



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

PCT

08-106751

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO AZOLOPIRIMIDINAS COMO INHIBIDORES DE ACTIVIDAD DE CANNABINOIDE 1.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 487/04

71. SOLICITANTE IRM LLC

DOMICILIO HAMILTON, BERMUDA

74. APODERADO JIMENA ESDOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,



No. 08-106751- -00000-0000

Fecha: 2008-10-07 15:13:22 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 159

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I ☐ Capítulo II

**2 SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **IRM LLC**
Dirección: P.O. Box HM 2899, HM LX.
Hamilton, Bermuda.
Nacionalidad o Domicilio: Hamilton, Bermuda
Lugar de Constitución: Bermuda
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número

**3 REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE
Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6
Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889
E-mail: Jiescobar@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

**4 INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/007989 Fecha 30 de marzo de 2007
Publicación Internacional No. WO 2007/120454 A1 Fecha 25 de octubre de 2007

6 TITULO (54) AZOLOPIRIMIDINAS COMO INHIBIDORES DE ACTIVIDAD DE CANNABINOIDE 1.

7 Clasificación Internacional (51) C07D 487/04

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Estados Unidos de América

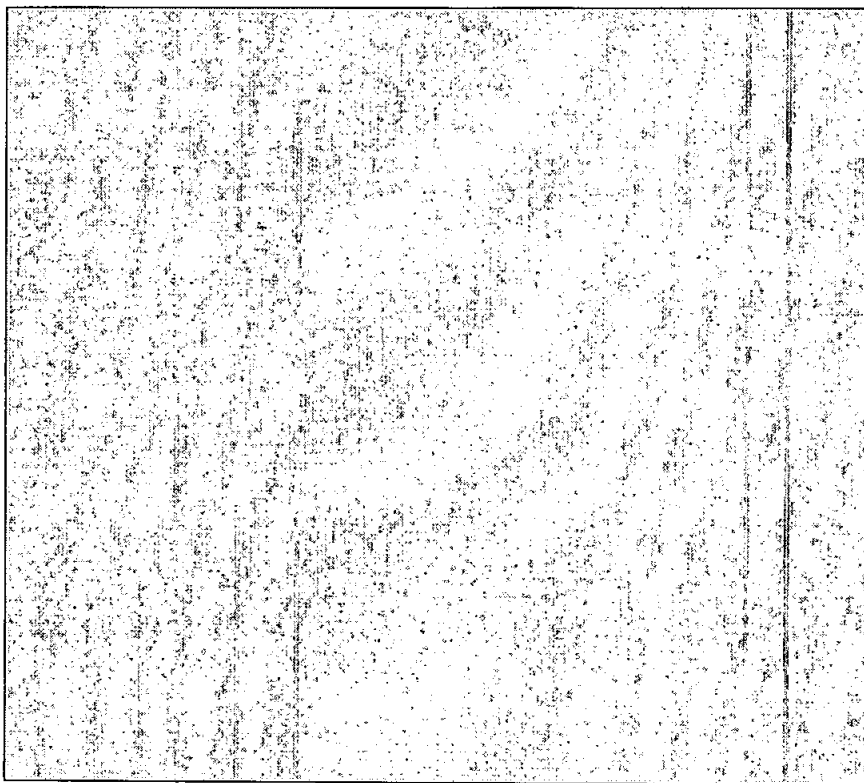
(32) Fecha
30 de marzo de 2006

(31) Número de Solicitud
60/788.310

9 Comprobante de pago No. 08 - 71,752 **Fecha** 09 de septiembre de 2008

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros * Opinión escrita

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar Uribe*

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 71,752
FECHA : SEPTIEMBRE 9 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-106751- -00000-0000

Fecha: 2008-10-07 15:13:22 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 159

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	693162	09/09/2008	49,130,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-1529
2

ANEXOS

INVENTORES

1.) **HE, Xiaohui**
(12461 Dormouse Road, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América);
2.) **YANG, Kunyong**
(11861 Spruce Run Drive, #C, San Diego, California 92131, Estados Unidos de América);
3.) **LIU, Hong**
(6348 Oleander Way, San Diego, California, 92130, Estados Unidos de América);
4.) **ELLIS, David, Archer**
(6227 Caminito Carrena, San Diego, California 92122, Estados Unidos de América).

POWER OF ATTORNEY

The undersigned IRM LLC
acting on behalf of and representing

domiciled at Delaware, USA with offices in the
Bermudas, of P.O. Box HM 2899, Hamilton HM XL,
Bermuda

hereby appoints

JIMENA ESCOBAR-URIBE and/or IGNACIO
ESCOBAR-URIBE

domiciled at Bogota, Colombia

CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1. to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial ensigns and names, trademarks, domain names, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health licenses as well as their assignments, extensions, renewals, changes of name and domicile; 2. to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3. to intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property matters, copyrights and neighbouring rights and obtentor of plant varieties rights. To this effect, we hereby authorize them to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general to take, before said authorities, pertinent steps to the above-mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect our interests, with all other necessary legal faculties, and we hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to our benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on our behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, conciliating, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed at I, on

IRM LLC

MOSTOSI, Heinz (CH) MORRIS, Clive (GB)

Head of CIP
Administration

Head of Glob. IP Global
Litigation & Transactions

DOCUMENTO DE PODER

El suscrito IRM LLC
obrando en nombre y representación de con

con domicilio en Delaware, USA con oficinas en
Bermudas, of P.O. Box HM 2899, Hamilton

JIMENA ESCOBAR-URIBE y/o IGNACIO
ESCOBAR-URIBE

domicillados en Bogotá, Colombia

CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente: 1. para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, registro de marcas, nombres de dominio, registro de derechos de autor y derechos conexos, registro de variedades vegetales, depósito de nombres comerciales y enseñanzas, registros sanitarios, así como sus trasposos, prórrogas, renovaciones, cambios de nombre y de domicilio; 2. elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clase; 3. intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso, y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre o enseña comerciales; observaciones u oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad industrial; el ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtentor de variedades vegetales. A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses, con todas las demás facultades necesarias y por este documento desde ahora declaramos válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en nuestro nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, conciliar, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extra-judiciales.

Firmado en
e

30 SEP 2008

JORGE ALEXANDER CHAPARRO GOMEZ
NOTARIO TREINTAY SEIS DE BOGOTÁ
ENCARGADO

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith that the above signatures are the genuine signatures of **Mr. Heinz Mostosi**, citizen of Basel, Switzerland, residing in Hofstetten/SO, Switzerland; and of **Mr. Clive Morris**, British citizen, residing in Basel, Switzerland, both acting for **IRM LLC**, in Hamilton, Bermuda, both as proxy holders, both with joint signature.

The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

Basel, this 24th (twenty-fourth) day of May 2005 (twothousandandfive).

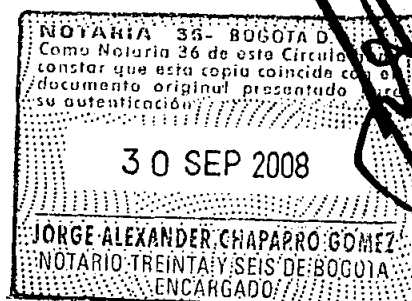
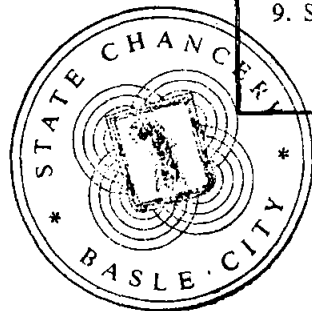


Leg. Prot. Nr. 314 / 2005

M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

APOSTILLE	
(Hague Convention of October 5 th , 1961)	
1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)	
This official document	
2. is signed by	<i>Dr. M. Staehelin</i>
3. in his/her function as	<i>off. Notar</i>
4. and certified by the seal of the	<i>Basel-Stadt</i>
Certified 25. Mai 2005	
5. in Basel (Bâle)	6. on
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt	
8. no. <i>4767/8.061</i>	
9. Seal/stamp:	10. Signature: <i>Fischer</i>
	Heidi Fischer



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la **APOSTILLA No. 4'76718'061** de 25 de mayo de 2005 expedida en Suiza, el cual corresponde a un documento de poder en inglés con su correspondiente traducción al español (razón por la cual no se hace traducción del mismo texto), otorgado por la sociedad IRM LLC, domiciliada en Delaware, Estados Unidos de América con oficina en Hamilton HM, XL, Bermuda a Jimena Escobar-Urbe y/o Ignacio Escobar-Urbe firmada por Heinz Mostosi Jefe de la Administración de Propiedad Intelectual Corporativa Clive Morris, Jefe de Propiedad Intelectual Global, Litigios y Transacciones.

Atestación

Yo, el suscrito notario público de Basilea, Suiza, certifico que los anteriores firmas son las firmas verdaderas del Sr. Heinz Mostosi, ciudadano de Basilea, Suiza, residente en Hofsteffen/SO, Suiza; y del señor Clive Morris, ciudadano británico, residente en Basilea Suiza, quienes actúan a nombre de IRM LLC, en Hamilton, Bermuda, ambos como apoderados, ambos con firma conjunta.

La autenticidad de las firmas se estableció por medio de la comparación.

Basilea, este 24 (veinticuatro) de mayo de 2005 (dos mil cinco).

(Fdo) Dr. M. Staehelin, Notario.

Sello del Notario de Basilea Dr. Matthias Staehelin.

Leg. Prot. Nr. 314/2005

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Suiza

Este documento oficial

2. Esta firmado por M. Staehelin

3. En su función de (ilegible)

4. Y certificado por el sello de (ilegible)

CERTIFICADO

5. En Basilea

6. El 25 de mayo de 2005

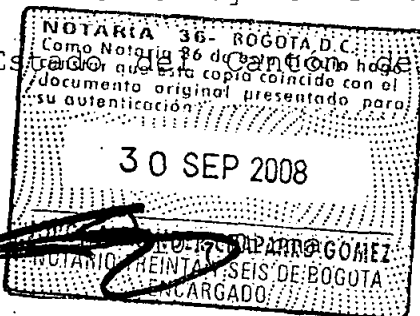
7. Por la Cancillería de Estado de Basilea

8. NO. 4'76718'061

9. Sello/Timbre

(fdo) Heidi Fisher

Sello de la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea



Estado de

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE

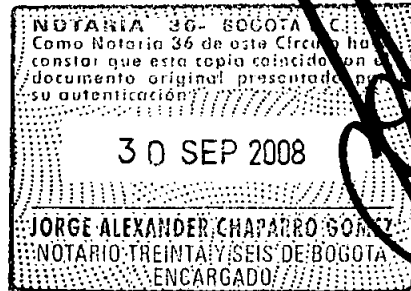
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

COPIA DE RELACIONES
DE BOGOTÁ

116555
Simenu Crespo
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUN -7 A 9:44
nos
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.



RESUMEN

La invención proporciona compuestos de la fórmula (Ia),
5 (Ic), (Ig) e (Ik), composiciones farmacéuticas que incluyen tales
compuestos y métodos para utilizar tales compuestos para tratar o evitar
enfermedades o padecimientos asociados con la actividad del Receptor
Cannabinoide 1 (CB1).

10

15

20

25

**“AZOLOPIRIMIDINAS COMO INHIBIDORES DE ACTIVIDAD DE
CANNABINOIDE 1”**

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de
Solicitud de Patente Provisional de E.U. No. 60/788,310, presentada el
30 de Marzo de 2006. La descripción completa de esta solicitud se
incorpora en la presente para referencia en su totalidad y para todos los
propósitos.

10

Campo de la invención

La invención proporciona compuestos, composiciones
farmacéuticas que incluyen tales compuestos para tratar o evitar
enfermedades o trastornos asociados con la actividad del Receptor
15 Cannabinoide 1 (CB1).

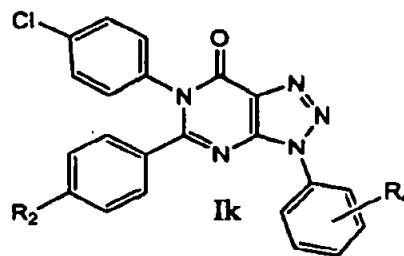
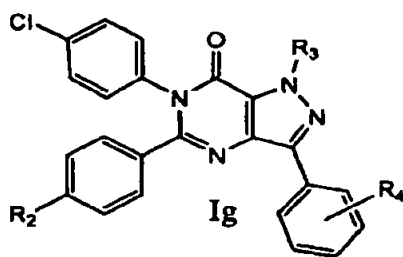
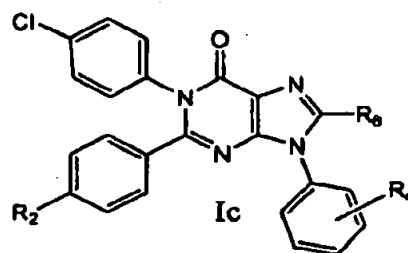
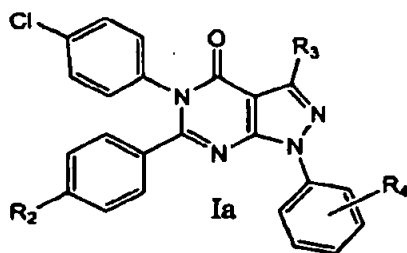
Discusión de antecedentes

Los cannabinoides son ingredientes psicoactivos de
marihuana, principalmente, delta-9-tetrahidrocannabinol. Se han
20 clonado dos receptores cannabinoides, CB1 y CB2. El CB1 se expresa
predominantemente en el sistema nervioso central mientras que el CB2
se expresa en los tejidos periféricos, principalmente en el sistema
inmune. Ambos receptores son miembros de la clase acoplada a la
proteína G y su inhibición se vincula con la actividad de ciclase de
25 adenilato.

Los compuestos novedosos de esta invención inhiben la actividad del CB1 y, por lo tanto, se espera que sean útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con el CB1 tal como, pero sin limitarse a, psicosis, déficit de memoria, trastornos cognitivos, migraña, neuropatía, trastornos neuroninflamatorios, accidentes vasculares cerebrales, golpes en la cabeza, trastornos de ansiedad, abuso de sustancias (tal como dejar de fumar), estrés, epilepsia, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, osteoporosis, constipación, pseudo-obstrucción intestinal crónica, cirrosis del hígado, asma, obesidad y otros trastornos alimenticios asociados con una ingesta excesiva de alimentos.

Breve descripción de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado a partir de la fórmula Ia, Ic, Ig e Ik:



en la cual:

R₂ se selecciona a partir de halo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piridinilo, piridinil-N-óxido y fenilo; donde el pirimidinilo, piridinilo, piridinil-N-óxido, pirazinilo y fenilo de R₂ se sustituye
5 opcionalmente con un radical seleccionado a partir de amino, halo, amino-sulfonilo y fenilo;

R₃ se selecciona a partir de hidrógeno, metil-sulfonilo, metil-sulfóxido y dimetil-amino-carbonilo;

R₄ se selecciona hidrógeno, ciano, nitro, carbamimidoilo, tetrazolilo, amino-sulfonilo, amino-carbonilo, metil-sulfonil-amino y metil-sulfonilo;
10

R₆ se se selecciona a partir de hidrógeno, hidroxí-etil-amino-metilo y metil-sulfonil-aminometilo; y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos e isómeros de los mismos.

15 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la Fórmula I o un derivado de N-óxido, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en mezcla con uno o más excipientes adecuados.

20 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad en un animal en el cual la modulación de la actividad de CB1 puede evitar, inhibir o mejorar la patología y/o sintomatología de las enfermedades, método el cual comprende administrarle al animal una cantidad terapéuticamente eficaz
25 de un compuesto de la Fórmula I o un derivado de N-óxido, isómeros

individuales y mezcla de isómeros de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I en la elaboración de un medicamento para tratar una enfermedad en un animal en el cual la actividad del CB1 contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad.

En un quinto aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar compuestos de la Fórmula I y los derivados de N-óxido, derivados de profármaco, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

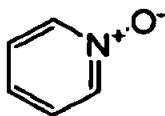
Descripción detallada de la modalidad preferida

Definiciones

"Alquilo" como grupo y como elemento estructural de otros grupos, por ejemplo, alquilo y alcoxi sustituidos con halo, puede ser de cadena recta o ramificada. C₁₋₆alcoxi incluye metoxi, etoxi, y lo similar. El alquilo sustituido con halo incluye trifluorometilo, pentafluorometilo y lo similar.

"Arilo" se refiere a un ensamble de anillo aromático monocíclico o bicíclico fusionado que contienen de seis a diez átomos de carbono. Por ejemplo, el arilo puede hacer fenilo o naftilo, preferentemente fenilo. "Arileno" se refiere a un radical bivalente derivado de un grupo arilo. "Heteroarilo" es como se define para el arilo

donde uno o más de los miembros de anillo son un heteroátomo. Por ejemplo, el heteroarilo incluye piridilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzopirano, benzotiopirano, benzo[1,3]dioxola, imidazolilo, venzo-imidazolilo, pirimidinilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, tienilo, 1H-piridin-2-onilo, 6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilo, etc. "C₆₋₁₀arilC₀₋₄alquil" se refiere a un arilo como el descrito con anterioridad conectado mediante un agrupamiento de alquileo. Por ejemplo, C₆₋₁₀arilC₀₋₄alquil incluye fenetilo, bencilo, etc. El heteroarilo incluye también los derivados de N-óxido, por ejemplo, derivados de piridina-N-óxido con la siguiente estructura:



"Cicloalquilo" se refiere a un ensamble de anillo saturado o parcialmente no saturado, monocíclico, bicíclico fusionado o policíclico puenteado que contiene el número de átomos anulares indicados. Por ejemplo, C₃₋₁₀cicloalquilo incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc. "Heterocicloalquilo" se refiere a cicloalquilo, como se define en esta solicitud, visto que uno o más de los carbonos de anillo indicados, son reemplazados por un residuo seleccionado a partir de -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-, donde R es hidrógeno, C₁₋₄alquilo o un grupo protector de nitrógeno. Por ejemplo, C₃₋₈heterocicloalquilo como se utiliza en esta solicitud para describir compuestos de la invención incluye morfolino, pirrolidinilo, piperazinilo,

piperidinilo, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-piperidin-1-ilo, etc.

"Halógeno" (o halo) representa preferentemente cloro o fluoro, pero también puede ser bromo o yodo.

5 "Trata", "tratar" y "tratamiento" se refiere a un método para aliviar o abatir una enfermedad y/o sus síntomas relacionados.

La presente invención proporciona compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento de enfermedades en las cuales la inhibición de la actividad del CB1 puede evitar, inhibir a
10 mejorar la patología y/o sintomatología de las enfermedades, método el cual comprende administrarle al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I.

En una modalidad, los compuestos de la invención se seleccionan a partir de: 5-[4-(2-amino-piridimidin-4-il)-fenil]-6-(4-cloro-
15 fenil)-3-fenil-3,6-dihidro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona; 6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-3-metanosulfonil-1-fenil-1-,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 6-[4-(6-amino-1-oxi-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-fenil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
2-(bifenil-4-il)-1-(4-clorofenil)-8-((2-hidroxietilamino)metil)-9-fenil-1H-
20 purin-6(9H)-ona; 3-(6-(4-bromofenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)bencenosulfonamida; 3-(6-(4-bromofenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)bencenosulfonamida; dimetilamida de ácido 5-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-6-(4-cloro-fenil)-7-oxo-3-fenil-6,7-dihidro-pirazolo[4,3-
25 d]pirimidina-1-carboxílico; 6-[4-(6-amino-piridazin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-

fenil)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-
ona; N-[2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-9-fenil-
6,9-dihidro-1H-purin-8-ilmetil]-metanosulfonamida; 6-[4-(6-amino-piridin-
3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-3-metanosulfinil-1-fenil-1,5-dihidro-
5 pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 6-(4-(2-aminopiridin-4-il)fenil)-5-(4-
clorofenil)-3-(metilsulfonil)-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona;
3-[6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-
d]pirimidin-1-il]-benzamida; 3-[6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-
cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamida; 6-
10 [4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-
1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 6-(4-cloro-fenil)-3-(3-
metanosulfonil-fenil)-5-(4-pirazin-2-il-fenil)-3,6-dihidro-
[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona; 5-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-6-
(4-cloro-fenil)-3-(3-metanosulfonil-fenil)-3,6-dihidro-[1,2,3]triazolo[4,5-
15 d]pirimidin-7-ona; 6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-3-
metanosulfonil-1-fenil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 6-[4-(5-
amino-pirazin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-3-metanosulfonil-1-fenil-1,5-
dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-
(4-cloro-fenil)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-
20 d]pirimidin-4-ona; 6-[4-(5-amino-pirazin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-
metanosulfonil-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 6-[4-(2-
amino-pirimidin-5-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-3-metanosulfonil-1-fenil-1,5-
dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 6-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-fenil]-
5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-
25 d]pirimidin-4-ona; 3-[5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-pirazin-2-il-fenil)-4,5-

dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamida; sulfonamida de N-{3-[2-
[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-
il]-fenil}-metano; sulfonamida de 3-[2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-
cloro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-benceno; sulfonamida de N-{3-
5 [2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-
9-il]-fenil}-metano; 3-(6-(4-(5-aminopiridin-2-il)fenil)-5-(4-clorofenil)-4-
oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)benzonitrilo; 3-(6-(4-(6-
aminopiridin-3-il)fenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-
d]pirimidin-1-il)benzonitrilo; 3-[6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-
10 cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamida; 3-
[6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-
pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamida; 3-(2-(4-bromofenil)-1-(4-
clorofenil)-6-oxo-1H-purin-9(6H)-il)bencenosulfonamida; 6-[4-(6-amino-
piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1,5-
15 dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-
(4-cloro-fenil)-1-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-
d]pirimidin-4-ona; 2-(4-bromofenil)-1-(4-clorofenil)-9-(3-
metilsulfonil)fenil)-1H-purin-6(9H)ona; N-(3-(6-(4-(6-aminopiridin-3-
il)fenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-
20 il)fenil)metanosulfonamida; 2-[4-(6-aminopiridin-3-il)-fenil]-1-(4-
clorofenil)-9-(3-metanosulfonil-fenil)-1,9-dihidro-purin-6-ona; N-(3-(6-(4-
(5-aminopiridin-2-il)fenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-
pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenil)metanosulfonamida; 2-[4-(5-
aminopiridin-2-il)-fenil]-1-(4-clorofenil)-9-(3-metanosulfonil-fenil)-1,9-
25 dihidro-purin-6-ona; 6-(4-bromo-fenil)-5-(4-clorofenil)-1-(3-nitrofenil)-1,5-

dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 3-(6-(4-bromofenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)benzonitrilo; 3-[2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-benzamidina; sulfonamida de 3-[2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-benceno; 3-[2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-benzonitrilo; 3-[2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-benzonitrilo; sulfonamida de N-{3-[1-(4-clorofenil)-6-oxo-2-(4-pirimidin-2-il-fenil)-1,6-dihidro-purin-9-il]-fenil}-metano; 1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metanosulfonil-fenil)-2-(4-pirazin-2-il-fenil)-1,9-dihidro-purin-6-ona; 3-[5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-pirazin-2-il-fenil)-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo; 3-[2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-benzamidina; N-(3-(5-(4-clorofenil)-4-oxo-6-(4-(pirimidin-2-il)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenil)metanosulfonamida; N-{3-[5-(4-clorofenil)-4-oxo-6-(4-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]fenil}-metanosulfonamida; 5-(4-clorofenil)-1-(3-(metanosulfonil)fenil)-6-(4-(pirazin-2-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona; 3-[5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-pirazin-2-il-fenil)-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamidina; N-(3-(5-(4-clorofenil)-4-oxo-6-(4-(piridazin-3-il)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenil)metanosulfonamida; N-{3-[1-(4-clorofenil)-6-oxo-2-(4-pirimidin-5-il-fenil)-1,6-dihidro-purin-9-il]-fenil}-metanosulfonamida; N-(3-(5-(4-clorofenil)-4-oxo-6-(4-(pirazin-2-il)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenil)metanosulfonamida; N-{3-[1-(4-clorofenil)-6-oxo-2-(4-piridazin-3-

il-fenil)-1,6-dihidro-purin-9-il]-fenil}-metanosulfonamida; 3-(5-(4-clorofenil)-4-oxo-6-(4-(pirazin-2-il)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)bencenosulfonamida; N-{3-[1-(4-clorofenil)-6-oxo-2-(4-pirazin-2-il-fenil)-1,6-dihidro-purin-9-il]-fenil}-metanosulfonamida; 3-[1-
5 (4-cloro-fenil)-6-oxo-2-(4-pirazin-2-il-fenil)-1,6-dihidro-purin-9-il]-bencenosulfonamida; 5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-6-(4-pirimidin-5-il-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-6-(4-pirimidin-2-il-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; y 3-[6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-
10 cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-bencenosulfonamida.

Otra modalidad proporciona un método para tratar una enfermedad mediada por el receptor cannabinoide 1 (por ejemplo, un trastorno alimenticio asociado con una ingesta excesiva de alimentos
15 como la obesidad, bulimia nerviosa, y trastornos alimenticios compulsivos) que incluyen la administración a un paciente con necesidad de tal tratamiento o de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado a partir de la Breve Descripción de la Invención (*supra*).

20 Otra modalidad proporciona un método para evitar la obesidad en una persona con riesgo de obesidad que incluye la administración a esa persona de aproximadamente 0.001 mg hasta aproximadamente 100 mg por kg de un compuesto seleccionado a partir de la Breve Descripción de la Invención (*supra*).

25 Los compuestos preferidos adicionales de la invención se

describen detalladamente en los Ejemplos y en la Tabla I, *infra*.

Farmacología y utilidad

Los compuestos de la invención inhiben la actividad del CB1
5 y, como tales, son útiles para tratar enfermedades o trastornos en los
cuales la actividad del CB1 contribuye a la patología y/o sintomatología
de la enfermedad. Esta invención proporciona demás compuestos de
esta invención para su uso en la preparación de medicamentos para el
tratamiento de enfermedades o trastornos en los cuales la actividad del
10 CB1 contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad. Las
enfermedades o padecimientos mediados con CB1 incluyen, pero no se
limitan a, trastornos metabólicos así como también padecimientos
asociados con trastornos metabólicos que incluyen obesidad, bulimia
nerviosa, trastornos alimenticios compulsivos, diabetes,
15 arterioesclerosis, hipertensión, enfermedad de ovarios policísticos,
osteoporosis, enfermedades cardiovasculares, osteoartritis, trastornos
dermatológicos, hipertensión, resistencia a la insulina,
hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, colelitiasis y trastornos del
sueño, y padecimientos hiperlipidémicos; o trastornos psiquiátricos tales
20 como abuso de sustancias, psicosis, depresión, ansiedad, estrés,
epilepsia, manías y esquizofrenia; o trastornos cognitivos tales como
demencia incluyendo enfermedad de Alzheimer, déficit de memoria,
pérdida de memoria de corto plazo y trastornos de déficit de atención; o
trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Parkinson,
25 apoplexia cerebral y traumatismo cráneoencefal, hipotensión,

catabolismo en conexión con disfunción pulmonar y dependencia al ventilador; o disfunción cardíaca incluyendo enfermedad valvular, infarto al miocardio, hipertrofia cardíaca de insuficiencia cardíaca congestiva); o la disfunción pulmonar general, rechazo al trasplante, artritis reumatoide, migraña, neuropatía, esclerosis múltiple, síndrome de 5 Guillain-Barre, las secuelas inflamatorias de la encefalitis viral, accidentes cerebrovasculares, enteropatías inflamatorias, lupus, enfermedad de injerto vs huésped, enfermedad de hipersensibilidad mediada por células T, soriasis, asma, tiroiditis de Hashimoto, síndrome 10 de Guillain-Barre, cáncer, dermatitis por contacto, rinitis alérgica, heridas isquémicas o de revascularización, traumatismo craneal y discinecias. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de trastornos de abuso de sustancias, particularmente a opiatos, alcohol, marihuana y nicotina incluyendo dejar de fumar. Los compuestos 15 también son útiles para el tratamiento de trastornos alimenticios al inhibir la ingesta excesiva de alimentos y complicaciones de obesidad resultantes asociadas con los mismos, que incluyen hipertrofia ventricular izquierda. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de la constipación y pseudo-obstrucción intestinal crónica, 20 así como también para el tratamiento de asma, osteoporosis y cirrosis del hígado.

La marihuana y sus derivados han sido utilizados por siglos para propósitos medicinales y de entretenimiento. Se ha determinado que un ingrediente activo principal en la marihuana y el hachís es Δ^9 - 25 Tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC). La acción biológica de Δ^9 -THC y otros

miembros de la familia cannabinoide ocurre mediante dos receptores acoplados a la proteína G definidos CB1 y CB2. El receptor CB1 se encuentra básicamente en los sistemas nerviosos central y periférico y en menor grado en diversos órganos periféricos.

5 El receptor CB2 se encuentra básicamente en tejidos y células linfoides. Se han identificado tres ligantes endógenos para los receptores cannabinoides derivados de ácido arquidónico (anandamida, glicerol de 2-arquidonoil y éter de glicerol de 2-arquidonilo). Cada uno de ellos es agonista con actividades similares a Δ 9-THC, incluyendo
10 sedación, hipotermia, inmovilidad intestinal, anticoncepción, analgesia, catalepsia, anti-émesis, y estimulación del apetito.

Los genes para los receptores cannabinoides respectivos han sido alterados en ratones. Los ratones con genes desactivados de receptor CB1 se mostraron normales y fértiles. Fueron resistentes a los
15 efectos de Δ 9-THC y demostraron una fuerte reducción en las propiedades de refuerzo de la morfina y la severidad del síndrome de abstinencia. También demostraron una actividad reducida del motor e hipoalgesia. Los ratones con genes desactivados de receptor CB2 también fueron saludables y fértiles. No presentaron resistencia a los
20 efectos mediados del sistema nervioso central del Δ 9-THC administrado. Hubo algunos efectos sobre la activación de las células inmunes, reforzando el papel para el receptor de CB2 en funciones del sistema inmune.

La exposición excesiva a Δ 9-THC puede llevar a comer en
25 exceso, psicosis, hipotermia, pérdida de memoria y sedación.

El tratamiento del asma con moduladores receptores CB1 (tales como agonistas inversos CB1) es soportado por el descubrimiento de que los receptores CB1 cannabinoides presinápticos median la inhibición de la liberación de noradrenalina.

5 El tratamiento de cirrosis del hígado con moduladores receptores CB1 es soportado por el descubrimiento de que un modulador receptor CB1 invertirá la baja presión arterial observada en ratas con cirrosis hepática inducida por tetracloruro de carbono y disminuirán el torrente sanguíneo mesentérico elevado y la presión de la vena porta.

10 De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona además un método para evitar o tratar cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos con anterioridad en un paciente con necesidad de tal tratamiento, método el cual comprende administrarle al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz (*Ver, "Administración y*
15 *Composiciones Farmacéuticas ("Administration and Pharmaceutical Composition"), infra*) de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Para cualquiera de los usos anteriores, la dosis requerida variará dependiendo del modo de administración, el padecimiento particular a tratarse y el efecto deseado.

20

Administración y Composiciones Farmacéuticas

En general, los compuestos de la invención se administrarán en cantidades terapéuticamente eficaces mediante cualquiera de los modos usuales y aceptables conocidos en la materia, ya sea
25 individualmente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos.

Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la severidad de la enfermedad, la edad y de salud relativa del paciente, la potencia del compuesto utilizado y otros factores. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios
5 sistemáticamente en dosis diarias de desde aproximadamente 0.03 a 2.5 mg/kg por peso corporal. Una dosis diaria indicada en el mamífero mayor, por ejemplo, seres humanos, se encuentran el rango de desde aproximadamente 0.5 mg hasta aproximadamente 100 mg, administrados convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al
10 día o en forma retardada. Las formas de dosis unitaria adecuadas para la administración oral comprenden desde ca. 1 hasta 50 mg de ingrediente activo.

Los compuestos de la invención pueden administrarse como composiciones farmacéuticas por cualquier ruta convencional, en
15 particular enteralmente, por ejemplo, oralmente, por ejemplo, en forma de tabletas o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones inyectables, tópicamente, por ejemplo, en forma de explosiones, geles, ungüentos o cremas, o en forma una sal o de supositorio. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un
20 compuesto de la presente invención en forma libre o en forma de sal farmacéutica mente aceptable en asociación con al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable pueden elaborarse de manera convencional por métodos de mezcla, granulación o recubrimiento. Por ejemplo, las composiciones orales pueden ser tabletas o cápsulas de
25 gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con a) diluyentes,

por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también c) aglutinante es, por ejemplo, silicato de aluminio de magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea, d) desintegrantes, por ejemplo, las integrantes, por ejemplo, almidones, ágar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes. Las composiciones inyectables pueden ser soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios pueden prepararse a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Las composiciones pueden esterilizarse y/o contener aditivos, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsores, mejoradores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las formulaciones adecuadas para aplicaciones transdérmicas incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención con un vehículo. Un vehículo puede incluir solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso mediante la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos tienen forma de una banda que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo prolongado

de tiempo, y un medio para sujetar el dispositivo a la piel. También pueden utilizarse formulaciones transdérmicas matriciales. Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y a los ojos, son preferentemente soluciones acuosas, ungüentos, cremas o geles bien conocidos en la materia. Tales formulaciones pueden 5 contener solubilizadores, estabilizadores, agentes mejoradores de la tonicidad, reguladores y conservantes.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en cantidades terapéuticamente eficaces en combinación con uno o más 10 agentes terapéuticos (combinaciones farmacéuticas). Por ejemplo, los efectos sinérgicos pueden ocurrir con otras sustancias utilizadas en el tratamiento de enfermedades o trastornos, tales como, psicosis, déficit de memoria, trastornos cognitivos, migrañas, neuropatías, trastornos neuroninflamatorios, accidentes cerebrovasculares, traumatismos 15 craneales, trastornos de ansiedad, estrés, epilepsia, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, trastornos de abuso de sustancias tales como dejar de fumar, osteoporosis, constipación, pseudo-obstrucción intestinal crónica, cirrosis hepática, asma, obesidad y otros trastornos alimenticios asociados con una ingesta excesiva de alimentos, obesidad, 20 etc. (ver "Farmacología y Utilidad" ("Pharmacology and Utilidad"), *supra*). Cuando los compuestos de la invención se administran en conjunto con otras terapias, las dosis de los compuestos coadministrados variarán empleado, por supuesto dependiendo del tipo de cofármaco empleado, en el fármaco específico empleado, en la 25 condición a tratarse y así sucesivamente.

Una preparación o composición farmacéutica puede comprender un compuesto de la invención como se define con anterioridad o una sal farmacéutica mente aceptable de la misma y al menos un ingrediente activo seleccionado a partir de:

- 5 a) agentes antidiabéticos tales como insulina, derivados de la insulina y miméticos; secretagogos de insulina tales como las sulfonilureas, por ejemplo, Glipizida, gliburida y Amarilo; ligantes receptores de sulfonilurea insulínotropicos tales como meglitinidas, por ejemplo, nateglinida y repaglinida; sensibilizador de insulina tal como
- 10 inhibidores de de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B) tales como PTP-112; inhibidores de GSK3 (glucogen sintasa cinasa 3) tales como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 y NN-57-05445; ligantes de RXR tales como GW-0791 y AGN-194204; inhibidores de co-transportador de glucosa dependiente del sodio tal como T-1095;
- 15 inhibidores del glucogen fosforilasa A tal como BAY R3401; biguanidas tales como metformina; inhibidores de alfa-glucosidasa tales como acarbosa; GLP-1 (péptido-1 de tipo glucagón), análogos de GLP-1 tales como miméticos de Exendin-4 y GLP-1; inhibidores de DPPIV (peptidasa de dipeptidilo IV) tales como DPP728, LAF237 (vildagliptina – ejemplo 1
- 20 de WO 00/34241), MK-0431, saxagliptina, GSK23A; un machacador de AGE; un derivado de tiazolidona (glitazona) tal como pioglitazona, rosiglitazona, o ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-(trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-bencenosulfonil}-2,3-dihidro-1H-indola-2-carboxílico descrito en la solicitud de patente WO 03/043985, como el compuesto 19 del
- 25 Ejemplo 4, un agonista de tipo PPAR gamma de no glitazona, por

ejemplo, GI-262570; inhibidores de acetiltransferasa de diacilglicerol (DGAT – diacylglycerol acetyltransferase) tales como aquellos descritos en WO 2005044250, WO 2005013907, WO 2004094618 y WO 2004047755;

5 b) agentes hipolipídemicos tales como inhibidores de 3-hidroxi-3-metil-glutarilo coenzima A (HMG-CoA), por ejemplo, lovastatina y compuestos relacionados tales como aquellos descritos en la Patente de E.U. No. 4,231,938, pitavastatina, simvastatina y compuestos relacionados tales como aquellos descritos en las Patentes de E.U. Nos.
10 4,448,784 y 4.450,171, pravastatina y compuestos relacionados tales como aquellos descritos en las Patentes de E.U. Nos. 4,346,227, cerivastatina, mevastatina y compuestos relacionados tales como aquellos descritos en la Patente de E.U. No. 3,983,140, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y compuestos de
15 estatina relacionados descritos en la Patente de E.U. No. 5,753,675, rivastatina, análogos de pirazola de derivados de mevalonolactona como los descritos en la Patente de E.U. No. 4,613,610, análogos de indeno de derivados de mevalonolactona como se describe en la solicitud PCT WO 86/03488, 6-[2-(pirrol-1-ilo sustituido)-alquil]piran-2-onas y
20 derivados de los mismos como se describe en la Patente de E.U. No. 4,647,576, SC-45355 de Searle (un derivado del ácido pentanodiólico 3-sustituido) dicloroacetato, análogos de imidazola de mevalonolactona como se describe en la solución PCT WO 86/07054, 3-carboxi-2-hidroxi-propano-derivados de ácido fosfórico como se describe en la Patente
25 Francesa No. 2,596,393, pirrola de 2,3-disustituido, derivados de furano

y tiofeno como se describe en la Solicitud de Patente Europea No. 0221025, análogos de naftilo de mevalonolactona como se describe en la Patente de E.U. No. 4,686,237, octahidronaftalenos tales como los descritos en la Patente de E.U. No. 4,499,289, análogos ceto de mevinolina (lovastatina) como se describe en la Solicitud de Patente Europea No. 0,142,146 A2 y los derivados de quinolina y piridina descritos en las Patentes de E.U. Nos. 5,506,219 y 5,691,322. Además, los compuestos de ácido fosfínico útiles para inhibir reductasa de HMG CoA adecuada para su uso en la presente se describen en GB 2205837; inhibidores de sintasa de escualeno; ligantes de FXR (receptor farnesoide X) y LXR (receptor de hígado X); colestiramina; fibratos; ácido nicotínico y aspirina;

c) un agente de antiobesidad o agente regulador del apetito tal como agonistas del receptor de melanocortina (MC4R – melanocortin receptor), antagonistas del receptor de la hormona de concentración de la melanina (MCHR – melanin-concentrating hormone receptor), antagonistas del receptor de secretagogo de la hormona del crecimiento (GHSR – growth hormone secretagogue receptor), moduladores receptores de galanina, antagonistas de orexina, agonistas de CCX, agonistas de GLP-1, y otros péptidos derivados de Pre-proglucagón; antagonista de NPY1 o NPY5, moduladores de NPY2 y NPY4, agonistas de factor de liberación de corticotropina, moduladores de receptor-3 de histamina (H3), inhibidores de α P2, moduladores de PPAR gamma, moduladores de PPAR delta, inhibidores de carboxilasa de acetil-CoA (ACC – acetyl-coA carboxilase), inhibidores de 11- β -HSD-1,

moduladores del receptor de adinopectina; agonistas adrenérgicos beta 3, tales como AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), o CP331648 (Pfizer) u otros agonistas beta 3 conocidos como se describe en las Patentes de E.U. Nos. 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983 y 5,488,064, un modulador de receptor beta de tiroide, tal como un ligante de receptor de tiroides como se describe en WO 97/21993 (U. Cal SF), WO 99/00353 (KaroBio) y GB98/284425 (KaroBio), un inhibidor de SCD-1 como se describe en WO2005011655, un inhibidor de lipasa, tal como orlistat o ATL-962 (Alizyme), agonistas de receptor de serotonina (por ejemplo, BVT-933 (Biovitrum)), inhibidores o agentes de liberación de recaptación de monoamina, tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, clorfentermina, cloforex, clortermina, picilorex, sibutramina, dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol, agentes anoréxicos tales como topiramato (Johnson & Johnson), CNTF (ciliary neurotrophic factor - factor neurotóxico ciliar)/Axokine® (Regeneron), BDNF (brain-derived neurotrophic factor - factor neurotóxico derivado del cerebro), leptina y moduladores de receptor de leptina, fentermina, leptina, bromocriptina, dexanfetamina, anfetamina, fenfluramina, dexfenfluramina, sibutramina, orlistat, dexfenfluramina, mazindol, fentermina, fensimetrazina, dietilpropion, fluoxetina, bupropion; topiramato, dietilpropion, benzofetamina, fenilpropanolamina o ecopipam, efedrina, pseudoefedrina;

d) agentes antihipertensivos tales como diuréticos de asa tales como ácido etacrínico, furosemida y torsemida; diuréticos tales

- como derivados de tiazida, cloritiazida, hidroclorotiazida, amilorida; inhibidores de enzima convertidora de la angiotensina (ACE – angiotensin converting enzyme) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, namipril
- 5 y trandolapril; inhibidores de la bomba de membrana de Na-K-ATPasa tal como digoxin; inhibidores de neutralendopeptidasa (NEP), por ejemplo, tiorfan, terteo-tiorfan, SQ29072; inhibidores de ECE, por ejemplo, SLV306; inhibidores de ACE/NEP tales como omapatrilat, sampatrilat y fasidotril; antagonistas de angiotensina II tales como candesartan,
- 10 eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan y valsartan, en particular valsartan; inhibidores de renina tales como aliskiren, terlakiren, ditekiren, RO 66-1132, RO-66-1168; bloqueadores del receptor beta-adrenérgico tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propanolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos
- 15 tales como digoxin, dobutamina y milrinona; bloqueadores de canal de calcio tales como amlodipina, bepridilo, diltiazem, felodipina, nicardipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina y verapamil; antagonistas del receptor de aldosterona; inhibidores de sintasa de aldosterona; y un antagonista doble ET/All tal como aquellos descritos en WO 00/01389.
- 20 e) un compuesto de incremento de HDL;
- f) modulador de absorción de colesterol tal como Zetia® y KT6-971;
- g) análogos y miméticos de Apo-A1;
- h) inhibidores de trombina tales como Ximelagatran;
- 25 i) inhibidores de aldosterona tales como anastrazola,

fadrazola, eplerenona;

j) inhibidores de agregación de plaquetas tales como aspirinas, bisulfato de clopidogrel;

k) estrógeno, testorena, un modulador del receptor de estrógeno selectivo, un modulador de receptor de andrógeno selectivo;

l) un agente quimioterapéutico tal como inhibidores de aromatasa, por ejemplo, femara, anti-estrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos microtubulares, agentes de alquilación, antimetabolitos antineoplásicos, compuestos de platina, compuestos que disminuyen la actividad de la proteína cinasa tal como un inhibidor de cinasa de tirosina de receptor de PDGF preferentemente Imatinib ($\{N-\{5-[4-(4\text{-metil-piperazino-metil})\text{-benzoilamido}]-2\text{-metilfenil}\}-4-(3\text{-piridil})-2\text{-pirimidina-amina}\}$) descrito en la solicitud de patente Europea EP-A—564 409 como el ejemplo 21 o 4-Metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida descrita en la solicitud de patente WO 04/005281 como el ejemplo 92; y

m) un agente que interactúa con un receptor 5-HT₃ y/o un agente que interactúa con el receptor 5-HT₄ tal como tegaserod descrito en la Patente de E.U. No. 5510353 como el ejemplo 13, maleato de hidrógeno de tegaserod, cisapride, cilansetron;

n) un agente para tratar abuso de tabaco, por ejemplo, agonistas parciales del receptor de nicotina, hipocloruro de bupropión (también conocido bajo la marca comercial Zyban®) y terapias de reemplazo de nicotina;

o) un agente para tratar la disfunción eréctil, por ejemplo, agentes dopaminérgicos, tales como apomorfina), agentes de ADD/ADHD (por ejemplo, Ritalin®, Strattera®, Concerta® y Adderall®);

p) un agente para tratar el alcoholismo, tal como
5 antagonistas opiáceos (por ejemplo, miltrexona (también conocida bajo la marca comercial ReVia®) y nalmefeno), disulfiram (también conocida bajo la marca comercial Antabuse®) y acamprosato (también conocido bajo la marca comercial Campral®)). Además, también pueden
10 coadministrarse agentes para reducir los síntomas de abstinencia del alcohol tales como benzodiacepinas, beta-bloqueadores, clonidina, carbamazepina, pregabalin y gabapentina (Neurontin®);

q) otros agentes que son útiles incluyen agentes antiinflamatorios (por ejemplo, inhibidores de COX-2); antidepresivos (por ejemplo, hidrocloruro de fluoxetina (Prozac®)); agentes de mejora
15 cognitiva (por ejemplo, hidrocloruro de donepezil (Aircept®) y otros inhibidores de acetilcolinesterasa); agentes neuroprotectores (por ejemplo, memantina); medicamentos antipsicóticos (por ejemplo, ziprasidona (Geodon®), risperidona (Risperdal®) y olanzapina (Zyprexa®);

20 o, en cada caso una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona una combinación farmacéutica, por ejemplo, un juego que comprende a) un primer agente que es un compuesto de la invención como se describe en la presente,
25 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) al

menos un coagente. El juego puede comprender instrucciones para su administración.

Los términos "co-administración" o "administración combinada" o lo similar como se utiliza en la presente se refieren a que
5 abarca la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los cuales los agentes no necesariamente se administran por la misma ruta de administración o al mismo tiempo.

El término "combinación farmacéutica" como se utiliza en la
10 presente se refiere a un producto resultante de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" se refiere a que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I y un coagente, se administran simultáneamente ambos a un
15 paciente con forma de una entidad o dosis individual. El término "combinación no fija" se refiere a que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I y un co-agente, se administran ambos a un paciente como entidades separadas sea simultáneamente, concurrentemente o secuencialmente sin límites de tiempo específicos,
20 donde tal administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los 2 compuestos en el cuerpo del paciente. Lo último aplica también a la terapia de cócteles, por ejemplo, la administración de 3 o más ingredientes activos.

Procesos para elaborar compuestos de la invención

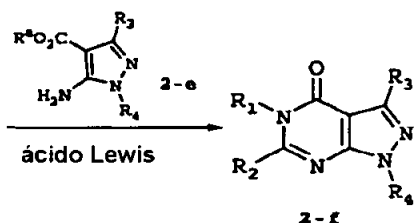
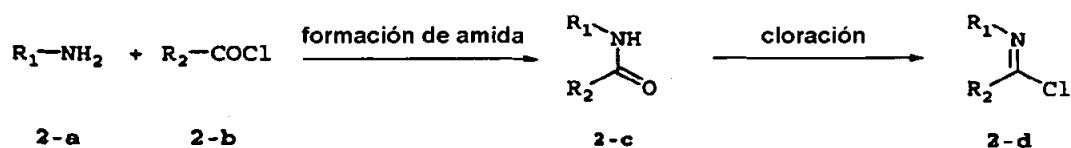
La presente invención incluye también procesos para la preparación de compuestos de la invención. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, donde estos son
5 deseados en el producto final, a fin de evitar su participación no deseada en las reacciones. Pueden utilizarse grupos protectores convencionales de acuerdo con las prácticas convencionales, por ejemplo, ver T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Grupos protectores en
10 Química Orgánica" ("Protective Groups in Organics Chemistry"), John Wiley and Sons, 1991.

En los siguientes esquemas, se ilustran diversos métodos para preparar los compuestos de la presente invención. Un experto en la materia observará que estos métodos son representativos, y de
15 ninguna manera son inclusivos de todos los métodos para preparar los compuestos de la presente invención. Los radicales en los esquemas son como se describen en la Breve Descripción de la Invención (*supra*). En cada uno de los esquemas de reacción mostrados a continuación, R₁ es 4-cloro-fenilo.

20 Una ilustración de la síntesis de los compuestos en la presente invención de la Fórmula I se determina en el Esquema de Reacción 1. Se hace reaccionar una amina 2-a con un cloruro ácido 2-b (o su ácido carboxílico correspondiente) bajo condiciones convencionales de formación de amida para proporcionar 2-c. La amida
25 2-c se trata con reactivos de cloración, tales como cloruro de tionilo,

cloruro de oxalilo, tricloruro de oxifósforo y etc., para proporcionar 2-d. El cloruro de imidoilo 2-d se condensa con 4-amino-4-pirazola-carboxilato 2-e (R^a es metilo o etilo) después de calentar en presencia de un ácido Lewis fuerte (por ejemplo, $TiCl_4$) para proporcionar un intermediario de amidina, el cual se recicla in situ en 1,5-dihidropirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona 2-f. Las reacciones de acoplamiento de amida se realizaron bajo condiciones convencionales, tales como aquellas descritas en (1) M. Bodanszky et al "La práctica de síntesis de péptidos" ("The Practice of Peptide Synthesis"), Springer-Verlay 2ª ed. 1994; (2) A. R. Chamberlin, *Chem. Rev.* 1997, 97, 2243-66.

Esquema de Reacción 1



La 5-amino-4-pirazola-carboxilatos 2-e utilizados en esta invención se sintetizan como se describe en (a) Abass, M. Fósforo, azufre y silicio y elementos relacionados (Phosphorous, Sulfur and Silicon and the Related Elements) (2003), 178(7), 1413-1432; (b) Beck, James R. et al J. Heterocyclic Chem. (1987), 24(3), 693-5; (c) Sunder, S. et al J. Heterocyclic Chem. (1980), 17(7), 1527-9; (d) Beck, James R.

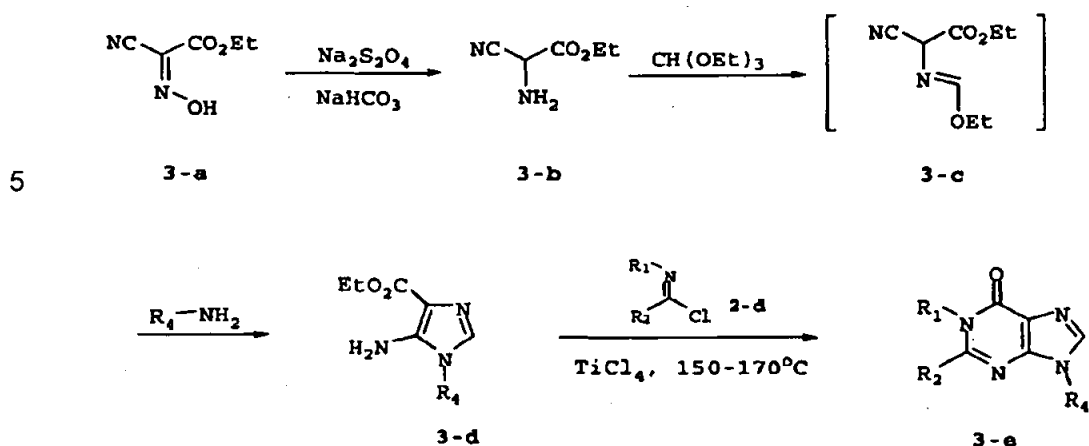
et al J. Heterocyclic Chem. (1988), 25(3), 955-8; (e) Ryckmans, T. et al. Tetrahedron (1997), 53(5), 1729-1734; (f) Organ, Michael G. et al J. Combi. Chem. 82003), 5(2), 118-124; (g) Kopp, M. et al J. Heterocyclic Chem. (2001), 38(5), 1045-1050.

5 Una ilustración de la síntesis de los compuestos en la presente invención de la Fórmula Ic se determina en el Esquema de Reacción 2. La cianoglicoxilato-2-oxima de etilo 3-a se reduce de acuerdo con la literatura precedente (De Meester et al *Heterocycl. Chem.* **1987**, 24, 441) a éster etílico de 2-cianoglicina 3-b. La amina 3-b
10 se condensa después con ortoformato de trietilo. Sin purificación, el ciano[(1-etoximetileno)amino]acetato 3-c resultante se trata directamente con R_4NH_2 de amina a fin de proporcionar 5-amino-1H-imidazola-4-carboxilato 3-d. La síntesis del compuesto 3-d se describe también en (a) Collins, M. et al *Inorg. Chem. Commun.* **2000**, 3, 453; (b)
15 *Herr, R. et al J. Org. Chem.* **2002**, 67 (1), 188-193; (c) Suwinski, J. et al *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, (6), 1080-1084. 5-amino-1H-4-carboxilato 3-d se convierte en 1,9-dihidro-purin-6-ona 3-e por los procedimientos descritos en el Esquema 2.

20

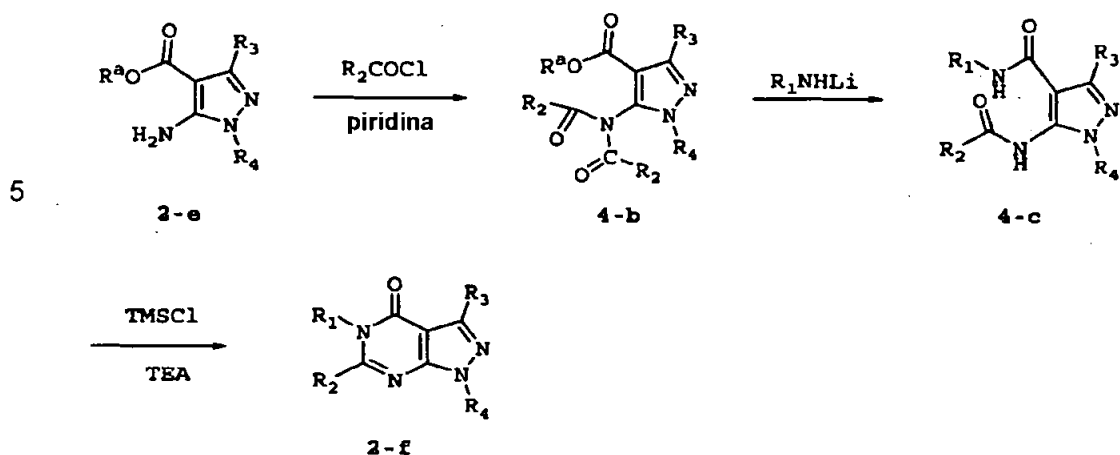
25

Esquema de Reacción 2



Los compuestos en la presente invención de la Fórmula la también pueden elaborarse por los procedimientos determinados en el Esquema de Reacción 3. El 5-amino-pirazola-4-carboxilato 2-e reacciona con cloruro ácido $R_2(C=O)Cl$ entregando el intermediario N,N-diacilado 4-b el cual se trata después con una cantidad en exceso de amida de litio R_1NHLi para formar el intermediario 4-c (R^a es metilo o etilo). El cierre del anillo de 4-c después del tratamiento con cloruro de trimetilsililo y trietilamina entrega 1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona 2-f. Un procedimiento similar al paso de anulación utilizado en la presente se describe por Miyata, K. et al patente de E.U. 5,922,866. Otros procedimientos para efectuar la conversión del compuesto 4-c en el compuesto 2-f se describen en (a) Brzozowski Z. et al. J. Med. Chem. (2002), 45(2), 430-37; (b) Zaher, H. A. et al Indian J. Chem. (1974), 1212-15.

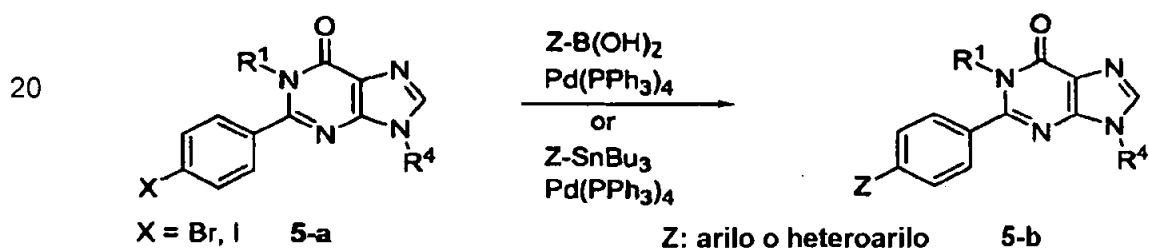
Esquema de Reacción 3



10

El esquema de reacción 4 ilustra la preparación de derivados de biarilo o heteroarilo-fenilo. Bajo las condiciones de acoplamiento convencionales de Suzuki o Stille, se acopla 1,9-dihidropurin-6-ona 5-a sustituida con bromo (o yodo) con ácidos borónicos adecuados o hidruro de estaño a fin de formar los derivados de purinona deseados 5-b.

Esquema de Reacción 4

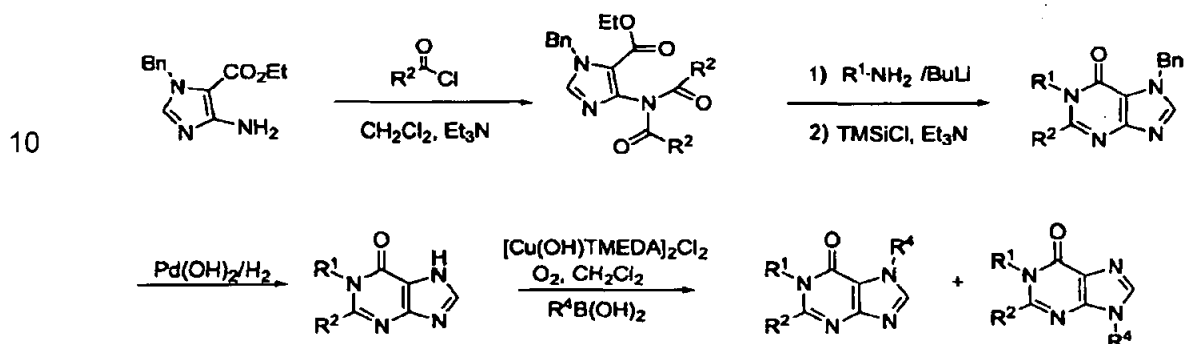


El esquema de reacción 5 describe la síntesis de los compuestos con diversos R⁴ de arilo o heteroarilo por una reacción de

25

acoplamiento cruzada catalizada de complejo de cobre modificado de
ácidos arilborónicos con imidazolas desarrolladas por el laboratorio de
J. Collman (ref. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1233). La materia prima requerida
para esta síntesis, carboxilato de 4-amino-1-bencilimidazola de etilo se
5 prepara fácilmente a gran escala a partir del éster de etilo de N-
bencilglicina comercialmente disponible (ref. *Synthesis* **1995**, 855).

Esquema de Reacción 5



Las descripciones detalladas de la síntesis de los
15 compuestos de la invención se determinan en los Ejemplos, *infra*.

Procesos adicionales para elaborar compuestos de la invención

Un compuesto de la invención puede prepararse como una
sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable al hacer reaccionar la
20 forma de base libre del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico
farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, una sal de adición
base farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención
puede prepararse al hacer reaccionar la forma de ácido libre del
compuesto con una base orgánico o inorgánico farmacéuticamente
25 aceptable. Alternativamente, las formas de sal de los compuestos de la

invención pueden prepararse utilizando sales de las materias primas o intermediarios.

Las formas de ácido libre o base libre de los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de la forma de sal de adición base o de sal de adición ácida correspondiente, respectivamente. Por
5 ejemplo, un compuesto de la invención en forma de sal de adición ácida puede convertirse en la base libre correspondiente al tratar con una base adecuada (por ejemplo, solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio y lo similar). Un compuesto de la invención en forma de sal de
10 adición base puede convertirse en el ácido libre correspondiente al tratar con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido hidroclicórico, etc.).

Los compuestos de la invención en forma no oxidada pueden prepararse a partir de N-óxidos de compuestos de la invención por tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de
15 azufre, fosfino de trifenilo, borohidruro de litio, norohidruro de sodio, o lo similar) en un solvente orgánico inerte (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o lo similar) a 0 a 80 °C.

Los derivados de profármaco de los compuestos de la invención pueden prepararse por los métodos conocidos por aquellos
20 expertos en la materia (por ejemplo, para detalles adicionales, ver Saulnier et al. (1994), Cartas sobre Química bioorgánica y medicinal (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters), Vol. 4, pág. 1985). Por ejemplo, los profármacos apropiados pueden prepararse al hacerse
25 reaccionar un compuesto no derivado de la invención con un agente de carbamilación adecuado (por ejemplo, 1,1-aciloxialquilcarbanocloridrato,

carbonato de para-nitrofenilo, o lo similar).

Los derivados protegidos de los compuestos de la invención pueden elaborarse por medios conocidos por aquellos expertos. Una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación puede descubrirse en T. W. Greene, "Grupos protectores en Química Orgánica" ("Protective Groups in Organic Chemistry"), 3ª edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse convenientemente, o formarse durante el proceso de la invención, como solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención pueden prepararse convenientemente por recristalización a partir de una mezcla de solvente acuoso/orgánico, utilizando solventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

Los compuestos de la invención pueden prepararse como sus estereoisómeros individuales al hacer reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separar los diastereoisómeros y recuperar los enantiómeros ópticamente puros. Aunque la resolución de enantiómeros puede llevarse a cabo utilizando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos de la invención, se prefieren los complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen propiedades físicas distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc. y pueden separarse fácilmente al sacar

ventaja de estas disimilitudes. Los diastereómeros pueden separarse por cromatografía, o preferentemente, por técnicas de separación/resolución con base en diferencias en la solubilidad. Después, se recupera el enantiómero ópticamente puro, junto con el
5 agente de resolución, por cualquier medio práctico que no dé como resultado la racemización. Una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de los estereoisómeros de compuestos derivados de su mezcla racémica pueden encontrarse en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiómeros, racematos
10 y resoluciones" ("Enantiomers, Racemates and Resolutions"), John Wiley and Sons, Inc., 1981.

En resumen, los compuestos de la Fórmula I pueden elaborarse por un proceso, el cual involucra:

- (a) el esquema de reacción 1, 2, 3, 4 o 5; y
- 15 (b) convertir opcionalmente un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable;
- (c) convertir opcionalmente una forma de sal de un compuesto de la invención en una forma de no sal;
- (d) convertir opcionalmente una forma no oxidada de un
20 compuesto de la invención en un N-óxido farmacéuticamente aceptable;
- (e) convertir opcionalmente un N-óxido de un compuesto de la invención en su forma no oxidada;
- (f) resolver opcionalmente un isómero individual de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros;
- 25 (g) convertir opcionalmente un compuesto no derivado de

la invención en un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable; y

(h) convertir opcionalmente un derivado de profármaco de un compuesto de la invención en su forma no derivada.

5 En cuanto a que la producción de materias primas no se describe particularmente, los compuestos son conocidos o pueden prepararse análogamente por los métodos conocidos en la materia o como se describe en los Ejemplos mostrados a continuación.

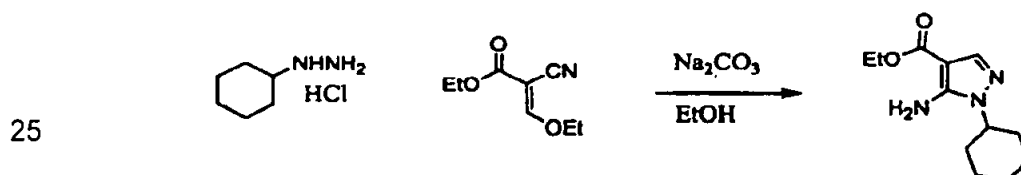
10 El experto en la materia observará que las transformaciones anteriores únicamente son representativas de métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención y que similarmente pueden utilizarse otros métodos bien conocidos.

Ejemplos

15 La presente invención se ejemplifica adicionalmente, pero no se limita, por los siguientes intermediarios (Ejemplos de Referencia) y Ejemplos que ilustran la preparación de los compuestos de la invención.

20 Referencia 1

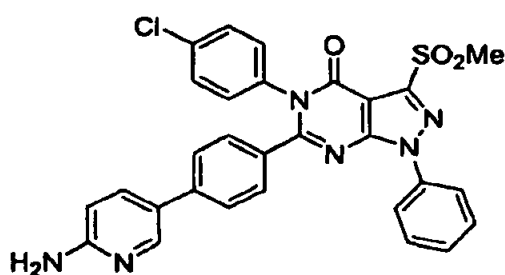
Preparación de éster etílico de ácido 5-amino-1-ciclohexil-1H-pirazola-4-carboxílico

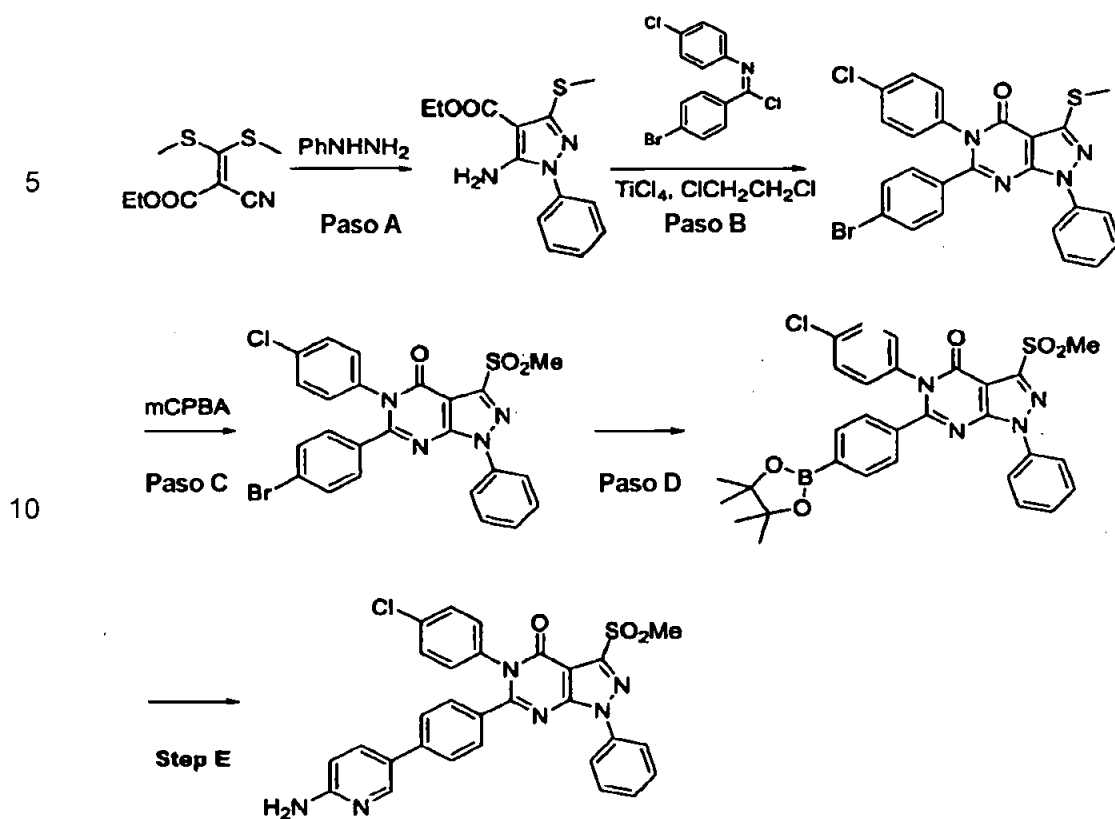


A un matraz de fondo redondo se añade hidrocloreuro de ciclohexilo-hidrazina (4.5 g, 30 mmol), éster etílico de ácido 2-ciano-3-eotxi-acrílico (5.1 g, 30 mmol), bicarbonato de sodio (2.6 g, 30.9 mmol) y 40 mL de etanol. La mezcla se calienta a 80°C durante 1 hora, se enfría a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se disuelve en cloroformo y se enjuaga con agua, se seca sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del solvente, el sólido se recristaliza a partir de acetato de etilo: ¹HNMR (CDCl₃): δ 7.40 (1H, s), 4.77 (2H, brs), 4.05 (2 H, q, J= 7.2 Hz), 3.50 (1 H, m), 1.61-1.71 (6 H, m), 1.50 (1 H, m), 1.02-1.21 (3 H, m), 1.11 (3 H, t, J = 7.2 Hz).

Ejemplo 2

6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-3-metanosulfonil-1-fenil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona





Paso A: A una solución de éster etílico de ácido 2-ciano-3,3-bis-metilsulfanil-acrílico (5.00 g, 23.0 mmol) en etanol seco (100 mL) se añade fenilhidrazina (2.28 mL, 23.0 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas antes de la eliminación del solvente. El sólido resultante se recristaliza a partir de EtOH (20 mL) para proporcionar éster etílico de ácido 5-amino-3-metilsulfanil-1-fenil-1H-pirazola-4-carboxílico como un producto sólido blanco; HPLC-MS calculada para $C_{13}H_{15}N_3O_2S$ ($M+H^+$) 278.1, encontrado 278.1.

25 Paso B: Una mezcla de 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzamida

(1.14 g, 3.67 mmol) en SOCl_2 (4.5 mL) se calienta a 80°C durante 2 horas antes de que se elimine el SOCl_2 en vacío. El intermediario de cloruro de imidoilo resultante se disuelve en dicloroetano anhidro (18 mL) y se transfiere en un tubo sellado. Después de añadir éster etílico de ácido 5-amino-3-metilsulfanil-1-fenil-1H-pirazola-4-carboxílico (1.12 g, 4.04 mmol) y TiCl_4 (0.80 mL, 7.3 mmol), el tubo de reacción se sella y se calienta a 150° durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se vierte en agua (200 mL) y se extrae con cloroformo (3×100 mL). Las capas orgánicas se combinan, enjuagan con salmuera, se secan sobre MgSO_4 , se concentra y purifica por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 6-(4-bromo-fenil)-5-(4-clorofenil)-3-metilsulfanil-1-fenil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona como un producto sólido blanco; HPLC-MS calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{BrClN}_4\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 523.0, encontrado 523.0

15 Paso C: A una solución de 6-(4-bromo-fenil)-5-(4-clorofenil)-3-metilsulfanil-1-fenil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (1.00 g, 1.91 mmol) en CH_2Cl_2 (7.5 mL) se añade *m*CPBA (1.28 g, 5.73 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda la noche antes de la eliminación del solvente. El residuo se toma en NaHCO_3 saturado acuoso y se filtra. El precipitado se enjuaga con agua, pequeña cantidad de EtOAc y aire seco para proporcionar 6-(4-bromo-fenil)-5-(4-clorofenil)-3-metanosulfanil-1-fenil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona crudo como un producto sólido blanco, el cual se utiliza en el siguiente paso sin purificación adicional; HPLC-MS calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{BrClN}_4\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 555.0, encontrado 555.0

25

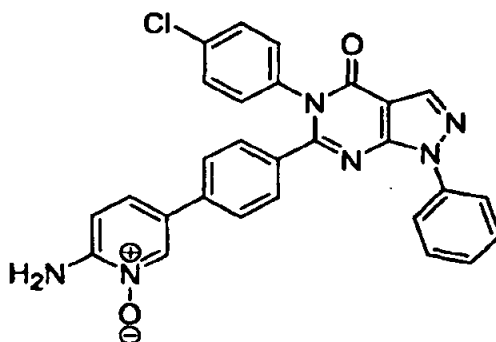
Paso D: Un tubo de reacción cargado con 6-(4-bromo-fenil)-5-(4-clorofenil)-3-metanosulfanil-1-fenil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (900 mg, 1.62 mmol), bis(pinacolato)diboro (473 mg, 1.86 mmol), KOAc (477 mg, 4.86 mmol), y Pd(dppf)₂Cl₂ (66.1 mg, 0.08 mmol) se purga con nitrógeno. Se añade DMF anhidro (10 mL) mediante jeringa. La mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante 2 horas, se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte en agua (100 mL) y se extrae con EtOAc (3 * 100 mL). La fase orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se concentra y purifica por cromatografía de gel de sílice para proporcionar 5-(4-cloro-fenil)-3-metanosulfonil-1-fenil-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona como un producto sólido blanco: HPLC-MS calculada para C₃₀H₂₈BClN₄O₅S (M+H⁺) 603.2, encontrado 603.2.

Paso E: Un tubo de reacción cargado con 5-(4-cloro-fenil)-3-metanosulfonil-1-fenil-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (200 mg, 0.332 mmol), 2-amino-5-bromopiridina (114.8 mg, 0.664 mmol), Cs₂CO₃ (162.1 mg, 0.498 mol) y Pd(dppf)₂Cl₂ (54.2 mg, 0.066 mmol) se purga con nitrógeno. Se añade DMF anhidro (3.3 mL) mediante jeringa. La mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 2 horas, se enfría a temperatura ambiente, se vierte en agua (30 mL) y EtOAc (30 mL). El sólido insoluble se filtra y se separan las dos capas del filtrado. La capa acuosa se extrae con EtOAc (2 * 30 mL). La fase orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se concentra y purifica

por HPLC de fase inversa 6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-3-metanosulfonil-1-fenil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona como un producto sólido amarillo claro; ¹HNMR (CDCl₃): δ 8.21 (d, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.71 (dd, 1H), 7.54 (t, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.36 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 6.67(d, 1H), 5.22 (br, 2H), 3.55 (s, 3H); HPLC-MS calculada para C₂₉H₂₁ClN₆O₃S (M+H⁺) 569.1, encontrado 569.1.

Ejemplo 3

6-[4-(6-amino-1-oxi-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-fenil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

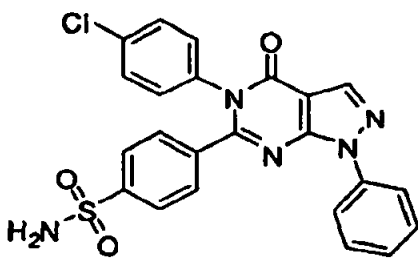


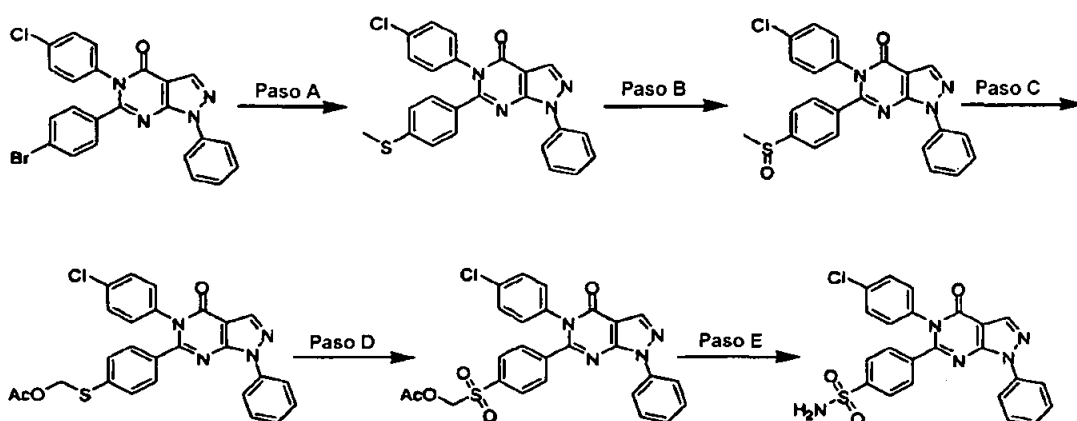
Se prepara 6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-fenil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona como se describe en el Ejemplo 2 (Pasos B, D y E), utilizando éster etílico de ácido 5-amino-1-fenil-1H-pirazola-4-carboxílico comercialmente disponible en lugar de éster etílico de ácido 5-amino-3-metilsulfanil-1-fenil-1H-pirazola-4-carboxílico; ¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.83 (s, 1H), 8.28 (d, 2H), 8.16 (d, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.35 (m, 3H), 7.13 (d, 2H), 6.59 (d, 1H), 4.72 (br, 2H); HPLC-MS calculada para C₂₈H₁₉ClN₆O (M+H⁺) 491.1, encontrado 491.1.

A una solución de 6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-fenil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (30.0 mg, 0.061 mmol) en CH_2Cl_2 (0.6 mL) se añade *m*CPBA (23.3 mg, 0.104 mmol) y NaHCO_3 (17.5 mg, 0.208 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche antes de tomarse en solución acuosa de Na_2HSO_3 (5 mL) y se extrae con EtOAc (3*5 mL). La capa orgánica combinada se enjuaga con solución acuosa NaHCO_3 saturada, se concentra y purifica por TLC preparativa para proporcionar 6-[4-(6-amino-1-oxo-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-fenil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona como un producto sólido amarillo; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.35 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.38-7.33 (m, 6H), 7.12 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 5.79 (br, 2H); HPLC-MS calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 507.1, encontrado 507.1.

Ejemplo 5

4-[5-(4-Cloro-fenil)-4-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-bencenosulfonamida





10 Paso A: A una solución de 6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1-fenil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (2.50 g, 5.23 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (20 mL), se añade tiometóxido de sodio (0.55 g, 7.84 mmol) y la mezcla resultante se agita a 80°C. Después de 1.5 horas, se concentra la mezcla de reacción y se purifica el producto crudo obtenido por cromatografía de columna (gel de sílice, malla 60-120) para entregar 5-(4-cloro-fenil)-6-(4-metilsulfanil-fenil)-1-fenil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona.

20 Paso B: A una solución de 5-(4-cloro-fenil)-6-(4-metilsulfanil-fenil)-1-fenil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (2.10 g, 4.72 mmol) en diclorometano seco (36 mL) y metanol (12 mL), se añade hexahidrato de ftalato de monoperoxi de magnesio (1.16 g, 2.36 mmol) a 0°C y la mezcla resultante se agita durante 3 horas a esa temperatura. La mezcla de reacción se extingue con la adición de una solución de bicarbonato de sodio al 10% y se extrae con diclorometano (3 *). La parte orgánica separada se seca (Na₂SO₄) y concentra. El

25

producto crudo se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice, malla 60-120) para entregar 5-(4-cloro-fenil)-6-(4-metilsulfanil-fenil)-1-fenil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona.

Paso C: A una solución de 5-(4-cloro-fenil)-6-(4-metilsulfanil-fenil)-1-fenil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (1.20 g, 2.60 mmol) en anhídrido acético seco (12 mL), se añade acetato de sodio (0.800 g, 9.76 mmol) y la mezcla resultante se calienta a reflujo. Después de 5 horas, se concentra la mezcla de reacción. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice, malla 60-120) para entregar acetato de (4-(5-(4-clorofenil)-4-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)feniltio)metilo.

Paso D: A una solución de acetato de (4-(5-(4-clorofenil)-4-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)feniltio)metilo (1.00 g, 1.98 mmol) en diclorometano seco (30 mL) y metanol (10 mL), se añade hexahidrato de ftalato de monoperoxi de magnesio (1.08 g, 2.18 mmol) a 0°C y la mezcla resultante se agita durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se extingue con la adición de una solución de bicarbonato de sodio al 10% y se extrae con diclorometano (3 *). La parte orgánica separada se seca (Na_2SO_4) y se concentra. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice, malla 60-120) para entregar acetato de (4-(5-(4-clorofenil)-4-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)fenilsulfonil)metilo.

Paso E: A una suspensión de acetato de (4-(5-(4-clorofenil)-4-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)fenilsulfonil)metilo (0.83 g, 1.55 mmol) en metanol seco (30 mL), se

añade acetato de sodio (1.01 g, 12.41 mmol) con agitación. Después de 15 minutos a temperatura ambiente, se añade carbonato de potasio seco (0.599 g, 4.35 mmol) y la agitación continúa durante 1.5 horas. Después, el ácido O-sulfónico de amina de hidróxilo (0.701 g, 6.20 mmol) se añade con agitación. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se vierte en una mezcla de solución de bicarbonato de sodio saturado – acetato de etilo. La parte acuosa se extrae con acetato de etilo (3 *). La parte orgánica separada se seca (Na_2SO_4) y se concentra. El producto crudo obtenido se purifica por cromatografía de HPLC preparativa para entregar sulfonamida de 4-[5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-benceno. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.33 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.29 (m, 2H); LC-MS calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 478.1, encontrado 478.0.

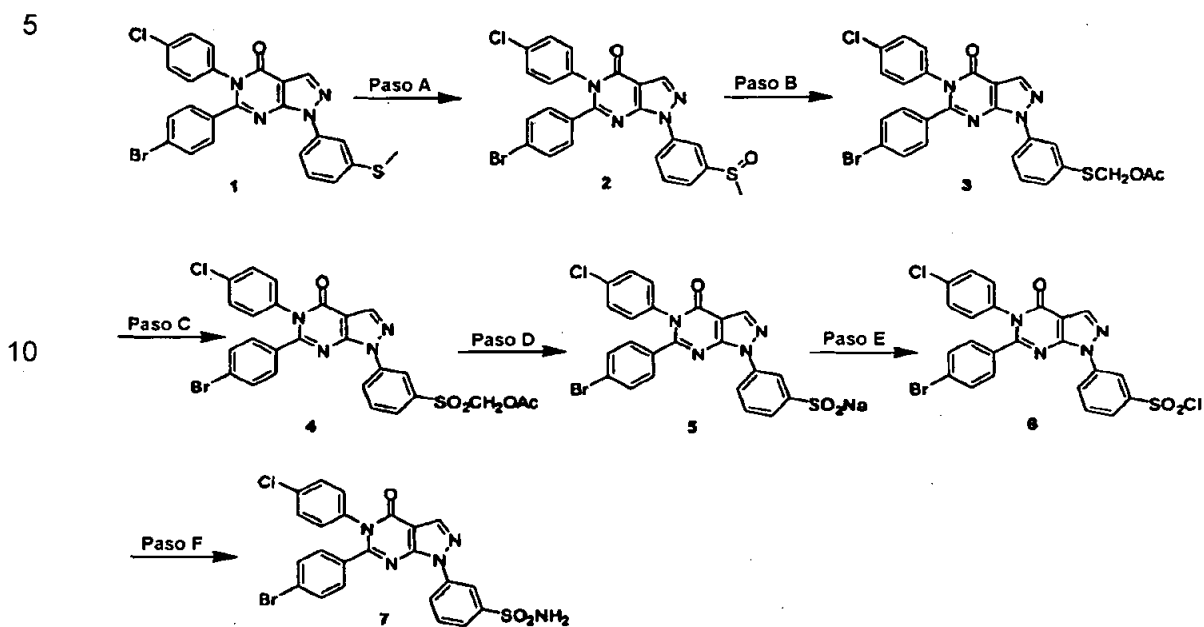
15

20

25

Ejemplo 6

3-(6-(4-bromofenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)bencenosulfonamida



Paso A: A una solución agitada de 6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metilsulfanil-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (1, preparada como se describe en el ejemplo 51, 5.0 g, 9.55 mmol) en metanol (24 mL), diclorometano (72 mL), se añade hexahidrato de ftalato de monoperoxi de magnesio (2.89 g, 4.67 mmol) a 0°C. La solución resultante se agita a la misma temperatura durante 1 hora. La reacción se extingue con la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio, y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ concentrado. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna para entregar 6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-

fenil)-1-(3-metilsulfanil-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona
(2).

Paso B: Una solución de 6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-
1-(3-metilsulfanil-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (2, 5.00
5 g, 9.26 mmol) en anhídrido acético (45 mL), se añade acetato de sodio
(2.85 g, 34.7 mmol) y la mezcla resultante se calienta después a reflujo
durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentra para entregar un
residuo seco y se toma en acetato de etilo, se enjuaga con solución de
bicarbonato de sodio al 10%. La capa orgánica se enjuaga con
10 salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ concentrado y se purifica por
cromatografía de columna para proporcionar éster metílico de sulfanilo
de 3-[6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-
d]pirimidin-1-il]-fenilo de ácido acético (3).

Paso C: A una solución agitada de éster metílico de sulfanilo
15 de 3-[6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-
d]pirimidin-1-il]-fenilo de ácido acético (3, 5.2 g, 8.93 mmol) en metanol
(50 mL), se añade diclorometano (150 mL), hexahidrato de ftalato de
monoperoxi de magnesio (4.86 g, 9.83 mmol) a 0°C. La solución
resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La
20 reacción se extingue con la adición de una solución saturada de
bicarbonato de sodio y se extrae con diclorometano. La capa orgánica
se seca sobre Na₂SO₄, se concentra. El producto crudo se purifica por
cromatografía de columna para proporcionar éster metílico de sulfonilo
de 3-[6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-
25 d]pirimidin-1-il]-benceno de ácido acético (4).

Paso D: A una solución agitada de éster metílico de sulfonilo de 3-[6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benceno de ácido acético (17, 5 g, 8.14 mmol) en metanol (25 mL), se añade tetrahidrofurano (50 mL), 1N de solución de hidróxido de sodio acuoso (8.12 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a esa temperatura durante 1.5 horas. Después, se concentra para entregar un residuo seco. Se coevapora con tolueno para deshacerse de los restos de solventes. La sal de sulfinato (5) obtenida se toma a la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Paso E: A una solución agitada de sal de sulfinato (5, 2.5 g, 4.43 mmol) en diclorometano (60 mL), se añade cloruro de sulfurilo (0.658 g, 4.87 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a esa temperatura durante 1.5 horas. Después, la mezcla de reacción se diluye con agua y diclorometano. Las capas orgánicas separadas se secan y se concentran para entregar el producto de cloruro de sulfonilo (6).

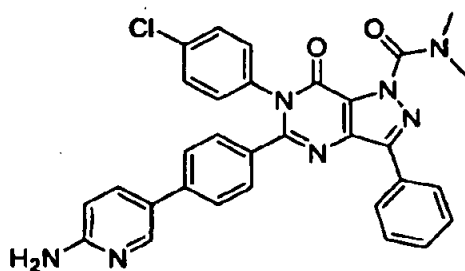
20 Paso F: A una solución agitada de cloruro de sulfonilo (6, 2.3 g, 3.99 mmol) en tetrahidrofurano seco (60 mL), se añade solución de amoníaco acuoso (8 mL, 25% en agua) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a esa temperatura durante 45 minutos. Después, la mezcla de reacción se diluye con agua y diclorometano. Las capas orgánicas separadas se secan y se concentran para entregar la sulfonamida de 3-[6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benceno (7). HPLC-MS calculada para $C_{23}H_{15}BrClN_5O_3S$ (M+H⁺) 558.0, encontrado 557.9.

25

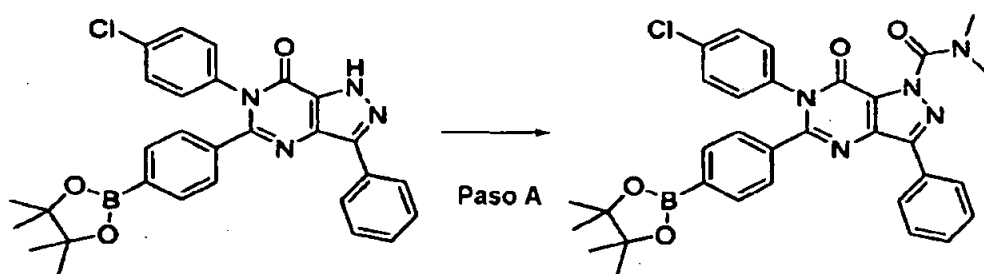
Ejemplo 7

Dimetilamida de ácido 5-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-6-(4-cloro-fenil)-
7-oxo-3-fenil-6,7-dihidro-pirazolo[4,3-d]pirimidina-1-carboxílico

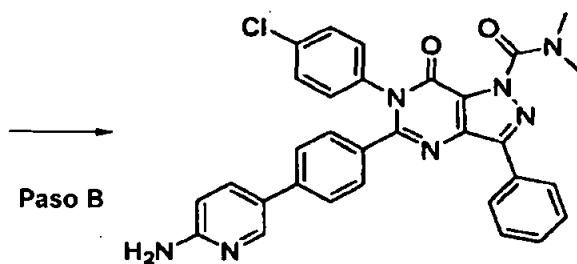
5



10



15



20

Se prepara 6-(4-cloro-fenil)-3-fenil-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,6-dihidro-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona como se describe en el Ejemplo 2 (Pasos B y D), utilizando éster etílico de ácido 4-amino-5-fenil-2H-pirazola-3-carboxílico (Rochais, C, Lisowski, V.; Dellemagne, P; Rault, S. *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 6353) en lugar de éster etílico de ácido 5-amino-3-metilsulfanil-1-fenil-

25

1H-pirazola-4-carboxílico; HPLC-MS calculada para $C_{29}H_{26}BClN_4O_3$ ($M+H^+$) 525.2, encontrado 525.2.

Paso A: A una solución de 6-(4-cloro-fenil)-3-fenil-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,6-dihidro-
5 pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (100.0 mg, 0.191 mmol) en piridina anhidro (1.0 mL) se añade cloruro de dimetilcarbamilato (87.4 μ L, 0.953 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 80 °C durante toda la noche antes de la eliminación del solvente. El residuo se toma en agua (10 mL) y se extrae con EtOAc (3 * 10 mL). La capa orgánica combinada se
10 enjuaga con salmuera, se concentra y purifica por cromatografía de gel de sílice para proporcionar dimetilamida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-7-oxo-3-fenil-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,6-dihidro-pirazolo[4,3-d]pirimidina-1-carboxílico como un producto sólido blanco; HPLC-MS calculada para $C_{32}H_{31}BClN_5O_4$ ($M+H^+$) 596.2, encontrada
15 596.2.

Paso B: Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 2 (Paso E), se prepara dimetilamida de ácido 5-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-6-(4-cloro-fenil)-7-oxo-3-fenil-6,7-dihidro-pirazolo[4,3-d]pirimidina-1-carboxílico como un producto sólido blanco; ^1H NMR
20 ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.43 (d, 2H), 8.17 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.51-7.38 (m, 7H), 7.33 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 6.72 (d, 1H), 5.58 (br, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.14 (s, 3H); HPLC-MS calculada para $C_{31}H_{24}ClN_7O_2$ ($M+H^+$) 562.2, encontrada 562.2.

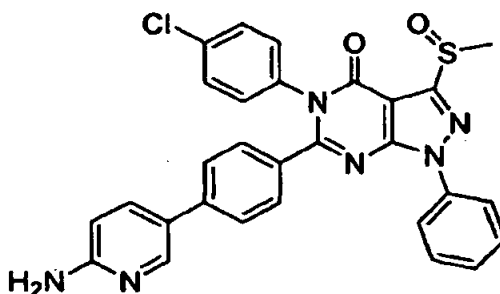
SS

Ejemplo 10

6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-3-metanosulfinil-1-fenil-
1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

5

10

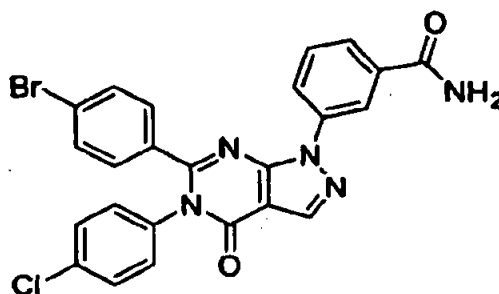


El compuesto principal se prepara como se describe en el
Ejemplo 2 (excepto que se utilizan únicamente 1.25 equivalentes de
mCPBA en el Paso C) como un producto sólido amarillo claro; ¹H NMR
(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.28 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.52 (t, 2H),
15 7.41-7.34 (m, 7H), 7.15 (d, 2H), 6.58 (d, 1H), 4.68 (br, 2H), 3.25 (s, 3H);
HPLC-MS calculada para C₂₉H₂₁ClN₆O₂S (M+H⁺) 553.1, encontrada
553.1.

Ejemplo 12

20 3-[6-(4-Bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-
d]pirimidin-1-il]-benzamida

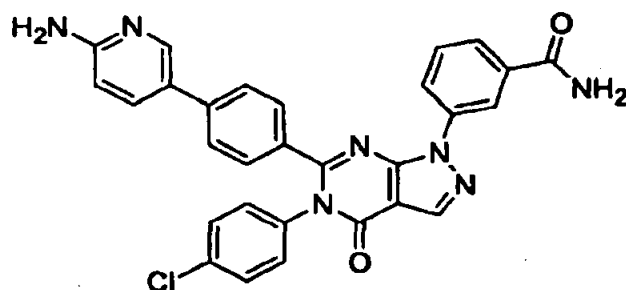
25



Se trata ácido 3-[6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzónico (60 mg, 0.11 mmol) con SOCl_2 (1 mL) a 60°C durante 2 horas y se enfría después a temperatura ambiente. El exceso de SOCl_2 se elimina al vacío y el residuo se disuelve en CH_2Cl_2 anhidro (1 mL) y se deja reposar en una solución agitada vigorosamente de NH_4OH (5 mL). La mezcla resultante se concentra y purifica por LC/MS para proporcionar el compuesto principal. HPLC-MS calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{BrClN}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 520.0; encontrada 520.0.

Ejemplo 13

3-[6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamida



20

Puede sintetizarse 3-[6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamida a partir de 3-[6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]benzamida siguiendo el método descrito en el ejemplo 2 paso D y paso E. HPLC-MS calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{ClN}_7\text{O}_2$

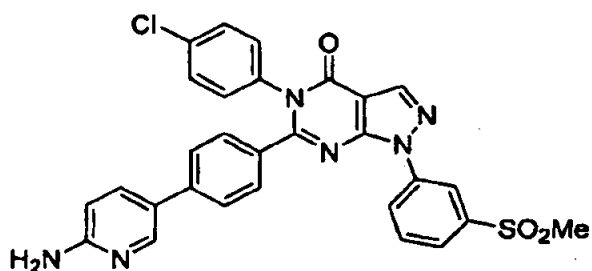
25

(M+H⁺): 534.1, encontrada 534.1.

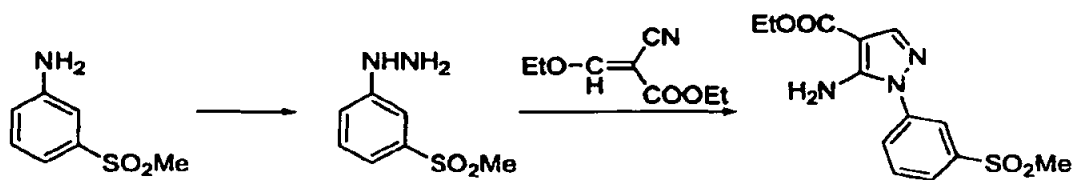
Ejemplo 14

[6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

5



10



A una suspensión de hidrocloreuro de 3-metilsulfonil-analina
15 (1.00 g, 4.82 mmol) en HCl concentrado (3.2 mL) se añade una solución
de NaNO₂ (0.39 g, 5.65 mmol) en agua (1.6 mL) a 0°C. La mezcla de
reacción se agita a 0 °C durante 30 minutos antes de una solución de
SnCl₂·2H₂O (2.72 g, 12.1 mmol) en HCl concentrado (3.2 mL) y se añade
agua (0.8 mL). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante otra antes
20 de basificarse lentamente con 12N de solución acuosa de NaOH,
seguido por la extracción con EtOAc. La capa orgánica combinada se
enjuaga con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se evapora para
proporcionar (3-metanosulfonil-fenil)-hidrazina cruda.

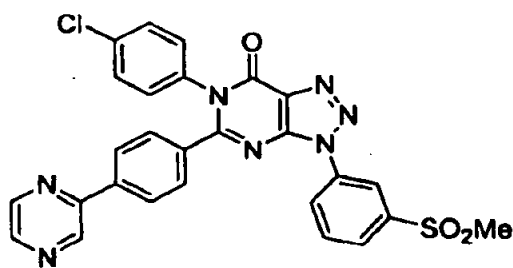
Una solución de la (3-metanosulfonil-fenil)-hidrazina cruda
25 anteriormente citada (0.86 g, 4.6 mmol) y (etoximetileno)cianoacetato de

etilo (0.78 g, 4,6 mmol) en EtOH (23 mL) se calienta a 80 °C durante 2 horas antes de la eliminación del solvente. El residuo se purifica por cromatografía de gel de sílice para proporcionar éster etílico de ácido 5-amino-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazola-4-carboxílico como un sólido amarillo claro; HPLC-MS calculada para $C_{13}H_{15}N_3O_4S$ ($M+H^+$): 310.1, encontrada 310.1.

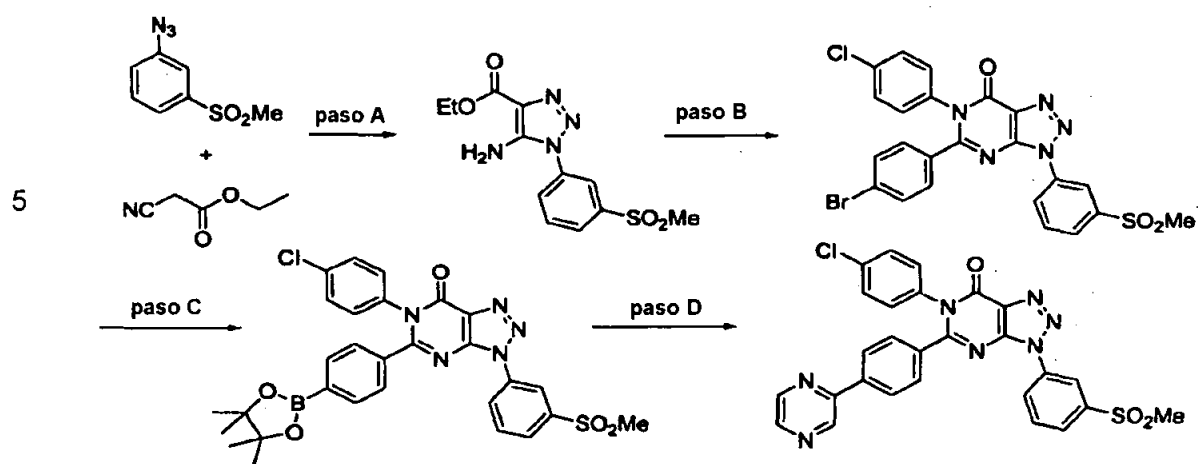
Se prepara [6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona como se describe en el Ejemplo 2 (Pasos B, D y E), utilizando éster etílico de ácido 5-amino-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazola-4-carboxílico en lugar de éster etílico de ácido 5-amino-3-metilsulfanil-1-fenil-1H-pirazola-4-carboxílico; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.95 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.37 (m, 4H), 7.13 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 3.12 (s, 3H); HPLC-MS calculada para $C_{29}H_{21}ClN_6O_3S$ ($M+H^+$) 569.1, encontrada 569.1.

Ejemplo 15

6-(4-cloro-fenil)-3-(3-metanosulfonil-fenil)-5-(4-pirazin-2-il-fenil)-3,6-dihidro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona



59



Paso A: A una solución de NaOEt (3.57 mmol) preparada frescamente en EtOH (2 mL) se añade cianoacetato de etilo (444 mg, 3.93 mmol) a 0°C. Después de agitar a 0 °C durante 10 minutos, se añade azidobenceno (541 mg en 3 mL de EtOH, 2.75 mmol, preparado de acuerdo con el método reportado por M. Kurumi *et al. Heterocycles*. 2000, 53, 2809). Después de la adición, la mezcla se deja calentar lentamente a temperatura ambiente y se agita durante 14 horas. Después, la mezcla se trata con agua (30 mL) y se extrae con EtOAc (3 * 30 mL). Los extractos combinados se combinan y purifican por cromatografía de columna flash (gel de sílice, 0% ~ 5% MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar éster etílico de ácido 5-amino-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-[1,2,3]triazola-4-carboxílico como un sólido blanco. HPLC-MS calculada C₁₂H₁₄N₄O₄S (M+H⁺): 311.1, encontrada 311.1.

15

20

Paso B: Una mezcla de éster etílico de ácido 5-amino-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-[1,2,3]triazola-4-carboxílico (310 mg, 1 mmol),

25

cloruro de 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzimidolo (1.2 mmol) y TiCl_4 (2 mmol) en dicloroetano anhidro (5 mL) se calienta a 150 °C durante 14 horas. Después de enfriar hasta llegar a la temperatura ambiente, la mezcla se diluye con CH_2Cl_2 (20 mL) y se trata con agua (30 mL). El sólido es recogido por filtración y se enjuaga con MeOH (5 ml) para proporcionar el 5-(4-bromo-fenil)-6-(4-cloro-fenil)-3-(3-metanosulfonil-fenil)-3,6-dihidro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona cruda como sólido amarillo el cual se utiliza para el siguiente paso sin purificación adicional.

10 Paso C: A una solución de 5-(4-bromo-fenil)-6-(4-cloro-fenil)-3-(3-metanosulfonil-fenil)-3,6-dihidro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona cruda (120 mg, 0.216 mmol) en DMF (1.5 mL) se añade bis(pinacolato)diboro (76 mg, 0.30 mmol), $\text{PD(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (17.6 mg, 0.02 mmol) y KOAc (64 mg, 0.65 mmol). La mezcla de reacción se
15 desgasifica y se calienta a 80°C bajo N_2 durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla de reacción, se vierte en agua (15 mL) y se extrae con EtOAc (3 * 10 mL). Las capas orgánicas se combinan y se enjuagan con salmuera (20 mL) y se seca (MgSO_4). Después de la eliminación del desecante y solvente, el residuo se purifica por cromatografía de
20 columna flash (gel de sílice, 0%~60% EtOAc/hexano) a fin de proporcionar el producto deseado de 6-(4-cloro-fenil)-3-(3-metanosulfonil-fenil)-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3,6-dihidro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona como un sólido café.

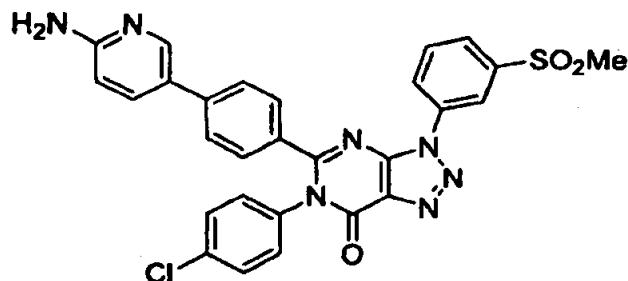
25 Paso D: Un tubo de reacción se carga con 6-(4-cloro-fenil)-

3-(3-metanosulfonil-fenil)-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3,6-dihidro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona (32 mg, 0.053 mg), 2-cloropirazina (12.1 mg, 0.106 mmol), Cs_2CO_3 (34.5 mg, 0.106 mmol), $\text{PD}_2(\text{dba})_3$ (5.5 mg, 0.005 mmol), cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropil-fenil)-3H-imidazol-1-io (4.7 mg, 0.011 mmol) y 1,4-dioxano anhidro (0.5 mL). La mezcla se desgasifica totalmente al conectar alternativamente el matraz al vacío y N_2 durante tres veces. Después, la mezcla de reacción de rojo oscura se calienta a 90 °C durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se trata con H_2O (10 mL). Se utiliza EtOAc para la extracción (3 * 3 mL). Los extractos combinados se concentran al vacío y se purifican por LC/MS preparativa para proporcionar el compuesto principal. ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 9.03 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.55-8.60 (m, 2H), 8.07 (d, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.83 (t, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 3.14 (s, 1H). HPLC-MS calculada $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{ClN}_6\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 477.1, encontrada 477.1. HPLC-MS calculada $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 556.1, encontrada 556.1.

Ejemplo 16

20 5-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-6-(4-cloro-fenil)-3-(3-metanosulfonil-fenil)-3,6-dihidro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona

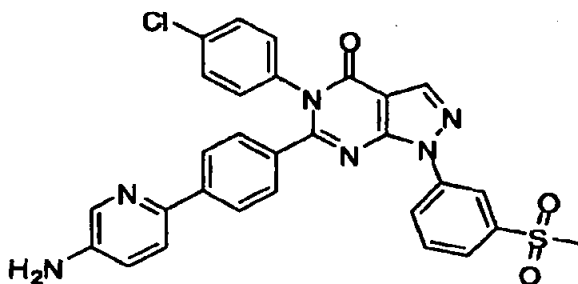
25



Puede prepararse 5-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-6-(4-cloro-fenil)-3-(3-metanosulfonil-fenil)-3,6-dihidro-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona a partir de 6-(4-cloro-fenil)-3-(3-metanosulfonil-fenil)-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3,6-dihidro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona siguiendo el método descrito en el ejemplo 2 paso E. ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 8.89 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.10-8.015 (m, 2H), 7.92 (t, 1H), 7.58-7.64 (m, 4H), 7.34-7.42 (m, 4H), 7.10 (d, 1H), 3.22 (s, 1H). HPLC-MS calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 570.1, encontrada: 570.1.

Ejemplo 19

6-[4-(5-Amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



Una solución de 5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (preparada como se describe en el ejemplo 51, 0.60 g, 1.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, se añade 5-amino-2-

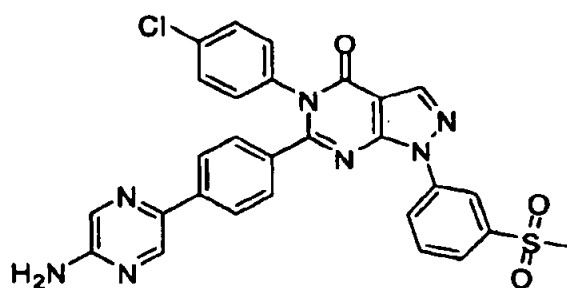
bromopiridina (0.26 g, 1.5 mmol), carbonato de cesio (0.648 g, 1.99 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.073 g, 0.099 mmol) y la mezcla resultante se desgasifica con argón durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se calienta después a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y purifica por HPLC preparativa para entregar 6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm) 8.94 (m, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.95-7.99 (m, 3H), 7.82 (t, 1H), 7.68-7.75 (m, 5H), 7.34-7.39 (m, 4H), 3.19 (s, 3H); LC-MS calculada C₂₉H₂₁ClN₆O₃S (M+H⁺): 569.1, encontrada 569.0.

15

Ejemplo 20

6-[4-(5-Amino-pirazin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

20



25

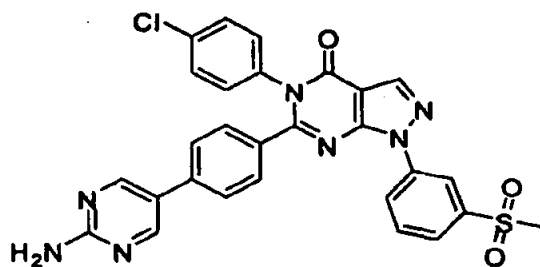
Una solución de 5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,5-dihidro-

pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-ona (preparada como se describe en el ejemplo 51, 0.50 g, 0.83 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, se añade 2-amino-5-bromopirazina (0.216 g, 1.24 mmol), carbonato de cesio (0.540 g, 1.66 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.060 g, 0.082 mmol) se añade y la mezcla resultante se desgasifica con argón durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se calienta después a 100 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla 60-120) para entregar 6-[4-(5-amino-pirazin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.93 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 5.05 (br, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.01 (s, 3H); LC-MS calculada C₂₈H₂₀ClN₇O₃S 570.1, encontrada 570.1.

Ejemplo 22

20 6-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

25



Una solución de 5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-
6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,5-dihidro-
pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-ona (preparada como se describe en el
5 ejemplo 51, 0.90 g, 1.5 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 mL) se
desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, se añade 2-amino-5-
bromopirimidina (0.388 g, 2.23 mmol), carbonato de cesio (0.97 g, 2.98
mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.109 g, 0.149 mmol) se añade y la mezcla
resultante se desgasifica con argón durante 0.5 horas. La mezcla de
10 reacción se calienta después a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de
reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua y se
extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica se enjuaga con
salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y purifica por
cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla 60-120) para
15 entregar 6-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-
metanosulfonil-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona. ¹H NMR
(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.95 (s, 1H), 8.57 (br, 3H), 8.37 (s, 1H), 7.93 (d,
1H), 7.74 (m, 1H), 7.37-7.51 (m, 6H), 7.16 (d, 2H), 5.31 (br, 2H), 3.13 (s,
3H), LC-MS calculada C₂₈H₂₀ClN₇O₃S 570.1, encontrada 570.1.

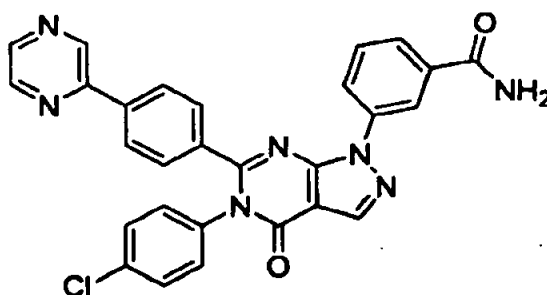
20

25

66

Ejemplo 23

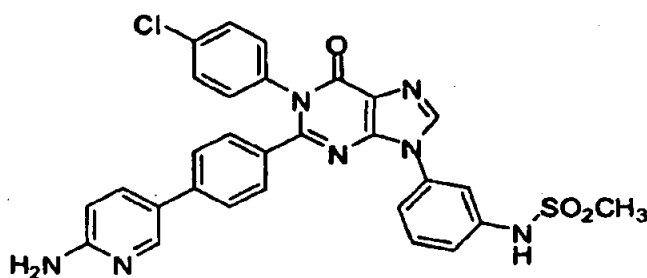
3-[5-(4-Cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-pirazin-2-il-fenil)-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-
d]pirimidin-1-il]-benzamida



Puede sintetizarse 3-[5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-pirazin-2-il-fenil)-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamida a partir de 3-[6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamida (ejemplo 12) siguiendo el método descrito en el ejemplo 15 paso C y paso D. HPLC-MS calculada $C_{28}H_{18}ClN_7O_2$ ($M+H^+$): 520.1, encontrada 520.1.

Ejemplo 24

Sulfonamida de N-{3-[2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-
oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-fenil}-metano



67

Una solución de sulfonamida de N-(3-{1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,6-dihidropurin-9-il}-fenil)-metano (preparada como se describe en el ejemplo 26,
5 0.700 g, 1.13 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, se añade 2-amino-5-bromopiridina (0.290 g, 1.69 mmol), carbonato de cesio (0.740 g, 2.26 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.040 g, 0.056 mmol) y la mezcla resultante se desgasifica con argón durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se calienta
10 después a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y purifica por HPLC preparativa para entregar sulfonamida de N-{3-[2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-
15 cloro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-fenil}-metano, como sólido amarillo. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.51 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.55 (m, 6H), 7.37 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 3.0 (s, 3H); LC-MS calculada C₂₉H₂₂ClN₇O₃S (M+H⁺): 584.1, encontrada 583.9.

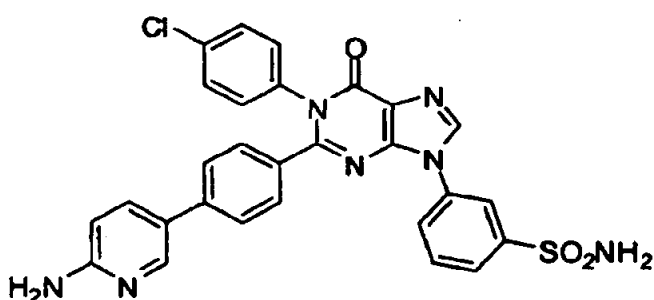
20

25

68

Ejemplo 25

Sulfonamida de 3-[2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-benceno



La sulfonamida de 3-[6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benceno (preparada como se describe en el ejemplo 31, utilizada sin purificación, 2.00 g, 3.59 mmol) en N,N-dimetilformamida (60 mL) se toma en el matraz de fondo redondo y se desgasifica con argón durante 0.5 horas. A la mezcla resultante se le añade bis(pinacolato)diboro (1.09 g, 4.31 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.29 g, 0.36 mmol), acetato de potasio (1.00 g, 10.77 mmol) y la mezcla resultante se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, la mezcla de reacción se calienta a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua y el compuesto se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y purifica por cromatografía de columna para proporcionar sulfonamida de 3-[5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-

benceno.

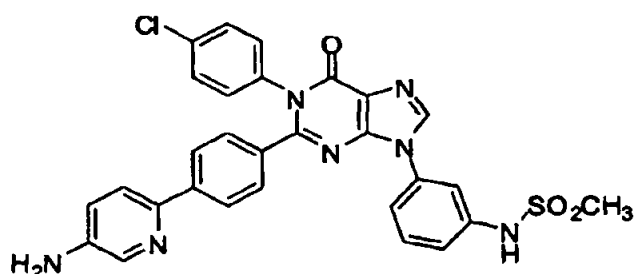
Una solución de sulfonamida de 3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-benceno (0.300 g, 0.496 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 mL) se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, se añade 2-amino-5-bromopiridina (0.128 g, 0.745 mmol), carbonato de cesio (0.323 g, 0.993 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.036 g, 0.049 mmol) y la mezcla resultante se desgasifica con argón durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se calienta después a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y purifica por HPLC preparativa para proporcionar sulfonamida de 3[2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-benceno. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.35-7.48 (m, 10H), 6.47 (d, 1H), 6.15 (br, 1H); LC-MS calculada C₂₈H₂₀ClN₇O₃S (M+H⁺): 570.1, encontrada 570.2.

20

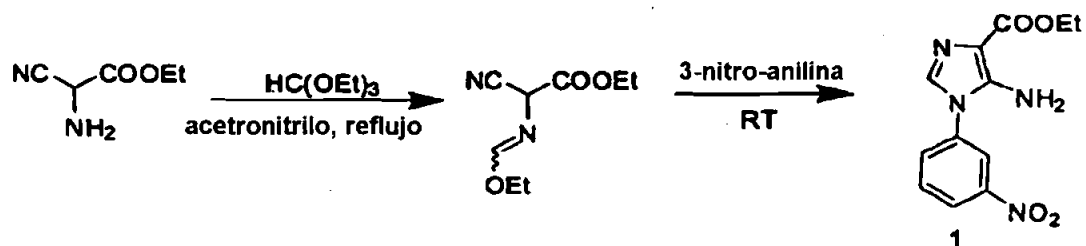
25

Ejemplo 26

Sulfonamida de N{3-[2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-fenil}-metano

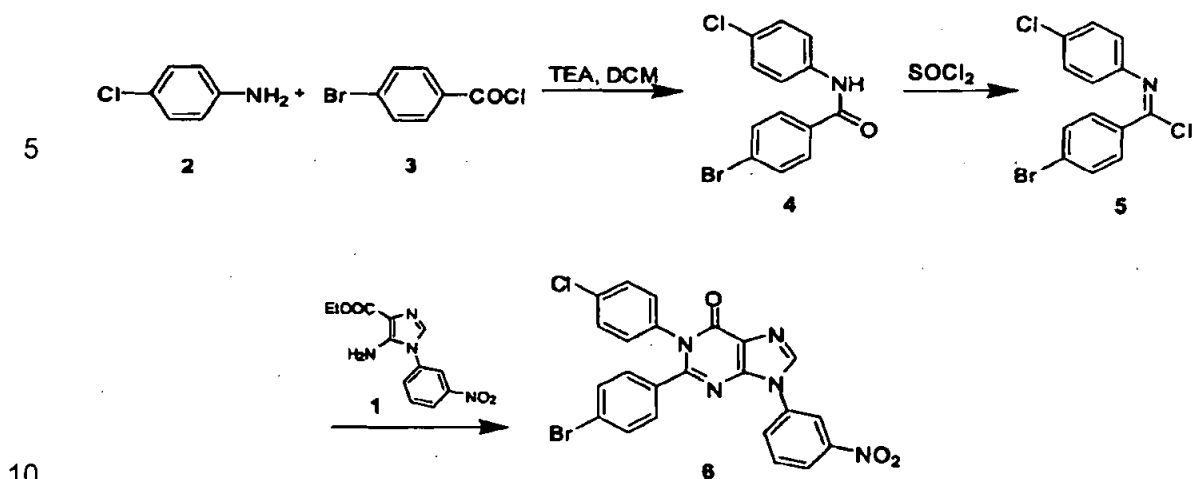


Preparación de éster etílico de ácido 5-amino-1-(3-nitro-fenil)-1H-imidazola-4-carboxílico:



Una solución de éster etílico de ácido acético-amino-ciano (17.06 g, 133.3 mmol) y ortoformato de trietilo (19.7 g, 133.3 mmol) en acetonitrilo (175 mL) se calienta a reflujo durante 45 minutos. Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se añade 3-nitro-anilina (18.4 g, 133.3 mmol) y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. El producto crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna para entregar el producto como un sólido amarillo claro (1).

Preparación de 2-(4-bromo-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-9-(3-nitro-fenil)-1,9-dihidro-purin-6-ona:



La 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzamida (4) utilizada se prepara por el siguiente procedimiento. A una solución de 4-cloroanilina (2, 66.0 g, 517.4 mmol) y cloruro de 4-bromobenzoílo (3, 109.0 g, 497.5 mmol) en diclorometano. (1200 mL) se añade amina de trietilo (83.2 mL, 597.0 mmol). Después, la mezcla de reacción se vierte en 0.05 N de solución de hidróxido de sodio y la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido formado se filtra y se enjuaga bien con agua. Se seca al vacío y se utiliza para el siguiente

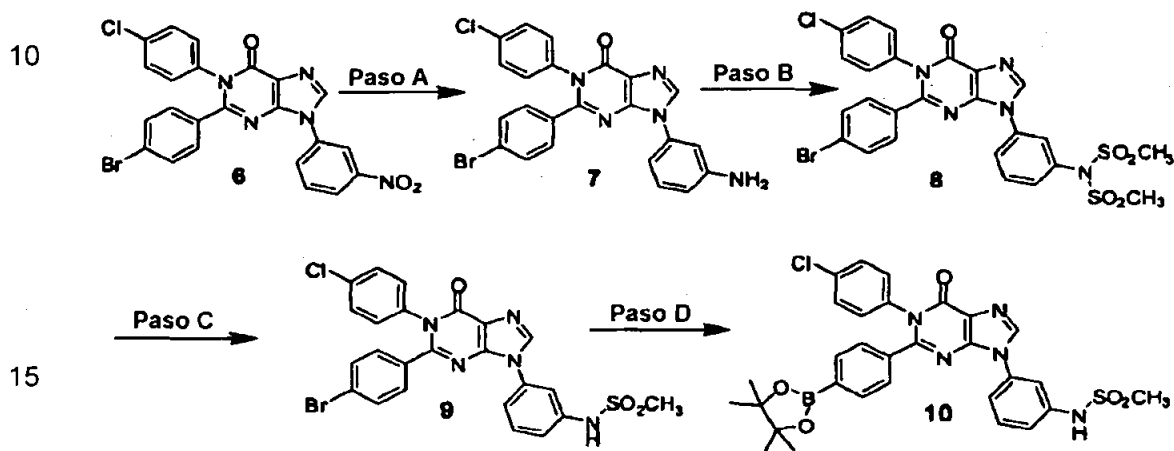
20 paso.

Se prepara cloruro de 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzimidóilo al calentar 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzamida (13.39 g, 43.2 mmol) y cloruro de tionilo (100 mL) durante 1 hora. La solución transparente y el residuo obtenido se coevapora con tolueno (100 mL). Después se añade

25 una solución de éster etílico de ácido 5-amino-1-(3-nitro-fenil)-1H-

imidazola-4-carboxílico (1, 4.00 g, 14.4 mmol) en cloroformo seco (50 mL) y la mezcla resultante se concentra para entregar un residuo seco. Se calienta a 170 °C con solvente durante 6 horas. El producto crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna para entregar el producto como un sólido negro verdoso como el producto (6).

Preparación de sulfonamida de N-(3-{1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,6-dihidro-purin-9-il}-fenil)-metano:



Paso A: A una solución agitada de 2-(4-bromo-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-9-(3-nitro-fenil)-1,9-dihidro-purin-6-ona (6, 4.5 g, 8.6 mmol) en etanol (160 mL), se añade polvo de hierro (2.4 g, 43 mmol) y una solución saturada de cloruro de amonio (60 mL) y la mezcla de reacción se calienta a 80 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de celita. El lecho de celita se enjuaga bien con metanol y cloroformo. El filtrado se concentra para entregar un residuo. Se disuelve en acetato de etilo, se enjuaga con solución de bicarbonato de

sodio al 10%, agua y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se concentra. El producto crudo se toma en éter dietílico (4 *) y se agita durante 20 minutos para proporcionar 9-(3-amino-fenil)-2-(4-bromo-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1,9-dihidro-purin-6-ona (7) como un sólido café.

5 Paso B: A una solución agitada de 9-(3-amino-fenil)-2-(4-bromo-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1,9-dihidro-purin-6-ona (7, 3.8 g, 7.71 mmol) en diclorometano (90 mL), se añaden cloruro de sulfonilo de metano (1.76 g, 15.4 mmol) y amina de trietilo (2.73 g, 26.9 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente. Después de
10 2 horas, se añade agua a la mezcla de reacción y se extrae con cloroformo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se concentra para proporcionar sulfonamida de bis-metano de 9-(3-amino-fenil)-2-(4-bromo-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1,9-dihidro-purin-6-ona (8) como un sólido café claro.

15 Paso C: A una solución agitada de sulfonamida de bis-metano de 9-(3-amino-fenil)-2-(4-bromo-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1,9-dihidro-purin-6-ona (8, 5 g, 7.7 mmol) en tetrahidrofurano (75 mL), se añaden fluoruro de amonio de tetra-n- butilo (2.29 g, 8.47 mmol) y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 1 hora. La mezcla de
20 reacción se diluye con agua y el compuesto se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se concentra y purifica por cromatografía de columna para proporcionar sulfonamida de N-{3-[2-(4-bromo-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-fenil}-metano (9) como un sólido
25 blancuzco.

7A

Paso D: Se toma N-{3-[2-(4-bromo-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-fenil}-metano (9, 10.8 g, 18.9 mmol) en N,N-dimetil-formamida (120 mL) en el matraz de fondo redondo y se desgasifica con argón durante 0.5 horas. A la mezcla resultante se
5 añade bis(pinacolato)-diboro (5.28 g, 20.8 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.038 g, 1.89 mmol), acetato de potasio (5.57 g, 56.8 mmol) y la mezcla se desgasifica con argón durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se calienta después a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua y el compuesto se
10 extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y purifica por cromatografía de columna para proporcionar sulfonamida de N-(3-{1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,6-dihidro-purin-9-il}-fenil)-metano (10) como un sólido blancuzco.

15 Preparación de sulfonamida de N-{3-[2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-fenil}-metano:

Una solución de sulfonamida de N-(3-{1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,6-dihidro-purin-9-il}-fenil)-metano (10, 0.35 g, 0.57 mmol) en N,N-
20 dimetilformamida (15 mL) se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, se añade 5-amino-2-bromopiridina (0.147 g, 0.850 mmol), carbonato de cesio (0.360 g, 1.13 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.020 g, 0.028 mmol) y la mezcla resultante se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, la mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante 12
25 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se

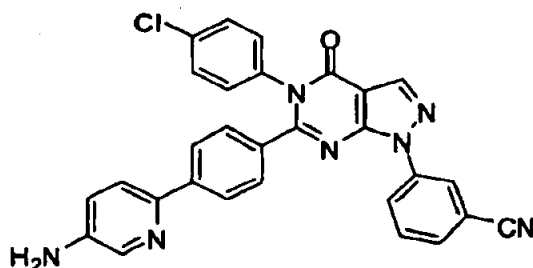
diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y purifica por HPLC preparativa para entregar sulfonamida de N-{3-[2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-fenil}-metano como un sólido amarillo. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.53 (s, 1H), 7.95 (m, 3H), 7.69 (d, 5H), 7.55 (m, 2H), 7.38 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 3.01 (s, 3H); LC-MS calculada C₂₉H₂₂ClN₇O₃S (M+H⁺): 584.1, encontrada 584.1.

10

Ejemplo 27

3-(6-(4-(5-aminopiridin-2-il)fenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)benzonitrilo

15



Se añade una solución de 3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-benzonitrilo (preparada como se describe en el ejemplo 40, 1.00 g, 1.81 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 mL) y la mezcla resultante se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, se añade 5-amino-2-bromopiridina (0.472 g, 2.72 mmol), carbonato de cesio (1.18 g, 3.62 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.147 g, 0.181 mmol) y se desgasifica con argón durante 0.5 horas. La mezcla de

25

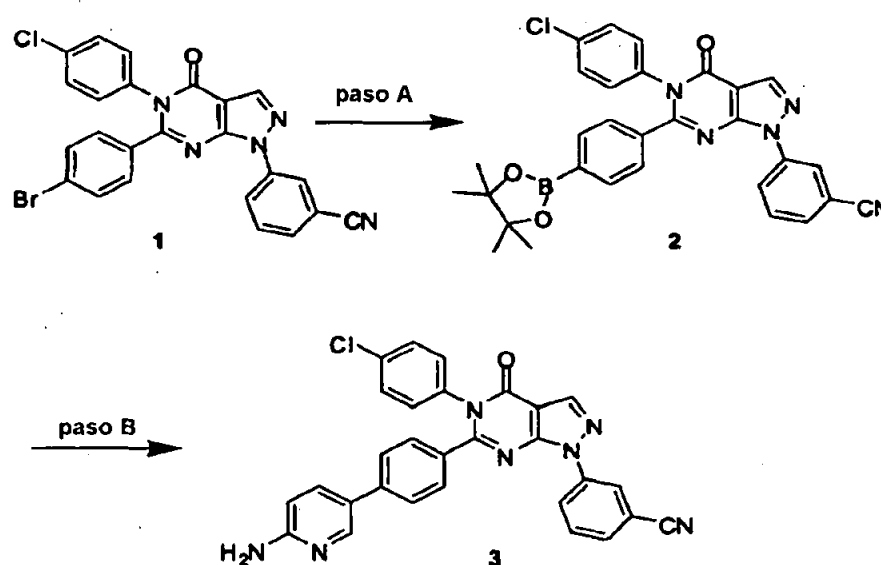
reacción se calienta después a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y purifica por HPLC preparativa para entregar 3-[6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo. LC-MS calculada C₂₉H₁₈ClN₇O (M+H⁺): 516.1, encontrada 516.1.

10

Ejemplo 28

3-(6-(4-(6-aminopiridin-3-il)fenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)benzonitrilo

15



20

Paso A: Se toma 3-[6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]benzonitrilo (1, preparado como se describe en el ejemplo 40, 11.0 g, 21.9 mmol) en N,N-dimetil-

25

formamida (200 mL) en el matraz de fondo redondo y se desgasifica con argón durante 0.5 horas. A la mezcla resultante se le añade bis(pinacolato)diboro (6.66 g, 26.3 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (1.6 g, 2.18 mmol), acetato de potasio (6.43 g, 65.6 mmol) y la mezcla se
5 desgasifica con argón durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se calienta después a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua y el compuesto se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y purifica
10 por cromatografía de columna para proporcionar 3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-benzonitrilo (2) como un sólido blanco.

Paso B: Una solución de 3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-4,5-dihidro-
15 pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-benzonitrilo (2, 1.00g, 1.81 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 mL) se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, se añaden 2-amino-5-bromopiridina (0.47 g, 2.72 mmol), carbonato de cesio (1.18 g, 3.62 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.147 g, 0.181 mmol) y la mezcla resultante se desgasifica con argón durante 0.5
20 horas. La mezcla de reacción se calienta después a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua y el compuesto se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y purifica por HPLC preparativa para proporcionar
25 3-[6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-

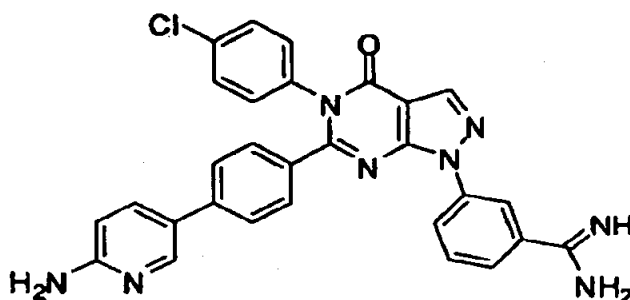
78

pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il-benzonitrilo (3). LC-MS calculada para $C_{29}H_{18}Cl_7NO$ ($M+H^+$) 516.1, encontrada 516.1.

Ejemplo 29

5 3-[6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-
 pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]benzonitrilo

10



A 0°C, se añade 3-[6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il-benzonitrilo
15 (preparado como se describe en el Ejemplo 28, 0.325 g, 0.629 mmol) a metanol saturado con gas de cloruro de hidrógeno (7 mL) con agitación. Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se agita durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentra después hasta lograr un residuo seco. Se toma en metanol seco (6 mL) y se
20 añade carbonato de amonio (0.593 g, 3.77 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de reacción se concentra y el residuo obtenido se purifica por HPLC preparativa para proporcionar 3-[6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il-benzamidina. ^1H NMR (Acetona-
25 d_6 , 400 MHz) δ 11.32 (br, 2H), 8.88 (br, 2H), 8.72 (m, 2H), 8.40 (s, 1H),

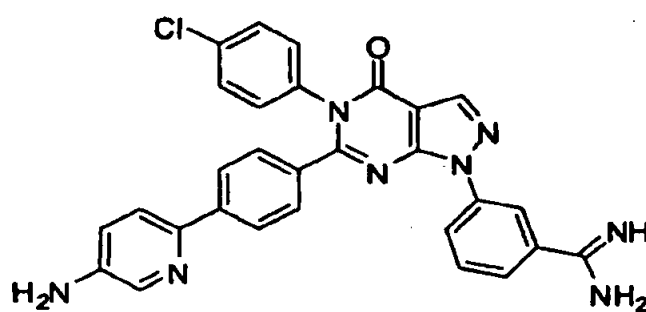
8.25 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 7.65 (m, 5H), 7.45 (m, 4H), 7.14 (d, 1H); LC-MS calculada para $C_{29}H_{21}ClN_8O$ ($M+H^+$) 533.2, encontrada 533.1.

5

Ejemplo 30

3-[6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]benzonitrilo

10



A 0°C, se añade 3-[6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]benzonitrilo (preparado como se describe en el Ejemplo 27, 0.30 g, 0.58 mmol) a metanol saturado con gas de cloruro de hidrógeno (7 mL) con agitación. Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se agita durante 30 horas. La mezcla de reacción se concentra después hasta lograr un residuo seco. Se toma en metanol seco (6 mL) y se añade carbonato de amonio (0.548 g, 3.48 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 48 horas, se concentra la mezcla de reacción y el residuo obtenido se purifica por HPLC preparativa para proporcionar 3-[6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]benzamidina. ^1H NMR ($DMSO-d_6$,

25

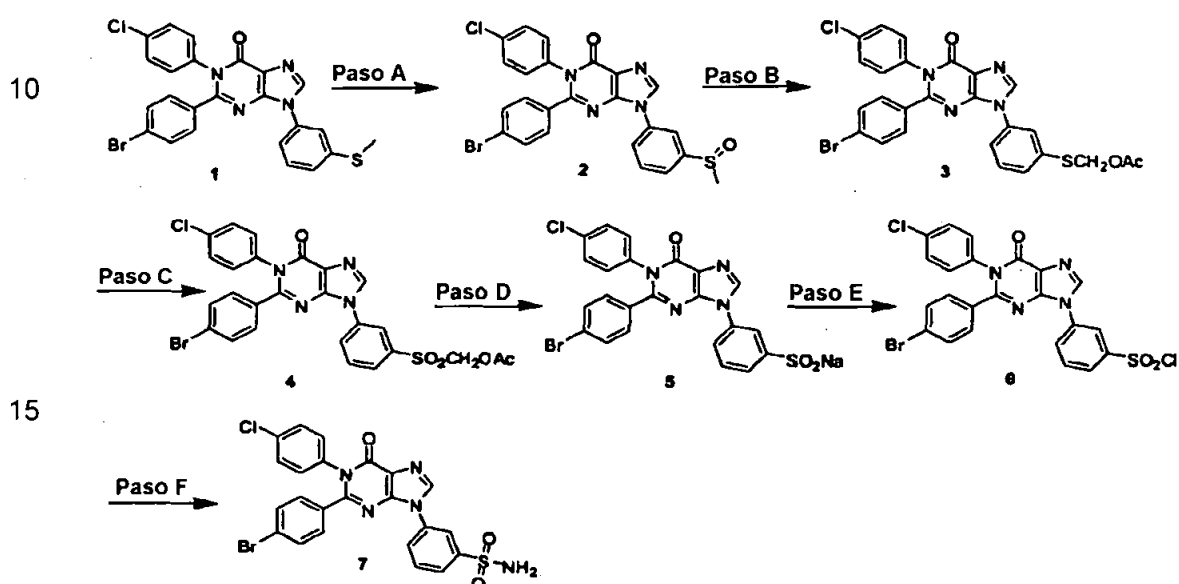
400 MHz) δ 9.40 (br, 4H), 8.62 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.83 (m, 4H), 7.64 (d, 1H), 7.43 (m, 5H), 6.96 (d, 1H), 5.6 (br, 1H); LC-MS calculada para $C_{29}H_{21}ClN_8O$ ($M+H^+$) 533.2, encontrada 533.1.

5

Ejemplo 31

3-(2-(4-bromofenil)-1-(4-clorofenil)-6-oxo-1H-purin-9(6H)-

il)bencenosulfonamida



Paso A: A una solución agitada de 2-(4-bromo-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metilsulfanil-fenil)-1,9-dihidro-purin-6-ona (1, preparada como se describe en el ejemplo 38, 3.2 g, 6.1 mmol) en metanol (12 mL), se añade diclorometano (36 mL), hexahidrato de ftalato de monoperoxi de magnesio (1.50 g, 3.05 mmol) a 0°C. La solución resultante se agita a la misma temperatura durante 4 horas. La reacción se agita con la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio y

25

se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna para entregar 2-(4-bromo-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metano-sulfinil-fenil)-1,9-dihidro-purin-6-ona (2).

5 Paso B: Una solución de 2-(4-bromo-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metanosulfinil-fenil)-1,9-dihidro-purin-6-ona (2, 2.60 g, 4.81 mmol) en anhídrido acético (22 mL), se añade acetato de sodio (1.48 g, 18.0 mmol) y la mezcla resultante se calienta después a reflujo durante 4 horas. La mezcla resultante se concentra hasta lograr un residuo seco.
10 Se toma en acetato de etilo y se enjuaga sucesivamente con solución de bicarbonato de sodio al 10% y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se concentra y purifica por cromatografía de columna para proporcionar acetato de (3-(2-(4-bromofenil)-1-(4-clorofenil)-6-oxo-1H-purin-9(6H)-il)feniltio)metilo (3).

15 Paso C: A una solución agitada de acetato de (3-(2-(4-bromofenil)-1-(4-clorofenil)-6-oxo-1H-purin-9(6H)-il)feniltio)metilo de ácido acético (3, 2.1 g, 3.6 mmol) en metanol (12 mL), se añade diclorometano (36 mL), hexahidrato de ftalato de monoperoxi de magnesio (1.9 g, 3.97 mmol) a 0°C. La solución resultante se agita a
20 temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se extingue con la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna para entregar acetato de (3-(2-(4-bromofenil)-1-(4-clorofenil)-6-oxo-1H-purin-
25 9(6H)-il)fenilsulfonil)metilo (4).

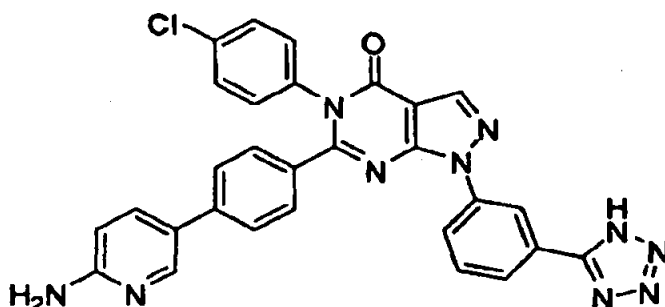
82

Paso D, E y F: A una solución agitada de acetato de (3-(2-(4-bromofenil)-1-(4-clorofenil)-6-oxo-1H-purin-9(6H)-il)fenilsulfonil)metilo (4, 1.900 g, 3.09 mmol) en metanol (10 mL), se añade diclorometano (15 mL), 1N de solución de hidróxido de sodio acuoso (5 mL) a 0°C. La
5 mezcla de reacción se agita a esa temperatura durante 2 horas. Después se concentra hasta obtener un residuo seco. Se coevapora con tolueno para deshacerse de los residuos de solvente. A una solución agitada de sal de sulfinato (5) en diclorometano (15 mL), se añade cloruro de sulfurilo (0.41 g, 3.09 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se
10 agita a esa temperatura durante 1.5 horas. Después, la mezcla de reacción se diluye con agua y diclorometano. Las capas orgánicas separadas se secan y se concentran para entregar el producto de cloruro de sulfonilo (6). A una solución agitada de cloruro de sulfonilo en tetrahidrofurano seco (15 mL), se añade solución de amoníaco
15 acuoso (4 mL, 25% en agua) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a esa temperatura durante 6 horas. Después, la mezcla de reacción se diluye con agua y diclorometano. Las capas orgánicas se secan y concentran para entregar sulfonamida de 3-[2-(4-bromo-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-benceno (7). LC-MS calculada para
20 $C_{23}H_{15}BrClN_5O_3S$ ($M+H^+$) 558.0, encontrada 557.9.

83

Ejemplo 32

6-[4-(6-Amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-[3-(1H-tetrazol-5-il)-
fenil]-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

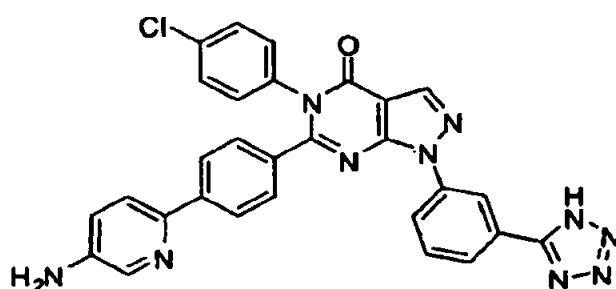


A una solución de 3-[6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo (preparado como se describe en el Ejemplo 28, 0.375 g, 0.726 mmol) en N,N-dimetilformamida (7 mL), se añade azida de sodio (0.236 g, 3.63 mol), cloruro de amonio (0.19 g, 3.63 mmol). La mezcla de reacción se calienta después a 90 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentra hasta obtener un residuo seco. Se purifica por cromatografía de columna para entregar 6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.81 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (br, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.39-7.46 (m, 5H), 6.59 (d, 1H), 6.54 (br, 1H); LC-MS calculada para C₂₉H₁₉ClN₁₀O (M+H⁺) 559.1, encontrada 559.1.

8A

Ejemplo 33

6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-[3-(1H-tetrazol-5-il)-
fenil]-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



5

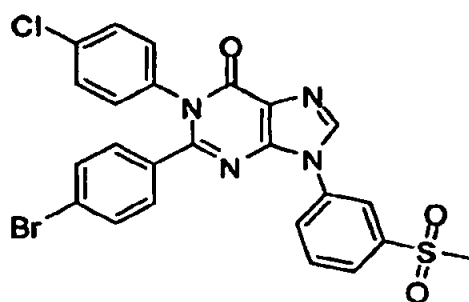
10 A una solución de 3-[6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo (preparada como se describe en el Ejemplo 27, 0.230 g, 0.445 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL), se añaden azida de sodio (0.144 g, 2.22 mmol), cloruro de amonio (0.120 g, 2.22 mmol). La mezcla de reacción

15 se calienta después a 90 °C durante 40 horas. La mezcla de reacción se concentra hasta obtener un residuo seco. Se purifica por HPLC preparativa para entregar 6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.83 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.83 (m, 4H), 7.53 (m, 2H), 7.44 (m, 4H)

20 7.28 (br, 1H); LC-MS calculada para C₂₉H₁₉ClN₁₀O (M+H⁺) 559.1, encontrada 559.1

Ejemplo 54

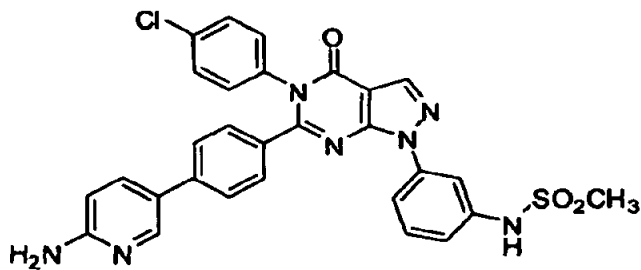
2-(4-bromofenil)-1-(4-clorofenil)-9-(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-purin-6(9H)-ona



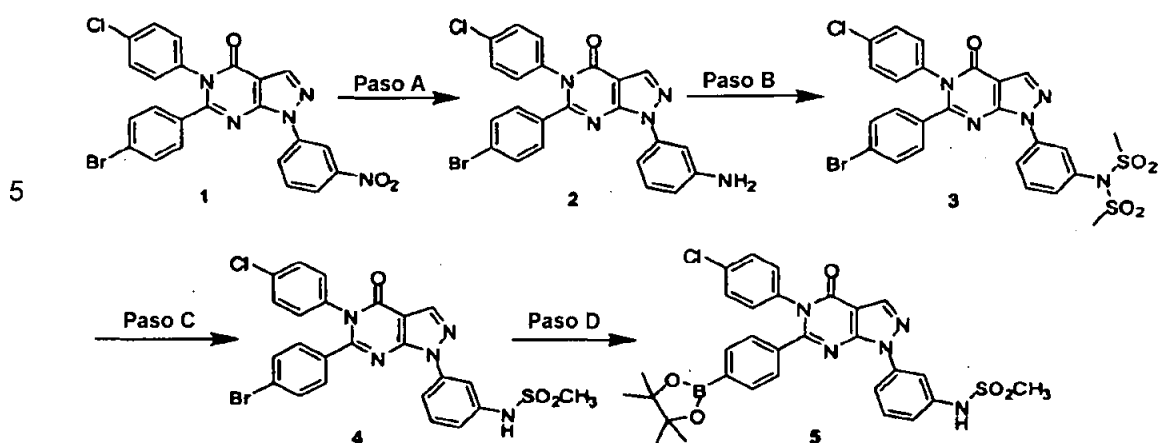
La preparación del compuesto principal se describe en el Ejemplo 38. LC-MS calculada para $C_{24}H_{16}BrClN_4O_3S$ ($M+H^+$) 557.0, encontrada 556.9.

Ejemplo 55

N-(3-(6-(4-(6-aminopiridin-3-il)fenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenil)metanosulfonamida



86



Paso A: A una solución agitada de 6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-nitro-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (1, 1.62 g, 3.09 mmol) en etanol (58 mL), se añade polvo de hierro (0.86 g, 15.45 mmol) y solución saturada de cloruro de amonio (24 mL) y la mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtra mediante la celita. El lecho de celita se enjuaga bien con metanol y cloroformo. El filtrado se concentra para entregar un residuo. Se disuelve en acetato de etilo, se enjuaga con solución de bicarbonato de sodio al 10%, agua y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra. El producto crudo se toma en éter de dietilo (4*) y se agita durante 20 minutos y se filtra a succión para proporcionar 1-(3-amino-fenil)-6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (2) como un sólido blancuzco.

Paso B: A una solución agitada de 1-(3-amino-fenil)-6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (2, 1.3 g, 2.63 mmol) en diclorometano (90 mL), se añaden cloruro de

sulfonilo de metano (0.6 g, 5.27 mmol), amina de trietilo (0.93 g, 9.23 mmol) a 0°C y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añade agua y se extrae con cloroformo (3*). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra para proporcionar sulfonamida de bis-metano de 1-(3-amino-fenil)-6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (3) como un sólido blancuzco.

Paso C: A una solución agitada de sulfonamida de bis-metano de 1-(3-amino-fenil)-6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (3, 1.6 g) en tetrahidrofurano (20 mL), se añaden fluoruro de amonio de tetra-n-butilo (0.707 g, 2.71 mmol) y la mezcla resultante se agita a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con agua y el compuesto se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y purifica por cromatografía de columna para proporcionar N-{3-[6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]fenil}-metanosulfonamida (4) como un sólido blancuzco.

Paso D: N-{3-[6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]fenil}-metanosulfonamida (4, 1.00 g, 1.75 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se toma en el matraz de fondo redondo y se desgasifica con argón durante 0.5 horas. A la mezcla resultante se añade bis(pinacolato)diboro (0.53 g, 2.1 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.128 g, 0.175 mmol), acetato de potasio (0.51 g, 5.25 mmol) y la mezcla se desgasifica con argón durante 0.5 horas.

33

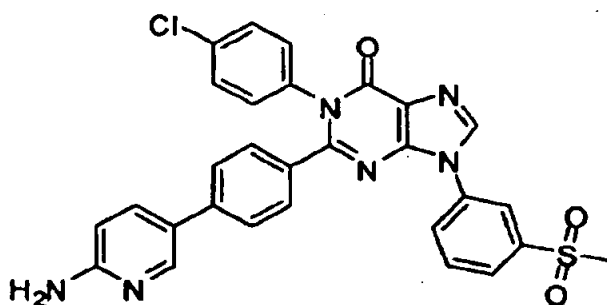
Después, la mezcla de reacción se calienta a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua y el compuesto se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y purifica por cromatografía de columna para proporcionar N-{3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-fenil)-metanosulfonamida (5) como un sólido blanco.

En el último paso, una solución de N-{3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-fenil)-metanosulfonamida (5, 0.5 g, 0.89 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 mL) se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, se añaden 2-amino-5-bromopiridina (0.21 g, 1.22 mmol), carbonato de cesio (0.53 g, 1,618 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.03 g, 0.04 mmol) y la solución resultante se desgasifica con argón durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se calienta después a 100 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y purifica por HPLC preparativa para entregar N-{3-[6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-fenil)-metanosulfonamida, como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.60 (m, 5H), 7.4 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 2.99 (s, 3H); LC-MS calculada para C₂₉H₂₂ClN₇O₃S

(M+H⁺) 584.1, encontrada 584.1.

Ejemplo 36

2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metanosulfonil-fenil)-1,9-dihidro-purin-6-ona



Una solución de 1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metanosulfonil-fenil)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,9-dihidro-purin-6-ona (preparada como se describe en el Ejemplo 38, 0.300 g, 0.497 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, se añade 2-amino-5-bromopiridina (0.129 g, 0.746 mmol), carbonato de cesio (0.324 g, 0.995 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.036 g, 0.049 mmol) y la mezcla resultante se desgasifica con argón durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se calienta después a 100 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y purifica por cromatografía de columna para entregar 2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metanosulfonil-fenil)-1,9-dihidro-purin-6-ona. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.77 (br, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.23-8.27 (m, 2H), 8.13

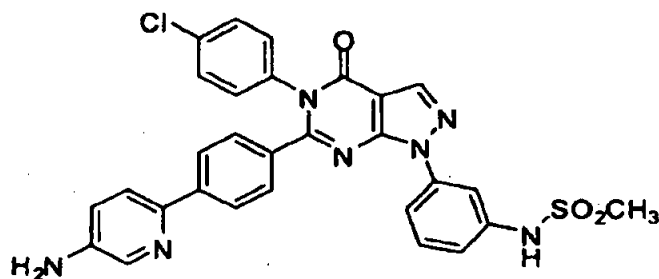
(br, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.41-7.53 (m, 5H), 7.01 (d, 1H), 3.30 (s, 3H); LC-MS calculada para $C_{29}H_{21}ClN_6O_3S$ ($M+H^+$) 569.1, encontrada 569.2.

5

Ejemplo 37

N-(3-(6-(4-(5-aminopiridin-2-il)fenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenil)metanosulfonamida

10



Una solución de N-(3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)fenil]-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-fenil)-metanosulfonamida (preparada como se describe en el ejemplo 35, 0.28 g, 0.453 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, se añaden 5-amino-2-bromopiridina (0.120 g, 0.679 mmol), carbonato de cesio (0.30 g, 0.90 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0.016 g, 0.020 mmol) y la solución restante se desgasifica con argón durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se calienta después a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se concentra y purifica por

cromatografía de columna para entregar N-{3-[6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-
fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-
fenil}-metanosulfonamida. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.37 (s, 1H),
8.30 (s, 1H), 8.30 (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.71 (m, 5H), 7.50
5 (t, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.20 (d, 1H), 2.99 (s, 3H); LC-MS calculada para
 $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 584.1, encontrada 584.0.

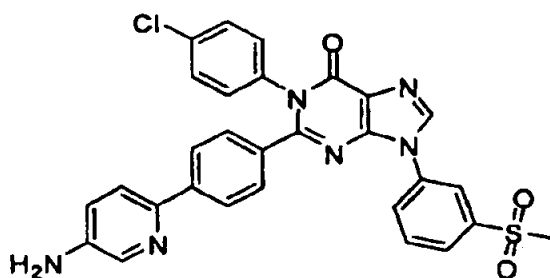
Ejemplo 38

2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metanosulfonil-

10

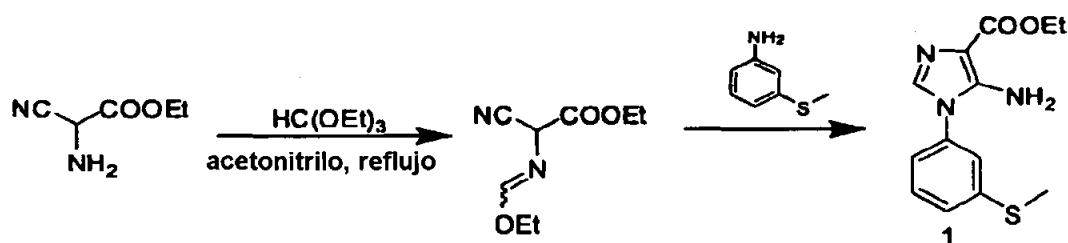
fenil)-1,9-dihidro-purin-6-ona

15



Preparación de éster etílico de ácido 5-amino-1-(3-
metilsulfanil-fenil)-1H-imidazola-4-carboxílico:

20

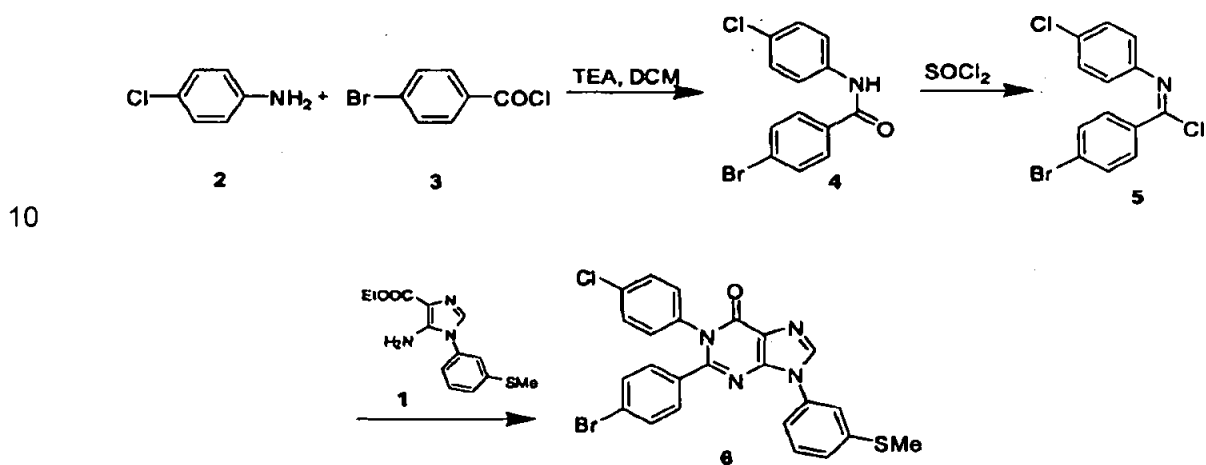


25

Una solución de éster etílico de ácido acético de amino-
ciano (8.00 g, 62.5 mmol) y ortoformato de trietilo (9.20 g, 62.5 mmol)
en acetonitrilo (85 mL) se calienta a reflujo durante 45 minutos. Se deja

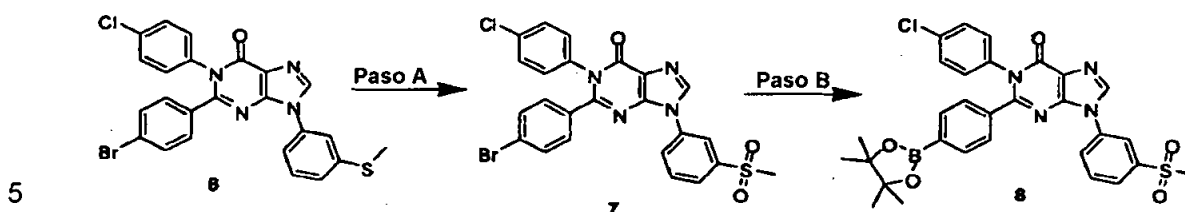
que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se añade 3-metilsulfanil-fenilamina (8.70 g, 62.5 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El producto crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna para entregar el producto (1).

5 Preparación de 2-(4-bromo-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metilsulfanil-fenil)-1,9-dihidro-purin-6-ona:



15 Se prepara cloruro de 4-bromo-*N*-(4-cloro-fenil)-benzimidóilo al calentar 4-bromo-*N*-(4-cloro-fenil)-benzamida (16.5 g, 3.0 mmol) y cloruro de tionilo (140 mL) durante 1 hora. La solución transparente se concentra y el residuo obtenido se coevapora con tolueno (100 mL). Después, se añade éster etílico de ácido 5-amino-1-(3-metilsulfanil-
20 fenil)-1*H*-imidazola-4-carboxílico (1, 9.8 g, 35.33 mmol) y la mezcla resultante se calienta a 170 °C con solvente durante 6 horas. El producto crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna (6).

25 Preparación de 1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metanosulfonil-fenil)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,9-dihidro-purin-6-ona:



Paso A: A una solución agitada de 2-(4-bromo-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metilsulfanil-fenil)-1,9-dihidro-purin-6-ona (6, 1.0 g, 1.9 mmol) en metanol (7 mL), se añaden diclorometano (21 mL), hexahidrato de ftalato de monoperoxi de magnesio (1.03 g, 2.09 mmol). La solución
10 resultante se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se extingue con la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio, y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , y se concentra. El producto crudo se purifica por
15 cromatografía de columna para entregar la sulfona de metilo (7).

Paso B: Se toma una solución de sulfona de metilo (7, 0.630 g, 1.13 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) en el matraz de fondo redondo y se desgasifica con argón durante 0.5 horas. A la mezcla resultante se añade bis(pinacolato)diboro (0.345 g, 1.36 mmol),
20 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (0.82 g, 0.113 mmol), acetato de potasio (0.33 g, 3.4 mmol) y la mezcla se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, la mezcla de reacción se calienta a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua y el compuesto se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica
25 combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se

24

concentra y purifica por cromatografía de columna para proporcionar 1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metanosulfonil-fenil)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,9-dihidro-purin-6-ona (8).

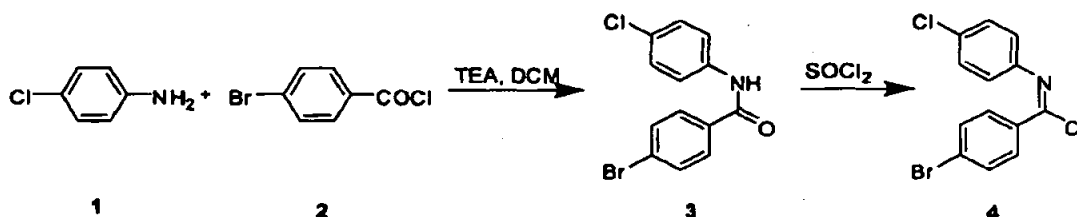
Preparación de 2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metanosulfonil-fenil)-1,9-dihidro-purin-6-ona:

Se desgasifica una solución de 1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metanosulfonil-fenil)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,9-dihidro-purin-6-ona (8, 0.21 g, 0.348 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) con argón durante 0.5 horas. Después, se añaden 5-amino-2-bromopiridina (0.090 g, 0.52 mmol), carbonato de cesio (0.227 g, 0.696 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.025 g, 0.035 mmol) y la mezcla restante se desgasifica con argón durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se calienta después a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y purifica por HPLC preparativa para entregar 2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metanosulfonil-fenil)-1,9-dihidro-purin-6-ona. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86-7.90 (m, 2H), 7.68-7.71 (m, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.39 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 3.21 (s, 3H); LC-MS calculada para C₂₉H₂₁ClN₆O₃S (M+H⁺) 569.1, encontrada 569.1.

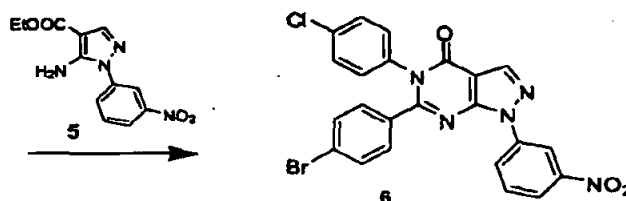
Ejemplo 39

6-(4-Bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-nitro-fenil)-1,5-dihidro-
pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

5

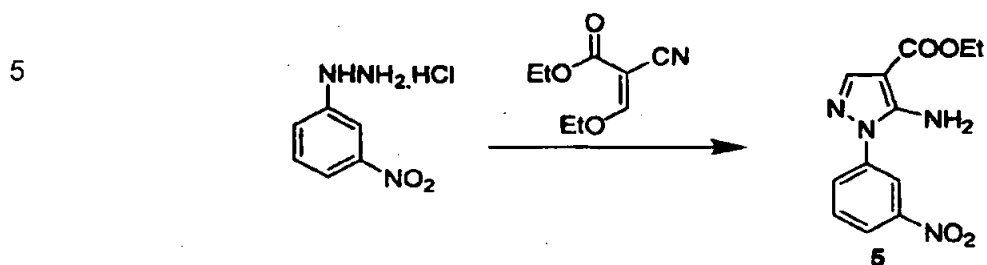


10



Se prepara cloruro de 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzimidóilo
15 (4) al calentar 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzamida (3, 22.40 g, 72.4 mmol) y cloruro de tionilo (150.0 mL) durante 1 hora. La solución transparente se concentra y el residuo obtenido se coevapora con tolueno (100 mL). Al residuo se añade una solución de éster etílico de ácido 5-amino-1-(3-nitro-fenil)-1H-pirazola-4-carboxílico (5, 10 g, 36.2
20 mmol) en cloroformo seco (100 mL) y la mezcla resultante se concentra para obtener un residuo seco. Después, se calienta a 170 °C sin solvente durante 6 horas. El producto crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice, malla 60 – 120) para entregar el producto como un sólido amarillo (rendimiento 53%). HPLC-MS
25 calculada para C₂₃H₁₃BrClN₅O₃ (M+H⁺ 523.9, encontrada 523.9.

El éster etílico de ácido 5-amino-1-(3-nitro-fenil)-1H-pirazola-4-carboxílico (5) utilizado con anterioridad se prepara como se describe a continuación.



A una solución agitada de hidrocloreuro de hidracina de 3-nitro-fenilo (12.0 g, 63.29 mmol) en etanol absoluto (396 mL), se añade hidróxido de sodio (2.53 g, 63.29 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 0.5 horas. A la mezcla resultante se añade cianoacetato de etilo (etoximetileno) (10.7 g, 62.69 mmol) y se calienta a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se toma en acetato de etilo, se enjuaga bien con agua. Después de enjuagar con solución de salmuera saturada, la capa orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra para entregar el producto crudo. El producto se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla 60 – 120) utilizando una mezcla solvente al 12% de acetato de etilo - éter pet como eluyente.

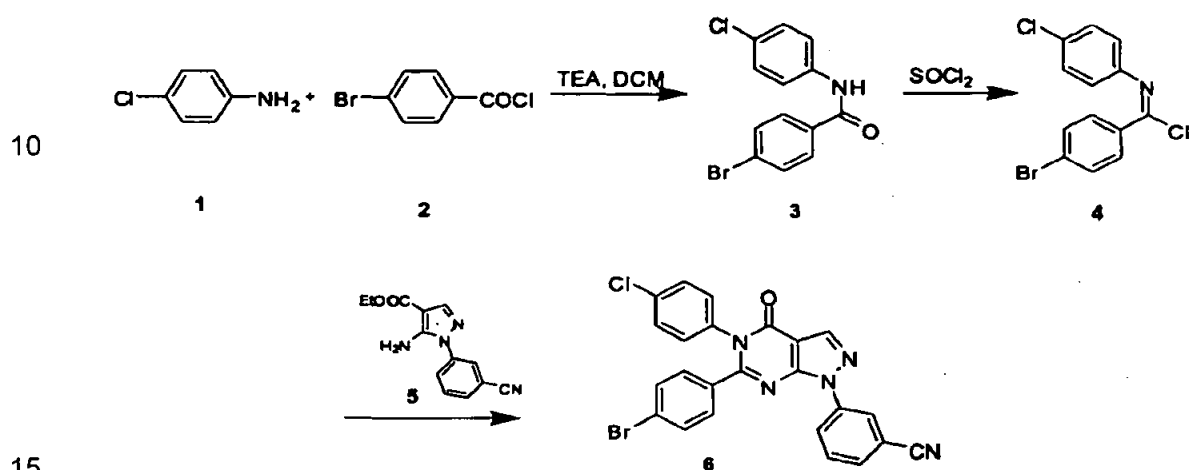
La 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzamida (3) utilizada se prepara por el siguiente procedimiento. A una solución de 4-cloroanilina (1, 66.0 g, 517.0 mmol) y cloruro de 4-bromobenzoílo (2, 109.0 g, 497.0 mmol) en diclorometano (1200 mL) se añade amina de trietilo (83.0 mL, 596.0 mmol). Después, la mezcla de reacción se vierte en 0.05 N de solución de hidróxido de sodio y la suspensión resultante se agita a

temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido formado se filtra y enjuaga con agua. El sólido blanco resultante se seca al vacío. El producto se utiliza en la reacción del siguiente paso.

5

Ejemplo 40

3-(6-(4-Bromofenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)benzonitrilo.



Se prepara cloruro de 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzimidóilo (4) al calentar 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzamida (3, 24.2 g, 78.0 mmol) y cloruro de tionilo (150 mL) durante 1 hora. La solución transparente se concentra y el residuo obtenido se coevapora con tolueno (100 mL). Después, se añade éster etílico de ácido 5-amino-1-(3-ciano-fenil)-1H-pirazola-4-carboxílico (5, 10 g, 39.9 mmol) y la mezcla resultante se calienta a 170 °C con solvente durante 6 horas. El producto crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice, malla 60 -120) para entregar el producto como un sólido amarillo (6). LC-MS calculada para $C_{24}H_{13}BrClN_5O$ ($M+H^+$) 502.0,

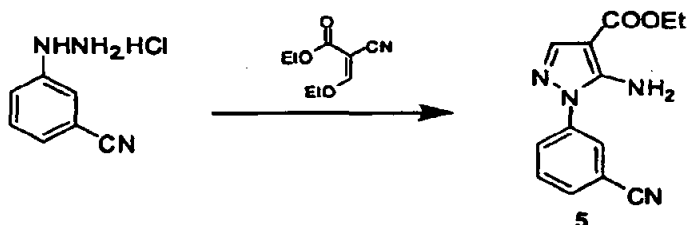
25

28

encontrada 502.8.

El éster etílico de ácido 5-amino-1-(3-ciano-fenil)-1H-pirazola-4-carboxílico (5) utilizado con anterioridad se prepara como se describe a continuación.

5



10

A una solución agitada de hidrocloreuro de hidracina de 3-ciano-fenilo (42.0 g, 247 mmol) en etanol absoluto (1200 mL), se añade hidróxido de sodio (17.8 g, 445 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 0.5 horas. A la mezcla de reacción se añade cianoacetato de etilo (etoximetileno) (41.9 g, 247.7 mmol) y se calienta a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se toma en acetato de etilo, se enjuaga bien con agua. Después de enjuagar con solución de salmuera saturada, se seca la capa orgánica (Na_2SO_4) y se concentra para entregar el producto crudo. El producto se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla 60 – 120) que utiliza una mezcla solvente de acetato de etilo – éter pet como eluyente (5).

20

La 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzamida (3) utilizada se prepara por el siguiente procedimiento. A una solución de 4-cloroanilina (1, 66.0 g, 517.4 mmol) y cloruro de 4-bromobenzoílo (2, 109.0 g, 497.5 mmol) en diclorometano se añade amina de trietilo (83.2 mL, 597.0 mmol). Después, la mezcla de reacción se vierte en 0.05 N de solución

25

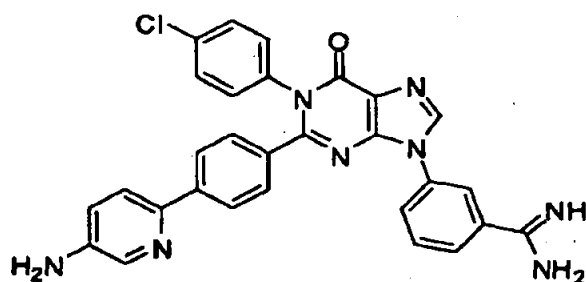
de hidróxido de sodio y la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido formado se filtra y se enjuaga bien con agua. Se seca in vacuo y se utiliza para el siguiente paso.

5

Ejemplo 41

3-[2-[4-(5-Amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-benzamidina

10



Al 3-[2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-benzonitrilo (preparado como se describe en el
15 Ejemplo 43, 0.29 g, 0.56 mmol), se añade metanol saturado con gas de cloruro de hidrógeno (15 mL) a 0°C con agitación. Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se agita durante 12 horas. Después, la mezcla de reacción se concentra hasta obtener un residuo seco. Se toma en metanol seco (15 mL) y se añade
20 carbonato de amonio (0.520 g, 3.37 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, la mezcla de reacción se concentra y el residuo obtenido se purifica por cromatografía de columna para entregar 3-[2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-benzamidina. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400
25 MHz) 8.65 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96-8.03 (m, 3H), 7.77 (d,

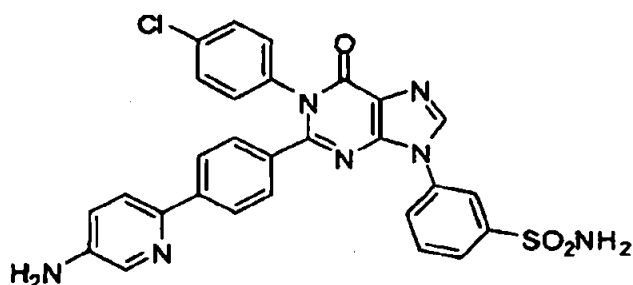
2H), 7.69 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.34-7.43 (m, 5H), 6.96 (br, 1H), 5.60 (br, 2H); LC-MS calculada para $C_{29}H_{21}ClN_8O$ ($M+H^+$) 533.2, encontrada 534.2.

5

Ejemplo 42

3-[2-[4-(5-Amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-bencenosulfonamida

10



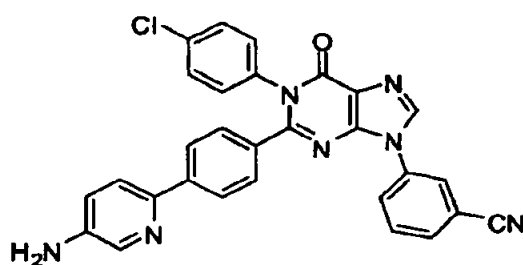
Una solución de 3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-bencenosulfonamida (preparada como se describe en el Ejemplo 25, 0.500 g, 0.898 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, se añaden 5-amino-2-bromopiridina (0.220 g, 1.24 mmol), carbonato de cesio (0.540 g, 1.65 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0.060 g, 0.083 mmol) y la mezcla resultante se desgasifica con argón durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se calienta después a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se concentra y purifica por HPLC

101

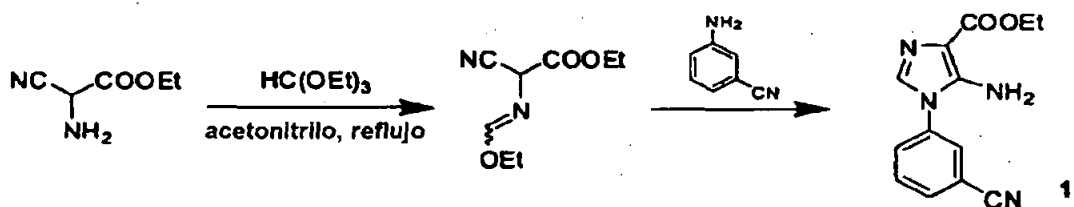
preparativa para entregar 3-[2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-bencenosulfonamida. ^1H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.57 (s, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.65 (m, 5H), 7.37 (m, 4H); LC-MS calculada para C₂₈H₂₀ClN₇O₃S (M+H⁺) 570.1, encontrada 570.0.

Ejemplo 43

3-[2-[4-(5-Amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-bencenonitrilo



Preparación de éster etílico de ácido 5-amino-1-(3-ciano-fenil)-1H-imidazola-4-carboxílico:

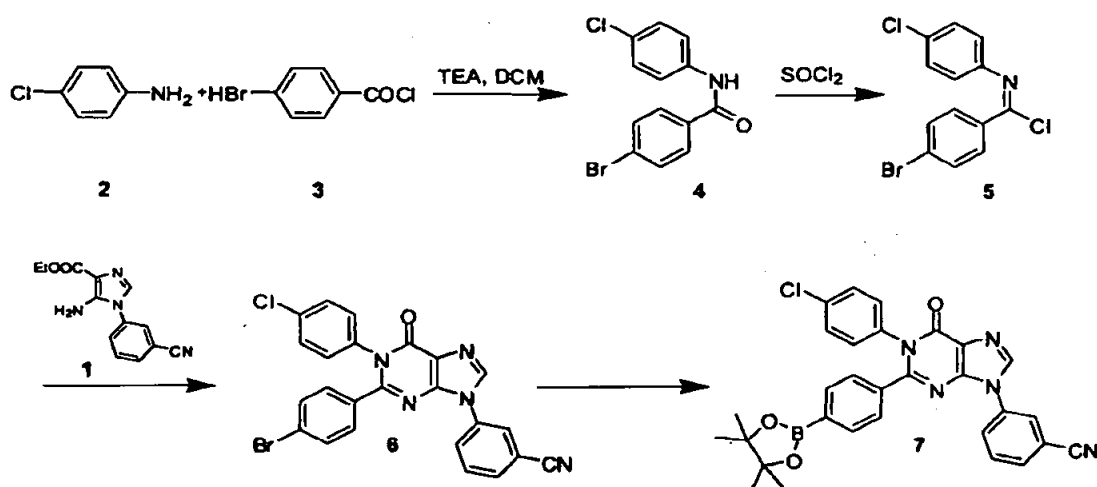


Se calienta una solución de éster etílico de ácido acético-amino-aciano (10.6 g, 83.3 mmol) y ortoformato de trietilo (12.35 g, 83.3 mmol) en acetonitrilo (110 mL) a refluxo durante 45 minutos. Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se añade 3-amino-benzonitrilo (9.80 g, 83.3 mmol) y se agita a temperatura

ambiente durante 48 horas. El producto crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna (1).

La preparación de 3-{1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,6-dihidro-purin-9-il}-

5 benzonitrilo:



15 Se prepara cloruro de 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzimidazolo al calentar 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzamida (17.6 g, 56.8 mmol) y cloruro de tionilo (125 mL) durante 1 hora. La solución transparente se concentra y el residuo obtenido se coevapora con tolueno (100 mL). Después, se añade éster etílico de ácido 5-amino-1-(3-ciano-fenil)-1H-imidazola-4-carboxílico (1, 9.70 g, 37.8 mmol) y la mezcla resultante se calienta a 170 °C sin solvente durante 6 horas. El producto crudo
20 obtenido se purifica por cromatografía de columna.

Se toma 3-[2-(4-bromo-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-benzonitrilo (6, 8.00 g, 15.9 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 mL) en el matraz de fondo redondo se desgasifica
25

con argón durante 0.5 horas. A la mezcla resultante se le añade bis(pinacolato)diboro (4.8 g, 19.0 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (1.1 g, 1.59 mmol), acetato de potasio (4.68 g, 47.7 mmol) y la mezcla se desgasifica con argón durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se
5 calienta después a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua y el compuesto se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y purifica por cromatografía de columna para entregar 3-{1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-
10 [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,6-dihidro-purin-9-il}-benzonitrilo (7) como un sólido blanco.

Preparación de 3-[2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-benzonitrilo:

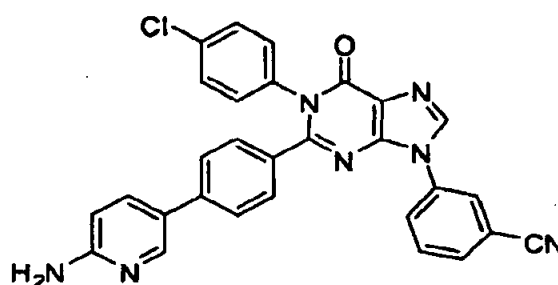
Una solución de 3-{1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-[4-(4,4,5,5-
15 tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,6-dihidro-purin-9-il}-benzonitrilo (7, 1.00 g, 1.81 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 mL) se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, se añaden 5-amino-2-bromopiridina (0.47 g, 2.72 mmol), carbonato de cesio (1.18 g, 3.62 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.13 g, 0.181 mmol) y la mezcla resultante se
20 desgasifica con argón durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se calienta después a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y purifica por
25 cromatografía de columna para entregar 3-[2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-

fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-bencenonitrilo. LC-MS calculada para $C_{29}H_{18}ClN_7O$ ($M+H^+$) 516.1, encontrada 516.0.

Ejemplo 44

5 3-[2-[4-(6-Amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-benzonitrilo

10



Una solución de 3-{1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,6-dihidro-purin-9-il}-benzonitrilo (preparada como se describe en el Ejemplo 43, 0.800 g, 1.45 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, se añaden 2-amino-5-bromopiridina (0.37 g, 2.18 mmol), carbonato de cesio (0.95 g, 3.63 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0.1 g, 0.181 mmol) y la mezcla resultante se desgasifica con argón durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se calienta después a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se concentra y purifica por cromatografía de columna para entregar 3-[2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-benzonitrilo. LC-MS calculada para $C_{29}H_{18}ClN_7O$ ($M+H^+$) 516.1,

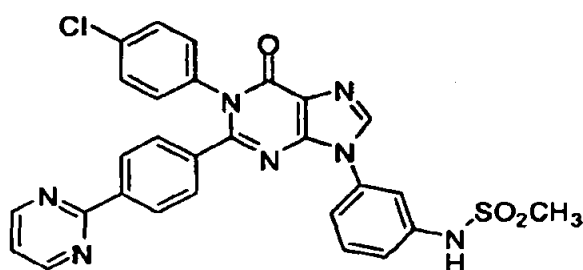
15
20
25

encontrada 516.0.

Ejemplo 45

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-6-oxo-2-(4-pirimidin-2-il-fenil)-1,6-dihidro-purin-9-il]-fenil}-metanosulfonamida

5



10

Una solución de N-(3-{1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-[4-(4,4,5,5-

tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,6-dihidro-purin-9-il}-fenil)-

metanosulfonamida (preparada como se describe en el Ejemplo 26, 0.55

g, 0.88 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se desgasifica con argón

15 durante 0.5 horas. Después, se añaden 2-bromo-piridina (0.21 g, 1.32

mmol), carbonato de cesio (0.57 g, 1.76 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.032 g,

0.044 mmol) y la mezcla resultante se desgasifica con argón durante 0.5

horas. La mezcla de reacción se calienta después a 100 °C durante 4

horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se

20 diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica

combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se

concentra y purifica por cromatografía de columna para entregar N-{3-[1-

(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-(4-pirimidin-2-il-fenil)-1,6-dihidro-purin-9-il]-fenil}-

metanosulfonamida. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.13 (br, 1H),

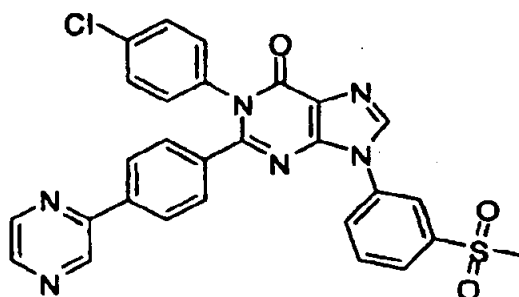
9.18 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.60

25 (m, 2H), 7.50 (m, 5H), 7.18 (dd, 1H), 3.02 (s, 3H); LC-MS calculada para

$C_{28}H_{20}ClN_7O_3S$ ($M+H^+$) 570.1, encontrada 569.9.

Ejemplo 46

1-(4-Cloro-fenil)-9-(3-metanosulfonil-fenil)-2-(4-pirazin-2-il-fenil)-1,9-
dihidro-purin-6-ona



10

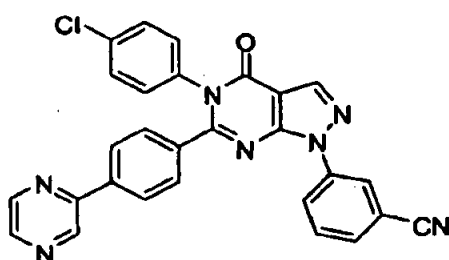
Una solución de 1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metanosulfonil-fenil)-
2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,9-dihidro-purin-
6-ona (preparada como se describe en el Ejemplo 38, 0.75 g, 1.2 mmol)
en N,N-dimetilformamida (20 mL) se desgasifica con argón durante 0.5
15 horas. Después, se añaden 2-yodopirazina (0.38 g, 1.86 mmol),
carbonato de cesio (0.81 g, 2.4 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0.09 g, 0.12 mmol)
y la mezcla resultante se desgasifica con argón durante 0.5 horas. La
mezcla de reacción se calienta después a 100 °C durante 4 horas. La
mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con
20 agua y se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada
se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se concentra y purifica
por cromatografía de columna para entregar 1-(4-cloro-fenil)-9-(3-
metanosulfonil-fenil)-2-(4-pirazin-2-il-fenil)-1,9-dihidro-purin-6-ona. ^1H
NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.24 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.70 (s, 1H),
25 8.62 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.04 (m, 3H), 7.90 (m, 1H), 7.54

(m, 2H), 7.43 (m, 4H), 3.3 (s, 3H); LC-MS calculada para $C_{28}H_{19}ClN_6O_3S$ ($M+H^+$) 555.1, encontrada 555.0.

Ejemplo 47

5 3-[5-(4-Cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-pirazin-2-il-fenil)-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo

10



Una solución de 3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il-benzonitrilo (preparada como se describe en el Ejemplo 15 28, 3.6 g, 6.54 mmol) en N,N-dimetilformamida (70 mL) se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, se añaden 2-yodopirazina (2.00 g, 9.82 mmol), carbonato de cesio (4.2 g, 13.09 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0.53 g, 0.654 mmol) y la mezcla resultante se desgasifica con argón durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se calienta después a 100 °C 20 durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se concentra y purifica por cromatografía de columna para entregar 3-[5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-pirazin-2-il-fenil)-4,5-dihidro- 25 pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo. ^1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ

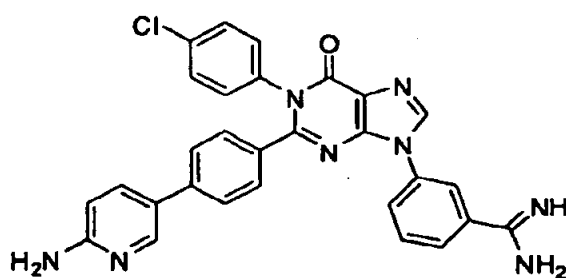
9.25 (s, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.62 (m, 2H), 8.51 (m, 2H), 8.08 (d, 2H), 7.90 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.44 (m, 4H); LC-MS calculada para $C_{28}H_{16}ClN_7O$ ($M+H^+$) 502.1, encontrada 502.0.

5

Ejemplo 48

3-[2-[4-(6-Amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-benzamidina

10



A 3-[6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-
15 4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo (preparado como se describe en el ejemplo 44, 0.30 g, 0.58 mmol), se añade metanol saturado con gas de cloruro de hidrógeno (15 mL) a 0°C con agitación. Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se agita ahí durante 12 horas. Después, la mezcla de reacción se
20 concentra hasta obtener un residuo seco. Se toma en metanol seco (15 mL) y se añade carbonato de amonio (0.540 g, 3.48 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, la mezcla de reacción se concentra y el residuo obtenido se purifica por HPLC preparativa para entregar 3-[2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-
25 dihidro-purin-9-il]-benzamidina. ^1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ 8.65 (s,

109

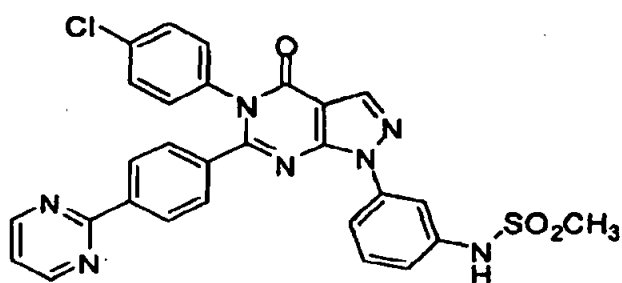
1H), 8.28 (m, 1H), 8.15 (br, 2H), 7.96-8.03 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.45-7.50 (m, 9H), 6.47 (d, 1H), 6.15 (br, 1H); LC-MS calculada para $C_{29}H_{21}ClN_8O$ ($M+H^+$) 533.2, encontrada 534.0.

5

Ejemplo 49

N-(3-(5-(4-clorofenil)-4-oxo-6-(4-(pirimidin-2-il)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenil)metanosulfonamida

10



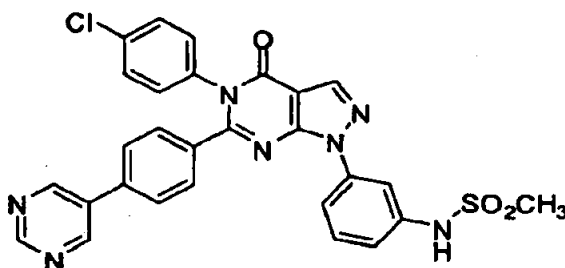
Una solución de N-(3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-fenil)-metanosulfonamida (preparada como se describe en el Ejemplo 35, 0.45 g, 0.73 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, se añaden 2-bromopirimidina (0.173 g, 1.09 mmol), carbonato de cesio (0.475 g, 1.46 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0.026, 0.036 mmol) y la solución resultante se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, la mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se concentra y purifica por

110

cromatografía de columna para entregar N-{3-[5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-pirimidin-2-il-fenil)-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-fenil}-metanosulfonamida. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.13 (br, 1H), 8.91 (d, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.05 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.45 (m, 6H), 7.17 (dd, 1H), 3.01 (s, 3H); LC-MS calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 570.1, encontrada 569.9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 50

10 N-{3-[5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-(pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-fenil)metanosulfonamida



15 Una solución de N-(3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-fenil)-metanosulfonamida (preparada como se describe en el Ejemplo 35, 0.40 g, 0.65 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, se añaden 2-bromopirimidina (0.154 g, 0.97 mmol), carbonato de cesio (0.421 g, 1.29 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (0.023, 0.032 mmol) y la solución resultante se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, la mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua y se extrae con

25

111

acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y purifica por cromatografía de columna para entregar N-{3-[5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-

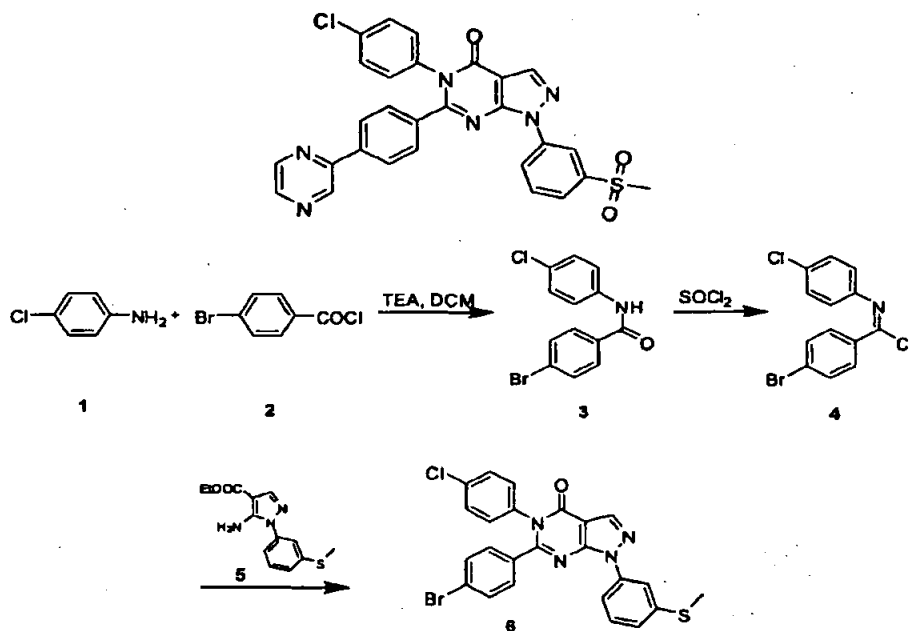
(4-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-fenil}-
5 metanosulfonamida. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.13 (br, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.60 (d, 2H), 7.45 (m, 5H), 7.17 (dd, 1H), 3.02 (s, 3H); LC-MS calculada para C₂₈H₂₀ClN₇O₃S (M+H⁺) 570.1, encontrada 570.0 (M+H⁺).

10

Ejemplo 51

5-(4-clorofenil)-1-(3-(metilsulfonil)fenil)-6-(4-(pirazin-2-il)fenil)-1H-
pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona

15



20

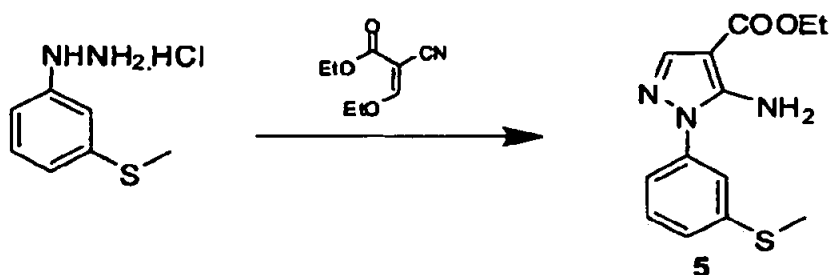
Se prepara cloruro de 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzimidóilo

(4) al calentar 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzamida (3, 49.3 g, 158

25 mmol) y cloruro de tionilo (250 mL) durante 1 hora. La solución

transparente se concentra y el residuo obtenido se coevapora con tolueno (100 mL). Al residuo se le añade una solución de éster etílico de ácido 5-amino-1-(3-metilsulfanil-fenil)-1H-pirazola-4-carboxílico (5, 20.0 g, 72.1 mmol) en cloroformo seco (100 mL) y la mezcla resultante se concentra hasta obtener un residuo seco. Se calienta después a 170 °C sin solvente durante 6 horas. El producto crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna (6).

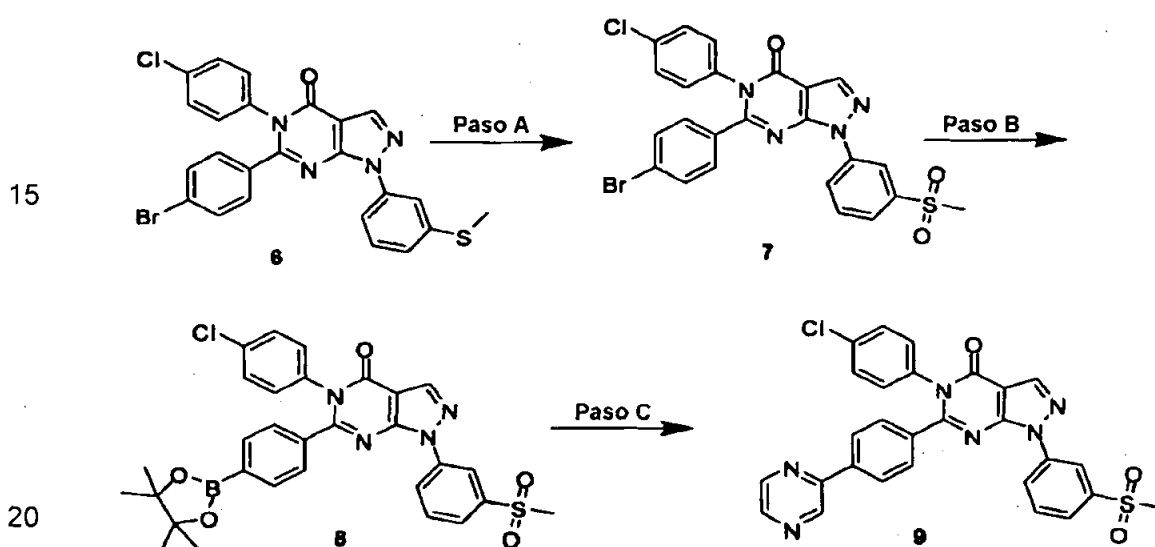
El éster etílico de ácido 5-amino-1-(3-metilsulfanil-fenil)-1H-pirazola-4-carboxílico (5) utilizado con anterioridad se prepara como se describe a continuación.



A una solución agitada de hidrocloreuro de (3-metilsulfanil-fenil)-hidrazina (27.0 g, 141 mmol) en etanol absoluto (800 mL), se añade hidróxido de sodio (56.6 g, 1415 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 0.5 horas. A la mezcla resultante se le añade cianoacetato de etilo (etoximetileno) (23.94 g, 141.5 mmol) y se calienta a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se toma en acetato de etilo, se enjuaga bien con agua. Después de enjuagar con solución de salmuera saturada, la capa orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra para entregar el producto crudo. El producto se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice

(malla 60 – 120) utilizando una mezcla solvente de acetato de etilo – éter pet como eluyente.

La 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzamida (3) utilizada se prepara por el siguiente procedimiento. A una solución de 4-cloroanilina (1, 66.0 g, 516 mmol) y cloruro de 4-bromobenzoilo (2, 109.0 g, 496.6 mmol) en diclorometano (1200 mL) se añade amina de trietilo (83.2 mL, 596 mmol). Después, la mezcla de reacción se vierte en 0.05 N de solución de hidróxido de sodio y la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido formado se filtra y se enjuaga bien con agua. Se seca al vacío y se utiliza para el siguiente paso.



Paso A: A una solución agitada de 6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metilsulfanil-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (6, 20.0 g, 38.2 mmol) en metanol (150 mL), se añade diclorometano (400 mL), hexahidrato de ftalato de monoperoxi de magnesio (30.2 g,

25

61.1 mmol). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se extingue con la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 concentrado. El producto crudo se
5 purifica por cromatografía de columna a fin de entregar sulfona de metilo (7).

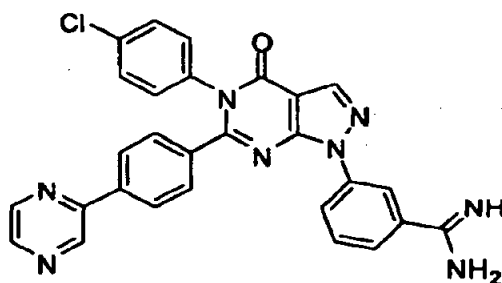
Paso B: Una solución de sulfona de metilo (7, 16 g, 28.78 mmol) en N,N-dimetilformamida (150 mL) se toma en el matraz de fondo redondo y se desgasifica con argón durante 0.5 horas. A la mezcla
10 resultante se añade bis(pinacolato)diboro (8.7 g, 34.5 mmol), $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (2.1 g, 2.8 mmol), acetato de potasio (8.5 g, 86 mmol) y la mezcla se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, la mezcla de reacción se calienta a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua y el compuesto
15 se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se concentra y purifica por cromatografía de columna para proporcionar 5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metano-sulfonil-fenil)-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (8).

20 Paso C: Una solución de sulfona de 5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (8, 0.5 g, .829 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, se añaden 2-yodopirazina (0.26 g, 1.2 mmol),
25 carbonato de cesio (0.54 g, 1.7 mmol), $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (0.06 g, 0.08 mmol)

y la mezcla se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, la mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y purifica por HPLC preparativa para entregar 5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanosulfonyl-fenil)-6-(4-pirazin-2-il-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (9). ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.25 (s, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.45 (m, 4H), 3.30 (s, 3H); LC-MS calculada para C₂₈H₁₉ClN₆O₃S (M+H⁺) 555.1, encontrada 555.0.

Ejemplo 52

3-[5-(4-Cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-pirazin-2-il-fenil)-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamida



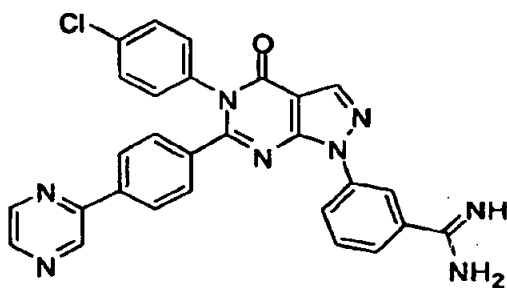
A 0°C, se añade 3-[5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-pirazin-2-il-fenil)-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo (preparado como se describe en el Ejemplo 47, 0.65 g, 1.29 mmol) se añade a metanol saturado con gas de cloruro de hidrógeno (20 mL) con agitación. Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura

ambiente y se agite ahí durante 40 horas. Después, la mezcla de
reacción se concentra hasta obtener un residuo seco (0.7 g). Se toma
en metanol seco (40 mL) y se añade carbonato de amonio (1.15 g, 7.36
mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 40 horas, la
5 mezcla de reacción se concentra y el residuo obtenido se purifica por
cromatografía de columna para entregar 3-[5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-
pirazin-2-il-fenil)-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamida. ¹H
NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.25 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.63 (m, 1H),
8.55 (m, 2H), 8.29 (dd, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.90 (m, 1H),
10 7.67 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.44 (m, 4H); LC-MS calculada para
C₂₈H₁₉ClN₈O (M+H⁺) 519.1, encontrada 519.0.

Ejemplo 53

15 N-(3-(5-(4-clorofenil)-4-oxo-6-(4-piridazin-3-il)fenil)-4,5-dihidro-1H-
pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)fenil)metanosulfonamida

20



Una solución de N-{3-[5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-
tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-
d]pirimidin-1-il]-fenil)-metanosulfonamida (preparada como se describe
25 en el Ejemplo 35, 0.50 g, 0.81 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL)

se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, se añaden 2-yodopiridazina (0.25 g, 1.2 mmol), carbonato de cesio (0.527 g, 1.61 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.06 g, 0.08 mmol) y la solución resultante se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, la mezcla de
5 reacción se calienta a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y purifica por cromatografía de columna para entregar N-{3-[5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-
10 (4-piridazin-3-il-fenil)-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-fenil}-metanosulfonamida (0.155 g, rendimiento del 34%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.15 (br, 1H), 9.22 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.06 (m, 3H), 7.83 (m, 1H), 7.81(m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.42-7.48 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 3.02 (s, 3H); LC-MS calculada para
15 C₂₈H₂₀ClN₇O₃S (M+H⁺) 570.1, encontrada 569.9.

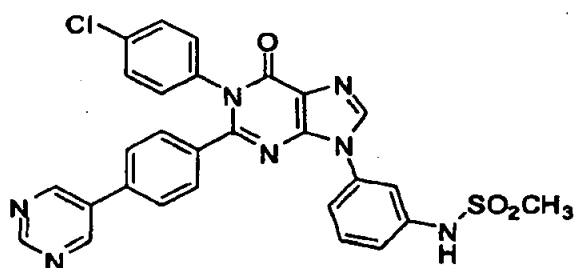
20

25

Ejemplo 54

N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-(4-pirimidin-5-il-fenil)-1,6-dihidro-purin-9-il]-fenil}-metanosulfonamida

5



10

Una solución de N-(3-{1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-1,6-dihidro-purin-9-il}-fenil)-metanosulfonamida (preparada como se describe en el Ejemplo 26, 0.500 g, 0.809 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, se añaden 5-bromopiridina 15 (0.195 g, 1.21 mmol), carbonato de cesio (0.527 g, 1.61 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.059 g, 0.08 mmol) y la mezcla resultante se desgasifica con argón durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se 20 enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y purifica por cromatografía de columna para entregar N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-(4-pirimidin-5-il-fenil)-1,6-dihidro-purin-9-il]-fenil}-

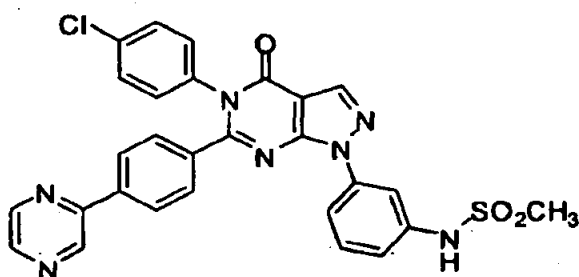
metanosulfonamida. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.2 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.13 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.56 (m, 3H), 7.43-7.50 (m, 5H), 7.25 (d, 1H), 3.05 (s, 3H); LC-MS calculada para C₂₈H₂₀ClN₇O₃S 25

(M+H⁺) 570.1, encontrada 569.9.

Ejemplo 55

N-(3-(5-(4-clorofenil)-4-oxo-6-(4-(pirazin-2-il)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenil)metanosulfonamida

5



10

Una solución de N-(3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-fenil)-metanosulfonamida (preparada como se describe en el Ejemplo 35, 0.50 g, 0.81 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, se añaden 2-yodopirazina (0.25 g, 1.21 mmol), carbonato de cesio (0.527 g, 1.61 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.06 g, 0.08 mmol) y la solución resultante se desgasifica con argón durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y purifica por cromatografía de columna para entregar N-{3-[5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-pirazin-2-il-fenil)-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-fenil}-metanosulfonamida.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.15 (br, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.06 (m, 3H), 7.82 (m, 1H), 7.60 (m, 2H),

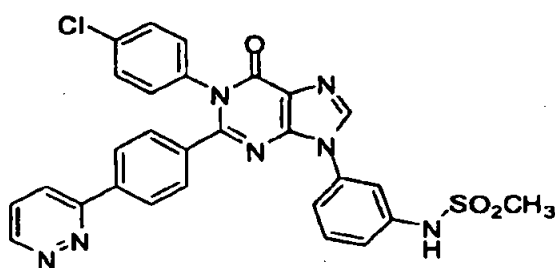
25

7.52 (m, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 3.02 (s, 3H); LC-MS calculada para $C_{28}H_{20}ClN_7O_3S$ ($M+H^+$) 570.1, encontrada 570.0.

Ejemplo 56

5 N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-(4-piridazin-3-il-fenil)-1,6-dihidro-purin-9-il]-fenil}-metanosulfonamida

10



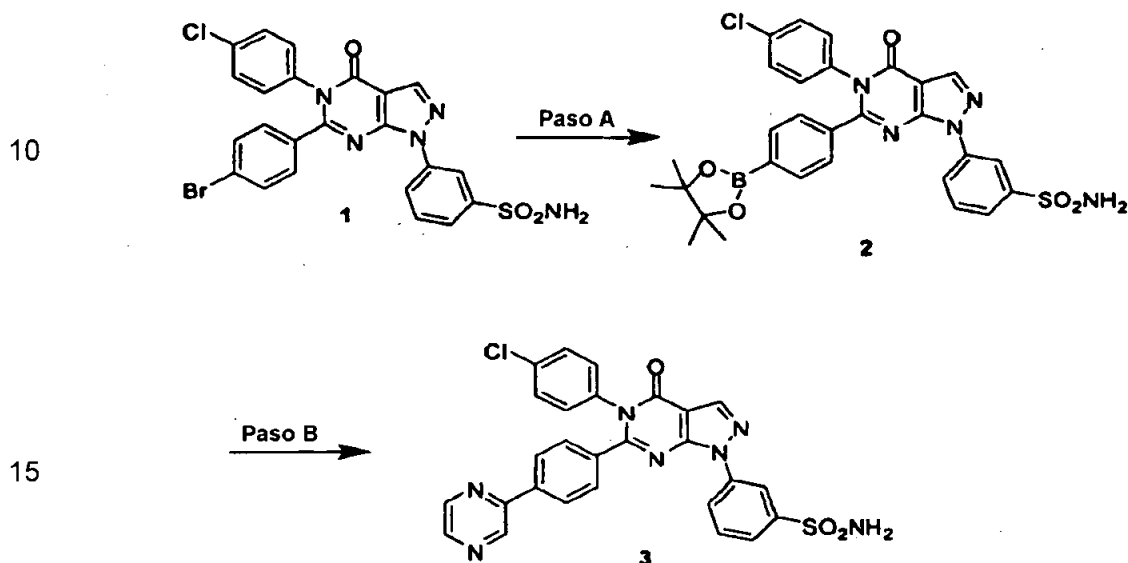
Una solución de N-(3-{1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,6-dihidro-purin-9-il}-fenil)-metanosulfonamida (preparada como se describe en el ejemplo 26, 15 0.500 g, 0.809 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, se añaden 2-yodopirazina (0.250 g, 1.21 mmol), carbonato de cesio (0.527 g, 1.61 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0.059 g, 0.08 mmol) y la solución resultante se desgasifica con argón durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 20 horas. La mezcla de reacción se vierte con agua y se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se concentra y purifica por cromatografía de columna para entregar N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-(4-piridazin-3-il-fenil)-1,6-dihidro-purin-9-il]-fenil}-metanosulfonamida. 25 ^1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ 10.2 (br, 1H), 9.20 (m, 1H), 8.62 (m,

1H), 8.21 (d, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.42-7.57 (m, 8H), 7.25 (d, 1H), 3.05 (s, 3H); LC-MS calculada para $C_{28}H_{20}ClN_7O_3S$ ($M+H^+$) 570.1, encontrada 570.0.

5

Ejemplo 57

N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-(4-piridazin-3-il-fenil)-1,6-dihidro-purin-9-il]-fenil}-metanosulfonamida



Paso A: 3-[6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-bencenosulfonamida (1, preparada como se describe en el Ejemplo 6, 2.0 g, 3.59 mmol) en N,N-dimetilformamida (60 mL) se toma en el matraz de fondo redondo y se desgasifica con argón durante 0.5 horas. A la mezcla resultante se le añade bis(pinacolato)diboro (1.09 g, 4.31 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0.29 g, 0.36 mmol), acetato de potasio (1.00 g, 10.8 mmol) y la mezcla se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, la mezcla de

25

122

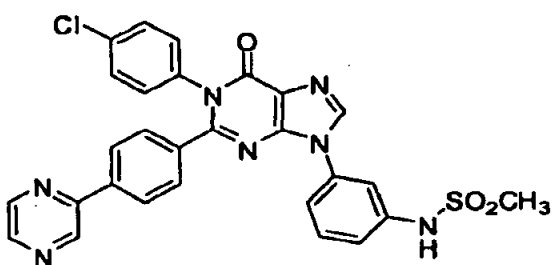
reacción se calienta a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y purifica por cromatografía de columna para proporcionar 3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-bencenosulfonamida (2).

Paso B: Una solución de 3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-bencenosulfonamida (2, 0.650 g, 1.08 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, se añaden 2-yodopirazina (0.33 g, 1.616 mmol), carbonato de cesio (0.701 g, 2.15 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.087 g, 0.107 mmol) y la mezcla resultante se desgasifica con argón durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se calienta después a 100 °C durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y purifica por HPLC preparativa para proporcionar 3-[5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-pirazin-2-il-fenil)-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-bencenosulfonamida (3). ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.25 (s, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.58 (m, 2H), 8.45 (m, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.59 (m, 4H), 7.45 (m, 4H); LC-MS calculada para C₂₇H₁₈ClN₇O₃S (M+H⁺) 556.1, encontrada 555.9.

Ejemplo 58

N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-(4-piridazin-2-il-fenil)-1,6-dihidro-purin-9-il]-fenil}-metanosulfonamida

5



10

Una solución de N-(3-{1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,6-dihidro-purin-9-il}-fenil)-metanosulfonamida (preparada como se describe en el Ejemplo 26, 0.5 g, 0.809 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, se añaden 2-yodopirazina (0.250 g, 1.21 mmol), carbonato de cesio (0.527 g, 1.61 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.059 g, 0.08 mmol) y la solución resultante se desgasifica con argón durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y purifica por cromatografía de columna para N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-(4-pirazin-2-il-fenil)-1,6-dihidro-purin-9-il]-fenil}-metanosulfonamida. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.25 (s, 1H), 8.69 (m, 2H), 8.62 (m, 2H), 8.03 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.46-7.56 (m, 9H), 7.25 (m, 9H), 7.25 (m, 1H), 3.05 (s, 3H); LC-MS calculada para C₂₈H₂₀ClN₇O₃S (M+H⁺) 570.1,

15

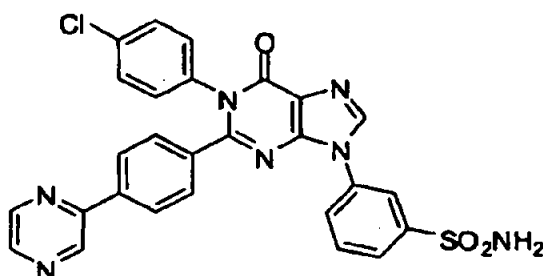
20

25

encontrada 569.9.

Ejemplo 59

3-[1-(4-Cloro-fenil)-6-oxo-2-(4-pirazin-2-il-fenil)-1,6-dihidro-purin-9-il]-
bencenosulfonamida



Una solución de 3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-bencenosulfonamida (preparada como se describe en el Ejemplo 25, 0.500 g, 0.82 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, se añaden 2-yodopirazina (0.250 g, 1.24 mmol), carbonato de cesio (0.530 g, 1.65 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.06 g, 0.08 mmol) se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, la mezcla de reacción se calienta a 50 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfria a temperatura ambiente y se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla 60 – 120) para entregar 3-[1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-(4-pirazin-2-il-fenil)-1,6-dihidro-purin-9-il]-bencenosulfonamida. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.24 (m, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.30

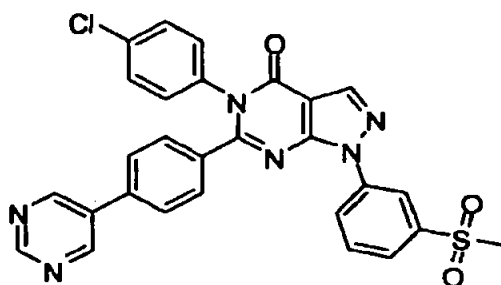
(m, 1H), 8.02-8.08 (m, 2H), 7.94 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.43-7.58 (m, 8H), 7.15 (br, 2H); LC-MS calculada para $C_{27}H_{18}ClN_7O_3S$ ($M+H^+$) 556.1, encontrada 555.9.

5

Ejemplo 60

5-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-6-(4-pirimidin-5-il-fenil)-1,5-
dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

10

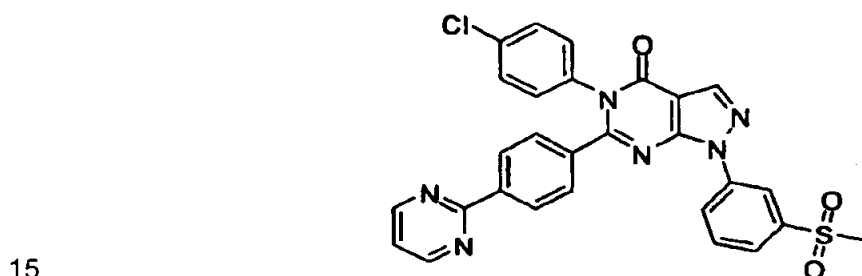


Una solución de 5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-
15 6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il-fenil)-1,5-dihidro-
pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (preparada como se describe en el
Ejemplo 51, 0.500 g, 0.829 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se
desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, se añaden 5-
bromopiridina (0.200 g, 1.24 mmol), carbonato de cesio (0.550 g, 1.66
20 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0.060 g, 0.082 mmol) se desgasifica con argón
durante 0.5 horas. Después, la mezcla de reacción se calienta a 100 °C
durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura
ambiente y se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (3 *). La
capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre
25 Na_2SO_4 , se concentra y purifica por cromatografía de columna sobre gel

de sílice (malla 60 - 120) para entregar 5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-6-(4-pirimidin-5-il-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.18 (s, 1H), 9.15 (m, 2H), 8.67 (m, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.46 (m, 4H), 3.30 (s, 3H); LC-MS calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 551.1, encontrada 554.9.

Ejemplo 61

10 5-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-6-(4-pirimidin-2-il-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



Una solución de 5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (preparada como se describe en el Ejemplo 51, 0.500 g, 0.829 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se
20 desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, se añaden 2-bromopiridina (0.197 g, 1.24 mmol), carbonato de cesio (0.540 g, 1.66 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (0.06 g, 0.082 mmol) y la mezcla resultante se desgasifica con argón durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluye con
25 agua y se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada

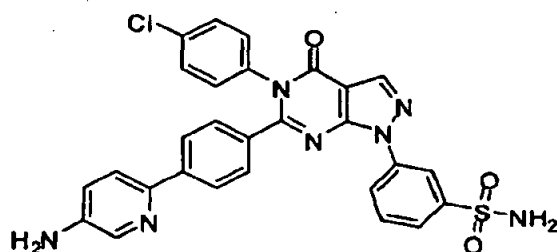
se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla 60 – 120) para entregar 5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-6-(4-pirimidin-2-il-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.89 (m, 3H), 8.60 (m, 1H), 8.46 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.92-7.95 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 3H), 7.13-7.17 (m, 2H); LC-MS calculada para C₂₈H₁₉ClN₆O₃S (M+H⁺) 551.1, encontrada 554.9.

10

Ejemplo 62

3-[6-[4-(5-Amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-1-il]-bencenosulfonamida

15



Una mezcla de 3-[6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-bencenosulfonamida (preparada como se describe en el Ejemplo 6, 10.00 g, 17.95 mmol), hexano-2,5-diona (6.14 g, 53.9 mmol) y ácido monohidrato de *p*-toluenosulfónico (1.000 g, 5.257 mmol) en tolueno seco (250 mL) se calienta a reflujo en un aparato de Dean-Star durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentra y el residuo obtenido se agita en acetato de etilo y se filtra. Se recuperan aproximadamente 7.1 g de materia prima. La

concentración del filtrado produjo el producto crudo. Después, se purifica por cromatografía de columna (malla 60 – 120) para entregar la 6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1-[3-(2,5-dimetil-pirrola-1-sulfonil)-fenil]-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona.

- 5 Una solución de 6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1-[3-(2,5-dimetil-pirrola-1-sulfonil)-fenil]-1,5-dihidro-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona (1.50 g, 2.36 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) en el matraz de fondo redondo se desgasifica con argón durante 0.5 horas. A la mezcla resultante se añaden bis(pinacolato)diboro (0.72 g, 2.83 mmol),
10 Pd(dppf)₂Cl₂ (0.193 g, 0.236 mmol), acetato de potasio (0.694 g, 7.08 mmol) y la mezcla se desgasifica con argón durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se calienta a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se
15 enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y purifica por cromatografía de columna para proporcionar 5-(4-cloro-fenil)-1-[3-(2,5-dimetil-pirrola-1-sulfonil)-fenil]-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d].

- Una solución de 5-(4-cloro-fenil)-1-[3-(2,5-dimetil-pirrola-1-sulfonil)-fenil]-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,5-dihidro-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona (0.950 g, 1.393 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 mL) se desgasifica con argón durante 0.5 horas. Después, se añaden 5-amino-2-bromopiridina (0.43 g, 2.507 mmol), carbonato de cesio (0.907 g, 2.78 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.22 g, 0.167
25 mmol) y la mezcla resultante se desgasifica con argón durante 0.5

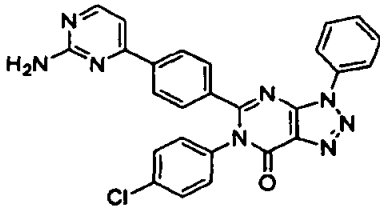
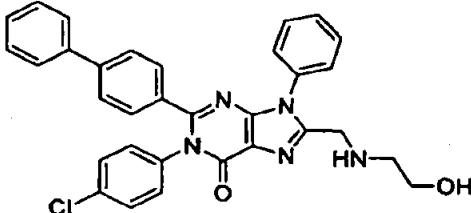
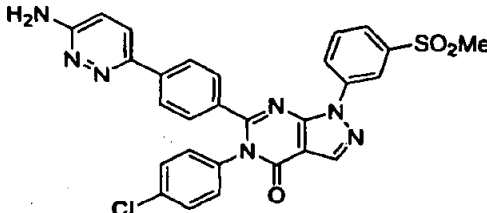
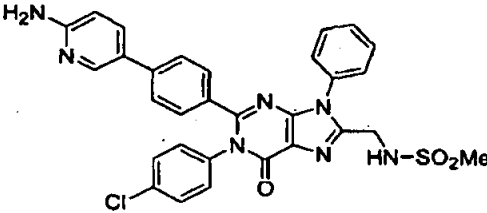
horas. La mezcla de reacción se calienta después a 100 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y purifica por cromatografía de columna (malla 60 – 120) para entregar 6[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-[3-(2,5-dimetil-pirrola-1-sulfonil)-fenil]-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-ona.

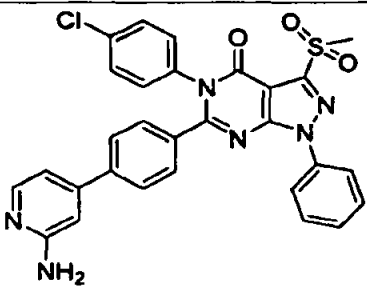
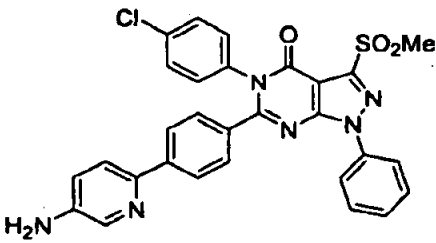
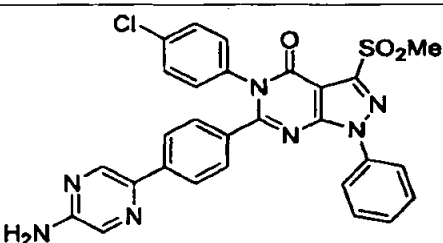
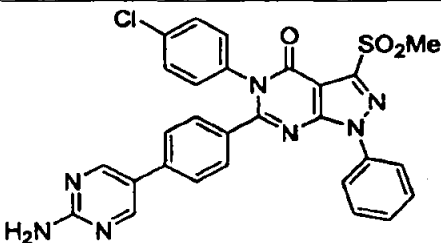
Una mezcla de 6[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-[3-(2,5-dimetil-pirrola-1-sulfonil)-fenil]-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-ona (0.410 g, 0.632 mmol), ácido trifluoroacético (4.5 mL) y agua (1.5 mL) se calienta a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentra hasta obtener un residuo. Después se toma en agua, se neutraliza con amina de trietilo y se extrae con acetato de etilo (3 *). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y purifica por cromatografía de HPLC preparativa a fin de entregar 3-[6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-1-il]-bencenosulfonamida. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.88 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.91-7.96 (m, 4H), 7.66-7.75 (m, 6H), 7.33-7.41 (m, 4H); LC-MS calculada para C₂₈H₂₀ClN₇O₃S (M+H⁺) 570.1, encontrada 570.0.

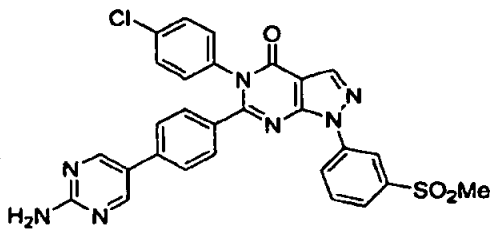
Al repetir los procedimientos descritos en los ejemplos citados con anterioridad, utilizando materias primas apropiadas, se obtienen los siguientes compuestos de la Fórmula I, como se identifica en la Tabla 1.

130

Tabla 1

5	Número de Compuesto	Estructura	Datos Físicos ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃) y/o MS (m/z)
10	1		¹ H NMR (MeOD) δ (ppm) 8.30 (d, 1H), 8.11-8.18 (m, 4H), 7.59-7.64 (m, 4H), 7.55 (t, 1H), 7.32-7.43 (m, 5H). HPLC-MS calculada C ₂₆ H ₁₇ ClN ₈ O (M+H ⁺): 493.1, encontrado: 493.1
15	4		HPLC-MS calculada C ₃₂ H ₂₆ ClN ₅ O ₂ (M+H ⁺): 548.1, encontrado: 548.2
20	8		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.97 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 3.13 (s, 1H). HPLC-MS calculada C ₂₈ H ₂₀ ClN ₇ OS (M+H ⁺): 570.1, encontrado: 570.1
25	9		HPLC-MS calculada C ₃₀ H ₂₄ ClN ₇ O ₃ S (M+H ⁺): 598.1, encontrado: 598.1

	Número de Compuesto	Estructura	Datos Físicos ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃) y/o MS (m/z)
5	11		HPLC-MS calculada para C ₂₉ H ₂₁ ClN ₆ O ₃ S (M+H ⁺): 569.1, encontrado: 569.1
10	17		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.74 (d, 1H), 8.09 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.55 (m, 5H), 7.45 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 3.55 (s, 3H); HPLC-MS calculada para C ₂₉ H ₂₁ ClN ₆ O ₃ S (M+H ⁺): 569.1, encontrado: 569.1
15	18		HPLC-MS calculada para C ₂₈ H ₂₀ ClN ₇ O ₃ S (M+H ⁺): 570.1, encontrado: 570.1
20	21		HPLC-MS calculada para C ₂₈ H ₂₀ ClN ₇ O ₃ S (M+H ⁺): 570.1, encontrado: 570.1
25			

Número de Compuesto	Estructura	Datos Físicos ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃) y/o MS (m/z)
22		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.94 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 5.48 (br, 2H), 3.12 (s, 3H); HPLC-MS calculada para C ₂₈ H ₂₀ ClN ₇ O ₃ S (M+H ⁺): 570.1, encontrado: 570.1

Pruebas Biológicas CB1

15 Las membranas homogeneizadas se preparan a partir de clones de células de CHO que expresan establemente un receptor 1 (CB1) de cannabinoide humano o un receptor 2 (CB2) de cannabinoide humano. Las células se desarrollan y desechan de placas de cultivo de tejido de 15 cm, y después se centrifugan. Las células se enjuagan una vez con PBS frío, y se vuelven a suspender en ≤ 20 ml de Regulador A (20 mM de HEPES, pH de 7.4, 10 mM de EDTA, cóctel inhibidor de proteasa completa sin EDTA [1 tableta/25 ml]). La suspensión celular se homogeniza en hielo, utilizando un homogenizador Polytron a 25000 rpm a tres intervalos de 15 segundos cada uno. El homogenado se 25 centrifuga primeramente a 2000 rpm en una máquina centrífuga de

sobremesa de baja velocidad durante 10 minutos. El sobrenadante, después de pasar por un filtro celular, se centrifuga a 50,000 * g durante 25 minutos a 4 °C. El comprimido se vuelve a suspender en el regulador B (glicerol al 15%, 20 mM de HEPES, pH de 7.4, 0.1 mM de EDTa, 5 cóctel inhibidor de proteasa completa sin EDTA [1 tableta/10 ml]). La concentración preteínica de la preparación se determina utilizando el juego de Prueba de Proteína BCA utilizando BSA como norma. Las membranas son partes alícuotas y se mantienen congeladas a -80°C.

Prueba de unión de ligante [³H]-CP55940: Las soluciones de los compuestos de prueba que oscilan de 100 µM a 0.01 nM se preparan en DMSO. La cantidad deseada de la preparación de membrana se diluye con regulador de prueba helado (50 mM de Tris-HCl, 2.5 mM de EDTA, 5 mM de MgCl₂, BSA al 0.05%, pH de 7.4) y se mezcla generosamente. Se distribuyen 2 µl o menos de compuesto en 15 cada celda de una placa de pruebas de poliestireno de 96 celdas de fondo redondo, seguido por la adición de 100 µl de membranas diluidas (3-10 µg/celda) y la mezcla se mantiene en hielo hasta la adición de CP55940 caliente (concentración final de 0.5 nM). Se diluye [³H]-CP55940 1:6300 (v/v) con regulador de prueba fría y se añaden 100 µl 20 en cada celda. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente durante 120 minutos antes de cosechar las membranas en un filtro Perkinelmer Unifilter GF/B-96 utilizando un Cosechador Filtermate de Packard. Después de nueve enjuagues con regulador de enjuague (50 mM de Tris-HCl, 2.5 mM de EDTA, 5 mM de MgCl₂, BSA al 0.05%, pH de 25 7), el filtro se seca en un horno a 37 °C durante 30 minutos. Se añade

MicroScint-20 y la placa se sella para el conteo de escintilación en TopCount. Los valores de EC_{50} se obtienen ajustando los datos con la herramienta de ajuste de curvas de dosis-respuesta sigmoideal de GraphPad Prism. Se utilizan ocho o doce concentraciones diferentes para generar una curva de respuesta de concentración (utilizando tres puntos de datos por concentración).

Prueba de unión de GTP γ S: las soluciones de compuestos de prueba que oscilan de 100 μ M a 0.01 nM se preparan en DMSO. La cantidad deseada de preparación de membrana se diluye con regulador de prueba helado (20 mM de Tris-HCl, pH de 7.4, 100 mM de NaCl, 10 mM de $MgCl_2$, BSA libre sin ácido graso al 0.1%, 5 μ M de GDP) y se mezcla generosamente. Se distribuyen 2 μ l o menos de compuesto en cada celda de una placa de pruebas de poliestireno de 96 celdas de fondo redondo, seguido por la adición de 100 μ l de membranas diluidas (3-10 μ g/celda) y la mezcla se mantiene en hielo hasta la adición de GTP γ S caliente. Se diluye [^{35} S]-GTP γ S (Perkin Elmer NEG030H; 1 μ Ci/ μ l, 1250 Ci/mmol) 1:1000 (v/v) con regulador de prueba frío y se añaden 100 μ l en cada celda. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente durante 90 minutos antes de cosechar las membranas en una placa de filtro Unifilter PerkinElmer GF/B-96 utilizando un Cosechador Filtermate de Packard. Después de varios enjuagues con regulador de enjuague (20 mM de HEPES, pH de 7.4, 100 mM de NaCl, 10 mM de $MgCl_2$), y un enjuague con etanol al 95%, el filtro se seca en un horno a 37 °C durante 30 minutos. Se añade MicroScint-20 y la placa se sella para el conteo de escintilación en TopCount. Los valores de EC_{50} se

BS

obtienen ajustando los datos de unión de GTP [γ - ^{35} S] con la herramienta de ajuste de curvas de dosis-respuesta sigmoidal de GraphPad Prism. Se utilizan seis o doce concentraciones diferentes para generar una curva de respuesta de concentración (utilizando tres puntos de datos por
5 concentración).

Para cada prueba, se utiliza una corrección de Cheng-Prusoff (Cheng y Prusoff, 1973, Biochem. Pharmacol., 22: 3099-3103) para convertir la EC_{50} para la constante de inhibición K_i . Consecuentemente,

10
$$K_i = \frac{EC_{50}}{1 + [L]/K_d}$$

donde [L] es la concentración del radio-ligante utilizado en la prueba, y K_d es la constante de disociación de unión de equilibrio para el radio-ligante.

15

Ingesta de alimentos y ganancia de peso corporal

Para evaluar la eficacia de los compuestos de la invención sobre la inhibición de la ingesta de alimentos y la ganancia de peso corporal, se utilizan ratones genéticamente obesos (Lep^{ob}/Lep^{ob}) y los
20 ratones obesos inducidos con dieta (DIO – diet-induced obese) en modelos agudos y subcrónicos, respectivamente.

Los ratones ob/ob machos (7-8 semanas de edad, Jackson Labs, Bar Harbor, Maine) son alojados en grupos de cuatro y se alimentan con una dieta comprimida convencional y comercial (Lab Diet
25 5001, PMI Nutrition international, LLC). Los ratones obesos inducidos

B6

con dieta se generan utilizando ratones de 6-7 semanas de edad C57BL6 (Jackson Labs, Bar Harbor, Maine) colocados en una dieta alta en grasas (D12331, Research Diets) durante 12-17 semanas. Todos los ratones se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (la luz se
5 enciende a las 06:00) en un ambiente de humedad y temperatura controladas con acceso libre a alimento y agua.

La semana anterior al inicio de cada estudio, los ratones son alojados individualmente y se lleva a cabo un acoplamiento al tratamiento a fin de establecer el consumo de alimentos y peso corporal
10 al inicio del estudio. Los animales se aleatorizan en grupos de tratamiento con base en su peso corporal y consumo de alimentos iniciales.

Para determinar los efectos agudos de una administración individual de un compuesto de la invención (compuesto de prueba) sobre
15 el consumo de alimentos, los ratones ob/ob son tratados sea con un vehículo, un antagonista conocido como control positivo, o con compuesto(s) de prueba. De manera similar, para determinar los efectos más crónicos del compuesto de prueba sobre el consumo de alimentos y la ganancia de peso corporal, los ratones DIO son tratados
20 sea con un vehículo, un antagonista conocido como control positivo, o con compuesto(s) de prueba hasta 7-35 días. Los compuestos de prueba se dosifican a rangos entre 0.1 hasta 100 mg/kg. Los animales se tratan una hora antes del inicio del ciclo de oscuridad. Se registran manualmente la ingesta de alimentos y el peso corporal utilizando un
25 equilibrio electrónico antes del tratamiento, 16 horas después del

137

tratamiento, seguido por mediciones diarias hasta 7 -35 días después del inicio del estudio. La eficacia del compuesto se determina al comparar los datos de ingesta de alimentos y peso corporal entre los ratones tratados con vehículo, los tratados con el control positivo
5 convencional y los tratados con el compuesto de prueba.

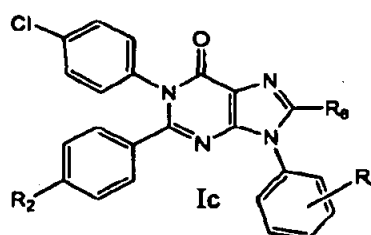
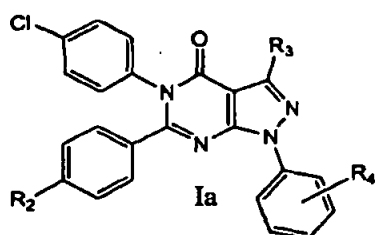
Los compuestos de la Fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, presentan propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, como indican las pruebas in vitro descritas en esta solicitud. El compuesto de la invención muestra una K_i
10 de entre $1 \cdot 10^{-5}$ y $1 \cdot 10^{-10}$ M, preferentemente menor que 500 nM, más preferentemente menor que 100 nM. Además, los compuestos de la invención presentan una selectividad 10 veces mayor, preferentemente, 20, 50 y 100 veces mayor para CB1 sobre CB2. Además, los compuestos de la invención presentan un cerebro: distribución de
15 plasma de 1:10, preferentemente, 1:15, más preferentemente 1:20. Se comprende que los ejemplos y modalidades descritos en la presente son únicamente para propósitos ilustrativos y que pueden realizarse diversas modificaciones o cambios en virtud de los mismos por aquellos expertos en la materia y deben incluirse dentro del espíritu y alcance de esta
20 solicitud y el alcance de las reivindicaciones anexas. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes citadas en la presente se incorporan en la presente para referencia para todo propósito.

138

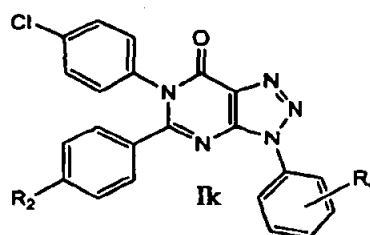
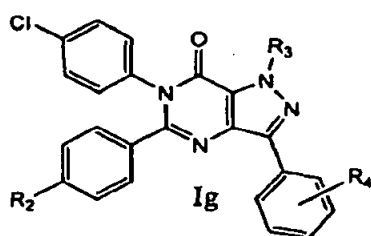
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado a partir de la Fórmula Ia,

5 Ic, Ig e Ik:



10



15

en la cual:

R₂ se selecciona a partir de halo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piridinilo, piridinil-N-óxido y fenilo; donde el pirimidinilo, piridinilo, piridinil-N-óxido, pirazinilo y fenilo de R₂ se sustituye
20 opcionalmente con un radical seleccionado a partir de amino, halo, amino-sulfonilo y fenilo;

R₃ se selecciona a partir de hidrógeno, metil-sulfonilo, metil-sulfóxido y dimetil-amino-carbonilo;

R₄ se selecciona hidrógeno, ciano, nitro, carbamimidoilo,
25 tetrazolilo, amino-sulfonilo, amino-carbonilo, metil-sulfonil-amino y metil-

139

sulfonilo;

R₆ se selecciona a partir de hidrógeno, hidroxi-etil-amino-metilo y metil-sulfonil-aminometilo; y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos e isómeros de los mismos.

- 5 2. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado a partir de: 5-[4-(2-amino-piridin-4-il)-fenil]-6-(4-cloro-fenil)-3-fenil-3,6-dihidro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona; 6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-3-metanosulfonil-1-fenil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 6-[4-(6-amino-1-oxi-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-fenil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 2-
10 (bifenil-4-il)-1-(4-clorofenil)-8-((2-hidroxietilamino)metil)-9-fenil-1H-purin-6(9H)-ona; 3-(6-(4-bromofenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)bencenosulfonamida; 3-(6-(4-bromofenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-
15 il)bencenosulfonamida; dimetilamida de ácido 5-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-6-(4-cloro-fenil)-7-oxo-3-fenil-6,7-dihidro-pirazolo[4,3-d]pirimidina-1-carboxílico; 6-[4-(6-amino-piridazin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; N-[2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-9-fenil-
20 6,9-dihidro-1H-purin-8-ilmetil]-metanosulfonamida; 6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-3-metanosulfonil-1-fenil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 6-(4-(2-aminopiridin-4-il)fenil)-5-(4-clorofenil)-3-(metilsulfonil)-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona; 3-[6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-
25 d]pirimidin-1-il]-benzamida; 3-[6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-

- cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamida; 6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 6-(4-cloro-fenil)-3-(3-metanosulfonil-fenil)-5-(4-pirazin-2-il-fenil)-3,6-dihidro-
- 5 [1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona; 5-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-6-(4-cloro-fenil)-3-(3-metanosulfonil-fenil)-3,6-dihidro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona; 6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-3-metanosulfonil-1-fenil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 6-[4-(5-amino-pirazin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-3-metanosulfonil-1-fenil-1,5-
- 10 dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 6-[4-(5-amino-pirazin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 6-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-3-metanosulfonil-1-fenil-1,5-
- 15 dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 6-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 3-[5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-pirazin-2-il-fenil)-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamida; sulfonamida de N-{3-[2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-
- 20 il]-fenil}-metano; sulfonamida de 3-[2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-benceno; sulfonamida de N-{3-[2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-fenil}-metano; 3-(6-(4-(5-aminopiridin-2-il)fenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)benzonitrilo; 3-(6-(4-(6-
- 25 aminopiridin-3-il)fenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-

- d]pirimidin-1-il)benzonitrilo; 3-[6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamida; 3-[6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamida; 3-(2-(4-bromofenil)-1-(4-clorofenil)-6-oxo-1H-purin-9(6H)-il)bencenosulfonamida; 6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 2-(4-bromofenil)-1-(4-clorofenil)-9-(3-metilsulfonil)fenil)-1H-purin-6(9H)ona; N-(3-(6-(4-(6-aminopiridin-3-il)fenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenil)metanosulfonamida; 2-[4-(6-aminopiridin-3-il)-fenil]-1-(4-clorofenil)-9-(3-metanosulfonil-fenil)-1,9-dihidro-purin-6-ona; N-(3-(6-(4-(5-aminopiridin-2-il)fenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenil)metanosulfonamida; 2-[4-(5-aminopiridin-2-il)-fenil]-1-(4-clorofenil)-9-(3-metanosulfonil-fenil)-1,9-dihidro-purin-6-ona; 6-(4-bromo-fenil)-5-(4-clorofenil)-1-(3-nitrofenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 3-(6-(4-bromofenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)benzonitrilo; 3-[2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-benzamidina; sulfonamida de 3-[2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-benceno; 3-[2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-benzonitrilo; 3-[2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-benzonitrilo; sulfonamida de N-{3-[1-(4-clorofenil)-

6-oxo-2-(4-pirimidin-2-il-fenil)-1,6-dihidro-purin-9-il]-fenil}-metano; 1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metanosulfonil-fenil)-2-(4-pirazin-2-il-fenil)-1,9-dihidro-purin-6-ona; 3-[5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-pirazin-2-il-fenil)-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo; 3-[2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il]-benzamida; N-(3-(5-(4-clorofenil)-4-oxo-6-(4-(pirimidin-2-il)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenil)metanosulfonamida; N-{3-[5-(4-clorofenil)-4-oxo-6-(4-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]fenil}-metanosulfonamida; 5-(4-clorofenil)-1-(3-(metanosulfonil)fenil)-6-(4-(pirazin-2-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona; 3-[5-(4-clorofenil)-4-oxo-6-(4-pirazin-2-il-fenil)-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamidina; N-(3-(5-(4-clorofenil)-4-oxo-6-(4-(piridazin-3-il)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenil)metanosulfonamida; N-{3-[1-(4-clorofenil)-6-oxo-2-(4-pirimidin-5-il-fenil)-1,6-dihidro-purin-9-il]-fenil}-metanosulfonamida; N-(3-(5-(4-clorofenil)-4-oxo-6-(4-(pirazin-2-il)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenil)metanosulfonamida; N-{3-[1-(4-clorofenil)-6-oxo-2-(4-piridazin-3-il-fenil)-1,6-dihidro-purin-9-il]-fenil}-metanosulfonamida; 3-(5-(4-clorofenil)-4-oxo-6-(4-(pirazin-2-il)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)benzenosulfonamida; N-{3-[1-(4-clorofenil)-6-oxo-2-(4-pirazin-2-il-fenil)-1,6-dihidro-purin-9-il]-fenil}-metanosulfonamida; 3-[1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-(4-pirazin-2-il-fenil)-1,6-dihidro-purin-9-il]-benzenosulfonamida; 5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-6-(4-pirimidin-5-il-fenil)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanosulfonil-fenil)-6-(4-pirimidin-2-il-fenil)-1,5-dihidro-

pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; y 3-[6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-bencenosulfonamida.

3. Un método para tratar una enfermedad mediada por el
5 receptor cannabinoide 1 que comprende la administración a un paciente con necesidad de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1.

4. El método según la reivindicación 3, donde la
10 enfermedad mediada por el receptor cannabinoide 1 es un trastorno alimenticio con una ingesta excesiva de alimentos.

5. El método según la reivindicación 4, donde el
trastorno alimenticio asociado con una ingesta excesiva de alimentos se selecciona a partir de obesidad, bulimia nerviosa y trastornos alimenticios compulsivos.

15 6. El método según la reivindicación 5, donde el
trastorno alimenticio asociado con una ingesta excesiva de alimentos es la obesidad.

7. Un método para evitar la obesidad en una persona con
riesgo de obesidad que comprende la administración a la persona de
20 aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de un compuesto seleccionado a partir de un compuesto de la reivindicación 1.

8. Una composición que comprende un vehículo
farmacéuticamente aceptable y un compuesto seleccionado a partir de
un compuesto según la reivindicación 1.

25 9. El uso de un compuesto para la elaboración de un

144

medicamento útil para el tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor de cannabinoide 1 en un paciente humano con necesidad de tal tratamiento, seleccionándose el compuesto a partir de un compuesto según la reivindicación 1.

- 5 10. El uso según la reivindicación 9, donde la enfermedad mediada por el receptor cannabinoide 1 se selecciona a partir de: trastornos metabólicos así como también padecimientos asociados con trastornos metabólicos que incluyen obesidad, bulimia nerviosa, trastornos alimenticios compulsivos, diabetes, arterioesclerosis,
- 10 hipertensión, osteoporosis, enfermedad de ovarios policísticos, enfermedades cardiovasculares, osteoartritis, trastornos dermatológicos, hipertensión, resistencia a la insulina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, colelitiasis y trastornos del sueño, y padecimientos hiperlipidémicos; o trastornos psiquiátricos tales como abuso de
- 15 sustancias, psicosis, depresión, ansiedad, estrés, epilepsia, manías y esquizofrenia; o trastornos cognitivos tales como demencia incluyendo enfermedad de Alzheimer, déficit de memoria, pérdida de memoria de corto plazo y trastornos de déficit de atención; o trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Parkinson, apoplexia
- 20 cerebral y traumatismo cráneoencefal, hipotensión, catabolismo en conexión con disfunción pulmonar y dependencia al ventilador; o disfunción cardíaca incluyendo enfermedad valvular, infarto al miocardio, hipertrofia cardíaca de insuficiencia cardíaca congestiva); o la disfunción pulmonar general, rechazo al trasplante, artritis reumatoide, migraña,
- 25 neuropatía, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, las secuelas

AS

inflamatorias de la encefalitis viral, accidentes cerebrovasculares, enteropatías inflamatorias, lupus, enfermedad de injerto vs huésped, enfermedad de hipersensibilidad mediada por células T, soriasis, asma, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Guillain-Barre, cáncer, dermatitis
5 por contacto, rinitis alérgica, heridas isquémicas o de revascularización, traumatismo craneal y discinecias.

11. El uso según la reivindicación 10, donde la enfermedad mediada por el receptor cannabinoide 1 es un trastorno alimenticio asociado con una ingesta excesiva de alimentos.

10 12. El uso según la reivindicación 11, donde el trastorno alimenticio asociado con una ingesta excesiva de alimentos se selecciona a partir de obesidad, bulimia nerviosa y trastornos alimenticios compulsivos.

13. El uso según la reivindicación 12, donde el trastorno
15 alimenticio asociado con una ingesta excesiva de alimentos es obesidad.

14. El uso según la reivindicación 1 para la elaboración de un medicamento para la prevención de obesidad en una persona con riesgo de padecerla.

20

25

146

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 October 2007 (25.10.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/120454 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 487/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01) C07D 473/30 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/007989

(22) International Filing Date: 30 March 2007 (30.03.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/788,310 30 March 2006 (30.03.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): IRM LLC
[US/US]; Hurst Holme, 12 Trott Road, Hamilton, HM 11
(BM).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HE, Xiaohui
[CN/US]; 12461 Dormouse Road, San Diego, California
92129 (US). YANG, Kunyong [CN/US]; 11861 Spruce
Run Drive, #C, San Diego, California 92131 (US). LIU,
Hong [CN/US]; 6348 Oleander Way, San Diego, ca 92130
(US). ELLIS, David, Archer [US/US]; 6227 Caminito
Carrena, San Diego, CA 92122 (US).

(74) Agents: REID, Scott, W. et al.; Genomics Institute of the
Novartis Research Foundation, 10675 John Jay Hopkins
Drive, San Diego, Ca 92121 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,

GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: AZOLOPYRIMIDINES AS INHIBITORS OF CANNABINOID 1 ACTIVITY

(57) Abstract: The invention provides compounds of formula (Ia), (Ic), (Ig) and (Ik), pharmaceutical compositions comprising such compounds and methods of using such compounds to treat or prevent diseases or disorders associated with the activity of Cannabinoid Receptor 1 (CB1).



WO 2007/120454 A1

KA

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE
COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de publicación internacional
25 de Octubre de 2007 (25.10.2007)

WIPO
PCT

(aparece un código de barras)

(10) Número de publicación internacional
WO 2007/120454 A1

(51) Clasificación de Patentes Internacional⁷:

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

C07D 473/30 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2007/007989

(22) Fecha de Presentación Internacional:

14 de Marzo de 2007 (14.03.2007)

(25) Idioma de Presentación:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/788,310

30 de Marzo de 2006 (30.03.2006) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto US): **IRM LLC** [US/US]; Hurst Holme, 12 Trott Road, Hamilton, HM 11 (BM).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (solamente para US): **HE, Xiaohui** [CN/US]; 12461 Dormouse Road, San Diego, California 92129 (US). **YANG, Kunyong** [CN/US]; 11861 Spruce Run Drive, #C, San Diego, California 92131 (US). **LIU, Hong** [CN/US]; 6348 Oleander Way, San Diego, California, CA 92130 (US). **ELLIS, David, Archer** [US/US]; 6227 Caminito Carrena, San Diego, California 92122 (US).

(74) Agente: **REID, Scott, W.**; Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, CA 92121 (US).

(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera, para cada clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera, para cada clase de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaración bajo la Regla 4.17:

- de inventoría (Regla 4.17 (iv))

Publicada:

- con reporte de búsqueda internacional.
- antes de la expiración de la fecha límite para enmendar las reivindicaciones y para volver a publicarse en caso de recepción de las enmiendas

Para una explicación de los códigos de dos letras y las demás abreviaciones, refiérase a las explicaciones "Notas de Guía de Códigos y Abreviaciones" al inicio de cada edición regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: **AZOLOPIRIMIDINAS COMO INHIBIDORES DE ACTIVIDAD DE CANNABINOIDE 1**

(57) Resumen:

La invención proporciona compuestos de la fórmula (Ia), (Ic), (Ig) e (Ik), composiciones farmacéuticas que incluyen tales compuestos y métodos para utilizar tales compuestos para tratar o evitar enfermedades o padecimientos asociados con la actividad del Receptor Cannabinoide 1 (CB1).

HB

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

To:

see form PCT/ISA/220

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/JS2007/007989

International filing date (day/month/year)
30.03.2007

Priority date (day/month/year)
30.03.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D487/04 A61K31/495 A61P3/00 A61P29/00 C07D473/30

Applicant
IRM LLC

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Fritz, Martin

Telephone No. +31 70 340-3024



149

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/007989

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/007989

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 3-7 with respect to industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 3-7 with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/007989

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-2,8-14</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

52

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 3-7 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Art. 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- D1: WO 2005/049615 A (PFIZER PROD INC [US]; GRIFFITH DAVID ANDREW [US]) 2 June 2005 (2005-06-02)
D2: WO 2006/047516 A (IRM LLC [US]; LIU HONG [US]; HE XIAOHUI [US]; CHOI HA-SOON [US]; YANG) 4 May 2006 (2006-05-04)

The present application discloses pyrazolo-, imidazolo- and triazolopyrimidine derivatives of the general formulas Ia, Ic, Ig and Ik (claims 1-2), methods of treatment by administering these compounds (claims 3-7), pharmaceutical compositions thereof (claim 8) as well as the usage thereof for the preparation of a medicament (claims 9-14).

For the assessment of the present claims 3-7 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Other nitrogen-containing heterobicyclic compounds which are, as the compounds according to the present case, suitable as CB1 receptor antagonists, are known from D1. These known compounds are Pyrazolotriazine derivatives and thus representatives of a

different class of heterocyclic substances.

The subject-matter of claims 1-14 according to the present case is therefore novel in the sense of Article 33(2) PCT.

Closest prior art is D1.

The problem underlying the present application was to provide further heterobicyclic compounds displaying CB1 receptor antagonistic properties.

This problem has been solved, as can be seen in the description.

The compounds claimed cannot be considered obvious for the man skilled in the art, as they belong to a class of substances that has never been suggested as CB1 receptor antagonists.

An inventive step in the sense of Article 33(3) PCT can therefore be acknowledged for the subject-matter of claims 1-14.

Further objections:

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the document D1 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

Claims and description are not in accordance with each other, as requested by Article 6 PCT, since the scope of the group "cycloalkyl" as defined in the description is broader than the skilled reader would expect it to be when reading the same terms in the claims (this reader would e.g. understand "cycloalkyl" as being completely saturated. This objection can be overcome by inserting this extended definition in the independent claims wherein it is employed.

The vague and imprecise term "spirit and purview of the invention" employed in the last paragraph of the description implies that the subject-matter for which protection is sought

ISA

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2007/007989

may be different to that defined by the claims, thereby resulting in lack of clarity (Article 6 PCT) when used to interpret them (see also the PCT Guidelines, III-4.3a).

Re Item VI

Certain documents cited

It should be pointed out that the intermediate document D2 anticipates the subject-matter of claims 1, 3-14 (cf. International Search Report, citation) and therefore will be relevant in an eventual european stage of examination.

55

VIII-4-1	Declaration: Inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv)) for the purposes of the designation of the United States of America:	I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought. This declaration is directed to international application (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter). I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name. I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications", by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month, and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.
VIII-4-1-1	Prior applications:	60/788,310, US, 30 March 2006 (30.03.2006)

156

		I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.
VIII-4-1-1-1	Name (LAST, First)	HE, Xiaohui
VIII-4-1-1-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	San Diego, California
VIII-4-1-1-3	Mailing address:	12461 Dormouse Road San Diego, CA 92129 United States of America
VIII-4-1-1-4	Citizenship:	CN
VIII-4-1-1-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-1-6	Date:	

VIII-4-1-2-1	Name (LAST, First)	YANG, Kunyong
VIII-4-1-2-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	San Diego, California
VIII-4-1-2-3	Mailing address:	11861 Spruce Run Drive, #C San Diego, CA 92131 United States of America
VIII-4-1-2-4	Citizenship:	CN
VIII-4-1-2-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-2-6	Date	
VIII-4-1-3-1	Name (LAST, First)	LIU, Hong
VIII-4-1-3-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	San Diego,
VIII-4-1-3-3	Mailing address:	6348 Oleander Way San Diego, ca 92130 United States of America
VIII-4-1-3-4	Citizenship:	CN
VIII-4-1-3-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-3-6	Date	
VIII-4-1-4-1	Name (LAST, First)	ELLIS, David Archer
VIII-4-1-4-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	San Diego,
VIII-4-1-4-3	Mailing address:	6227 Caminito Carrena San Diego, c 92122 United States of America
VIII-4-1-4-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-4-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-4-6	Date	

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

REID, Scott, W.
Genomics Institute of the Novartis Research
Foundation
10675 John Jay Hopkins Drive
San Diego, Ca 92121
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 06 July 2007 (06.07.2007)	
Applicant's or agent's file reference P1249PC10	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2007/007989	International filing date (day/month/year) 30 March 2007 (30.03.2007)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 30 March 2006 (30.03.2006)
Applicant IRM LLC et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
30 March 2006 (30.03.2006)	60/788,310	US	25 June 2007 (25.06.2007)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Athina Nickitas-Etienne
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 82 70 Telephone No. +41 22 338 74 04

59

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-106751- -00000-0000

Fecha: 2008-10-07 15:13:22 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 159



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- ◆ Descripción de la invención [✓]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Claudia M Neva C
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia