

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 814 289**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.04.2017 PCT/EP2017/058332**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.10.2017 WO17178350**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2017 E 17715943 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2020 EP 3442975**

54 Título: **1,5-Dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-onas y 1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-onas como inhibidores de la PDE1**

30 Prioridad:

12.04.2016 DK 201600221

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

26.03.2021

73 Titular/es:

**H. LUNDBECK A/S (100.0%)
Ottiliavej 9
2500 Valby, DK**

72 Inventor/es:

**JUHL, KARSTEN;
JESSING, MIKKEL;
LANGGÅRD, MORTEN;
VITAL, PAULO, JORGE, VIEIRA;
MARIGO, MAURO;
KEHLER, JAN y
RASMUSSEN, LARS, KYHN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 814 289 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

1,5-Dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-onas y 1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-onas como inhibidores de la PDE1

Campo de la invención

La presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de la enzima PDE1 y su uso como un medicamento, en particular para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y trastornos psiquiátricos.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención y compuestos de la invención para el tratamiento de trastornos.

Antecedentes de la invención

A lo largo de esta aplicación, se hace referencia a diversas publicaciones en su totalidad. Las descripciones de estas publicaciones se incorporan aquí por referencia en esta solicitud para describir más completamente el estado de la técnica al cual pertenece esta invención.

Los segundos mensajeros de nucleótidos cíclicos (cNs), adenosín monofosfato cíclico (cAMP) y guanosín monofosfato cíclico (cGMP) desempeñan un papel importante en la cascada de transducción de la señal intracelular, regulando las proteínas quinasas dependientes de cN (PKA y PKG), EPAC (proteína de intercambio activada por cAMP), fosfoproteína fosfatasas y/o canales catiónicos activados por cN. En las neuronas, esto incluye la activación de quinasas dependientes de cAMP y cGMP y la posterior fosforilación de proteínas involucradas en la regulación aguda de la transmisión sináptica, así como en la diferenciación y supervivencia neuronal. Las concentraciones intracelulares de cAMP y cGMP están estrictamente reguladas por la velocidad de biosíntesis de las ciclasas y por la velocidad de degradación de las fosfodiesterasas (PDE, EC 3.1.4.17). Las PDE son hidrolasas bimetálicas que inactivan cAMP/cGMP por hidrólisis catalítica del enlace 3'-éster, formando el 5'-monofosfato inactivo. Dado que las PDE proporcionan el único medio para degradar los nucleótidos cíclicos cAMP y cGMP en las células, las PDE desempeñan un papel esencial en la señalización de nucleótidos cíclicos. Las actividades catalíticas de las PDE proporcionan la descomposición de los cN en un espectro de concentraciones de cN en todas las células, y sus mecanismos reguladores variados proporcionan integración y comunicación cruzada con innumerables vías de señalización. Las PDE particulares se dirigen a compartimientos discretos dentro de las células donde controlan el nivel de cN y esculpen microambientes para una variedad de señalosomas de cN (Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount y Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91:651-690).

Sobre la base de la especificidad de sustrato, las familias de PDE pueden dividirse en tres grupos: 1) Las PDE específicas de cAMP, que incluyen PDE4, PDE7 y PDE8, 2) las enzimas selectivas de cGMP, PDE5 y PDE9, y 3) las PDE de sustrato dual, PDE1, PDE2, PDE3, así como PDE10 y PDE11.

La PDE1, previamente nombrada PDE estimulada por calmodulina (CaM-PDE), es única ya que es Ca^{2+} -dependientemente regulada vía calmodulina (CaM, una proteína de unión a Ca^{2+} de 16 kDa) complejada con cuatro Ca^{2+} (para la revisión, Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount y Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91:651-690) Por lo tanto, la PDE1 representa un enlace regulador interesante entre los nucleótidos cíclicos y el Ca^{2+} intracelular. La familia PDE1 está codificada por tres genes: PDE1A (mapeado en el cromosoma humano 2q32), PDE1B (ubicación del cromosoma humano, hcl: 12q13) y PDE1C (hcl: 7p14.3). Tienen promotores alternativos y dan lugar a una multitud de proteínas mediante el empalme alternativo que difiere en sus propiedades reguladoras, afinidades del sustrato, actividades específicas, constantes de activación para CaM, distribución tisular y pesos moleculares. Se identifican más de 10 isoformas humanas. Sus pesos moleculares varían de 58 a 86 kDa por monómero. El dominio regulador N-terminal que contiene dos dominios de unión Ca^{2+} /CaM y dos sitios de fosforilación diferencian sus proteínas correspondientes y modulan sus funciones bioquímicas. PDE1 es una PDE de doble sustrato y el subtipo PDE1C tiene la misma actividad hacia cAMP y cGMP ($K_m \approx 1-3 \mu M$), mientras que los subtipos PDE1A y PDE1B tienen preferencia por cGMP (K_m para cGMP $\approx 1-3 \mu M$ y para cAMP $\approx 10-30 \mu M$).

Los subtipos de PDE1 están altamente enriquecidos en el cerebro y se sitúan especialmente en el cuerpo estriado (PDE1B), el hipocampo (PDE1A) y la corteza (PDE1A) y esta localización se conserva en las especies (Amy Bernard et al. *Neuron* 2012, 73, 1083-1099) En la corteza, la PDE1A está presente principalmente en las capas corticales profundas 5 y 6 (capas de salida), y se utilizan como un marcador de especificidad para las capas corticales profundas. Los inhibidores de la PDE1 mejoran los niveles de los segundos mensajeros cN que conduce a una excitabilidad neuronal mejorada.

Por lo tanto, la PDE1 es un objetivo terapéutico para la regulación de las vías de señalización intracelular, preferiblemente en el sistema nervioso y los inhibidores de la PDE1 pueden mejorar los niveles de los segundos mensajeros cAMP/cGMP que conducen a la modulación de procesos neuronales y a la expresión de genes relacionados con la plasticidad neuronal, factores neurotróficos y moléculas neuroprotectoras. Estas propiedades de mejora de la plasticidad neuronal junto con la modulación de la transmisión sináptica hacen a los inhibidores de PDE1 buenos candidatos como agentes terapéuticos en muchas afecciones neurológicas y psiquiátricas. La evaluación de los inhibidores de la PDE1 en modelos de animales (para revisiones véanse p. ej. Blokland et al. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* (2012), 22 (4), 349-354; y Medina, A. E. *Frontiers in Neuropharmacology* (2011), 5 (Feb.), 21) han

sugerido el potencial para el uso terapéutico de los inhibidores de la PDE1 en trastornos neurológicos, como p. ej. las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington y en trastornos psiquiátricos como p. ej. trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), síndrome de la pierna inquieta, depresión, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS). También ha habido solicitudes de patente que reivindican que los inhibidores de la PDE1 son útiles en enfermedades que pueden aliviarse mediante la mejora de la señalización de la progesterona, tal como la disfunción sexual femenina (p. ej., el documento WO 2008/070095).

Los documentos WO 2008/139293 y WO 2010/084438 (Pfizer Inc.) y WO 2004/099211 (Bayer AG) describen la 1,5-dihidro-4H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-4-onas como inhibidores de la PDE9.

Los documentos WO 2004/026876 (Bayer Healthcare AG), WO 2004/018474 (Bayer Healthcare AG) y EP 2 305 262 (Boehringer Ingelheim Int) se refieren a los derivados de pirazolo[3,4-d] pirimidina-4-ona como inhibidores de la fosfodiesterasa.

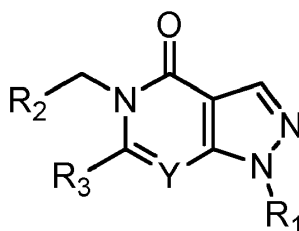
Los compuestos de la invención pueden ofrecer alternativas a los tratamientos comercializados actuales para los trastornos neurodegenerativos y/o psiquiátricos, tratamientos que no son eficaces en todos los pacientes. Por lo tanto, sigue habiendo necesidad de métodos alternativos de tratamiento.

Compendio de la invención

Las enzimas PDE1 se expresan en el Sistema Nervioso Central (CNS), lo que hace a esta familia génica una fuente atractiva de nuevos objetivos para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y neurodegenerativos.

El objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que son inhibidores de la PDE1, y como tales son útiles para tratar trastornos neurodegenerativos y trastornos psiquiátricos. Preferiblemente, dichos compuestos son al menos diez veces más fuertes como inhibidores de la PDE1 que como inhibidores de la PDE9 para evitar efectos potencialmente no deseados asociados con la inhibición de PDE9.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



(I)

en donde

Y es N o CH;

R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₂-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetaniilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiraniilo; todos los cuales pueden estar sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor, hidroxilo, ciano y metoxi;

R2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, fenilo, benzo[1,3]dioxol y cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado; o

R2 es fenilo sustituido una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃ y metoxi; o

R2 es piridinilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃, cicloalcoxi C₃-C₄ y metilcicloalcoxi C₄-C₅; o

R2 se selecciona del grupo que consiste en heteroarilos de 5 miembros sustituidos con alquilo C₁-C₃;

R3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado y cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado; que cada uno puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halógeno, alcoxi C₁-C₃, fenilo, dialquilamina y oxetano;

y tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La referencia al Compuesto (I) incluye la base libre del Compuesto (I), sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto I, tales como sales de adición ácida del Compuesto (I), mezclas racémicas del Compuesto (I), o el enantiómero correspondiente y/o el isómero óptico del Compuesto I, y formas polimórficas y amorfas del Compuesto

(I), así como formas tautoméricas del Compuesto (I). Además, los compuestos de esta invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua y etanol. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de esta invención.

5 En una realización, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I) para uso en terapia.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I), para uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, seleccionado del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico tal como trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS) u otra enfermedad cerebral como el síndrome de la pierna inquieta.

10 En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la fórmula (I), y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 En una realización, la invención se refiere a compuestos según la fórmula (I) para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, seleccionado del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico tal como trastorno por déficit de atención e hiperactividad (DAHD), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS) u otra enfermedad cerebral como el síndrome de la pierna inquieta.

20 En una realización, la invención se refiere al uso de un compuesto según la fórmula (I), para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, seleccionado del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico tal como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (DAHD), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS) u otra enfermedad cerebral como el síndrome de la pierna inquieta.

Definiciones

25 Enzimas PDE1:

La familia de la isoenzima PDE1 incluye numerosas isoformas de PDE1 variantes de empalme. Tiene tres subtipos, PDE1A, PDE1B y PDE1C que se dividen además en diversas isoformas. En el contexto de la presente invención, PDE1 y enzimas PDE1 son sinónimos y se refieren a enzimas PDE1A, PDE1B y PDE1C, así como sus isoformas, a menos que se especifique lo contrario.

30 Inhibidores de la PDE1 e inhibidores de la PDE9:

En el contexto de la presente invención se considera que un compuesto es un inhibidor de la PDE1 si la cantidad requerida para alcanzar el nivel IC_{50} de cualquiera de las tres isoformas de PDE1 es 10 micromolar o menos, preferiblemente menos de 9 micromolar, tal como 8 micromolar o menos, tal como 7 micromolar o menos, tal como 6 micromolar o menos, tal como 5 micromolar o menos, tal como 4 micromolar o menos, tal como 3 micromolar o menos, más preferiblemente 2 micromolar o menos, tal como 1 micromolar o menos, en particular 500 nM o menos. En realizaciones preferidas, la cantidad requerida de inhibidor de PDE1 requerida para alcanzar el nivel IC_{50} de PDE1B es 400 nM o menos, tal como 300 nM o menos, 200 nM o menos, 100 nM o menos, o incluso 80 nM o menos, tal como 50 nM o menos, por ejemplo 25 nM o menos.

40 En una realización preferida, los compuestos de la presente invención son al menos diez veces más fuertes como inhibidores de la PDE1 que los inhibidores de la PDE9, es decir, la cantidad del compuesto requerida para alcanzar el nivel IC_{50} de una o más de las tres isoformas de PDE1 es al menos diez veces menos que la cantidad del mismo compuesto requerida para alcanzar el nivel IC_{50} de la enzima PDE9.

Sustituyentes:

45 En el presente contexto, "opcionalmente sustituido" significa que el resto indicado puede estar o no sustituido, y cuando está sustituido es mono, di o trisustituido. Se entiende que cuando no se indican sustituyentes para un resto "opcionalmente sustituido", entonces la posición está retenida mediante un átomo de hidrógeno.

Como se utiliza en el contexto de la presente invención, se utilizan indistintamente los términos "halo" y "halógeno" y se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

50 Un intervalo dado puede indicarse indistintamente con "-" (guión) o "a", p. ej. el término "alquilo C₁-C₃" es equivalente a "alquilo C₁ a C₃".

Los términos "alquilo C₁-C₃", "alquilo C₁-C₄", "alquilo C₁-C₅", "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₇" y "alquilo C₁-C₈" se refieren a un hidrocarburo saturado lineal (es decir, no ramificado) o ramificado que tiene de uno a ocho átomos de carbono, inclusive. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-

butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo.

El término cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

5 El término "heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 5 átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre.

El término "dialquilamina" se refiere a un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo C₁-C₃.

El término "alcoxi C₃-C₄" se refiere a un resto de la fórmula -OR', en donde R' indica alquilo C₁-C₃ como se definió anteriormente. Fluoroalcoxi C₁-C₃ se refiere a un alcoxi C₁-C₃ sustituido con uno o más flúor.

10 El término "cicloalcoxi C₃-C₄" se refiere a un resto de la fórmula -OR', en donde R' es un grupo cicloalquilo C₃-C₄ monocíclico saturado. El término "metilcicloalcoxi C₄-C₅" se refiere a un grupo metilo sustituido con un grupo cicloalcoxi C₄-C₅.

Formas isoméricas y tautoméricas

15 Cuando los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros quirales, la referencia a cualquiera de los compuestos cubrirá, a menos que se especifique lo contrario, el compuesto enantioméricamente o diastereoméricamente puro, así como mezclas de los enantiómeros o diastereómeros en cualquier proporción.

Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas y se pretende que cualquier forma tautomérica que los compuestos puedan formar se incluya dentro del alcance de la presente invención.

Sales farmacéuticamente aceptables:

20 Los compuestos de esta invención se utilizan generalmente como la sustancia libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene una base libre, tales sales se preparan de manera convencional tratando una disolución o suspensión de una base libre de fórmula (I) con un equivalente molar de un ácido farmacéuticamente aceptable. Se describen a continuación ejemplos representativos de ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables en el presente contexto pretenden indicar sales no tóxicas, es decir, fisiológicamente aceptables. El término sales farmacéuticamente aceptables incluye sales formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido hidrobromuro, ácido fosfórico, ácido nitroso, ácido sulfúrico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido piroglutámico, ácido salicílico, ácido salicílico, sacarina y ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico y ácido benzenosulfónico. Algunos de los ácidos enumerados anteriormente son di- o tri- ácidos, es decir, ácidos que contienen dos o tres hidrógenos ácidos, tales como ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido fumárico y ácido maleico.

30 Se pueden encontrar ejemplos adicionales de ácidos y bases útiles para formar sales farmacéuticamente aceptables, p. ej., en Stahl y Wermuth (Eds) "Handbook of Pharmaceutical salts. Properties, selection, and use", Wiley-VCH, 2008.

Cantidad terapéuticamente eficaz:

40 En el presente contexto, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto significa una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprende la administración de dicho compuesto. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como "cantidad terapéuticamente eficaz". Las cantidades eficaces para cada fin dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión, así como del peso y el estado general del sujeto. Se entenderá que puede lograrse la determinación de una dosificación apropiada utilizando experimentación de rutina, construyendo una matriz de valores y probando diferentes puntos en la matriz, lo cual está todo dentro de las habilidades ordinarias de un médico capacitado.

45 Tratamiento y tratar:

En el presente contexto, "tratamiento" o "tratar" pretende indicar el manejo y cuidado de un paciente con el fin de aliviar, detener, detener parcialmente o retrasar el progreso de la manifestación clínica de la enfermedad o curar la enfermedad. El paciente a tratar es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

Rutas de administración

50 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse específicamente para la administración por cualquier vía adecuada, tal como la vía oral, rectal, nasal, bucal, sublingual, transdérmica y parenteral (p. ej., subcutánea,

intramuscular e intravenosa); siendo preferida la vía oral.

Se apreciará que la vía dependerá del estado general y la edad del sujeto a tratar, la naturaleza de la afección a tratar y el ingrediente activo.

Formulaciones farmacéuticas y excipientes

5 En lo siguiente, el término "excipiente" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a excipientes farmacéuticos que incluyen, pero no se limitan a, rellenos, antiadherentes, aglutinantes, revestimientos, colores, desintegrantes, sabores, deslizantes, lubricantes, conservantes, sorbentes, edulcorantes, disolventes, vehículos y adyuvantes.

10 La presente invención también proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I). Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden formularse con excipientes farmacéuticamente aceptables de acuerdo con técnicas convencionales tales como las descritas en Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 22^a edición (2012), editado por Allen, Loyd V., Jr.

En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), tal como uno de los compuestos descritos en la Sección Experimental de la presente memoria.

15 Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas de dosificación oral sólidas tales como comprimidos, cápsulas, polvos y gránulos; y formas de dosificación oral líquida tales como disoluciones, emulsiones, suspensiones y jarabes, así como polvos y gránulos para disolver o suspender en un líquido apropiado.

20 Las formas de dosificación oral sólidas pueden presentarse como unidades discretas (p. ej., comprimidos o cápsulas duras o blandas), cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo, y preferiblemente uno o más excipientes adecuados. Donde sea apropiado, las formas de dosificación sólidas pueden prepararse con revestimientos tales como revestimientos entéricos o pueden formularse para proporcionar una liberación modificada del ingrediente activo tal como liberación retardada o prolongada según los métodos bien conocidos en la técnica. Donde sea apropiado, la forma de dosificación sólida puede ser una forma de dosificación que se desintegra en la saliva, tal como por ejemplo un comprimido bucodispersable.

25 Ejemplos de excipientes adecuados para la formulación oral sólida incluyen, pero no se limitan a, celulosa microcristalina, almidón de maíz, lactosa, manitol, povidona, croscarmelosa sódica, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, pectina, estearato de magnesio, ácido esteárico y éteres de alquilo inferior de celulosa. De manera similar, la formulación sólida puede incluir excipientes para formulaciones de liberación retardada o prolongada conocidas en la técnica, tales como monoestearato de glicerilo o hipromelosa.

30 Si se utiliza material sólido para administración oral, la formulación puede prepararse, por ejemplo, mezclando el ingrediente activo con excipientes sólidos y posteriormente comprimiendo la mezcla en una máquina convencional de formación de comprimidos; o la formulación puede colocarse, por ejemplo, en una cápsula dura, p. ej. en forma de polvo, pelet o mini comprimidos. La cantidad de excipiente sólido variará ampliamente, pero normalmente oscilará entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 1 g por unidad de dosificación.

35 Las formas de dosificación oral líquida pueden presentarse como, por ejemplo, elixires, jarabes, gotas orales o una cápsula llena de líquido. Las formas de dosificación oral líquida también pueden presentarse como polvos para una disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso. Ejemplos de excipientes adecuados para la formulación oral líquida incluyen, pero no se limitan a, etanol, propilenglicol, glicerol, polietilenglicoles, poloxámeros, sorbitol, poli-sorbato, mono y diglicéridos, ciclodextrinas, aceite de coco, aceite de palma y agua. Las formas de dosificación oral
40 líquida pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo o suspendiendo el ingrediente activo en un líquido acuoso o no acuoso, o incorporando el ingrediente activo en una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite.

Pueden utilizarse excipientes adicionales en formulaciones orales sólidas y líquidas, tales como colorantes, saborizantes y conservantes.

45 Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen disoluciones estériles acuosas y no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones para inyección o infusión, concentrados para inyección o infusión, así como polvos estériles para reconstituir en disoluciones o dispersiones estériles para inyección o infusión antes de su uso. Ejemplos de excipientes adecuados para la formulación parenteral incluyen, pero no se limitan a, agua, aceite de coco, aceite de palma y disoluciones de ciclodextrinas. Las formulaciones acuosas se deben tamponar adecuadamente si es necesario y volverse isotónicas con suficiente disolución salina o glucosa.

50 Otros tipos de composiciones farmacéuticas incluyen supositorios, inhalantes, cremas, geles, parches dérmicos, implantes y formulaciones para administración bucal o sublingual.

Es requisito que los excipientes utilizados para cualquier formulación farmacéutica cumplan con la vía adecuada de administración y sean compatibles con los ingredientes activos.

Dosis:

5 En una realización, el compuesto de la presente invención se administra en una cantidad de aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. En particular, las dosificaciones diarias pueden estar en el intervalo de 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Las dosificaciones exactas dependerán de la frecuencia y el modo de administración, el sexo, la edad, el peso y el estado general del sujeto a tratar, la naturaleza y la gravedad de la afección a tratar, cualesquiera enfermedades concomitantes que se van a tratar, el efecto deseado del tratamiento y otros factores conocidos por los expertos en la técnica.

10 Una dosificación oral típica para adultos estará en el intervalo de 0,1-1000 mg/día de un compuesto de la presente invención, tal como 1-500 mg/día, tal como 1-100 mg/día o 1-50 mg/día. Convenientemente, los compuestos de la invención se administran en una forma de dosificación unitaria que contiene dichos compuestos en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 500 mg, tal como 10 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg o 250 mg de un compuesto de la presente invención

Descripción detallada de la invención

15 Los presentes inventores han identificado compuestos que son inhibidores de la PDE1 y, como tales, son útiles para tratar trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos. Sorprendentemente, los compuestos de la invención son significativamente más fuertes como inhibidores de la PDE1 en comparación con los inhibidores de la PDE9.

20 Por tanto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, así como una composición farmacéutica que contiene dicho compuesto, para uso en el tratamiento de otra enfermedad cerebral que podría ser un trastorno neurodegenerativo o un trastorno psiquiátrico. En una realización preferida, el trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington. En otra realización preferida, se selecciona el trastorno psiquiátrico del grupo que consiste en trastorno por déficit de atención e hiperactividad (DAHD), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS). Otros trastornos cerebrales podrían ser, p. e. síndrome de la pierna inquieta.

25 La presente invención proporciona compuestos para el tratamiento del trastorno neurodegenerativo seleccionado del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, cuyo método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

30 Esta invención proporciona además compuestos de fórmula (I) eficaces en la inhibición de la PDE1 para el tratamiento del trastorno neurodegenerativo.

Esta invención también proporciona compuestos de fórmula (I) para el tratamiento de trastornos psiquiátricos. Ejemplos de trastornos psiquiátricos que pueden tratarse según la presente invención incluyen el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (DAHD), depresión, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (CIAS).

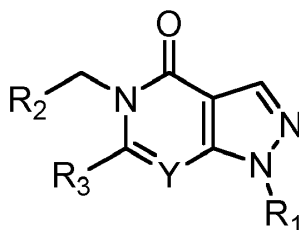
35 Esta invención también proporciona compuestos de fórmula (I) para el tratamiento del síndrome de la pierna inquieta.

Realizaciones de la invención

A continuación, se describen realizaciones de la invención. La primera realización se denomina E1, la segunda realización se designa E2 y así sucesivamente

En una primera realización E1 la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)

40 Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en donde

Y es N o CH;

- R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₂-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo; todos los cuales pueden estar sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor, hidroxilo, ciano y metoxi;
- 5 R2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, fenilo, benzo[1,3]dioxol y cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado; o
- R2 es fenilo sustituido una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃ y metoxi; o
- R2 es piridilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃, cicloalcoxi C₃-C₄ y metilcicloalcoxi C₄-C₅; o
- 10 R2 se selecciona del grupo que consiste en heteroarilos de 5 miembros sustituidos con alquilo C₁-C₃;
- R3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado y cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado; que cada uno puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halógeno, alcoxi C₁-C₃, fenilo, dialquilamina y oxetano;
- y tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 15 E2. El compuesto de la realización 1, en donde Y es N.
- E3. El compuesto de la realización 1, en donde Y es CH.
- E4. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-3, en donde R1 es un alquilo C₂-C₈ lineal o ramificado o un cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado tal como ciclopropilo.
- 20 E5. El compuesto de la realización 4, en donde dicho alquilo C₂-C₈ lineal o ramificado o cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado está sustituido una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor, hidroxilo, ciano y metoxi.
- E6. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-3, en donde R1 se selecciona de oxetanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo.
- E7. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-6, en donde R2 es fenilo.
- 25 E8. El compuesto de la realización 7, en donde dicho fenilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, metoxi, flúor y cloro.
- E9. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-6, en donde R2 es piridilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en metilo, metoxi, flúor y cloro.
- 30 E10. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-6, en donde R2 es un cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado tal como ciclohexilo.
- E11. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-10, en donde R3 es alquilo C₁₋₃ tal como metilo.
- E12. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-10, en donde R3 es metilo sustituido con un fenilo.
- E13. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-10, en donde R3 es metilo sustituido con un metoxi u oxetano
- E14. El compuesto de la realización 1, en donde
- 35 Y es N o CH;
- R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₂-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo; todos los cuales pueden estar sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor, hidroxilo, ciano y metoxi;
- R2 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, benzo[1,3]dioxol y cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado; o
- 40 R2 es fenilo sustituido una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃; o
- R2 es piridina sustituida con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃, cicloalcoxi C₃-C₄ y metilcicloalcoxi C₄-C₅;
- 45 R3 es alquilo C₁-C₃ tal como metilo; que cada uno puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halógeno, alcoxi C₁-C₃, fenilo y oxetano.

E15. El compuesto de la realización 6, en donde dicho oxetanilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropiraniilo está opcionalmente sustituido con metilo.

E16. El compuesto de la realización 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 6-bencil-5-(ciclohexilmetil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 5 5-(4-metoxibencil)-6-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona;
- 5-(ciclohexilmetil)-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-1-propil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 5-(ciclohexilmetil)-6-metil-1-propil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 6-etil-5-[(4-metoxifenil)metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona
- 10 6-(metoximetil)-5-[(4-metoxifenil)metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 6-isopropil-5-[(4-metoxifenil)metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 5-[(4-metoxifenil)metil]-6-(oxetan-3-ilmetil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 5-[(3-fluorofenil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
- 5-[(2-fluorofenil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
- 15 5-[(4-clorofenil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
- 5-bencil-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
- 5-[(3-clorofenil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
- 5-[(4-fluorofenil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
- 6-metil-5-(p-tolilmetil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
- 20 5-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
- 5-[(6-metoxi-3-piridil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
- 5-(4-metoxibencil)-6-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
- 5-(4-metoxibencil)-6-metil-1-propil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
- 1-isopropil-5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
- 25 5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
- 1-ciclopropil-5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona:
- 1-etil-5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
- 5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-3-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
- 5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-1-[(2S,3R)-2-metiltetrahidrofurano-3-il]pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
- 30 5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-1-[(2R,3R)-2-metiltetrahidrofurano-3-il]pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
- 5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
- 5-(4-metoxibencil)-6-metil-1-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
- y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos compuestos.

35 E17. Un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-16, en donde dicho compuesto tiene un valor de IC₅₀ de PDE1A, PDE1B o PDE1C, determinado como se describe en la sección "ensayo de inhibición de la PDE1", de 10 micromolar o menos, tal como 5 micromolar o menos, tal como 4 micromolar o menos, tal como 3 micromolar o menos, tal como 2 micromolar o menos, tal como 1 micromolar o menos, tal como 500 nM o menos, tal como 400 nM o menos, tal como 300 nM o menos, tal como 200 nM o menos, tal como 100 nM o menos.

E17. Un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-17 para uso en terapia.

E17. Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-17, para uso como un medicamento.

E20. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-17 y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 E21. Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-17 para uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, seleccionado del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico tal como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (DAHD), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS) u otra enfermedad cerebral como el síndrome de la pierna inquieta.

10 E22. Uso de un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-17, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, seleccionado del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico tal como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (DAHD), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS) u otra enfermedad cerebral como el síndrome de la pierna inquieta.

15 Todas las referencias, incluyendo publicaciones, solicitudes de patentes y patentes, citadas en la presente memoria, son incorporadas por la presente mediante referencia en su totalidad y en la misma medida que si cada referencia se indicara individualmente y específicamente para ser incorporada como referencia y se estableciera en su totalidad (en la medida máxima permitida por la ley). Los encabezados y subencabezados se utilizan en la presente memoria solo por conveniencia, y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera.

20 El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o el lenguaje ejemplar (que incluye "por ejemplo", "p. ej." y "como tal") en la presente memoria descriptiva pretende meramente iluminar mejor la invención, y no plantea una limitación en el alcance de la invención a menos que se indique lo contrario.

La citación e incorporación de documentos de patente en la presente memoria se realiza solo por conveniencia, y no refleja ningún punto de vista sobre la validez, patentabilidad y/o exigibilidad de dichos documentos de patente.

25 La presente invención incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia recitadas en las reivindicaciones adjuntas a la misma, según lo permitido por la ley aplicable.

Compuestos de la invención

Tabla 1: Compuestos de la invención

Ejemplo	Compuesto	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)	% de inhibición de la PDE9 a 10 microM
1	6-bencil-5-(ciclohexilmetil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	349	320	120	51
2	5-(4-metoxibencil)-6-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona	132	62	74	10
3	5-(ciclohexilmetil)-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	172	103	29	29
4	5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-1-propil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	108	68	72	13
5	5-(ciclohexilmetil)-6-metil-1-propil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	111	31	36	-16
6	6-etil-5-[(4-metoxifenil)metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	107	80	140	2
7	6-(metoximetil)-5-[(4-metoxifenil)metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	325	181	345	-12
8	6-isopropil-5-[(4-metoxifenil)metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	751	211	1324	7
9	5-[(4-metoxifenil)metil]-6-(oxetan-3-ilmetil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	nd	58	165	12
10	5-[(3-fluorofenil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	1070	361	149	3

Ejemplo	Compuesto	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)	% de inhibición de la PDE9 a 10 microM
11	5-[(2-fluorofenil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	589	250	61	12
12	5-[(4-clorofenil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	127	65	419	16
13	5-bencil-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	1264	309	135	-18
14	5-[(3-clorofenil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	1303	413	95	-15
15	5-[(4-fluorofenil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	1240	258	204	-13
16	6-metil-5-(p-tolilmetil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	400	71	496	-1
17	5-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	429	154	662	-2
18	5-[(6-metoxi-3-piridil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	738	370	1167	9
19	5-(4-metoxibencil)-6-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	184	88	171	19
20	5-(4-metoxibencil)-6-metil-1-propil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	290	82	233	19
21	1-isopropil-5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	49	37	134	-14
22	5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	1691	569	1205	8
23	1-ciclopropil-5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	543	255	975	-6
24	1-etil-5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	1115	329	1326	19
25	5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-3-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	825	113	644	8
26	5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-1-[(2S,3R)-2-metiltetrahidrofurano-3-il]pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	206	83	345	8
27	5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-1-[(2R,3R)-2-metiltetrahidrofurano-3-il]pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	1303	179	686	13
28	5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	63% de inhibición @ 10 μM	704	2185	14
29	5-(4-metoxibencil)-6-metil-1-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	119	87	174	26

nd significa "no determinado"

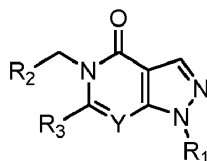
La Tabla 1 enumera el valor de IC₅₀ para la inhibición de la PDE1 mediante los compuestos de la invención. El valor de IC₅₀ se refiere a la concentración (nM) del compuesto requerida para alcanzar el 50% de inhibición de la enzima PDE1 a la concentración específica de sustrato.

- 5 Para fines comparativos, la tabla también enumera el % de inhibición de la PDE9 a 10 μM, que se refiere al % de inhibición de la enzima PDE9 obtenida a una concentración de 10 micromolar del compuesto.

Los ensayos PDE1 y PDE9 se describen en la sección experimental.

Sección experimental

Preparación de los compuestos de la invención-métodos generales



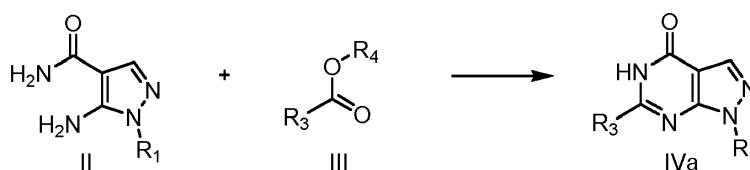
(I)

5 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante los métodos descritos a continuación, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica, o modificaciones que son familiares para los expertos en la técnica. Los materiales de partida utilizados en la presente memoria están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos de rutina conocidos en la técnica, tales como los métodos descritos en libros de referencia estándar tal como "Compendium of Organic Synthetic Methods, vol. I-XIII" (publicado por Wiley-Interscience, ISSN: 1934-4783) Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los descritos a continuación.

10 Los esquemas son representativos de métodos útiles para sintetizar los compuestos de la presente invención. No deben limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

Método 1:

Esquema 1



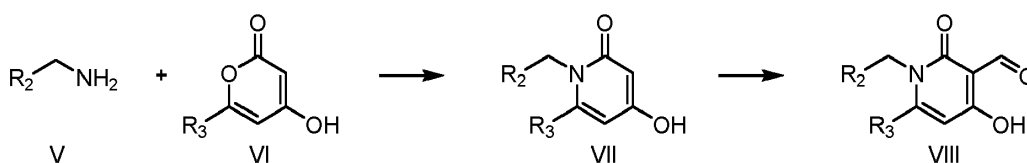
15 donde R₁ y R₃ son como se describen para la fórmula I y R₄ es un grupo alquilo tal como metilo o etilo.

Los compuestos de fórmula general II (Esquema 1) pueden prepararse como se describe en la literatura (J. Med. Chem 2009, 52, 7949). Los compuestos de fórmula general IVa pueden prepararse a partir de compuestos de fórmulas generales II y III como se describe en la literatura (J. Med. Chem 2009, 52, 7949).

Método 2:

20

Esquema 2

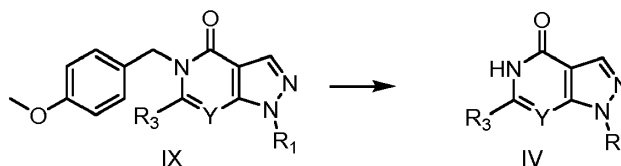


donde R₂ y R₃ son como se describen para la fórmula I.

25 Los compuestos de fórmula general VII (Esquema 2) pueden prepararse calentando una mezcla de compuestos de fórmulas generales V y VI en un disolvente tal como agua. Los compuestos de fórmula general VIII pueden prepararse tratando compuestos de fórmula general VII con cloruro de fosforilo y dimetilformamida.

Método 3:

Esquema 3



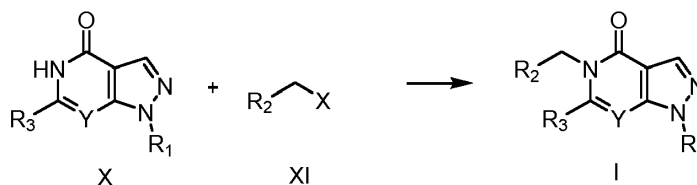
donde R₁ y R₃ son como se describen para la fórmula I.

Los compuestos de fórmula general IV (Esquema 3) pueden prepararse por tratamiento de compuestos de fórmula general IX con un ácido tal como ácido trifluoroacético.

Método 4:

5

Esquema 4

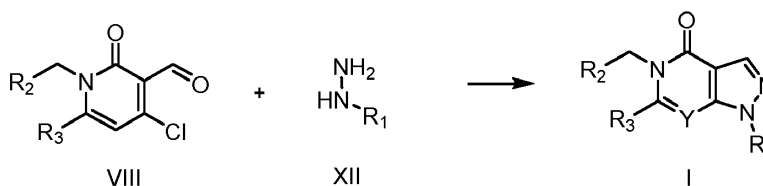


donde R₁, R₂ y R₃ son como se describen para la fórmula I y X es un grupo saliente tal como, pero no se limita a, cloruro, bromuro, yoduro o mesilato.

10 Los compuestos de fórmula general I (Esquema 4) pueden prepararse por tratamiento de compuestos de fórmula general X con compuestos de fórmula general XI en presencia de una base tal como, pero no se limitan a, carbonato de potasio o carbonato de cesio.

Método 5:

Esquema 5

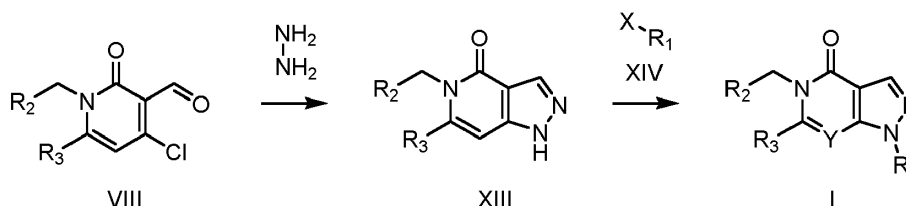


15 donde R₁, R₂ y R₃ son como se describen para la fórmula I e Y es CH.

Los compuestos de fórmula general I (Esquema 5) pueden prepararse por tratamiento de compuestos de fórmula general VIII con hidrazinas de fórmula general XII.

Método 6:

Esquema 6



20

donde R₁, R₂ y R₃ son como se describen para la fórmula I, X es un grupo saliente tal como, pero no se limita a, cloruro, bromuro, yoduro o mesilato e Y es CH.

Los compuestos de fórmula general I (Esquema 6) pueden prepararse por tratamiento de compuestos de fórmula general VIII con hidrazina seguido de alquilación con compuestos de fórmula general XIV.

25 Métodos generales, Métodos LC-MS

Método A: Se utilizó un sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: Agilent TC-C18, 5 μm; 2,1x50mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Sistema disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,95:0,05); Método: elución en gradiente lineal con A:B = 99:1 a 0:100 en 4,0 minutos y con un caudal de 0,8 ml/min.

30 Método B: Se utilizó un sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: Waters XBridge Shield RP18, 5 μm, 2,1x50 mm; Temperatura de la columna: 40 °C; Sistema disolvente: A = agua/amoniaco (99,95:0,05) y B = acetonitrilo;

Método: elución en gradiente lineal con A:B = 95:5 a 0:100 en 4,0 minutos y con un caudal de 0.8 ml/min.

Método C: Se utilizó un sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Phenomenex Luna-C18, 5 μ m; 2,0x50 mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Sistema disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,95:0,05); Método: elución en gradiente lineal con A:B = 99:1 a 0:100 en 4,0 minutos y con un caudal de 0,8 ml/min.

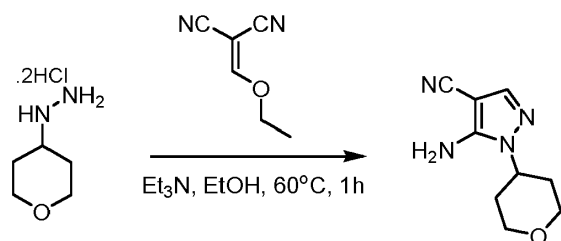
5

Método D: Se utilizó un Waters Acquity UPLC-MS. Columna: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 μ m; 2,1x50 mm; Temperatura de la columna: 60 °C; Sistema disolvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,965:0,035) y B = acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (94,965:5:0,035); Método: elución en gradiente lineal con A:B = 90:10 a 0:100 en 1,0 minutos y con un caudal de 1,2 ml/minuto.

10 Método E: Se utilizó un Waters Acquity UPLC-MS. Columna: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 μ m; 2,1x50 mm; Temperatura de la columna: 60 °C; Sistema disolvente: A = agua/ácido fórmico (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/agua/ácido fórmico (94,9:5:0,1); Método: elución en gradiente lineal con A:B = 90:10 a 0:100 en 1,0 minutos y con un caudal de 1,2 ml/minuto.

Intermedios

15 Intermedio: 5-amino-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo



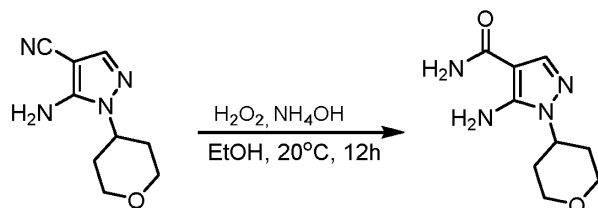
A una mezcla de diclorhidrato de (tetrahidro-2H-piran-4-il)hidrazina (5,0 g, 26 mmol) y Et₃N (5,62 g, 55,5 mmol) en EtOH (100 ml) se añadió 2-(etoximetil)malononitrilo (3,23 g, 26,4 mmol). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 1 hora. Se eliminó el disolvente al vacío. Se lavó el residuo con agua (40 ml) y luego con DCM (40 ml). La torta del filtro se secó al vacío para dar 5-amino-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (2,3 g, 45% de rendimiento).

20

Se preparó el siguiente intermedio de manera similar:

5-amino-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonitrilo y 5-amino-1-propil-1H-pirazol-4-carbonitrilo

Intermedio: 5-amino-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida



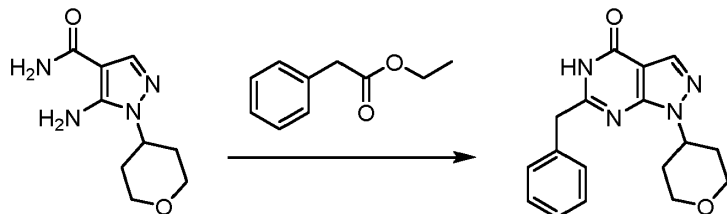
25 A una mezcla de 5-amino-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (2,3 g, 12 mmol) en EtOH (40 ml) se añadieron H₂O₂ (10 ml) y NH₃·H₂O en agua (10 ml). Se agitó la mezcla a 20 °C durante 12 horas. Se enfrió la mezcla rápidamente con Na₂SO₃ 2N (40 ml) y se evaporó al vacío. Se lavó el residuo con agua (20 ml x 2). La torta del filtro se secó al vacío para dar 5-amino-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (1,3 g, 51% de rendimiento).

Se prepararon los siguientes intermedios de manera similar:

30 5-amino-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxamida; y

5-amino-1-propil-1H-pirazol-4-carboxamida

Intermedio: 6-bencil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

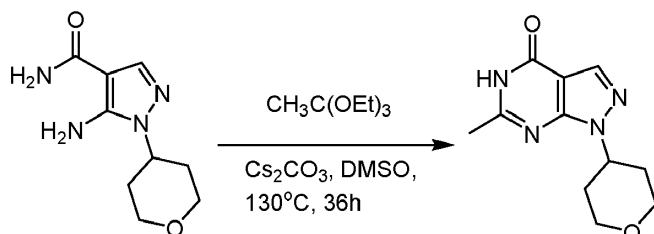


5 A una disolución de 5-amino-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (100 mg, 0,47 mmol) y 2-fenilacetato de etilo (234 mg, 1,43 mmol) en EtOH (4 ml) se añadió NaOEt (97 mg, 1,43 mmol). Se agitó la mezcla a 140 °C durante 1 hora en condiciones de microondas. Se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó el residuo mediante TLC preparativa (DCM:MeOH = 10:1) para dar 6-bencil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (120 mg, rendimiento: 77%).

Se preparó el siguiente intermedio de manera similar:

6-metil-1-propil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

10 Intermedio: 6-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



15 A una disolución de 5-amino-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (1,0 g, 4,76 mmol) y ortoformiato de trietilo (7,72 g, 47,6 mmol) en DMSO (20 ml) se añadió Cs₂CO₃ (3,1 g 9,5 mmol). Se agitó la mezcla a 130 °C durante 36 horas. Se diluyó la mezcla con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 3). Se lavó la capa orgánica con agua (30 ml x 2) y se secó sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se evaporó al vacío. Se purificó la mezcla mediante cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH de 20:1 a 5:1) para dar 6-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (560 mg, 50% de rendimiento).

Se prepararon los siguientes intermedios de manera similar:

20 6-metil-1-propil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, preparado a partir de 5-amino-1-propil-1H-pirazol-4-carboxamida y ortoformiato de trietilo;

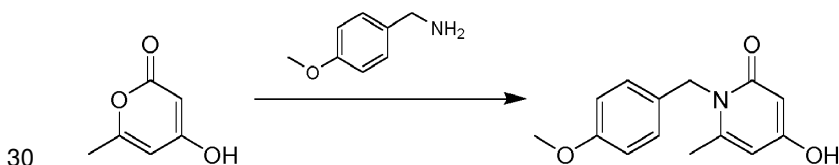
6-etil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, preparado a partir de 5-amino-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida y propionato de metilo;

6-(metoximetil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, preparado a partir de 5-amino-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida y 2-metoxiacetato de metilo;

25 6-isopropil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, preparado a partir de 5-amino-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida e isobutirato de metilo; y

6-(oxetan-3-ilmetil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, preparado a partir de 5-amino-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida y 2-(oxetan-3-il) acetato de metilo.

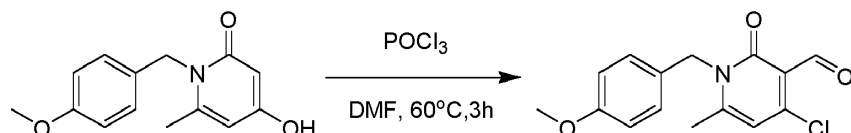
Intermedio: 4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona



30 A una disolución de 4-hidroxi-6-metil-2H-piran-2-ona (12 g, 95 mmol) en H₂O (200 ml) se añadió (4-metoxifenil)metanamina (13,05 g, 95,16 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 16 horas. Se obtuvo un sólido. Se filtró la mezcla. La torta del filtro se secó al vacío para dar 4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona (22,0 g, 63,7 mmol, 67% de rendimiento) que se utilizó directamente en la siguiente etapa. ¹H NMR (DMSO-d₆ 400

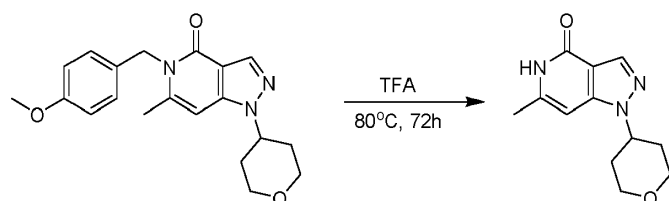
MHz): δ 10,49 (br. s, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz 2H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,74 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Intermedio: 4-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbaldehído



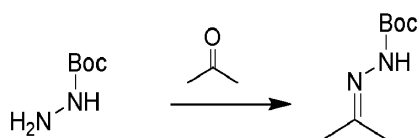
- 5 A una disolución de 4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona (10 g, 29 mmol) en DMF (100 ml) se añadió POC_l₃ (11,1 g, 72,4 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla resultante a 60 °C durante 3 horas. Se vertió la mezcla en agua con hielo (700 g) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 2). Se lavó la capa orgánica con agua (500 ml x 2) y salmuera (500 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40% en éter de petróleo) para dar 4-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbaldehído (4,0 g, 8,2 mmol, 28% de rendimiento).

Intermedio: 6-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



- 15 Se agitó una disolución de 5-(4-metoxibencil)-6-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (1,30 g, 3,68 mmol) en TFA (40 ml) a 80-90 °C durante 72 horas. La mezcla se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (utilizando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo) para dar 6-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (500 mg, 1,8 mmol, 48% de rendimiento).

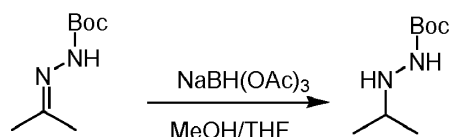
Intermedio: 2-(propan-2-ilideno)hidrazina-1-carboxilato de terc-butilo



- 20 Se agitó una disolución de hidrazinacarboxilato de terc-butilo (3,0 g, 23 mmol) en acetona (20 ml) a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para dar 2-(propan-2-ilideno)hidrazina-1-carboxilato de terc-butilo (3,9 g, 23 mmol, 99% de rendimiento).

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,33 (br. s, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

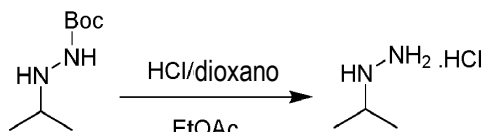
Intermedio: 2-isopropilhidrazina-1-carboxilato de terc-butilo



- 25 A una disolución de 2-(propan-2-ilideno)hidrazina-1-carboxilato de terc-butilo (3,90 g, 22,7 mmol) en THF (22 ml) y MeOH (22 ml) se añadió NaBH(OAc)₃ (4,80 g, 22,7 mmol) en porciones. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo bajo un globo de N₂ durante 2 horas y luego se enfrió a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 4:1). El producto se recristalizó en acetato de etilo y éter de petróleo para dar 2-isopropilhidrazina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 2,30 mmol, 10% de rendimiento).

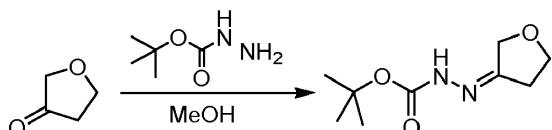
30 ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 6,67 (br. s, 1H), 5,99-5,98 (m, 1H), 3,54-3,48 (m, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Intermedio: clorhidrato de isopropilhidrazina



5 A una disolución de 2-isopropilhidrazina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 2,30 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se añadió HCl/dioxano (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para dar clorhidrato de isopropilhidrazina (300 mg) que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

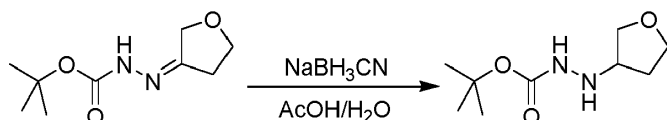
Intermedio: 2-(dihidrofurano-3(2H)-ilideno)hidrazina-1-carboxilato de terc-butilo



10 Se agitó una disolución de dihidrofurano-3(2H)-ona (5,0 g, 58 mmol) e hidrazinacarboxilato de terc-butilo (7,68 g, 58,08 mmol) en MeOH (50 ml) a 15 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró para eliminar MeOH y proporcionar 2-(dihidrofuran-3(2H)-ilideno) hidrazina-1-carboxilato de terc-butilo (11 g, 55 mmol, 95% de rendimiento).

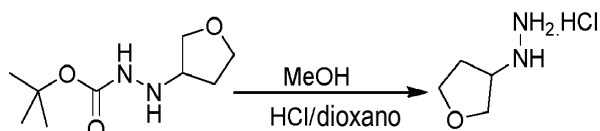
¹H NMR (MeOD 400 MHz): δ 4,19 (s, 2H), 4,03 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H).

Intermedio: 2-(tetrahidrofurano-3-il)hidrazina-1-carboxilato de terc-butilo



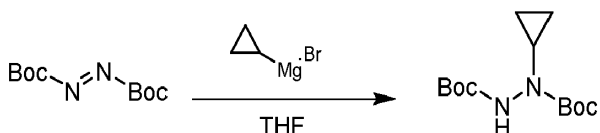
15 Una disolución de 2-(dihidrofurano-3(2H)-ilideno)hidrazina-1-carboxilato de terc-butilo (11 g, 55 mmol) en AcOH (30 ml) y H₂O (60 ml) se agitó a 15 °C durante 0,5 horas. Luego se añadió NaBH₃CN (3,80 g, 60,4 mmol) a la disolución en porciones. Se agitó la mezcla resultante a 15 °C durante 2 horas. Se neutralizó la mezcla con NaOH 2M (500 ml) y se extrajo con DCM (100 ml x 3), se lavó la capa orgánica con salmuera (300 ml x 3), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar el 2-(tetrahidrofurano-3-il)hidrazina-1-carboxilato de terc-butilo (11 g, bruto).

20 Intermedio: clorhidrato de (tetrahidrofuran-3-il)hidrazina



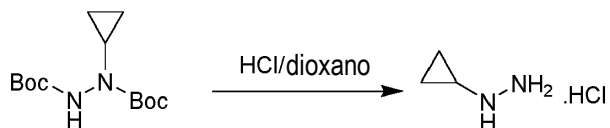
Se añadió a una disolución de 2-(tetrahidrofurano-3-il)hidrazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 9,9 mmol) en MeOH (50 ml) HCl/dioxano (4 M, 9,1 ml) gota a gota. Se agitó la disolución a 0 °C durante 2 horas. Se filtró la mezcla para eliminar el disolvente y proporcionar el clorhidrato de (tetrahidrofuran-3-il)hidrazina (1 g).

25 Intermedio: 1-ciclopropilhidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo



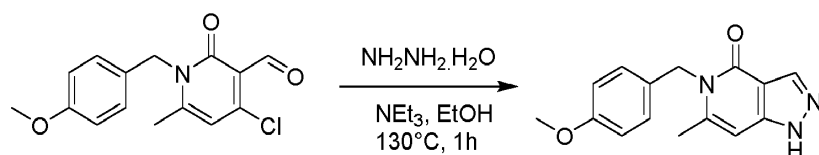
30 Se añadió a una disolución de bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M, 11,02 ml) en THF (10 ml) azadicarboxilato de di-terc-butilo (1,27 g, 5,51 mmol) a -78 °C bajo argón. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente por adición de NH₄Cl (ac. sat. 10 ml) a 0 °C, y luego se diluyó con H₂O (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂OS₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (utilizando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo) para dar 1-ciclopropilhidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (1,20 g, 4,41 mmol, 80% de rendimiento). ¹H NMR (MeOD 400 MHz): δ 2,84-2,92 (m, 1H), 1,46 (s, 18H), 0,67 (s, 4H).

Intermedio: clorohidrato de ciclopropilhidrazina



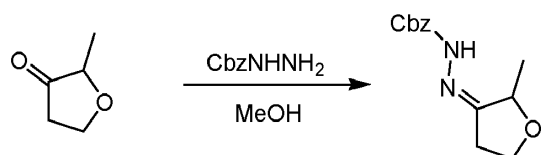
Se disolvió 1-ciclopropilhidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (1,20 g, 4,41 mmol) en HCl/dioxano (10 ml). Se agitó la mezcla a 15 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar clorohidrato de ciclopropilhidrazina (0,45 g, 4,14 mmol, 94% de rendimiento). ¹H NMR (MeOD 400 MHz): δ 2,58-2,63 (m, 1H), 0,60-0,70 (m, 4H).

Intermedio: 5-(4-metoxibencil)-6-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



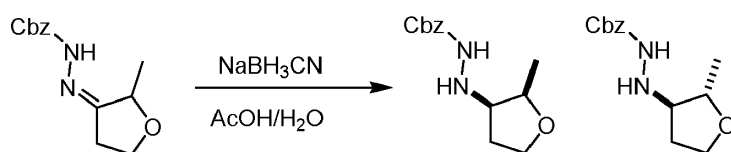
Una mezcla de NH₂NH₂.H₂O (35 mg, 0,69 mmol), 4-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbaldehído (200 mg, 0,69 mmol) y trietilamina (208 mg, 2,06 mmol) en EtOH (3 ml) se agitó a 130 °C bajo irradiación con microondas durante 1 hora. La mezcla se concentró y el crudo se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo) para dar 5-(4-metoxibencil)-6-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (130 mg, 0,472 mmol, 69% de rendimiento).

Intermedio: 2-(2-metildihidrofurano-3(2H)-ilideno)hidrazina-1-carboxilato de bencilo



Se agitó una disolución de 2-metildihidrofurano-3(2H)-ona (5,0 g, 50 mmol) y N-aminocarbamato de bencilo (8,3 g, 50 mmol) en MeOH seco (150 ml) a 15 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para dar 2-(2-metildihidrofurano-3(2H)-ilideno)hidrazina-1-carboxilato de bencilo (12 g, rendimiento del 97%)

Intermedios: 2-(cis-2-metiltetrahidrofurano-3-il)hidrazina-1-carboxilato de bencilo y 2-(trans-2-metiltetrahidrofurano-3-il)hidrazina-1-carboxilato de bencilo



A una disolución de 2-(2-metildihidrofuran-3(2H)-ilideno)hidrazina-1-carboxilato de bencilo (12 g, 48 mmol) en H₂O (96 ml) se añadió AcOH (40 ml). Se agitó la mezcla a 15 °C durante 1 hora. Luego se añadió NaBH₃CN (3,34 g, 53,2 mmol) en pequeñas porciones. Se agitó la mezcla a 15 °C durante 2 horas. Se ajustó la mezcla a pH=8 mediante NaOH 5N (ac.). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (200 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con H₂O (200 ml), salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto crudo mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (utilizando un gradiente de acetato de etilo y éter de petróleo) para dar una mezcla de 2-(cis-2-metiltetrahidrofurano-3-il)hidrazina-1-carboxilato de bencilo y 2-(trans-2-metiltetrahidrofurano-3-il)hidrazina-1-carboxilato de bencilo (6,0 g, 50% de rendimiento). Se purificaron 2 g de la mezcla mediante SFC dos veces para dar

2-(trans-2-metiltetrahidrofurano-3-il)hidrazina-1-carboxilato de bencilo (700 mg, 32,5% de rendimiento) (Rt = 5,671 min (1ª serie), 5,754 min (2ª serie)) ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,35 (s, 5H), 6,23 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,99-3,97 (m, 2H), 3,85-3,84 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,59 (bs, 1H), 2,10-2,08 (m, 1H), 1,88-1,87 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

y 2-(cis-2-metiltetrahidrofurano-3-il)hidrazina-1-carboxilato de bencilo (450 mg, 20,7% de rendimiento) (Rt = 8,354 min). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,35 (s, 5H), 6,22 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,99-3,97 (m, 2H), 3,87-3,86 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,59 (bs, 1H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,88-1,87 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

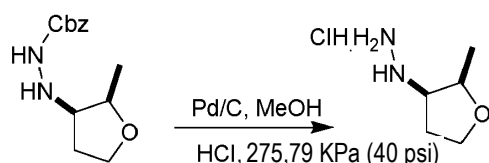
Condición SFC 1: Instrumento: SFC-80-(8); Columna: AD 250 mm × 30 mm, 5 μm; Fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: EtOH (0,1% NH₃H₂O), A:B = 70:30 a 60 ml/min; Temperatura de la columna: 38 °C; Presión de la boquilla: 100 bar;

Temperatura de la boquilla: 60 °C; Temperatura del evaporador: 20 °C; Temperatura del condensador: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm

Condición SFC 2: Instrumento: MG-II; Columna: AY250 mm x 30 mm, 10 µm; Fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: EtOH (0,1% NH₃H₂O), A:B = 75:25 a 60 ml/min; Temperatura de la columna: 38 °C; Presión de la boquilla: 100 bar; Temperatura de la boquilla: 60 °C; Temperatura del evaporador: 20 °C; Temperatura del condensador: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm

5

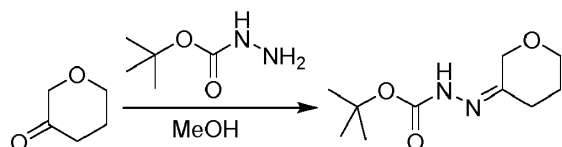
Intermedio: clorohidrato de cis-(2-metiltetrahidrofurano-3-il)hidrazina



A una disolución de 2-(cis -2-metiltetrahidrofurano-3-il)hidrazina-1-carboxilato de bencilo (800 mg, 3,20 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió HCl 1 M (1 M, 9,6 ml) y Pd/C (500 mg) (húmedo, 10% de Pd con 50% de agua) bajo N₂. Se desgasificó la suspensión al vacío y se purgó con H₂ varias veces. Se agitó la mezcla a 25 °C bajo H₂ (275,79 KPa (40 psi)) durante 16 horas. Se filtró la mezcla a través de celita y se concentró el filtrado para dar clorohidrato de cis-(2-metiltetrahidrofurano-3-il)hidrazina (450 mg, 92% de rendimiento) ¹H NMR (DMSO d₆ 400 MHz): δ 8,55 (bs, 1H), 8,18 (bs, 1H), 7,43-7,18 (m, 1H), 3,88-3,79 (m, 2H), 3,57-3,51 (m, 2H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

10

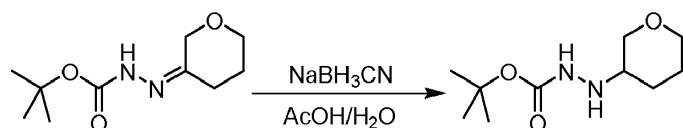
15 Intermedio: 2-(dihidro-2H-piran-3(4H)-ilideno)hidrazina-1-carboxilato de terc-butilo



Se agitó una disolución de hidrazinacarboxilato de terc-butilo (6,6 g, 50 mmol) y dihidro-2H-piran-3(4H)-ona (5 g, 50 mmol) en MeOH (50 ml) a 15 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró para eliminar MeOH y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 2-(dihidro-2H-piran-3(4H)-ilideno)hidrazina-1-carboxilato de terc-butilo (10 g, 47 mmol, 93% de rendimiento).

20

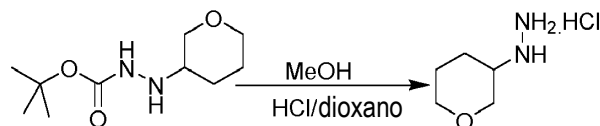
Intermedio: 2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)hidrazina-1-carboxilato de terc-butilo



Se agitó una mezcla de 2-(dihidro-2H-piran-3(4H)-ilideno)hidrazina-1-carboxilato de terc-butilo (10 g, 47 mmol) en AcOH (50 ml) y H₂O (100 ml) a 15 °C durante 0,5 horas. Luego se añadió NaBH₃CN (3,23 g, 51 mmol) a la disolución. Se agitó la mezcla resultante a 15 °C durante 2 horas. Se basificó la mezcla con NaOH 2 M (ac.) (200 ml) y se extrajo con DCM (100 ml x 3), se lavó la capa orgánica con salmuera (200 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar 2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)hidrazina-1-carboxilato de terc-butilo (9 g).

25

Intermedio: clorohidrato de (tetrahidro-2H-piran-3-il)hidrazina

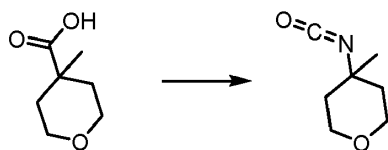


30

A una disolución de 2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)hidrazina-1-carboxilato de terc-butilo (550 mg, 2,54 mmol) en MeOH (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) se añadió HCl/MeOH (20 ml). Se agitó la mezcla resultante a 10 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró para dar clorohidrato de (tetrahidro-2H-piran-3-il)hidrazina (500 mg) que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

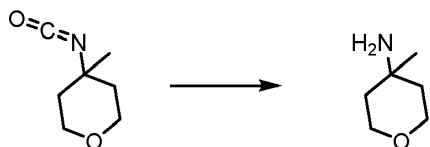
35

Intermedio: 4-isocianato-4-metiltetrahidro-2H-pirano



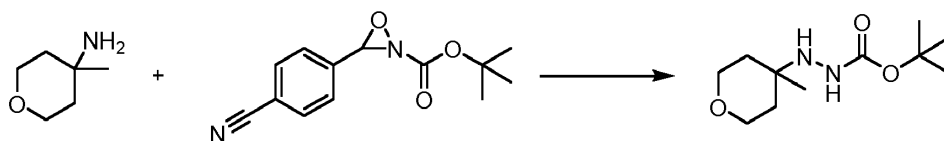
- 5 A una disolución del compuesto ácido 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (4,00 g, 27,8 mmol) y trietilamina (4,21 g, 41,6 mmol, 5,77 ml en tolueno (100 ml) se añadió DPPA (8,40 g, 30,53 mmol, 6,61 ml). Se agitó la mezcla a 85 °C durante 2h. La mezcla de reacción se trató con NaOH 1M (acuoso) (50 ml), se extrajo con EtOAc (100 ml * 2). Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar 4-isocianato-4-metiltetrahidro-2H-pirano (2 g).

Intermedio: 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina



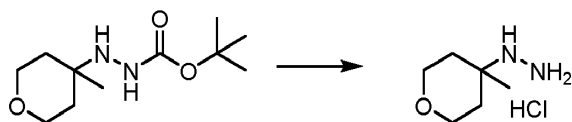
- 10 A una disolución del compuesto 4-isocianato-4-metiltetrahidro-2H-pirano (3,00 g, 21 mmol, 1 eq) en THF (20 ml) se añadió HCl 5M (ac.) (20 ml). Se agitó la mezcla a 10-15 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y se disolvió en diclorometano (30 ml) y se filtró. La torta del filtro se secó para dar clorhidrato de 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina. A una suspensión de clorhidrato de 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina (200 mg, 1,32 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (5 ml) se añadió resina de intercambio iónico (100 mg). Se agitó la mezcla a 15-20 °C durante 5 min.
- 15 Se filtró la mezcla y el filtrado se utilizó directamente para la siguiente etapa. Se obtuvo una disolución de 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina en diclorometano (5 ml).

Intermedio: 2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)hidrazina-1-carboxilato de terc-butilo



- 20 A una disolución de 3-(4-cianofenil)-1,2-oxaziridina-2-carboxilato de terc-butilo (Journal of Organic Chemistry, 58(18), 4791, 1993) (1 eq.) en diclorometano (5 ml) se añadió 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina (200 mg, 0,81 mmol). Se agitó la mezcla a 15-20 °C durante 16 horas y a reflujo (50 °C) durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml), se lavó con agua (20 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para dar 2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)hidrazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg).

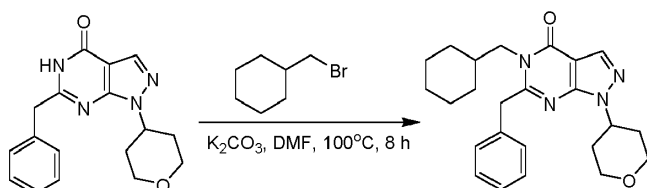
25 Intermedio: clorhidrato de (4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)hidrazina



Una disolución de 2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)hidrazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,30 mmol, 1 eq) en HCl en acetato de etilo (5 ml) se agitó a 15-20 °C durante 1 hora. Se filtró la mezcla y se lavó la torta del filtro con acetato de etilo (2 x 10 ml) y se secó para dar clorhidrato de (4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)hidrazina (30 mg).

30 Compuestos de la invención

Ejemplo 1: 6-bencil-5-(ciclohexilmetil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-ona

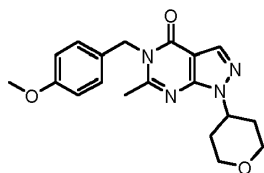


A una disolución de 6-bencil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (200 mg, 0,64 mmol) y (bromometil)ciclohexano (137 mg, 0,77 mmol) en DMF (2 ml) se añadió K_2CO_3 (178 mg, 1,29 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 8 horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (3 ml x 2). Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se evaporó. Se purificó el residuo mediante TLC preparativa (DCM:acetato de etilo) para dar 6-bencil-5-(ciclohexilmetil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (20 mg, rendimiento: 7%).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,05 (m, 2H), 7,53-7,28 (m, 3H), 7,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,87-4,79 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,16-4,12 (m, 2H), 3,91-3,83 (bs, 2H), 3,60 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,45-2,36 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 7H), 1,17-1,09 (m, 4H). LC-MS: $t_R = 3,24$ min (Método A), $m/z = 407,2$ (MH^+).

10 Se prepararon los siguientes compuestos de manera similar:

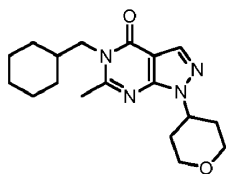
Ejemplo 2: 5-(4-metoxibencil)-6-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona



Preparado a partir de 6-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno.

15 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,10 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,86-4,79 (m, 1H), 4,17-4,13 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,63-3,58 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,45-2,36 (m, 2H), 1,94-1,90 (m, 2H). LC-MS (m/z) 355,1 (MH^+); $t_R = 0,61$ (Método D)

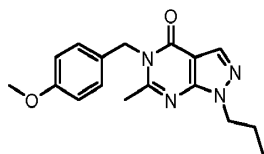
Ejemplo 3: 5-(ciclohexilmetil)-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



20 Preparado a partir de 6-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona y (bromometil)ciclohexano.

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,03 (s, 1H), 4,85-4,77 (m, 1H), 4,16-4,13 (m, 2H), 3,93 (bs, 2H), 3,64-3,58 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,44-2,35 (m, 2H), 1,93-1,65 (m, 8H), 1,20-1,09 (m, 5H). LC-MS (m/z) 331,2 (MH^+); $t_R = 2,63$ (Método C)

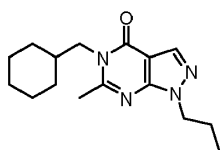
Ejemplo 4: 5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-1-propil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



25 Preparado a partir de 6-metil-1-propil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno.

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,08 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,30 (bs, 2H), 4,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,97-1,92 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 313,1 (MH^+); $t_R = 2,54$ (Método C)

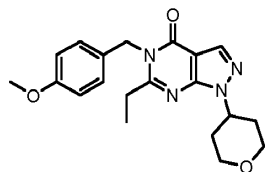
30 Ejemplo 5: 5-(ciclohexilmetil)-6-metil-1-propil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



Preparado a partir de 6-metil-1-propil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona y (bromometil)ciclohexano.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,02 (s, 1H), 4,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,93 (bs, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,96-1,91 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 6H), 1,20-1,09 (m, 5H), 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 289,2 (MH^+); $t_R = 2,84$ (Método C)

Ejemplo 6: 6-etil-5-[(4-metoxifenil)metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



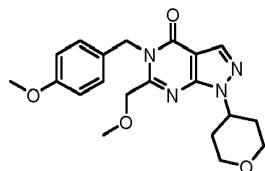
5

Preparado a partir de 6-etil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 8,07 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,30 (bs, 2H), 4,84-4,78 (m, 1H), 4,15-4,13 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,60 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,77 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,46-2,36 (m, 2H), 1,95-1,92 (m, 2H), 1,28 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 369,2 (MH^+); $t_R = 2,34$ (Método B).

10

Ejemplo 7: 6-(metoximetil)-5-[(4-metoxifenil)metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

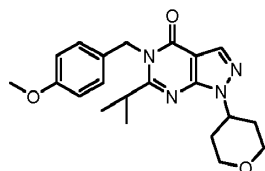


Preparado a partir de 6-(metoximetil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-ona y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 8,11 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,88-4,83 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,15-4,12 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,60 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,45-2,34 (m, 2H), 1,92 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H). LC-MS (m/z) 385,2 (MH^+); $t_R = 2,42$ (Método C).

15

Ejemplo 8: 6-isopropil-5-[(4-metoxifenil)metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

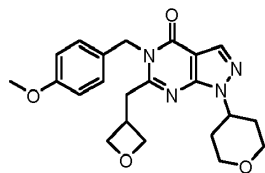


Preparado a partir de 6-isopropil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 8,07 (s, 1H), 7,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,36 (bs, 2H), 4,84-4,78 (m, 1H), 4,17-4,13 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,64-3,58 (m, 2H), 3,18-3,13 (m, 1H), 2,47-2,38 (m, 2H), 1,98-1,94 (m, 2H), 1,24-1,22 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 383,2 (MH^+); $t_R = 2,76$ (Método C).

20

Ejemplo 9: 5-[(4-metoxifenil)metil]-6-(oxetan-3-ilmetil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

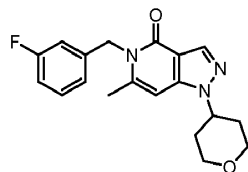


Preparado a partir de 6-(oxetan-3-ilmetil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 8,07 (s, 1H), 7,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,36 (bs, 2H), 4,84-4,78 (m, 1H), 4,17-4,13 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,64-3,58 (m, 2H), 3,18-3,13 (m, 1H), 2,47-2,38 (m, 2H), 1,98-1,94 (m, 2H), 1,24-1,22 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 411,2 (MH^+); $t_R = 2,07$ (Método B).

30

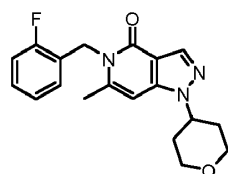
Ejemplo 10: 5-[(3-fluorofenil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



Preparado a partir de 6-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno.

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 8,16 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,93 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,36 (br. s, 2H), 4,44-4,38 (m, 1H), 4,16 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 3,57 (t, $J = 11,6$ Hz, 2H), 2,41-2,37 (m, 5H), 1,94 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H). LC-MS (m/z) 342,2 (MH^+); $t_R = 2,35$ (Método C).

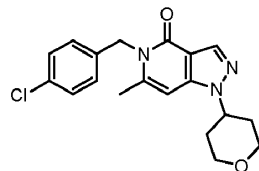
Ejemplo 11: 5-[(2-fluorofenil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



- 10 Preparado a partir de 6-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona y 1-(bromometil)-2-fluorobenceno.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 8,16 (s, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,08-6,94 (m, 3H), 6,27 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,41 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,16 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 3,57 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,41-2,34 (m, 5H), 1,94 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H). LC-MS (m/z) 342,2 (MH^+); $t_R = 2,36$ (Método C).

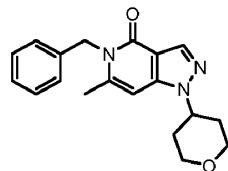
- 15 Ejemplo 12: 5-[(4-clorofenil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



Preparado a partir de 6-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona y 1-(bromometil)-4-clorobenceno.

- 20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 8,16 (s, 1H), 7,27 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,26 (s, 1H), 5,33 (br. s, 2H), 4,44-4,37 (m, 1H), 4,16 (dd, $J = 11,6$ Hz, $J = 3,6$ Hz, 2H), 3,57 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,42-2,34 (m, 5H), 1,94 (dd, $J = 12,8$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 2H). LC-MS (m/z) 358,1 (MH^+); $t_R = 2,52$ (Método C).

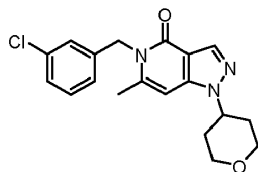
Ejemplo 13: 5-bencil-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



- 25 Preparado a partir de 6-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona y (bromometil)benceno.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 8,18 (s, 1H), 7,30-7,26 (m, 3H), 7,16 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 5,40 (br. s, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,17 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,58 (t, $J = 10,8$ Hz, 2H), 2,36 (m, 5H), 1,96 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H). LC-MS (m/z) 324,2 (MH^+); $t_R = 2,11$ (Método C).

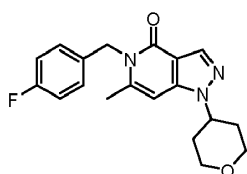
Ejemplo 14: 5-[(3-clorofenil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



Preparado a partir de 6-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona y 1-(bromometil)-3-clorobenceno.

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 8,20-8,18 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,15-7,13 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,31-6,28 (m, 1H), 5,36 (br. s, 2H), 4,45-4,40 (m, 1H), 4,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,61-3,56 (m, 2H), 2,40-2,35 (m, 5H), 1,97 (m, 2H). LC-MS (m/z) 358,2 (MH^+); $t_R = 2,29$ (Método C).

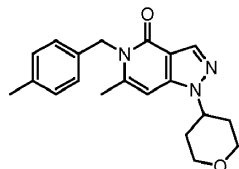
Ejemplo 15: 5-[(4-fluorofenil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



- 10 Preparado a partir de 6-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona y 1-(bromometil)-4-fluorobenceno.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 8,17 (s, 1H), 7,16-7,13 (m, 2H), 6,99 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,35 (br. s, 2H), 4,44-4,39 (m, 1H), 4,17 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 3,58 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,42-2,36 (m, 5H), 1,95 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H). LC-MS (m/z) 342,2 (MH^+); $t_R = 2,16$ (Método C).

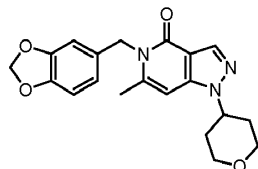
- 15 Ejemplo 16: 6-metil-5-(p-tolilmetil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



Preparado a partir de 6-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona y 1-(bromometil)-4-metilbenceno.

- 20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 8,18 (s, 1H), 7,12-7,04 (m, 4H), 6,24 (s, 1H), 5,35 (br. s, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,17 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 3,58 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,42-2,31 (m, 8H), 1,95 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H). LC-MS (m/z) 338,2 (MH^+); $t_R = 2,04$ (Método B).

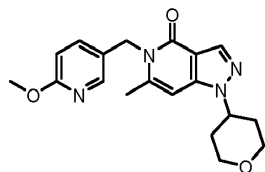
Ejemplo 17: 5-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



- 25 Preparado a partir de 6-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona y 5-(bromometil)benzo[d][1,3]dioxol.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 8,16 (s, 1H), 6,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,66-6,62 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 5,92 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,44-4,38 (m, 1H), 4,18-4,15 (m, 2H), 3,60-3,55 (m, 2H), 2,43-2,32 (m, 5H), 1,96-1,93 (m, 2H). LC-MS (m/z) 368,2 (MH^+); $t_R = 2,26$ (Método C).

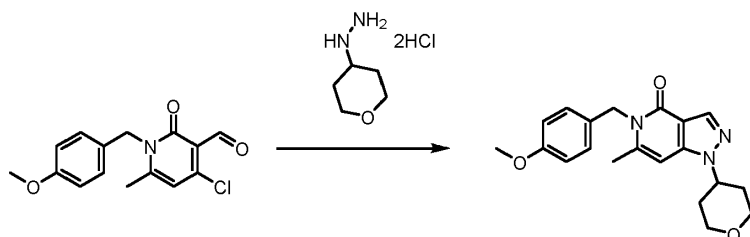
Ejemplo 18: 5-[(6-metoxi-3-piridil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



Preparado a partir de 6-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona y 5-(clorometil)-2-metoxipiridina.

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 8,15 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 6,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,17-4,14 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,59-3,53 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 5H), 1,94-1,91 (m, 2H). LC-MS (m/z) 355,2 (MH^+); $t_R = 1,84$ (Método B).

Ejemplo 19: 5-(4-metoxibencil)-6-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

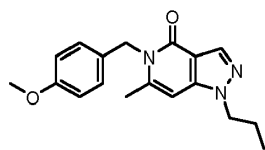


- 10 Se añadió trietilamina (198 mg, 0,27 ml, 2,0 mmol) a 4-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbaldehído (100 mg, 0,34 mmol) y diclorohidrato de (tetrahidro-2H-piran-4-il)hidrazina (65 mg, 0,34 mmol) en etanol (2,5 ml). La mezcla de reacción se calentó por irradiación con microondas (130 °C durante 30 minutos y luego 150 °C durante 20 minutos). La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se purificó el material crudo mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (utilizando un gradiente de heptano y acetato de etilo) para dar 5-(4-metoxibencil)-6-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (9 mg, 7% de rendimiento).

15 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$ 600 MHz) δ 8,07 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,25 (bs, 2H), 4,71-4,64 (m, 1H), 3,99 (dd, $J = 11,3, 4,1$ Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,50 (dd, $J = 11,8, 10,7$ Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,08 (qd, $J = 12,6, 4,8$ Hz, 2H), 1,85 (dd, $J = 12,5, 2,4$ Hz, 2H). LC-MS (m/z) 354,1 (MH^+); $t_R = 0,59$ (Método D).

Se prepararon los siguientes compuestos de manera similar:

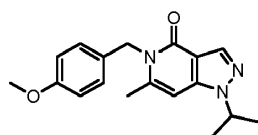
- 20 Ejemplo 20: 5-(4-metoxibencil)-6-metil-1-propil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



Preparado a partir de 4-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbaldehído y propilhidrazina.

- 25 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$ 600 MHz) δ 8,04 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,24 (bs, 2H), 4,19 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,80 (h, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,82 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 312 (MH^+); $t_R = 0,65$ (Método E).

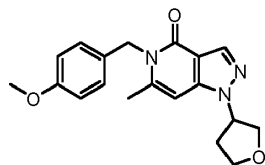
Ejemplo 21: 1-isopropil-5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



Preparado a partir de 4-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbaldehído y clorohidrato de isopropilhidrazina.

- 30 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 8,16 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,30 (br. s, 2H), 4,61-4,54 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,54 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 312,1 (MH^+); $t_R = 2,52$ (Método C).

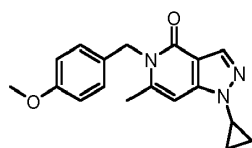
Ejemplo 22: 5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



Preparado a partir de 4-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbaldehído y clorohidrato de (tetrahidrofurano-3-il)hidrazina.

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 8,23-8,15 (m, 1H), 7,09-7,06 (m, 2H), 6,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,37-6,26 (m, 1H), 5,29-5,26 (m, 2H), 5,09-5,02 (m, 1H), 4,25-4,12 (m, 3H), 3,97-3,95 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,56-2,30 (m, 5H). LC-MS (m/z) 340,2 (MH^+); $t_R = 2,24$ (Método C).

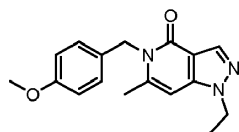
Ejemplo 23: 1-ciclopropil-5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



- 10 Preparado a partir de 4-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbaldehído y clorohidrato de ciclopropilhidrazina.

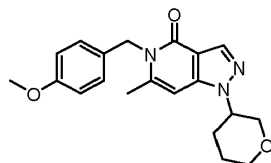
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 8,09 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,44-3,49 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,09-1,20 (m, 4H). LC-MS (m/z) 310,2 (MH^+); $t_R = 2,16$ (Método B).

Ejemplo 24: 1-etil-5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



- 15 Preparado a partir de 4-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbaldehído y oxalato de etilhidrazina.
- 20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 8,15 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,32 (br. s, 2H), 4,24 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,49 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 298,2 (MH^+); $t_R = 2,33$ (Método C).

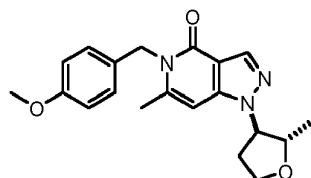
Ejemplo 25: 5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-3-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



Preparado a partir de 4-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbaldehído y clorohidrato de (tetrahidro-2H-piran-3-il)hidrazina.

- 25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 8,15 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,30 (br. s, 2H), 4,31-4,29 (m, 1H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,76 (s, 4H), 3,52-3,46 (m, 1H), 2,36-2,28 (m, 4H), 2,19-2,16 (m, 1H), 1,86 (m, 2H). LC-MS (m/z) 354,2 (MH^+); $t_R = 2,18$ (Método B).

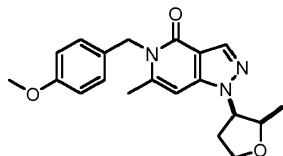
Ejemplo 26: 5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-1-[(trans)-2-metiltetrahidrofurano-3-il]pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona.



Preparado a partir de 4-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbaldehído y clorohidrato de trans-(2-metiltetrahidrofurano-3-il)hidrazina

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 8,20 (s, 1H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,33 (br. s, 2H), 4,44-4,40 (m, 1H), 4,24-4,14 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,57-2,47 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 354,2 (MH^+); $t_R = 2,37$ (Método C).

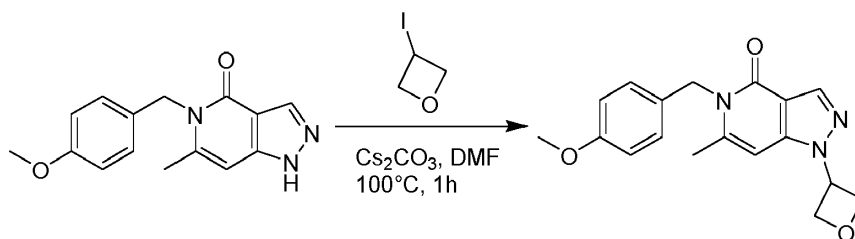
Ejemplo 27: 5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-1-[(cis)-2-metiltetrahidrofurano-3-il]pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona.



Preparado a partir de 4-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbaldehído y clorohidrato de cis-(2-metiltetrahidrofurano-3-il)hidrazina.

- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 8,18 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,37-5,23 (m, 2H), 4,90 (bs, 1H), 4,41-4,39 (m, 1H), 4,09-4,06 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 0,84 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 354,2 (MH^+); $t_R = 2,28$ (Método C).

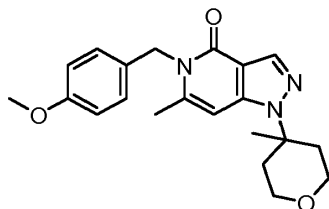
Ejemplo 28: 5-(4-metoxibencil)-6-metil-1-(oxetan-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



- 15 Se agitó una mezcla de 5-(4-metoxibencil)-6-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (30 mg, 0,111 mmol), 3-yodooxetano (41 mg, 0,223 μmol) y Cs_2CO_3 (109 mg, 334 μmol) en DMF (3 ml) a 100 °C durante 1 hora bajo irradiación con microondas. Se filtró la mezcla y se purificó por HPLC preparativa básica seguida de purificación por SFC para dar 5-(4-metoxibencil)-6-metil-1-(oxetan-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (35 mg, 36% de rendimiento).
- 20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 8,23 (s, 1H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,31 (s, 1H), 5,59-5,52 (m, 1H), 5,31 (br. s, 2H), 5,21 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 5,08 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). LC-MS: $t_R = 2,080$ min (Método C), $m/z = 326,1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

- Método SFC: Instrumento: SFC-13; Columna: Chiralpak AS (250 mm x 30 mm, 5 μm); Fase móvil: Base-ETOH = 40/60 a 40 ml/min; Temperatura de la columna: 38 °C; Presión de la boquilla: 100 bar; Temperatura de la boquilla: 60 °C; Temperatura del evaporador: 20 °C; Temperatura del condensador: 25 °C.
- 25

Ejemplo 29: 5-(4-metoxibencil)-6-metil-1-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



Preparado como el ejemplo 19 a partir de 4-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbaldehído y clorohidrato de (4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il) hidrazina.

- 30 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 8,16 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,78-3,71 (m, 7H), 2,67-2,63 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,05-2,03 (m, 2H), 1,62 (s, 3H). LC-MS (m/z) 368,2 (MH^+); $t_R = 2,23$ (Método C).

Pruebas in vitro

Ensayo de inhibición de la PDE1

5 Se realizaron los ensayos de las PDE1A, PDE1B y PDE1C como sigue: se realizaron los ensayos en muestras de 60 μ l que contenían una cantidad fija de la enzima PDE1 (suficiente para convertir el 20-25% del sustrato de nucleótido cíclico), un tampón (HEPES 50 mM, pH 7,6; MgCl₂ 10 mM; Tween20 al 0,02%), BSA 0,1 mg/ml, cAMP marcado con tritio 15 nM y cantidades variables de inhibidores. Las reacciones se iniciaron mediante la adición del sustrato de nucleótido cíclico, y las reacciones se dejaron continuar durante 1 hora a temperatura ambiente antes de terminarse a través de la mezcla con 20 μ l (0,2 mg) de perlas SPA de silicato de itrio (PerkinElmer). Se dejó que las perlas sedimentaran durante 1 hora en la oscuridad antes de que se contaran las placas en un contador Wallac 1450 Microbeta. Las señales medidas se convirtieron en actividad en relación con un control no inhibido (100%) y se calcularon los valores IC₅₀ utilizando XIFit (modelo 205, IDBS).

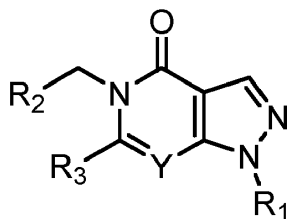
Ensayo de inhibición de la PDE9

15 Puede realizarse, por ejemplo, un ensayo de la PDE9 como sigue: se realiza el ensayo en muestras de 60 μ l que contienen una cantidad fija de la enzima PDE relevante (suficiente para convertir el 20-25% del sustrato de nucleótido cíclico), un tampón (HEPES 50 mM pH 7,6; MgCl₂ 10 mM; Tween20 al 0,02%), BSA 0,1 mg/ml, 225 pCi de sustrato de nucleótido cíclico marcado con ³H, cAMP marcado con tritio hasta una concentración final de 5 nM y cantidades variables de inhibidores. Las reacciones se inician mediante la adición del sustrato de nucleótido cíclico, y las reacciones se dejan continuar durante una hora a temperatura ambiente antes de terminarse a través de la mezcla con 15 μ l de perlas SPA de silicato de itrio 8 mg/ml (Amersham). Se deja que las perlas sedimenten durante una hora en la oscuridad antes de contar las placas en un contador Wallac 1450 Microbeta. La señal medida se puede convertir en actividad en relación con un control no inhibido (100%) y se pueden calcular los valores IC₅₀ utilizando la extensión Xifit para EXCEL.

25 En el contexto de la presente invención, se realizó el ensayo en 60 μ l de tampón de ensayo (HEPES 50 mM pH 7,6; MgCl₂ 10 mM; Tween20 al 0,02%) que contenía suficiente PDE9 para convertir el 20-25% de ³H-cAMP 10 nM y cantidades variables de inhibidores. Después de 1 hora de incubación, se terminaron las reacciones por adición de 15 μ l de perlas SPA de silicato de itrio 8 mg/ml (Amersham). Se dejó que las perlas sedimentaran durante una hora en la oscuridad antes de que se contaran las placas en un contador Wallac 1450 Microbeta.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en donde

5 Y es N o CH;

R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₂-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo; todos los cuales pueden estar sustituidos una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor, hidroxilo, ciano y metoxi;

10 R2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, fenilo, benzo[1,3]dioxol y cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado; o

R2 es fenilo sustituido una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃ y metoxi; o

R2 es piridina sustituida con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃, cicloalcoxi C₃-C₄ y metilcicloalcoxi C₄-C₅; o

15 R2 se selecciona del grupo que consiste en heteroarilos de 5 miembros sustituidos con alquilo C₁-C₃;

R3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado y cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado; que cada uno puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halógeno, alcoxi C₁-C₃, fenilo, dialquilamina y oxetano;

y tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Y es N.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Y es CH.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R1 es un alquilo C₂-C₈ lineal o ramificado, o un cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado tal como ciclopropilo.

25 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R1 se selecciona de oxetanilo, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de metilo, metoxi, flúor o cloro; o en donde R2 es piridina sustituida con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en metilo, metoxi, flúor y cloro.

30 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R2 es un cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R3 es alquilo C₁₋₃ tal como metilo.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R3 es metilo sustituido con un fenilo.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R3 es metilo sustituido con un metoxi u oxetano.

35 11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde

Y es N o CH;

R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₂-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, y tetrahidropiranilo; todos los cuales pueden estar sustituidos una o más veces con uno o

más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor, hidroxilo, ciano y metoxi;

R2 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, benzo[1,3]dioxol y cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado; o

R2 es fenilo sustituido una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃; o

- 5 R2 es piridilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃, cicloalcoxi C₃-C₄ y metilcicloalcoxi C₄-C₅;

R3 es alquilo C₁-C₃ tal como metilo; que cada uno puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halógeno, alcoxi C₁-C₃, fenilo y oxetano.

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

- 10 6-bencil-5-(ciclohexilmetil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 5-(4-metoxibencil)-6-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona;
 5-(ciclohexilmetil)-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-1-propil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 5-(ciclohexilmetil)-6-metil-1-propil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 15 6-etil-5-[(4-metoxifenil)metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona
 6-(metoximetil)-5-[(4-metoxifenil)metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 6-isopropil-5-[(4-metoxifenil)metil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 5-[(4-metoxifenil)metil]-6-(oxetan-3-ilmetil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 5-[(3-fluorofenil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
- 20 5-[(2-fluorofenil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
 5-[(4-clorofenil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
 5-bencil-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
 5-[(3-clorofenil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
 5-[(4-fluorofenil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
- 25 6-metil-5-(p-tolilmetil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
 5-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
 5-[(6-metoxi-3-piridil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
 5-(4-metoxibencil)-6-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
 5-(4-metoxibencil)-6-metil-1-propil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
- 30 1-isopropil-5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
 5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
 1-ciclopropil-5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona:
 1-etil-5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
 5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-1-tetrahidropiran-3-il-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
- 35 5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-1-[(2S,3R)-2-metiltetrahidrofurano-3-il]pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
 5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-1-[(2R,3R)-2-metiltetrahidrofurano-3-il]pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
 5-[(4-metoxifenil)metil]-6-metil-1-(oxetan-3-il)pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;
 5-(4-metoxibencil)-6-metil-1-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos compuestos.

13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en terapia.

5 14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, seleccionado del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington; o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico tal como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (DAHD), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (CIAS) u otra enfermedad cerebral como el síndrome de la pierna inquieta.