
se añadieron 21 μ l (0,22 mmoles) de anhídrido acético y 38 μ l de trietilamina, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a
50 temperatura ambiente. Después, a la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato
de sodio, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y con disolución salina saturada,
y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se recrystalizó en
etanol para dar 79 mg (90%) del compuesto del título.

55 Ejemplo 30

1-Ciclohexil-5-[6-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-2-metoxi-3-piridinil]-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona

60 El compuesto del título 588 mg (86%) se obtuvo en una manera similar al Ejemplo 16 usando 1,4-dioxa-8-azaespiro
[4.5]decano en vez de N-metilpiperazina.

65

ES 2 331 073 T3

Ejemplo 31

1-Ciclohexil-5-[2-metoxi-6-(4-oxo-1-piperidinil)-3-piridinil]-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]-pirimidin-7-ona

5 El compuesto del título 255 mg (50%) se obtuvo en una manera similar al Ejemplo 24 usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 30 en vez del compuesto obtenido en el Ejemplo 23.

Ejemplo 32

10 *1-Ciclohexil-5-[2-metoxi-6-[(4-(metilamino)-1-piperidinil)-3-piridinil]-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]-pirimidin-7-ona*

15 El compuesto del título 68 mg (55%) se obtuvo en una manera similar al Ejemplo 26 usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 31 en vez del compuesto obtenido en el Ejemplo 24.

Ejemplo 33

20 *1-Ciclohexil-5-[6-[4-(dimetilamino)-1-piperidinil]-2-metoxi-3-piridinil]-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]-pirimidin-7-ona*

25 El compuesto del título 102 mg (94%) se obtuvo en una manera similar al Ejemplo 26 usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 31 y dimetilamina en vez del compuesto obtenido en el Ejemplo 24 y metilamina, respectivamente.

Ejemplo 34

3-Ciclohexil-6-(2-metoxi-6-sulfanil-3-piridinil)-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-ona

30 A una suspensión de 230 mg (0,47 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 15, en 5 ml de metanol, se añadieron 100 mg de hidrosulfuro de sodio, y la mezcla se puso a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, se añadió HCl 1M a la mezcla de reacción, y el precipitado se recogió. El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 20/1) para dar 132 mg (76%) del compuesto del título.

Ejemplo 35

Cloruro de 5-(3-ciclohexil-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-6-metoxi-2-piridinsulfonilo

40 A una suspensión de 120 mg (0,32 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 34, en 3 ml de acetonitrilo, se añadieron 82 mg (0,81 mmoles) de nitrato de potasio, y a esta mezcla se añadieron 65 μ l (0,81 mmoles) de cloruro de sulfúrico a 0°C. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, y después se añadió agua a la mezcla de reacción. El precipitado se recogió para dar 114 mg (81%) del compuesto del título.

Ejemplo 36

50 *3-Ciclohexil-6-[2-metoxi-6-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)sulfonil]-3-piridinil]-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona*

55 A una disolución de 104 mg (0,24 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 35, en 2 ml de diclorometano, se añadieron 35 μ l (0,29 mmoles) de N-metil-homopiperazina y 83 μ l (0,59 mmoles) de trietilamina, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, a la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y con disolución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice alcalina (eluyente: acetato de etilo). El sólido bruto obtenido se recrystalizó en acetato de etilo-hexano para dar 68 mg (56%) del compuesto del título.

Ejemplo 37

65 *1-Ciclohexil-5-[6-(4-hidroxil-1-piperidinil)-2-metoxi-3-piridinil]-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona*

El compuesto del título 73 mg (60%) se obtuvo en una manera similar al Ejemplo 25 usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 31 en vez del compuesto obtenido en el Ejemplo 24.

ES 2 331 073 T3

Ejemplo 38

1-Ciclohexil-5-{2-metoxi-6-[(4-metilfenil)sulfinil]-3-piridinil}-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona

5

A una disolución de 1,5 g (3,25 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 8, en 30 ml de diclorometano, se añadieron 701 mg (3,25 mmoles) de ácido m-cloroperbenzoico a 0°C, y la mezcla se agitó durante 40 minutos. Después, a la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con diclorometano. Después de que el disolvente se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recrystalizó en 2-butanona para dar 1,0 g (64%) del compuesto del título.

10

Ejemplo 39

15 *2-Etoxi-6-[(4-metilfenil)sulfanil]nicotinato de etilo*

A una disolución de 11,5 g (92,4 mmoles) en 55 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 10,8 g (96,0 mmoles) de terc-butóxido de potasio a 0°C, y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Esta mezcla se añadió mediante goteo a una disolución de 19,56 g (88,9 mmoles) de 2,6-dicloronicotinato de etilo en 150 ml de N,N-dimetilformamida a -30°C durante 15 minutos, y la mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua helada, y se extrajo con una disolución de una mezcla de acetato de etilo/hexano (2/1). La capa orgánica se lavó con agua y con disolución salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el intermedio 2-cloro-6-[(4-metilfenil)sulfanil]-nicotinato de etilo como un aceite marrón pálido.

25

Después, este compuesto se disolvió en 180 ml de tetrahidrofurano, y a esta disolución se añadieron 31,4 g (92,4 mmoles) de disolución al 20% de etóxido de sodio en etanol, y la mezcla se puso a reflujo durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y el filtrado se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con cloroformo, y la capa orgánica se lavó con agua y con disolución salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar 23,4 g (83%) del compuesto del título.

30

35 Ejemplo 40

Ácido 2-etoxi-6-[(4-metilfenil)sulfanil]nicotínico

El compuesto del título 20,16 g (97%) se obtuvo en una manera similar al Ejemplo 7 usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 39 en vez de 2-metoxi-6-(4-metilbenciltio)piridin-3-carboxilato de metilo.

40

Ejemplo 41

45 *1-Ciclohexil-5-{2-etoxi-6-[(4-metilfenil)sulfanil]-3-piridinil}-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona*

A una suspensión de 3,18 g (11 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 40, en 30 ml de 1,2-diclorometano, se añadieron 1,60 ml de cloruro de tionilo, y la mezcla se puso a reflujo durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el cloruro de ácido correspondiente como un sólido amarillo pálido. Después, este cloruro de ácido se disolvió en 30 ml de diclorometano, y a esta disolución se añadieron 3,48 ml (25 mmoles) de trietilamina, 2,22 g (10 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 6, y 50 ml de diclorometano, y después la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se eliminó a presión reducida para dar el compuesto amídico correspondiente como intermedio. Después, este compuesto amídico se suspendió en 100 ml de etanol, y a esta suspensión se añadieron 2,81 g (25 mmoles) de terc-butóxido de potasio, y la mezcla se puso a reflujo durante 14 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, y se añadieron 20 ml de HCl 2N, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y con disolución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/hexano/acetato de etilo = 10/20/1 hasta 10/10/1) para dar 3,48 g (73%) del compuesto del título.

60

65

ES 2 331 073 T3

Ejemplo 42

1-Ciclohexil-5-[2-etoxi-6-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-piridinil]-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona

5 El compuesto del título 2,97 g (93%) se obtuvo en una manera similar al Ejemplo 9 usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 41 en vez del compuesto obtenido en el Ejemplo 8.

Ejemplo 43

10

1-Ciclohexil-5-[2-etoxi-6-[(4-metil-piperazinil)-3-piridinil]-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona

El compuesto del título 131 mg (98%) se obtuvo en una manera similar al Ejemplo 16 usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 42 en vez del compuesto obtenido en el Ejemplo 9.

15

Ejemplo 44

20 *1-Ciclohexil-5-[2-etoxi-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-3-piridinil]-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona*

El compuesto del título 128 mg (93%) se obtuvo en una manera similar al Ejemplo 16 usando N-metilhomopiperazina y el compuesto obtenido en el Ejemplo 42, en vez de N-metilpiperazina y el compuesto obtenido en el Ejemplo 9, respectivamente.

25

Ejemplo 45

30 *1-Ciclohexil-5-[6-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-2-etoxi-3-piridinil]-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona*

El compuesto del título 934 mg (96%) se obtuvo en una manera similar al Ejemplo 16 usando 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano y el compuesto obtenido en el Ejemplo 42, en vez de N-metilpiperazina y el compuesto obtenido en el Ejemplo 9, respectivamente.

35

Ejemplo 46

40 *1-Ciclohexil-5-[2-etoxi-6-(4-oxo-1-piperidinil)-3-piridinil]-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona*

El compuesto del título 791 mg (97%) se obtuvo en una manera similar al Ejemplo 24 usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 45 en vez del compuesto obtenido en el Ejemplo 23.

Ejemplo 47

1-Ciclohexil-5-[6-[4-(dimetilamino)-1-piperidinil]-2-etoxi-3-piridinil]-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona

50 El compuesto del título 122 mg (86%) se obtuvo en una manera similar al Ejemplo 26 usando dimetilamina y el compuesto obtenido en el Ejemplo 46, en vez de metilamina y el compuesto obtenido en el Ejemplo 24, respectivamente.

Ejemplo 48

1-Ciclohexil-5-[2-etoxi-6-[4-(metilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil]-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona

60 El compuesto del título 103 mg (83%) se obtuvo en una manera similar al Ejemplo 26 usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 46 en vez del compuesto obtenido en el Ejemplo 24.

65

ES 2 331 073 T3

Ejemplo 49

1-Ciclohexil-5-[2-etoxi-6-(4-hidroxi-1-piperidinil)-3-piridinil]-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona

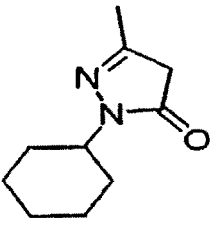
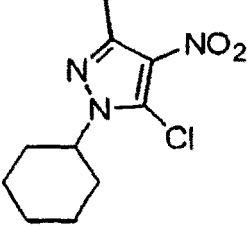
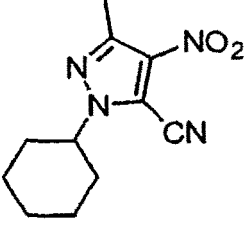
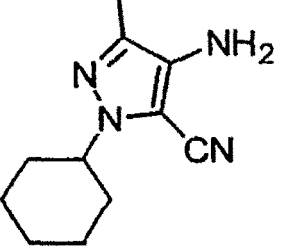
5

El compuesto del título 92 mg (76%) se obtuvo en una manera similar al Ejemplo 25 usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 46 en vez del compuesto obtenido en el Ejemplo 24.

10 En las siguientes Tablas se resumen los datos físico-químicos de los compuestos obtenidos mediante los ejemplos mencionados anteriormente.

TABLA 1

15

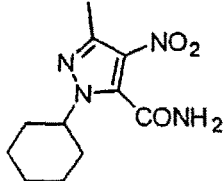
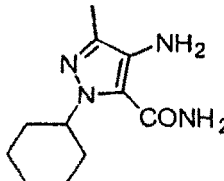
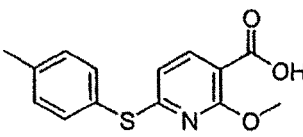
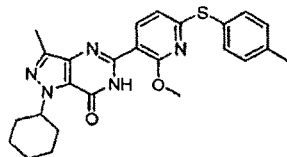
Ejemplo n°	Estructura química	Propiedades p.f. (°C) (disolvente de recrist.)	RMN ¹ H	MS (FAB) (M+1) ⁺
1		sólido incoloro 147,6-150,4	CDCl ₃ 1,21-1,36 (1H,m), 1,39-1,52 (2H,m), 1,71- 1,98 (7H,m), 2,09 (3H,s), 3,20 (2H,s), 3,95-4,02 (1H, m)	181
2		sólido incoloro 104,8-105,2 (hexano)	CDCl ₃ 1,22-1,50 (3H,m), 1,70-1,79 (1H,m), 1,88- 2,01 (6H, m), 2,54 (3H, s), 4,23-4,33 (1H, m)	244
3		sólido incoloro 109,0-110,2 (hexano/AcOEt)	CDCl ₃ 1,22-1,37 (1H, m), 1,39-1,54 (2H, m), 1,72- 1,82 (1H, m), 1,91-2,10 (6H, m), 2,58 (3H, s), 4,32-4,43 (1H, m)	235
4		Sólido amarillo pálido 85,5-87,0 (hex- ano)	CDCl ₃ 1,18-1,31 (1H, m), 1,32-1,48 (2H, m), 1,66- 1,75 (1H, m), 1,79-2,03 (6H, m), 2,16 (3H, s), 3,33 (2H, brs), 4,02- 4,14 (1H, m)	205

60

65

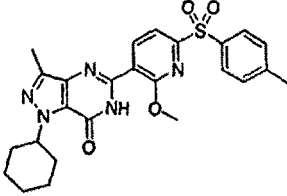
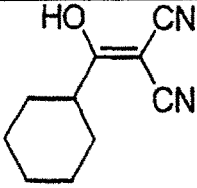
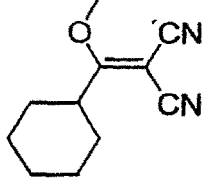
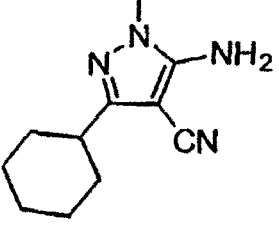
ES 2 331 073 T3

TABLA 2

Ejemplo n°	Estructura química	Propiedades p.f. (°C) (di-solvente de recrist.)	RMN ¹ H	MS (FAB) (M+1) ⁺
5		sólido incoloro 148,1-149,0 (AcOEt/hexano)	CDCl ₃ 1,19-1,48 (3H, m), 1,64-1,77 (1H, m), 1,84-2,07 (6H, m), 2,52 (3H, s), 4,41-4,54 (1H, m), 6,04 (1H, brs), 6,77 (1H, brs)	253
6		sólido incoloro 193-194 (AcOEt)	CDCl ₃ 1,18-1,31 (1H, m), 1,38-1,52 (2H, m), 1,63-1,74 (1H, m), 1,79-2,01 (6H, m), 2,21 (3H, s), 2,80 (2H, s), 5,18-5,29 (1K, m)	223
7		sólido incoloro 174-175	CDCl ₃ 2,41 (3H, s), 4,03 (3H, s), 6,58 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,26-7,31 (2H, m), 7,46-7,51 (2H, m), 8,14 (1H, d, J=8,1 Hz)	276
8		sólido incoloro 165-168	CDCl ₃ 1,21-1,35 (1H, m), 1,40-1,52 (2H, m), 1,65-1,74 (1H, m), 1,83-2,06 (6H, m), 2,41 (3H, s), 2,47 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,95-5,05 (1H, m), 6,64 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,23-7,27 (2H, m), 7,47-7,51 (2H, m), 8,56 (1H, d, J=8,3 Hz), 10,72 (1H, brs)	462

ES 2 331 073 T3

TABLA 3

Ejemplo n°	Estructura química	Propiedades p.f. (°C) (disolvente de recrist.)	RMN ¹ H	MS (FAB) (M+1) ⁺
9		sólido incoloro 213-215	CDCl ₃ , 1,21-1,34 (1H, m), 1,40-1,53 (2H, m), 1,67-1,75 (1H, m), 1,83-2,06 (6H, m), 2,43 (3H, s), 2,53 (3H, s), 4,11 (3H, s), 4,95-5,05 (1H, m), 7,31-7,36 (2H, m), 7,91-7,97 (3H, m), 8,99 (1H, d, J=8,0 Hz), 10,63 (1H, brs)	494
10		Sólido amarillo pálido 124-129 (éter diisopropílico)	CDCl ₃ , 1,12-1,41 (3H, m), 1,45-1,58 (2H, m), 1,68-1,89 (5H, m), 2,77-2,86 (1H, m)	177
11		Sólido amarillo pálido 58-59	CDCl ₃ , 1,12-1,51 (5H, m), 1,66-1,85 (5H, m), 2,77-2,86 (1H, m), 4,34 (1H, s)	191
12		sólido incoloro 139-141	CDCl ₃ , 1,20-1,41 (3H, m), 1,48-1,62 (2H, m), 1,65-1,73 (1H, m), 1,77-1,85 (2H, m), 1,88-1,97 (2H, m), 2,57-2,66 (1H, m), 3,58 (3H, s), 4,13 (2H, brs)	205

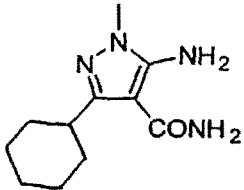
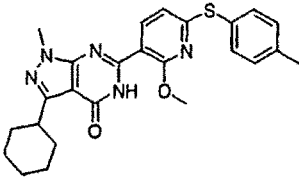
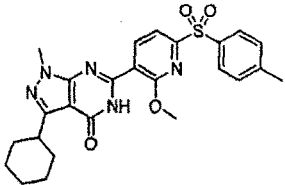
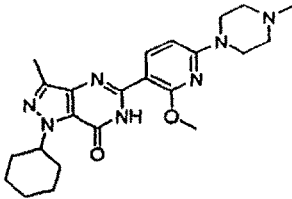
55

60

65

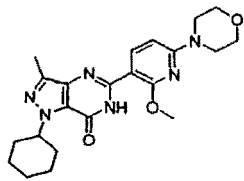
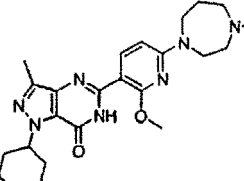
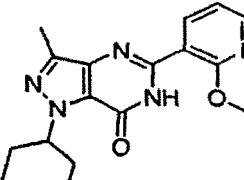
ES 2 331 073 T3

TABLA 4

Ejemplo n°	Estructura química	Propiedades p.f. (°C) (disolvente de recrist.)	RMN ¹ H	MS (FAB) (M+1) ⁺
13		sólido incoloro 172-173,5	CDCl ₃ 1,20-1,40 (3H, m), 1,52-1,66 (2H, m), 1,71-1,78 (1H, m), 1,83-1,92 (2H, m), 1,98-2,06 (2H, m), 2,54-2,63 (1H, m), 3,56 (3H, s), 5,30 (2H, br-s), 5,41 (2H, br-s)	223
14		sólido incoloro 181-183 (AcOEt)	CDCl ₃ 1,27-1,49 (3H, m), 1,67-1,87 (5H, m), 1,94-2,02 (2H, m), 2,41 (3H, s), 3,01-3,12 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,02 (3H, s), 6,65 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,22-7,29 (2H, m), 7,47-7,53 (2H, m), 8,58 (1H, d, J=8,2 Hz), 10,62 (1H, brs)	462
15		sólido incoloro 215-216,5	CDCl ₃ 1,22-1,50 (3H, m), 1,66-1,88 (5H, m), 1,93-2,04 (2H, m), 2,44 (3H, s), 3,01-3,11 (1H, m), 3,97 (3H, s), 4,11 (3H, s), 7,31-7,39 (2H, m), 7,91-8,00 (3H, m), 9,41 (1H, d, J=7,9 Hz), 10,50 (1H, brs)	494
16		Sólido amarillo pálido 213-215	CDCl ₃ 1,21-1,36 (1H, m), 1,41-1,59 (2H, m), 2,48-2,55 (7H, s), 3,65-3,70 (4H, m), 4,09 (3H, s), 4,95-5,05 (1H, m), 6,34 (1H, d, J=8,7 Hz), 8,58 (1H, d, J=8,7 Hz), 10,81 (1H, brs)	438

ES 2 331 073 T3

TABLA 5

Ejemplo n°	Estructura química	Propiedades p.f. (°C) (disolvente de recrist.)	RMN ¹ H	MS (FAB) (M+1) ⁺
17		sólido incoloro 220-223	CDCl ₃ 1,22-1,35 (1H, m), 1,41-1,57 (2H, m), 1,67-1,75 (1H, m), 1,84-2,08 (6H, m), 2,52 (3H, s), 3,59-3,64 (4H, s), 3,80-3,85 (4H, m), 4,09 (3H, s), 4,95-5,05 (1H, m), 6,34 (1H, d, J=8,7 Hz), 8,61 (1H, d, J=8,7 Hz), 10,80 (1H, brs)	425
18		sólido incoloro 135-138	CDCl ₃ 1,22-1,36 (1H, m), 1,41-1,57 (2H, m), 1,67-1,75 (1H, m), 1,84-2,07 (8H, m), 2,39 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,54-2,59 (2H, s), 2,70-2,75 (2H, m), 3,65-3,72 (2H, m), 3,81-3,88 (2H, m), 4,08 (3H, s), 4,94-5,04 (1H, m), 6,23 (1H, d, J=8,7 Hz), 8,55 (1H, d, J=8,7 Hz), 10,82 (1H, brs)	452
19		sólido incoloro 172-174 (AcOEt/hexano)	CDCl ₃ 1,21-1,38 (1H, m), 1,44-1,58 (2H, m), 1,68-1,79 (1H, m), 1,85-2,09 (6H, m), 2,55 (3H, s), 4,19 (3H, s), 4,98-5,09 (1H, m), 7,13 (1H, dd, J=4,9 y 7,7 Hz), 8,31 (1H, dd,	340

ES 2 331 073 T3

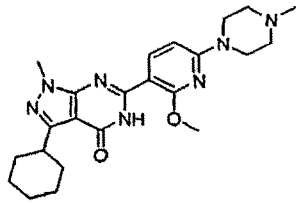
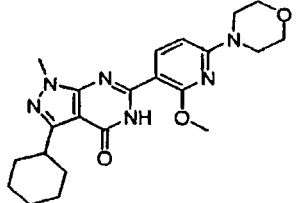
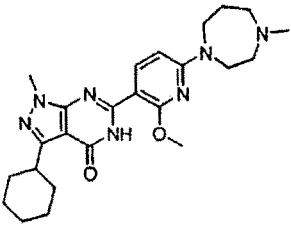
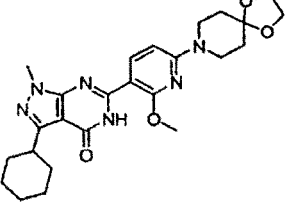
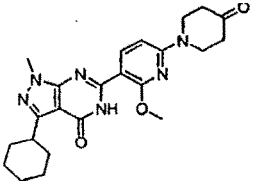
Ejemplo n°	Estructura química	Propiedades p.f. (°C) (disolvente de recrist.)	RMN ¹ H	MS (FAB) (M+1) ⁺
			J=1,9 y 4,9 Hz), 8,83 (1H, dd, J=1,9 y 7,7 Hz), 10,86 (1H, brs)	
20		sólido incoloro 229,5-232 (EtOH)	CDCl ₃ 1,26-1,51 (3H, m), 1,68-1,87 (5H, m), 1,95-2,03 (2H, m), 2,35 (3H,s), 2,46-2,54 (4H, m), 3,01-3,11 (1H, m), 3,64-3,74 (4H, m), 3,92 (3H, s), 4,09 (3H, s), 6,35 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,59 (1H, d, J=8,8 Hz), 10,65 (1H, brs)	438

TABLA 6

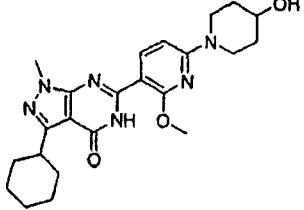
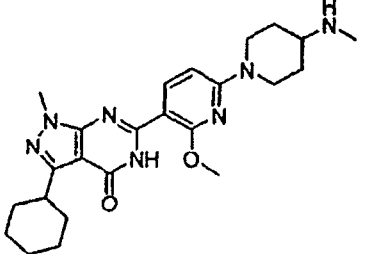
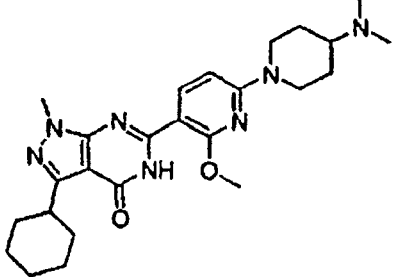
Ejemplo n°	Estructura química	Propiedades p.f. (°C) (di- solvente de recrist.)	RMN ¹ H	MS (FAB) (M+1) ⁺
21		Sólido verde/amarillo 251,5-255 (EtOH)	CDCl ₃ 1,26-1,51 (3H, m), 1,69-1,88 (5H, m), 1,96-2,04 (2H, m), 3,01-3,11 (1H, m), 3,60-3,69 (4H, m), 3,78-3,86 (4H, m), 3,92 (3H, s), 4,09 (3H, s), 6,34 (1H, d, J=8,7 Hz), 8,62 (1H, d, J=8,7 Hz), 10,64 (1H, brs)	425

ES 2 331 073 T3

Ejemplo n°	Estructura química	Propiedades p.f. (°C) (di- solvente de recrist.)	RMN ¹ H	MS (FAB) (M+1) ⁺
22		Sólido incoloro 179,5-180,5	CDCl ₃ 1,28-1,51 (3H, m), 1,68-1,87 (5H, m), 1,96-2,09 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,52-2,61 (2H, m), 2,69-2,79 (2H, m), 3,01-3,11 (1H, m), 3,63-3,77 (2H, m), 3,80-3,96 (2H, m), 3,91 (3H, s), 4,08 (3H, s), 6,24 (1H, d, J=8,7 Hz), 8,57 (1H, d, J=8,7 Hz), 10,65 (1H, brs)	452
23		Sólido incoloro 232,5-234	CDCl ₃ 1,28-1,50 (3H, m), 1,69-1,89 (9H, m), 1,95-2,05 (2H, m), 3,01-3,11 (1H, m), 3,73-3,83 (4H, m), 3,92 (3H, s), 4,00 (4H, s), 4,08 (3H, s), 6,39 (1H, d, J=8,9 Hz), 8,58 (1H, d, J=8,9 Hz), 10,65 (1H, brs)	481
24		Sólido incoloro 284-286 (AcOEt/EtOH)	CDCl ₃ 1,28-1,51 (3H, m), 1,68-1,88 (5H, m), 1,96-2,05 (2H, m), 2,53-2,62 (4H, m), 3,01-3,11 (1H, m), 3,93 (3H, s), 3,98-4,07 (4H, m), 4,12 (3H, s), 6,45 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,66 (1H, d, J=8,8 Hz), 10,62 (1H, brs)	437

ES 2 331 073 T3

TABLA 7

Ejemplo n°	Estructura química	Propiedades p.f. (°C) (disolvente de re- crist.)	RMN ¹ H	MS (FAB) (M+1) ⁺
25		sólido in- coloro 205-206,5 (EtOH)	CDCl ₃ 1,28-1,50 (3H, m), 1,53-1,65 (2H, m), 1,69-1,88 (5H, m), 1,94-2,04 (4H, m), 3,00-3,10 (1H, m), 3,30-3,40 (2H, m), 3,92 (3H, s), 3,94-4,03 (1H, m), 4,06-4,17 (2H, m), 4,09 (3H, s), 6,38 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,58 (1H, d, J=8,8 Hz), 10,65 (1H, brs)	439
26		sólido in- coloro 202-203,5 (AcOEt/ hexano)	CDCl ₃ 1,28-1,63 (5H, m), 1,68-1,87 (5H, m), 1,93-2,03 (4H, m), 2,47 (3H, s), 2,60-2,71 (1H, m), 3,00-3,13 (3H, m), 3,91 (3H, s), 4,08 (3H, s), 4,29-4,39 (2H, m), 6,36 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,57 (1H, d, J=8,8 Hz), 10,66 (1H, brs)	452
27		sólido in- coloro 178,5-180 (EtOH)	CDCl ₃ 1,28-1,58 (5H, m), 1,68-1,88 (5H, m), 1,90-2,03 (4H, m), 2,30 (6H, s), 2,38-2,48 (1H, m), 2,91-3,11 (3H, m), 3,91 (3H, s), 4,08 (3H, s), 4,40-4,50 (2H, m), 6,36 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,57	466

ES 2 331 073 T3

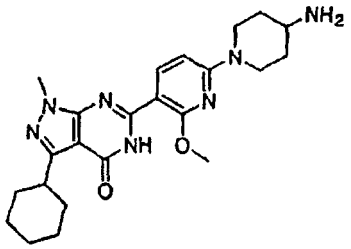
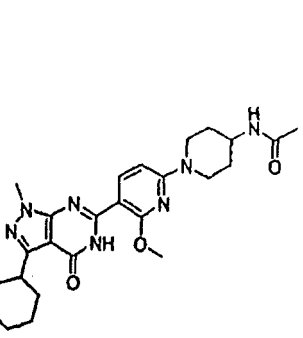
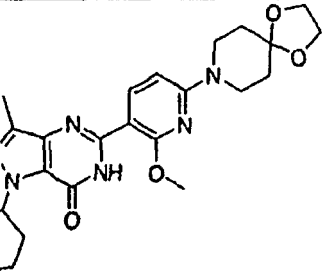
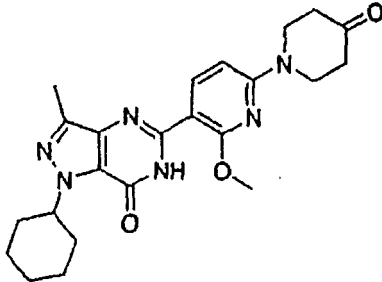
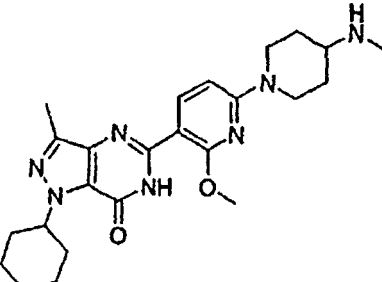
Ejemplo n°	Estructura química	Propiedades p.f. (°C) (disolvente de re- crist.)	RMN ¹ H	MS (FAB) (M+1) ⁺
			(1H, d, J=8,8 Hz), 10,65 (1H, brs)	
28		sólido in- coloro 206-208,5 (EtOH)	CDCl ₃ 1,27-1,66 (5H, m), 1,69-1,87 (5H, m), 1,90-2,04 (4H, m), 2,93-3,11 (4H, m), 3,92 (3H, s), 4,03 (3H, s), 4,31- 4,40 (2H, m), 6,37 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,57 (1H, d, J=8,8 Hz), 10,65 (1H, brs)	438

TABLA 8

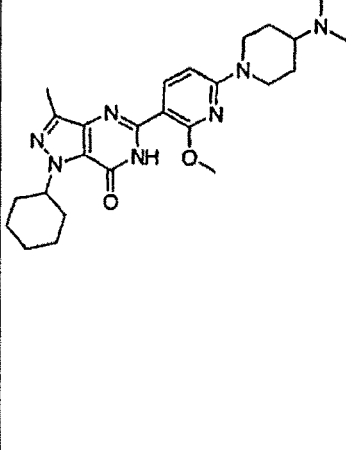
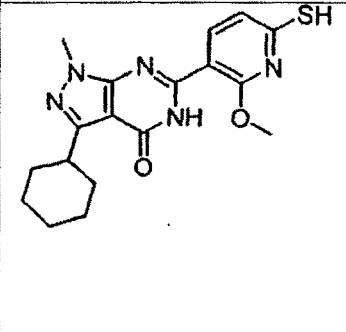
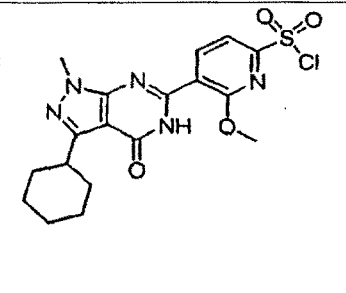
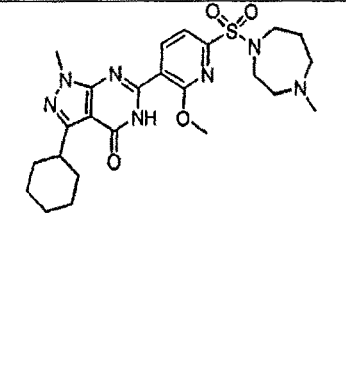
Ejemplo n°	Estructura química	Propiedades p.f. (°C) (disolvente de recrist.)	RMN ¹ H	MS (FAB) (M+1) ⁺
29		sólido in- coloro 253,5-255,5 (EtOH)	CDCl ₃ 1,24-1,50 (5H, m), 1,69-1,88 (5H, m), 1,94-2,11 (4H, m), 1,98 (3H, s), 3,01-3,15 (3H, m), 3,92 (3H, s), 4,01- 4,14 (1H, m), 4,08 (3H, s), 4,33-4,42 (2H, m), 5,30-5,39 (1H, m), 6,37 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,58 (1H, d, J=8,8 Hz), 10,63 (1H, brs)	480
30		Sólido ama- rillo pálido 230-232	CDCl ₃ 1,21-1,36 (1H, m), 1,41-1,56 (2H, m), 1,65-1,80 (5H, m), 1,84-2,06 (6H, m), 2,51 (3H, s), 3,75-3,80 (4H, m), 4,00 (4H, s), 4,08 (3H, s), 4,94-5,04 (1H,	481

ES 2 331 073 T3

Ejemplo n°	Estructura química	Propiedades p.f. (°C) (disolvente de recrist.)	RMN ¹ H	MS (FAB) (M+1) ⁺
			m), 6,38 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,57 (1H, d, J=8,8 Hz), 10,81 (1H, brs)	
31		sólido incoloro 277-278 (AcOEt/EtOH)	CDCl ₃ 1,22-1,36 (1H, m), 1,42-1,56 (2H, m), 1,69-1,77 (1H, m), 1,85-2,10 (6H, m), 2,52 (3H, s), 2,55-2,61 (4H, m), 3,97-4,03 (4H, m), 4,12 (3H, s), 4,94-5,04 (1H, m), 6,45 (1H, d, J=8,7 Hz), 8,66 (1H, d, J=8,7 Hz), 10,77 (1H, brs)	437
32		sólido incoloro 185-189 (AcOEt/éter diisopropílico)	CDCl ₃ 1,20-1,42 (5H, m), 1,66-1,74 (1H, m), 1,83-2,06 (8H, m), 2,47 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,60-2,69 (1H, m), 3,00-3,09 (2H, m), 4,08 (3H, s), 4,28-4,36 (2H, m), 4,94-5,04 (1H, m), 6,36 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,56 (1H, d, J=8,8 Hz), 10,82 (1H, brs)	452

ES 2 331 073 T3

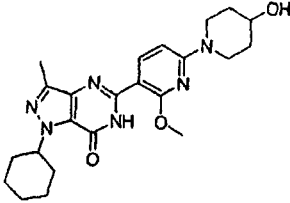
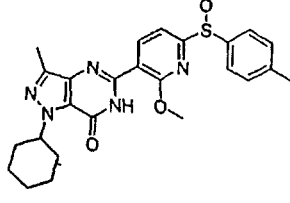
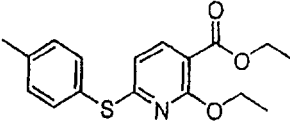
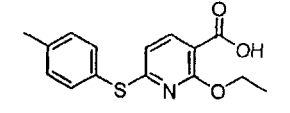
TABLA 9

Ejemplo n°	Estructura química	Propiedades p.f. (°C) (disolvente de recrist.)	RMN ¹ H	MS (FAB) (M+1) ⁺
33		sólido incoloro 230-231 (EtOH/AcOEt)	CDCl ₃ 1,22-1,36 (1H, m), 1,42-1,58 (4H, m), 1,66- 1,75 (1H, m), 1,83-2,08 (8H, m), 2,30 (6H, s), 2,36-2,46 (1H, m), 2,51 (3H, s), 2,89-2,99 (2H, m), 4,08 (3H, s), 4,39- 4,48 (2H, m), 4,95-5,05 (1H, m), 6,36 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,56 (1H, d, J=8,8 Hz), 10,82 (1H, brs)	466
34		sólido incoloro 184 (desc.)	CDCl ₃ 1,28-1,51 (3H, m), 1,69-1,91 (5H, m), 1,98- 2,09 (2H, m), 3,03-3,17 (1H, m), 3,96 (3H, s), 4,15 (1H, s), 4,17 (3H, s), 7,02 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,65 (1H, d, J=8,1 Hz), 10,62 (1H, brs)	372
35		sólido amarillo pálido 229-232	CDCl ₃ 1,28-1,52 (3H, m), 1,68-1,90 (5H, m), 1,98- 2,06 (2H, m), 3,04-3,15 (1H, m), 3,99 (3H, s), 4,33 (3H, s), 7,87 (1H, d, J=7,8 Hz), 9,12 (1H, d, J=7,8 Hz), 10,54 (1H, brs)	438
36		sólido amarillo pálido 153,5-155,5 (AcOEt/ hexano)	CDCl ₃ 1,22-1,51 (3H, m), 1,60-2,04 (9H, m), 2,37 (3H, s), 2,61-2,72 (4H, m), 3,02-3,15 (1H, m), 3,53-3,67 (4H, m), 3,98 (3H, s), 4,22 (3H, s), 7,74 (1H, d, J=7,8 Hz), 9,00 (1H, d, J=7,8 Hz), 10,56 (1H, brs)	516

65

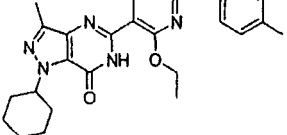
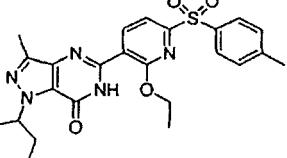
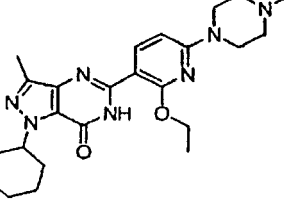
ES 2 331 073 T3

TABLA 10

Ejemplo n°	Estructura química	Propiedades p.f. (°C) (disolvente de recrist.)	RMN ¹ H	MS (FAB) (M+1) ⁺
37		sólido in- coloro 217-220	CDCl ₃ 1,20-1,35 (1H, m), 1,42-1,64 (4H, m), 1,68- 1,75 (1H, m), 1,83-2,08 (8H, m), 2,51 (3H, s), 3,27-3,35 (2H, m), 3,94- 4,02 (1H, m), 4,09 (3H, s), 4,08-4,17 (2H, m), 4,94- 5,04 (1H, m), 6,38 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,57 (1H, d, J=8,8 Hz), 10,81 (1H, brs)	439
38		sólido in- coloro 231-233 (2-butanona)	CDCl ₃ 1,21-1,34 (1H, m), 1,41-1,57 (2H, m), 1,69- 1,76 (1H, m), 1,85-2,06 (6H, m), 2,37 (3H, s), 2,52 (3H, s), 4,11 (3H, s), 4,95-5,06 (1H, m), 7,27 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,67 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,84 (1H, d, J=8,0 Hz), 8,96 (1H, d, J=8,0 Hz), 10,59 (1H, brs)	478
39		Aceite ama- rillo pálido	CDCl ₃ 1,30 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,32 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,39 (3H, s), 4,29 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,32 (2H, q, J=7,1 Hz), 6,42 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,19-7,29 (2H, m), 7,43-7,52 (2H, m), 7,91 (1H, d, J=8,1 Hz)	318
40		sólido in- coloro 136,5-140	CDCl ₃ 1,38 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,41 (3H, s), 4,49 (2H, q, J=7,1 Hz), 6,58 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,22- 7,30 (2H, m), 7,43-7,50 (2H, m), 8,14 (1H, d, J=8,1 Hz)	290

ES 2 331 073 T3

TABLA 11

Ejemplo n°	Estructura química	Propiedades p.f. (°C) (disolvente de recrist.)	RMN ¹ H	MS (FAB) (M+1) ⁺
41		sólido incoloro 190-191 (EtOH)	CDCl ₃ 1,20-1,35 (1H, m), 1,39-1,52 (2H, m), 1,42 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,66-1,76 (1H, m), 1,83-2,09 (6H, m) 2,41 (3H, s), 2,49 (3H, s) 4,64 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,92-5,02 (1H, m), 6,63 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,20-7,28 (2H, m), 7,46-7,51 (2H, m), 8,57 (1H, d, J=8,2 Hz), 10,93 (1H, brs)	476
42		sólido amarillo pálido 229-230 (EtOH)	CDCl ₃ 1,21-1,36 (1H, m), 1,40-1,52 (2H, m), 1,46 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,69-1,75 (1H, m), 1,86-2,08 (6H, m), 2,43 (3H, s), 2,53 (3H, s), 4,57 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,94-5,03 (1H, m), 7,31-7,38 (2H, m), 7,9-7,99 (3H, m), 9,00 (1H, d, J=8,1 Hz), 10,78 (1H, brs)	508
43		sólido incoloro 162,5-163,5 (EtOH)	CDCl ₃ 1,21-1,35 (1H, m), 1,40-1,57 (2H, m), 1,53 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,67-1,75 (1H, m), 1,83-2,09 (6H, m) 2,34 (3H, s) 2,45-2,57 (4H, m), 2,51 (3H, s), 3,60-3,71 (4H, m), 4,56 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,93-5,05 (1H, m), 6,34 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,59 (1H, d, J=8,8 Hz), 11,02 (1H, brs)	452

60

65

ES 2 331 073 T3

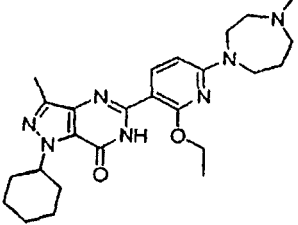
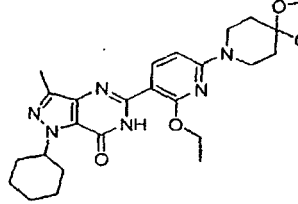
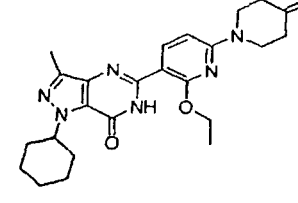
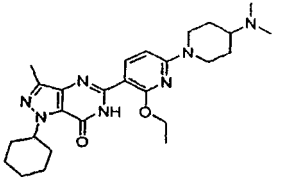
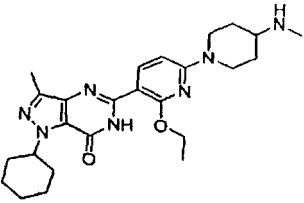
Ejemplo n°	Estructura química	Propiedades p.f. (°C) (disolvente de recrist.)	RMN ¹ H	MS (FAB) (M+1) ⁺
44		sólido incoloro 151-152 (AcOEt/hexano)	CDCl ₃ 1,21-1,36 (1H, m), 1,40-1,58 (2H, m), 1,52 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,61-1,78 (1H, m), 1,82-2,09 (8H, m), 2,38 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,54-2,51 (2H, s), 2,69-2,77 (2H, m), 3,62-3,73 (2H, m), 3,80-3,91 (2H, m), 4,54 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,92-5,06 (1H, m), 6,22 (1H, d, J=8,9 Hz), 8,56 (1H, d, J=8,9 Hz), 11,02 (1H, brs)	466

TABLA 12

Ejemplo n°	Estructura química	Propiedades p.f. (°C) (disolvente de recrist.)	RMN ¹ H	MS (FAB) (M+1) ⁺
45		sólido incoloro 166-167	CDCl ₃ 1,22-1,38 (1H, m), 1,41-1,56 (2H, m), 1,52 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,68-1,79 (5H, m), 1,84-2,09 (6H, m), 2,51 (3H, s), 3,71-3,81 (4H, m), 4,00 (4H, s), 4,55 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,92-5,04 (1H, m), 6,38 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,57 (1H, d, J=8,8 Hz), 11,01 (1H, brs)	495
46		sólido incoloro 220-221 (AcOEt)	CDCl ₃ 1,21-1,36 (1H, m), 1,40-1,59 (2H, m), 1,55 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,67-1,79 (1H, m), 1,84-2,10 (6H, m), 2,52 (3H, s), 2,53-2,61 (4H, m), 3,94-4,04 (4H, m), 4,58	451

ES 2 331 073 T3

Ejemplo n°	Estructura química	Propiedades p.f. (°C) (disolvente de recrist.)	RMN ¹ H	MS (FAB) (M+1) ⁺
			(2H, q, J=7,1 Hz), 4,91-5,03 (1H, m), 4,45 (1H, d, J=8,7 Hz), 8,66 (1H, d, J=8,7 Hz), 10,97 (1H, brs)	
47		sólido incoloro 186-186,5 (EtOH)	CDCl ₃ , 1,22-1,39 (1H, m), 1,41-1,59 (4H, m), 1,54 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,68-1,77 (1H, m), 1,85-2,10 (8H, m), 2,31 (6H, s), 2,35-2,49 (1H, m), 2,53 (3H, s), 2,89-3,00 (2H, m), 4,38-4,49 (2H, m), 4,57 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,97-5,08 (1H, m), 6,37 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,58 (1H, d, J=8,8 Hz), 11,03 (1H, brs)	480
48		sólido incoloro 155-156,5 (AcOEt/hexano)	CDCl ₃ , 1,22-1,62 (5H, m), 1,54 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,69-1,78 (1H, m), 1,86-2,10 (8H, m), 2,48 (3H, s), 2,53 (3H, s), 2,61-2,70 (1H, m), 3,00-3,10 (2H, m), 4,27-4,38 (2H, m), 4,57 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,96-5,08 (1H, m), 6,37 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,58 (1H, d, J=8,8 Hz), 11,04 (1H, brs)	466

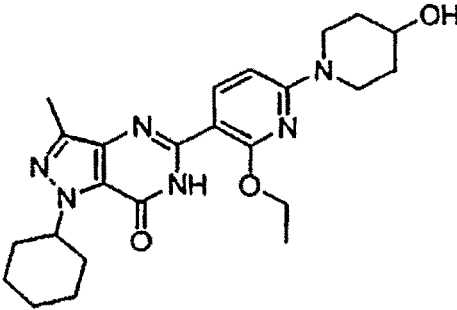
55

60

65

ES 2 331 073 T3

TABLA 13

Ejemplo n°	Estructura química	Propiedades p.f. (°C) (disolvente de re- crist.)	RMN ¹ H	MS (FAB) (M+1) ⁺
49		Sólido in- coloro 198-199 (EtOH)	CDCl ₃ 1,22-1,37 (1H, m), 1,41-1,65 (4H, m), 1,54 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,68-1,78 (1H, m), 1,86-2,10 (8H, m), 2,53 (3H, s), 3,26-3,37 (2H, m), 3,94-4,03 (1H, m), 4,07-4,16 (2H, m), 4,57 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,94-5,05 (1H, m), 6,38 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,59 (1H, d, J=8,8 Hz), 11,03 (1H, brs)	453

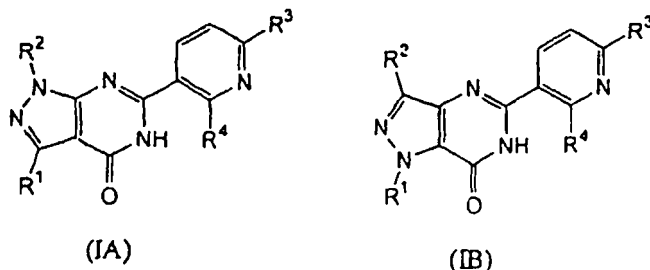
Aplicabilidad industrial

Los compuestos de la presente invención inhiben PDE 7 selectivamente, y por lo tanto potencian el nivel de cAMP celular. En consecuencia, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar diversos tipos de enfermedad, tal como enfermedad alérgica, enfermedad inflamatoria o enfermedad inmunológica.

Esto es, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar o prevenir enfermedades tales como asma bronquial, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, soriasis, dermatitis atópica, conjuntivitis, osteoartritis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, hepatitis, pancreatitis, encefalomiелitis, septicemia, enfermedad de Crohn, rechazo en el trasplante de órganos, enfermedad de GVH, y restenosis después de angioplastia.

REIVINDICACIONES

1. Derivado de piridinilpirazolopirimidinona representado mediante la siguiente fórmula (IA) o (IB):



en las que:

R¹ es un grupo cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, en el que el sustituyente se selecciona del grupo de alquilo C₁-C₃, del grupo hidroxilo y del grupo oxo o del grupo terc-butilo;

R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃;

R³ es un grupo: -NR⁵R⁶, -C(=O)R⁷ o -S(O)₀₋₂R⁸;

R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi C₁-C₃ que está no sustituido o que está sustituido con uno o más átomos de flúor;

R⁵ y R⁶ son, iguales o diferentes entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, en el que el sustituyente se selecciona del grupo de grupo hidroxilo y átomo de halógeno, un grupo acilo sustituido o no sustituido, en el que el sustituyente se selecciona del grupo de átomo de halógeno y grupo nitro, un grupo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, en el que el sustituyente se selecciona del grupo de grupo carboxilo, grupo acilo, grupo alcoxi, grupo amino, grupo alquilamino, grupo acilamino, grupo hidroxilo, grupo oxo, grupo etilendioxi, grupo metilo, grupo etilo y grupo hidroxietilo, y el anillo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido se forma con el átomo de nitrógeno que une R⁵ y R⁶;

R⁷ es un grupo: -OR⁹ o -NR⁵R⁶;

R⁸ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo: -NR⁵R⁶, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, en el que el sustituyente se selecciona del grupo de grupo hidroxilo y átomo de halógeno, o un grupo arilo sustituido o no sustituido, en el que el sustituyente se selecciona del grupo de grupo alquilo C₁-C₃, átomo de halógeno, grupo amino, grupo acilo, grupo amida, grupo hidroxilo, grupo acilamino, grupo carboxilo y grupo sulfonilo;

R⁹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, en el que el sustituyente se selecciona del grupo de grupo hidroxilo y átomo de halógeno;

o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo,

o que es 1-ciclohexil-5-(2-metoxi-3-piridinil)-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona.

2. El compuesto representado por la fórmula (IA) según la reivindicación 1.

3. El compuesto representado por la fórmula (IB) según la reivindicación 1.

4. El compuesto según la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que R¹ es un grupo ciclohexilo o un grupo cicloheptilo.

5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R² es un grupo metilo.

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R⁴ es un grupo metoxi o etoxi.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R³ es un grupo -NR⁵R⁶.

8. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, como ingrediente activo.

ES 2 331 073 T3

9. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, como ingrediente activo para la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias o enfermedades inmunológicas.

5 10. Uso según la reivindicación 9, en el que las enfermedades se seleccionan de asma bronquial, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, psoriasis, dermatitis atópica, conjuntivitis, osteoartritis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, hepatitis, pancreatitis, encefalomiелitis, septicemia, enfermedad de Crohn, rechazo en el trasplante de órganos, enfermedad del GVH, y restenosis tras angioplastia.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65