



No. 14-059034- -00000-0000

Fecha: 2014-03-19 14:24:03
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 218

217



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
Dirección de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION PCT

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO DERIVADOS DE PIRAZOLOQUINOLINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

DOMICILIO Tokio, Japón.

74. APODERADO GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA

22. BOGOTÁ, D. C., _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

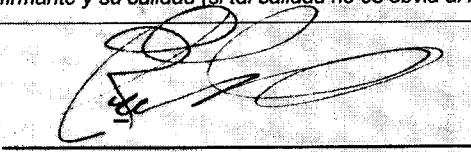
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-059034- -00000-0000
Fecha: 2014-03-19 14:24:03
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 216 **217**

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/JP2012/075748	Fecha 2012-10-04
Publicación Internacional No.		WO/2013/051639	Fecha 2013-04-11
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
DERIVADO DE PIRAZOLOQUINOLINA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN 4-6-10, Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokio 112-8088, Japón.			
CIUDAD		Tokio	CORREO ELECTRÓNICO
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O
PAÍS DE RESIDENCIA		JAPÓN	LUGAR DE CONSTITUCIÓN JAPÓN
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. NORIMINE		Yoshihiko	Japonesa
2. TAKEDA		Kunitoshi	Japonesa
3. HAGIWARA		Koji	Japonesa
4. SUZUKI		Yuichi	Japonesa
5. ISHIHARA		Yuki	Japonesa
8	DATOS INVENTOR(ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Japón		Ibaraki	5-1-3, Tokodai, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2635, Japón.
2. Japón		Ibaraki	5-1-3, Tokodai, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2635, Japón.
3. Japón		Ibaraki	5-1-3, Tokodai, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2635, Japón.
4. Japón		Ibaraki	5-1-3, Tokodai, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2635, Japón.
5. Japón		Ibaraki	5-1-3, Tokodai, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2635, Japón.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CUBILLOS MENDOZA		GERMAN ALONSO	C.C. 19.397.479 T.P.38.422 C.S.J.
DIRECCIÓN		No. TELÉFONO 243 2835	
CIUDAD		CORREO ELECTRÓNICO hernandonannetti@gmail.com	
PAÍS		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
Colombia			

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. US		US	61/544860	2011-10-07
2. US		US	61/550623	2011-10-24
3. US		US	61/558110	2011-11-10
4. US		US	61/580903	2011-12-28
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-0029858 N° 14-0029859	Fecha 2014-03-18 Fecha 2014-03-18	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
				
17	ANEXOS			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios: 193		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 20		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 1		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas		
7. ☒ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		
☒ Reporte de Búsqueda Internacional.		Universidades públicas o privadas		
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación		
		Entidades sin ánimo de lucro		
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.		
		☐ Hoja de información complementaria.		
		☐ Otros, especificar		
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	NUMERO DE RADICACIÓN		
☒ Patente de invención		FECHA DE PRESENTACIÓN		
☐ Patente de Modelo de Utilidad				
6	(72) INVENTOR (ES)			
APELLIDOS		NOMBRE		NACIONALIDAD
6.	SATO	Nobuaki		Japonesa
7.				
8.				
9.				
7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	DEPARTAMENTO /ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6.	5-1-3, Tokodai, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2635, Japón.	Ibaraki		JAPÓN
7.				
8.				
9.				

DESCRIPCIÓN**Título de la invención**

DERIVADO DE PIRAZOLOQUINOLINA

Campo técnico

- 5 [0001] La presente invención se refiere a derivados de pirazoloquinolina que tiene actividad inhibidora contra la fosfodiesterasa 9 (PDE9) y sus sales farmacológicamente aceptables y sus aplicaciones farmacéuticas.

Arte previo

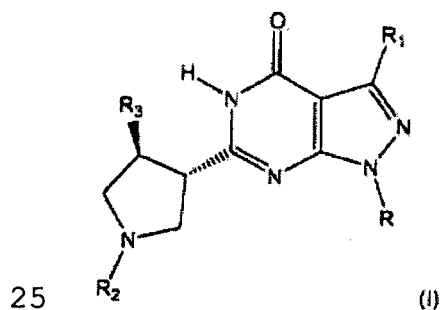
- 10 [0002] Guanosina monofosfato cíclico (de ahora en más en la presente, mencionado como cGMP) que funciona como un segundo mensajero en células se conoce por desempeñar un papel importante en diversas funciones fisiológicas que incluyen comportamientos de aprendizaje y memoria.
- 15 [0003] En el sitio pos-sináptico de los circuitos neurales cerebrales, el monóxido de nitrógeno (de ahora en más en la presente, mencionado como NO) biosintetizado con una sintetasa de monóxido de nitrógeno activa una guanilato ciclasa, que es una cGMP sintetasa. La guanilato ciclasa activada biosintetiza
- 20 el cGMP del guanosina trifosfato. El cGMP activa una proteína quinasa dependiente de cGMP (de ahora en más en la presente, mencionada como PKG) para fosforilar diversas proteínas que participan en la plasticidad de sinapsis. La activación de la cascada de NO/cGMP/PKG se conoce por participar en la inducción
- 25 de la plasticidad de sinapsis (potenciación a largo plazo; de ahora en más en la presente, mencionado como LTP) del hipocampo conocido como un sustrato neural para comportamientos de aprendizaje y memoria (por ejemplo, ver Literatura no patente 1). Una medicina que activa la transmisión de señales de la
- 30 cascada se conoce por mejorar el LTP del hipocampo y el comportamiento de aprendizaje de animales, mientras que una medicina que inhibe la cascada se conoce por exhibir la acción opuesta (Literatura no patente 2). En consecuencia, a partir de estos hallazgos, se anticipa un aumento de cGMP en el cerebro

para llevar a una mejora en los comportamientos de aprendizaje y memoria.

[0004] cGMP se metaboliza en 5'-GMP que no tiene acción de activación de PKG por una fosfodiesterasa (de ahora en más en la presente, mencionada como PDE). PDE se conoce por tener 11 familias y PDE9 se conoce por metabolizar específicamente cGMP y por su expresión en el cerebro, el bazo, el intestino delgado, y similares (por ejemplo, ver la Literatura no patente 3). Es decir, la inhibición de PDE9 se anticipa por aumentar cGMP en el cerebro. Se informa que un inhibidor de PDE9 realmente mejora el LTP del hipocampo y mejora los comportamientos de aprendizaje y memoria en un ensayo de reconocimiento de nuevo objeto / ensayo de aprendizaje de evitación pasiva, o similares en animales (Literatura no patente 4). Clínicamente, la actividad de la guanilato ciclasa se reduce y se indica la posibilidad de una reducción en el nivel de cGMP en el cortex temporal superior de pacientes con enfermedad de Alzheimer (Literatura no patente 5). En consecuencia, el PDE9 tiene la posibilidad de tener muchas relaciones cercanas con patologías de enfermedades neurodegenerativas y enfermedades psiquiátricas, en particular con patologías de disfunciones cognitivas, y similares en la enfermedad de Alzheimer, tales como enfermedad de Alexander, enfermedad de Alpers, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS; conocida como enfermedad de Lou Gehrig o enfermedad neuronal motriz), ataxia-telangiectasia, enfermedad de Batten (conocida también como enfermedad de Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten), demencia de Binswanger (encefalopatía angiosclerótica subcortical), trastorno bipolar, encefalopatía espongiiforme bovina (BSE), enfermedad de Canavan, demencia por inducción de quimioterapia, síndrome de Cockaine, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, depresión, síndrome de Down, degeneración del lóbulo frontotemporal (incluyendo demencia frontotemporal, demencia semántica y

afasia no fluente progresiva), enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, glaucoma, enfermedad de Huntington (corea), demencia relacionada con sida, hiperquinesia, enfermedad de Kennedy, síndrome de Korsakoff
5 (síndrome de confabulación amnésica), enfermedad de Krabbe, demencia de cuerpos de Lewy, afasia logopénica progresiva, enfermedad de Machado-Joseph (ataxia espinocerebelar de tipo 3), esclerosis múltiple, atrofia múltiple (atrofia olivopontocerebelar), miastenia grave, enfermedad de
10 Parkinson, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedad de Pick, demencia presenil (leve alteración cognitiva), esclerosis lateral primaria, afasia progresiva primaria, demencia inducida por radiación, enfermedad de Refsum (enfermedad de almacenamiento de ácido fitánico), enfermedad
15 de Sandhoff, enfermedad de Schilder, esquizofrenia, demencia semántica, demencia senil, síndrome de Shy-Drager, ataxia espinocerebelar, atrofia muscular espinal, enfermedad de Steele-Richardson-Olszewski (parálisis supranuclear progresiva) y amiloidosis vascular y demencia vascular
20 (demencia por infarto múltiple).

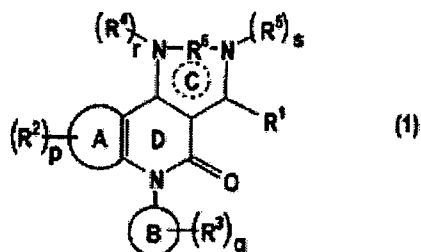
[0005] Recientemente, se conoce el siguiente compuesto que tiene actividad de inhibición de PDE9 y tiene una finalidad de prevención o terapia de enfermedad de Alzheimer (Literatura de patente 1).



[0006] El compuesto anterior es un derivado de pirazolopirimidina y un compuesto que tiene una estructura totalmente diferente de un esqueleto de pirazoloquinolina.

[0007] Por otro lado, como un compuesto que tiene un

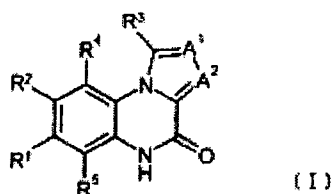
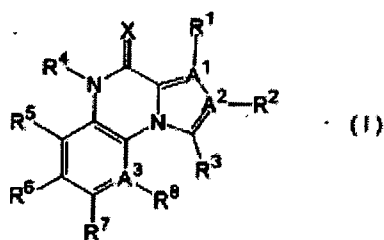
esqueleto de pirazoloquinolina, se conoce el siguiente compuesto descrito en la Literatura de patente 2.



en donde un anillo A es un anillo benceno, o similares; y R^6 es un enlace directo, o similares.

Sin embargo, un anillo B en el compuesto anterior denota un anillo benceno, o similares. A pesar de que se establece que el compuesto anterior tiene una actividad inhibidora contra PDE4 y se usa para diversos tipos de enfermedades inflamatorias, no hay descripción ni implicación de la actividad inhibidora contra PDE9, y similares.

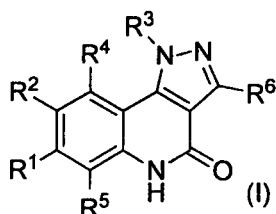
[0008] Como los compuestos que tienen actividad inhibidora de PDE9, se conocen los siguientes compuestos descritos en la Literatura de patente 3 y la Literatura de patente 4.



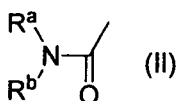
[0009] Cualquiera de los compuestos anteriores es un derivado de quinoxalina y es un compuesto que tiene una estructura totalmente diferente de un esqueleto de pirazoloquinolina.

[0010] Como un compuesto que tiene un esqueleto de pirazoloquinolina y que tiene actividad inhibidora de PDE9, se conoce el siguiente compuesto descrito en la Literatura de

patente 5.



en donde R^1 o R^2 es un grupo representado por la fórmula



- 5 [0011] La estructura del compuesto anterior está restringida en R^1 y R^2 , así, el compuesto es un compuesto que tiene una estructura totalmente diferente del compuesto de la presente invención.

Listado de referencias

10 Literatura de patente

[0012]

[Literatura de patente 1] WO 2008/139293

[Literatura de patente 2] WO 2007/032466

[Literatura de patente 3] WO 2008/072779

15 [Literatura de patente 4] WO 2010/101230

[Literatura de patente 5] WO 2012/033144

Literatura no patente

[0013] [Literatura no patente 1] Domek-Lopacinska et al., "Cyclic GMP metabolism and its role in brain physiology", J
20 Physiol Pharmacol., vol. 56, Suppl 2: pp. 15-34, 2005

[Literatura no patente 2] Wang X., "Cyclic GMP-dependent protein kinase and cellular signaling in the nervous system", J. Neurochem., vol. 68, pp. 443-456, 1997

[Literatura no patente 3] Fisher et al., "Isolation and
25 characterization of PDE9A, a novel human cGMP-specific phosphodiesterase", J. Biol. Chem., vol. 273: pp. 15559-15564, 1998

[Literatura no patente 4] van der Staay et al., "The novel selective PDE9 inhibitor BAY 73-6691 improves learning and

memory in rodents", Neuropharmacology, vol. 55: pp. 908-918, 2008

[Literatura no patente 5] Bonkale et al., "Reduced nitric oxide responsive soluble guanylyl cyclase activity in the superior temporal cortex of patients with Alzheimer's disease", Neurosci. Lett., vol 187, pp. 5-8, 1995

Síntesis de la invención

Problema técnico

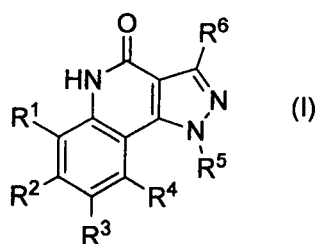
[0014] Es un objeto de la presente invención proporcionar un nuevo compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable que tiene acción inhibidora de PDE9 y una composición farmacéutica que lo contiene.

Solución al problema

[0015] Como un resultado de estudios exhaustivos para resolver los problemas antes mencionados, los presentes inventores hallaron un nuevo derivado de pirazoloquinolina o su sal farmacéuticamente aceptable que tiene acción inhibidora de PDE9.

[0016] Es decir, la presente invención se refiere a los siguientes puntos <1> a <20>.

<1> Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable representado por la fórmula (I):



en donde

R¹ es un átomo de hidrógeno;

R² es un grupo de anillo aromático seleccionado del grupo que consiste en un grupo fenilo, un grupo piridinilo y un grupo pirimidinilo, donde los dos átomos en el anillo aromático que es adyacente al átomo de carbono unido al anillo

pirazolo[4,3-c]quinolina tienen cada uno, de modo independiente, un sustituyente seleccionado del Grupo A1 y los otros átomos en el anillo aromático tienen opcionalmente, de modo independiente, un sustituyente seleccionado del Grupo B1;

5 R^3 es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R^4 es un átomo de hidrógeno;

R^5 es un grupo oxepanilo, un grupo dioxepanilo, un grupo tetrahidropiranilo o un grupo tetrahidrofuranilo que tiene opcionalmente un grupo metoxi;

10 R^6 es un átomo de hidrógeno;

 Grupo A1 consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno y un grupo alcoxi C_{1-6} ; y

 Grupo B1 consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano,
15 un grupo alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , un grupo C_{1-6} alcoxi que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno y un grupo tetrahidropiranilo,

 siempre que, cuando R^2 es un grupo 3-piridinilo, el
20 sustituyente en la posición 4 sea un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno.
<2> El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con <1>, en donde

R^2 es un grupo de anillo aromático seleccionado del grupo
25 que consiste en un grupo fenilo, un grupo 3-piridinilo, un grupo 4-piridinilo y un grupo 5-pirimidinilo, donde los dos átomos en el anillo aromático que es adyacente al átomo de carbono unido al anillo pirazolo[4,3-c]quinolina tienen cada uno, de modo independiente, un sustituyente seleccionado del Grupo A2
30 y los otros átomos en el anillo aromático tienen opcionalmente, de modo independiente, un sustituyente seleccionado del Grupo B2;

R^5 es un grupo 4-oxepanilo, un grupo 1,4-dioxepan-6-ilo,
un grupo 3,4,5,6-tetrahidro-2H-3-piranilo, un grupo

3,4,5,6-tetrahidro-2H-4-piranilo o un grupo
3-tetrahidrofuranilo;

Grupo A2 consiste en un átomo de cloro y un grupo metilo
que tiene opcionalmente 1 a 2 átomos de flúor, un grupo etilo,
5 un grupo metoxi y un grupo etoxi; y

Grupo B2 consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro,
un grupo ciano, un grupo metilo que tiene opcionalmente 1 a 3
átomos de flúor, un grupo etilo, un grupo metoximetilo, un grupo
metoxi que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de flúor, un grupo
10 etoxi, un grupo isopropiloxi y un grupo
3,4,5,6-tetrahidro-2H-4-piranilo.

<3> El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de
acuerdo con <2>, en donde R^3 es un átomo de flúor.

<3,1> El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de
15 acuerdo con <3>, en donde R^5 es un grupo
3,4,5,6-tetrahidro-2H-4-piranilo o un grupo
3-tetrahidrofuranilo.

<4> El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de
acuerdo con <1>, en donde

20 R^3 es un átomo de hidrógeno; y

R^5 es un grupo tetrahidropiranilo o un grupo
tetrahidrofuranilo que tiene opcionalmente un grupo metoxi.

<5> El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de
acuerdo con <2>, en donde

25 R^3 es un átomo de hidrógeno; y

R^5 es un grupo 3,4,5,6-tetrahidro-2H-3-piranilo, un grupo
3,4,5,6-tetrahidro-2H-4-piranilo o un grupo
3-tetrahidrofuranilo.

<6> El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de
30 acuerdo con <1>, en donde

R^2 es un grupo de anillo aromático seleccionado del grupo
que consiste en un grupo fenilo, un grupo 3-piridinilo y un
grupo 4-piridinilo, donde los dos átomos en el anillo aromático
que es adyacente al átomo de carbono unido al anillo

pirazolo[4,3-c]quinolina tienen cada uno, de modo independiente, un sustituyente seleccionado del Grupo A3 y los otros átomos en el anillo aromático tienen opcionalmente, de modo independiente, un sustituyente seleccionado del Grupo B3;

5 R^3 es un átomo de hidrógeno;

R^4 es un átomo de hidrógeno;

R^5 es un grupo 3,4,5,6-tetrahidro-2H-4-piraniilo o un grupo 3-tetrahidrofuranilo;

 Grupo A3 consiste en un grupo metilo y un grupo metoxi;

10 y

 Grupo B3 consiste en un grupo metilo, un grupo metoxi y un grupo metoximetilo.

<7> Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable seleccionado del siguiente grupo:

15 1)

 7-(6-metoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,

 2)

20 7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,

 3)

 (S)-7-(6-isopropiloxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,

 4)

25 8-fluoro-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,

 5)

 1-(1,4-dioxepan-6-il)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,

30 6)

 1-(1,4-dioxepan-6-il)-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,

 7)

 (S)-8-fluoro-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetra-

idrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,

8)

7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,

5 9)

(-)-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,

10)

10 (-)-7-(6-metoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,

11)

(S)-8-fluoro-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,

12)

15 (S)-7-(6-etoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,

13)

(S)-8-fluoro-7-(6-metoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona y

20 14)

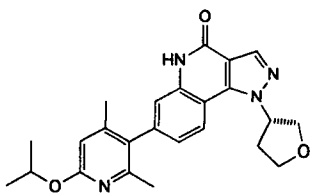
(S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona.

<8>

25 7-(6-isopropiloxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

<9>

30 (S)-7-(6-isopropiloxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables

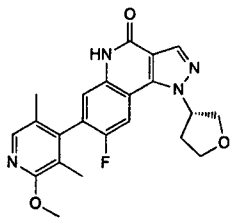


<10>

8-fluoro-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetra hidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 <11>

(S)-8-fluoro-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(t etrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

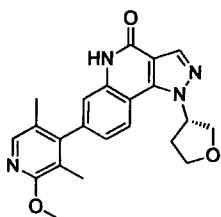


10 <12>

7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofura n-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

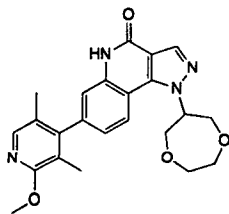
<13>

15 (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidro furan-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



<14>

20 1-(1,4-dioxepan-6-il)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4 -il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

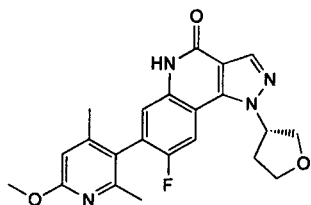


<14,1>

8-fluoro-7-(6-metoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetra hidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 <14,2>

(S)-8-fluoro-7-(6-metoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(t etrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

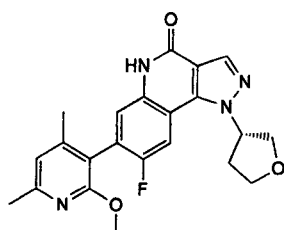


10 <14,3>

8-fluoro-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetra hidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

<14,4>

15 (S)-8-fluoro-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(t etrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

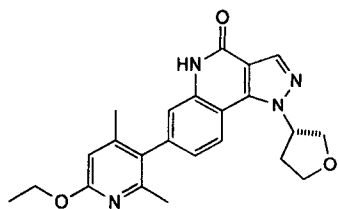


<14,5>

20 7-(6-etoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran -3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

<14,6>

25 (S)-7-(6-etoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrof uran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



<15> Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con <1> en forma de un ingrediente activo.

5 <16> La composición farmacéutica de acuerdo con <15> que es un inhibidor de PDE9.

<17> La composición farmacéutica de acuerdo con <15> para incrementar la concentración intracerebral de cGMP.

10 <18> Un agente para mejorar la alteración cognitiva en la enfermedad de Alzheimer, que comprende el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con <1>.

<19> Un método para mejorar la alteración cognitiva en la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración del compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con
15 <1> a un paciente.

<20> El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con <1> para usar para mejorar la alteración cognitiva en la enfermedad de Alzheimer.

20 **Efectos ventajosos de la invención**

[0017] El derivado de pirazoloquinolina (de ahora en más en la presente, mencionado como un compuesto (I)) representado por la fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la presente invención tiene acción inhibidora de PDE9 tal
25 como se indica en los datos de actividad en los Ejemplo de ensayo farmacológicos descritos más adelante. El compuesto (I) de acuerdo con la presente invención exhibe mayormente un valor de IC_{50} de 1.000 nM o menos como la acción inhibidora de PDE9 y se prefiere un compuesto que exhibe un valor de IC_{50} de 100
30 nM o menos.

[0018] El compuesto (I) de acuerdo con la presente invención

tiene acción inhibidora de PDE9, de modo que se anticipa la concentración intracerebral de cGMP por ser elevada. La acción inhibidora de PDE9 y el aumento en cGMP lleva a la mejora de los comportamientos de aprendizaje y memoria y el compuesto (I) tiene un uso potencial de un agente terapéutico para disfunciones cognitivas, y similares en la enfermedad de Alzheimer.

Breve descripción de los dibujos

10 [0019] La Figura 1 es una vista que muestra una estructura tridimensional obtenida por difracción por rayos X del compuesto obtenido en el Ejemplo de preparación 53.

Descripción de las formas de realización

15 [0020] De ahora en más en la presente, se describirá el contenido de la presente invención en detalle.

[0021] A lo largo de la presente memoria descriptiva, las fórmulas estructurales para los compuestos mostrarán sólo un isómero específico por conveniencia, pero la invención incluye todos los isómeros tales como isómeros geométricos, isómeros ópticos, estereoisómeros y tautómeros implicados por las estructuras del compuesto, así como sus mezclas isoméricas y los compuestos pueden ser por ello cualquiera de los isómeros o sus mezclas en cualquier proporción deseada, sin estar limitados por las fórmulas que se muestran por conveniencia. Así, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden existir como formas ópticamente activas o mezclas racémicas, las cuales están todas incluidas sin limitaciones de acuerdo con la invención y ya sean mezclas racémicas o las formas ópticamente activas, se pueden usar como mezclas con las formas ópticamente activas en cualquier proporción deseado. Sin embargo, se sobreentenderá que algunos isómeros o racematos u otras mezclas de isómeros pueden mostrar más actividad que otros.

[0022] Los cristales polimórficos también pueden existir y

se puede usar cualquier forma cristalina o una mezcla de ellos sin ninguna restricción, así como formas amorfas y los compuestos de la invención también incluyen tanto anhidrato como solvato (en especial, hidrato).

5 [0023] Los compuestos del compuesto (I) rotulados con isótopos también están incluidos en la presente invención. Un compuesto rotulado con un isótopo es el mismo que el compuesto (I), excepto en que uno o varios átomos están reemplazados por
10 átomos que tienen masas atómicas o números másicos diferentes de los hallados usualmente en el mundo natural. Los isótopos que se pueden incorporar en el compuesto de acuerdo con la presente invención son isótopos, por ejemplo, de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, fósforo, azufre, yodo y cloro e incluyen ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{18}F , ^{32}P , ^{35}S , ^{123}I y
15 ^{125}I .

[0024] Los compuestos rotulados con isótopos, por ejemplo, compuestos en los que se incorporan radioisótopos tales como ^3H , y/o ^{14}C , son de utilidad para el ensayo de distribución tisular de medicinas y/o sustratos. ^3H y ^{14}C se consideran de
20 utilidad para facilidad de su preparación y su detección. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F se consideran de utilidad para PET (tomografía de emisión de positrones); y un isótopo ^{125}I se considera de utilidad para SPECT (tomografía computada de emisión de fotones simples); y todos son de utilidad para tomar imágenes
25 cerebrales. El reemplazo por un isótopo más pesado como ^2H causa cierto tipo de ventajas terapéuticas incluyendo un aumento en el período de vida media in vivo o una reducción en la dosis necesaria debido a una mayor estabilidad metabólica y, en consecuencia, se considera de utilidad en cierta situación. Los
30 compuestos rotulados con isótopo anteriores se pueden preparar de modo similar llevando a cabo los procedimientos revelados en los siguientes ejemplos usando reactivos rotulados con isótopos utilizables fácilmente en lugar de reactivos no rotulados con un isótopo.

[0025] De ahora en más en la presente, los significados de términos, símbolos, y similares descritos en la presente memoria descriptiva se describirán y la presente invención se describirá en detalle.

5 [0026] Un "átomo de halógeno" en la presente memoria descriptiva implica un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo. Los ejemplos apropiados del "átomo de halógeno" incluyen un átomo de flúor y un átomo de cloro.

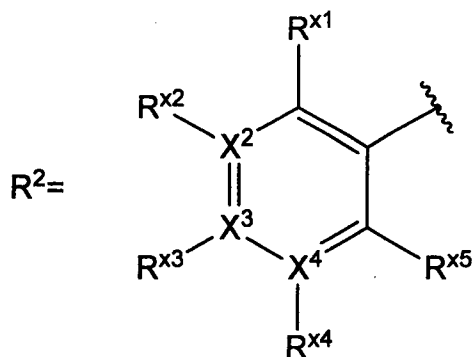
10 [0027] Un "grupo alquilo C₁₋₆" en la presente memoria descriptiva implica un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono y los ejemplos específicos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo 1-propilo, un grupo isopropilo, un grupo
15 2-metil-1-propilo, un grupo 2-metil-2-propilo, un grupo 1-butilo, un grupo 2-butilo, un grupo 1-pentilo, un grupo 2-pentilo, un grupo 3-pentilo, un grupo 1-hexilo, un grupo 2-hexilo y un grupo 3-hexilo.

[0028] Un "grupo alcoxi C₁₋₆" en la presente memoria
20 descriptiva implica un átomo de oxígeno al que está unido un "grupo alquilo C₁₋₆" definido con anterioridad y los ejemplos específicos incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo isopropiloxi, un grupo 1-pentiloxi y un grupo 1-hexiloxi.

[0029] Un "grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆" en la presente
25 memoria descriptiva implica un "grupo alquilo C₁₋₆" definido con anterioridad al que está unido un "grupo alcoxi C₁₋₆" definido con anterioridad y los ejemplos específicos incluyen un grupo metoximetilo, un grupo 1-metoxietilo, un grupo 2-metoxietilo, un grupo 1-metoxipropilo, un grupo 2-metoxipropilo, un grupo
30 3-metoxipropilo, un grupo 2-metoxi-2-propilo, un grupo (1-propiloxi)metilo, un grupo (isopropiloxi)metilo, un grupo 1-(1-propiloxi)etilo, un grupo 2-(1-propiloxi)etilo, un grupo 1-(isopropiloxi)etilo, un grupo 2-(isopropiloxi)etilo, un grupo
grupo 1-(1-propiloxi)propilo, un grupo

2-(1-propiloxi)propilo, un grupo 3-(1-propiloxi)propilo, un grupo 2-(1-propiloxi)-2-propilo, un grupo 1-(isopropiloxi)propilo, un grupo 2-(isopropiloxi)propilo, un grupo 3-(isopropiloxi)propilo y un grupo 2-(isopropiloxi)-2-propilo.

[0030] En la definición de R^2 , "un grupo de anillo aromático seleccionado del grupo que consiste en un grupo fenilo, un grupo piridinilo y un grupo pirimidinilo, donde los dos átomos en el anillo aromático que es adyacente al átomo de carbono unido al anillo pirazolo[4,3-c]quinolina tienen cada uno, de modo independiente, un sustituyente seleccionado del Grupo A1 y los otros átomos en el anillo aromático tienen opcionalmente, de modo independiente, un sustituyente seleccionado del Grupo B1" significa:



en donde

X^2 a X^4 es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno para formar un grupo fenilo, un grupo piridinilo o un grupo pirimidinilo;

cuando X^n ($n = 2$ a 4) es un átomo de nitrógeno, R^{xn} no está presente; y cuando X^n ($n = 2$ a 4) es un átomo de carbono, R^{xn} es un átomo de hidrógeno o un sustituyente seleccionado del Grupo B1 y R^{x1} y R^{x5} es, de modo independiente, un sustituyente seleccionado del Grupo A1.

[0031] Las definiciones de R^1 a R^6 del compuesto representado por la fórmula (I) y los ejemplos preferibles se describirán de ahora en más en la presente.

R^1 es un átomo de hidrógeno.

R^2 es un grupo de anillo aromático seleccionado del grupo que consiste en un grupo fenilo, un grupo piridinilo y un grupo pirimidinilo, donde los dos átomos en el anillo aromático que es adyacente al átomo de carbono unido al anillo pirazolo[4,3-c]quinolina tienen cada uno, de modo independiente, un sustituyente seleccionado del Grupo A1 y los otros átomos en el anillo aromático tienen opcionalmente, de modo independiente, un sustituyente seleccionado del Grupo B1.

R^2 es, con preferencia, un grupo de anillo aromático seleccionado del grupo que consiste en un grupo fenilo, un grupo 3-piridinilo, un grupo 4-piridinilo y un grupo 5-pirimidinilo, donde los dos átomos en el anillo aromático que es adyacente al átomo de carbono unido al anillo pirazolo[4,3-c]quinolina tienen cada uno, de modo independiente, un sustituyente seleccionado del Grupo A2 y los otros átomos en el anillo aromático tienen opcionalmente, de modo independiente, un sustituyente seleccionado del Grupo B2,

R^2 es, con mayor preferencia, un grupo de anillo aromático seleccionado del grupo que consiste en un grupo fenilo, un grupo 3-piridinilo y un grupo 4-piridinilo, donde los dos átomos en el anillo aromático que es adyacente al átomo de carbono unido al anillo pirazolo[4,3-c]quinolina tienen cada uno, de modo independiente, un sustituyente seleccionado del Grupo A3 y los otros átomos en el anillo aromático tienen opcionalmente, de modo independiente, un sustituyente seleccionado del Grupo B3.

R^3 es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

R^4 es un átomo de hidrógeno.

R^5 es un grupo oxepanilo, un grupo dioxepanilo, un grupo tetrahidropiranilo o un grupo tetrahidrofuranilo que tiene opcionalmente un grupo metoxi.

R^5 es, con preferencia, un grupo 4-oxepanilo, un grupo 1,4-dioxepan-6-ilo, un grupo 3,4,5,6-tetrahidro-2H-3-piranilo, un grupo 3,4,5,6-tetrahidro-2H-4-piranilo o un grupo

3-tetrahidrofuranilo y con mayor preferencia, es un grupo 3,4,5,6-tetrahidro-2H-4-piranilo o un grupo 3-tetrahidrofuranilo.

R^6 es un átomo de hidrógeno.

5 Grupo A1 consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno y un grupo alcoxi C_{1-6} .

Grupo B1 consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , un grupo C_{1-6} alcoxi que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno y un grupo tetrahidropiranilo.

Grupo A2 consiste en un átomo de cloro y un grupo metilo que tiene opcionalmente 1 a 2 átomos de flúor, un grupo etilo, 15 un grupo metoxi y un grupo etoxi.

Grupo B2 consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo ciano, un grupo metilo que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de flúor, un grupo etilo, un grupo metoximetilo, un grupo metoxi que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de flúor, un grupo etoxi, un grupo isopropiloxi y un grupo 3,4,5,6-tetrahidro-2H-4-piranilo.

Grupo A3 consiste en un grupo metilo y un grupo metoxi.

Grupo B3 consiste en un grupo metilo, un grupo metoxi y un grupo metoximetilo.

25 [0032] Una "sal farmacológicamente aceptable" en la presente memoria descriptiva no está limitada en especial siempre que una sal esté formada con el compuesto de acuerdo con la presente invención y los ejemplos específicos incluyen sales de ácidos inorgánicos, sales de ácidos orgánicos, sales de bases inorgánicas, sales de bases orgánicas y sales de aminoácidos ácidos o básicos.

[0033] Si sólo una "sal farmacológicamente aceptable" en la presente memoria descriptiva sea una sal formada en una relación apropiada a menos que haya en especial cualquiera en

la descripción limitativa, la cantidad de moléculas ácidas por una molécula del compuesto en una sal formada, a pesar de no estar limitada en especial, es, con preferencia, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 moléculas, con mayor
5 preferencia, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 moléculas y con mayor preferencia aún, de aproximadamente 0,5, de aproximadamente 1 o de aproximadamente 2 moléculas, por una molécula del compuesto.

[0034] Los ejemplos preferibles de sales de ácidos
10 inorgánicos incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, nitratos y fosfatos y los ejemplos preferibles de sales de ácidos orgánicos incluyen acetatos, succinatos, fumaratos, maleatos, tartratos, citratos, lactatos, estearatos, benzoatos, metansulfonatos, p-toluensulfonatos y
15 bencensulfonatos.

[0035] Los ejemplos preferibles de sales de bases inorgánicas incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y sales de magnesio,
20 sales de aluminio y sales de amonio y los ejemplos preferibles de sales de bases orgánicas incluyen sales de dietilamina, sales de dietanolamina, sales de meglumina y sales de N,N'-dibenciletilendiamina.

[0036] Los ejemplos preferibles de sales de aminoácidos
25 ácidos incluyen aspartatos y glutamatos y los ejemplos preferibles de sales de aminoácidos básicos incluyen sales de arginina, sales de lisina y sales de ornitina.

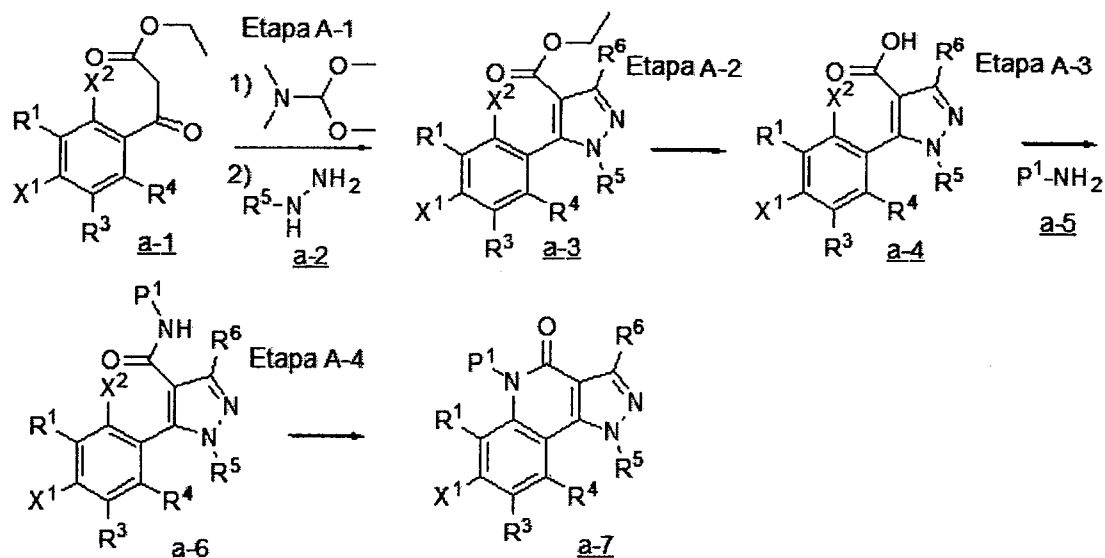
[0037] [Métodos generales de producción]

El compuesto de acuerdo con la presente invención se puede
30 producir por medio de métodos descritos a continuación. Sin embargo, los métodos de producción del compuesto de acuerdo con la presente invención no están limitados a ellos.

[0038] El compuesto (I) de acuerdo con la presente invención se puede producir por medio de los siguientes métodos de

producción A, B, C y D.

[0039] <Método de producción A>



5 en donde R^1, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen cada uno las mismas definiciones que las definiciones anteriores; P^1 implica un grupo protector de un grupo NH, tales como grupo 2,4-dimetoxibencilo; y X^1 y X^2 denotan un átomo de halógeno.

[0040] Etapa A-1

10 Esta etapa es una etapa de reacción de condensación de un compuesto representado por la fórmula a-1 (mencionado como un compuesto a-1 en algunos casos; de ahora en más en la presente, se aplica lo mismo) con DMF-DMA y, de ahora en más, permite que el resultante reaccione con un derivado de hidrazina a-2 una estructura en el anillo pirazol para obtener así un compuesto

15 a-3, por un método bien conocido. La presente reacción se puede llevar a cabo en una corriente gaseosa o una atmósfera de un gas inerte tales como nitrógeno o argón.

El compuesto a-1 se puede sintetizar de acuerdo con un método bien conocido (por ejemplo, la descripción en Reuman, Michael et al., "Journal of Medicinal Chemistry", 1995, vol. 20 38, p. 2531-2540 o Wentland Mark P et al., "Journal of Medicinal Chemistry", 1993, vol. 36, p. 1580-1596).

[0041] Esta etapa se puede llevar a cabo específicamente con

referencia a la condición de reacción, operación de posreacción, método de purificación, y similares descritas en los Ejemplos de preparación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 y 11 descritos más adelante, y similares.

- 5 Como el compuesto a-2, se puede usar uno comercialmente disponible como tal o se puede sintetizar por medios bien conocidos por los expertos en el arte. El compuesto se puede producir convirtiendo un correspondiente derivado de cetona en una hidrazidaimina y reduciendo la hidrazidaimina usando
- 10 borano, cianoborhidruro de sodio, o similares. El compuesto a-2 también se puede usar para formar una sal como un clorhidrato. [0042] Respecto de un solvente usado en la presente reacción, en la reacción de condensación del compuesto a-1 con DMF-DMA, el DMF-DMA se puede emplear en equivalente molar de
- 15 5 a 20 veces como un agente de reacción y concurrentemente solvente. Un solvente usado en la sucesiva reacción de formación de anillo pirazol con el derivado de hidrazina a-2 no está limitado en especial, siempre que sea un solvente que disuelve las materias primas de partida de la reacción en cierto
- 20 grado y no inhibe la reacción, pero es apropiadamente metanol, etanol, n-butanol, t-butanol, THF, 1,4-dioxano, agua o uno de sus solventes mixtos y más apropiadamente, etanol.
- [0043] La temperatura de reacción usualmente depende de materias primas de partida, solventes por usar y otros
- 25 reactivos, y similares usados en la reacción. En la reacción de condensación del compuesto a-1 con DMF-DMA, la temperatura de reacción es apropiadamente de 0 °C a una temperatura de reflujo del solvente (temperatura interna de un recipiente de reacción) y más apropiadamente, temperatura ambiente. En la
- 30 sucesiva reacción de formación del anillo pirazol con el derivado de hidrazina a-2, la temperatura de reacción es apropiadamente temperatura ambiente a una temperatura de reflujo del solvente (temperatura interna de un recipiente de reacción) y más apropiadamente, 70 °C a una temperatura de

reflujo del solvente.

[0044] El tiempo de reacción usualmente depende de materias primas de partida, solventes por usar y otros reactivos, y similares usados en la reacción. En la reacción de condensación del compuesto a-1 con DMF-DMA, el tiempo de reacción es de 5 apropiadamente 0,5 a 24 horas y más apropiadamente, 1 a 3 horas, a la temperatura anterior después de la adición de los reactivos. En la sucesiva reacción de formación del anillo pirazol con el derivado de hidrazina a-2, el tiempo de reacción 10 es de apropiadamente 0,5 a 24 horas y más apropiadamente, 1 a 8 horas, a la temperatura anterior después de la adición de los reactivos.

[0045] Etapas A-2

Esta etapa es una etapa de hidrolización del compuesto a-3 15 en presencia de una base para obtener así un compuesto a-4.

[0046] Un solvente usado en la presente reacción no está limitado en especial, siempre que sea un solvente que disuelve materias primas de partida en cierto grado y no inhibe la reacción, pero apropiadamente incluye metanol, etanol, 20 n-butanol, t-butanol, THF, 1,4-dioxano, agua o solventes mixtos de ellos.

[0047] La base depende de materias primas de partida, solventes por usar, y similares y no está limitado en especial, pero sus ejemplos incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, carbonato de litio, carbonato de 25 sodio, carbonato de potasio, hidrógeno-carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, óxido de tetrametilsilil-litio (TMSOLi). Una base se puede emplear en un equivalente molar de 1 a 10 veces con respecto a a-3.

30 [0048] La temperatura de reacción usualmente depende de materias primas de partida, solventes por usar y otros reactivos, y similares usado en la reacción y es apropiadamente 0 °C a una temperatura de reflujo del solvente (temperatura interna de un recipiente de reacción) y más apropiadamente,

temperatura ambiente a 50 °C.

[0049] El tiempo de reacción usualmente depende de materias primas de partida, solventes por usar y otros reactivos, y similares usado en la reacción y es apropiadamente 1 a 48 horas y más apropiadamente, 2 a 12 horas, a la temperatura anterior después de la adición de los reactivos.

[0050] Etapas A-3

Esta etapa es una etapa de reacción del compuesto a-4 con un derivado de amina a-5 usando un agente de condensación para obtener así un compuesto a-6. La presente reacción se puede llevar a cabo también en una corriente gaseosa o una atmósfera de un gas inerte tales como nitrógeno o argón.

[0051] Esta etapa se puede llevar a cabo específicamente con referencia a la condición de reacción, operación de posreacción, método de purificación, y similares descritas en el Ejemplo de preparación 1, 2, 4 y 5 descritos más adelante, y similares.

[0052] El agente de condensación depende de materias primas de partida, solventes por usar, y similares y no está limitado en especial, pero se pueden usar DCC, EDC, PYBOP, CDI, y similares. Un agente de condensación se puede emplear en un equivalente molar de 1 a 5 veces y apropiadamente equivalente molar de 1 a 2 veces, con respecto al compuesto a-4.

[0053] Un solvente usado en la presente reacción no está limitado en especial, siempre que sea un solvente que disuelve materias primas de partida en cierto grado y no inhibe la reacción, pero apropiadamente incluye THF, diclorometano, DMF o solventes mixtos de ellos.

[0054] El derivado de amina a-5 se puede emplear en un equivalente molar de 1 a 10 veces y es apropiadamente en equivalente molar de 1 a 2 veces, con respecto al compuesto a-4.

[0055] La temperatura de reacción usualmente depende de materias primas de partida, solventes por usar y otros reactivos, y similares usado en la reacción y es apropiadamente

0 °C a una temperatura de reflujo del solvente (temperatura interna de un recipiente de reacción) y más apropiadamente, 0 °C hasta temperatura ambiente.

[0056] El tiempo de reacción usualmente depende de materias primas de partida, solventes por usar y otros reactivos, y similares usados en la reacción. Después de la adición del agente de condensación al compuesto a-4, la reacción se lleva a cabo apropiadamente durante 1 a 48 horas y más apropiadamente, durante 1 a 3 horas, a la temperatura anterior y, de ahora en más, se añade el derivado de amina a-5 y la reacción se lleva a cabo a la temperatura anterior durante 1 a 48 horas y más apropiadamente, durante 8 a 15 horas.

[0057] Etapas A-4

Esta etapa es una etapa de ciclación intramolecular del compuesto a-6 en presencia de una base para obtener así un compuesto a-7. La presente reacción se puede llevar a cabo also en una corriente gaseosa o una atmósfera de un gas inerte tales como nitrógeno o argón.

[0058] Esta etapa se puede llevar a cabo específicamente con referencia a la condición de reacción, operación de posreacción, método de purificación, y similares descritos en el Ejemplo de preparación 1, 2, 4 y 5 descritos más adelante, y similares.

[0059] Un solvente usado en la presente reacción no está limitado en especial, siempre que sea un solvente que disuelve materias primas de partida en cierto grado y no inhibe la reacción, pero apropiadamente incluye THF, DMF o solventes mixtos de ellos.

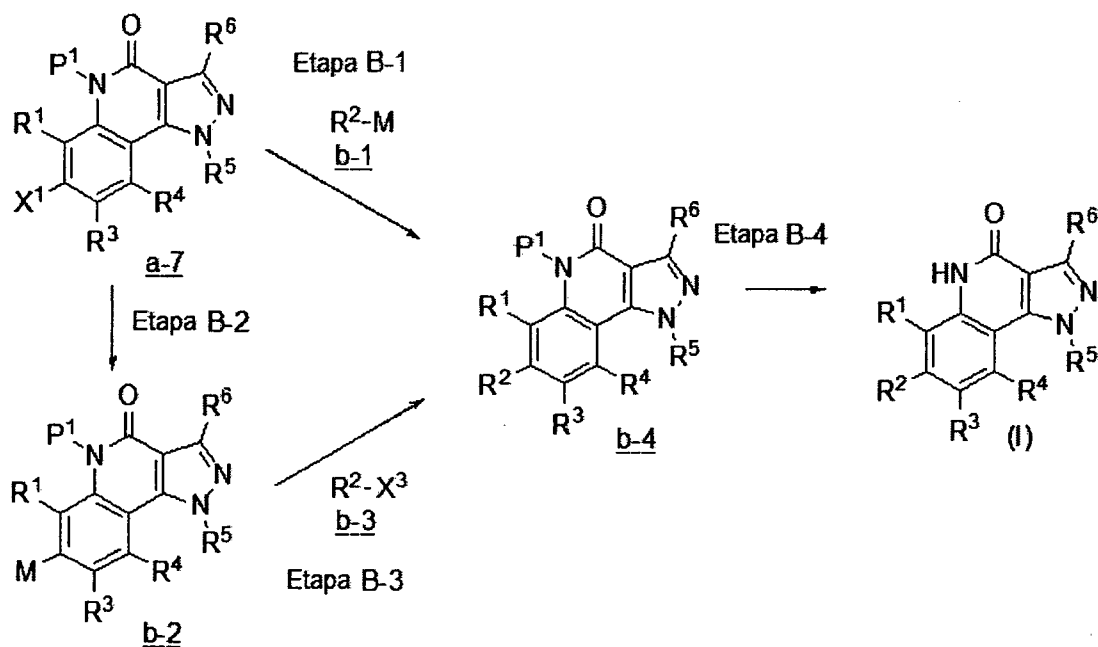
[0060] La base, en el caso de usar en la reacción, depende de materias primas de partida, solventes por usar, y similares y no está limitado en especial, pero sus ejemplos incluyen bases tales como hidróxido de sodio, KTB, LDA, LHMDs, hidruro de sodio e hidruro de potasio; pero se prefiere hidróxido de sodio, KTB, hidruro de sodio, o similares. Una base se puede emplear en

equivalentes molares de 1 a 5 veces y con preferencia, equivalentes molares de 1 a 3 veces, con respecto al compuesto a-6.

[0061] La temperatura de reacción usualmente depende de materias primas de partida, solventes por usar y otros reactivos, y similares usado en la reacción y es apropiadamente -78 °C a una temperatura de reflujo del solvente (temperatura interna de un recipiente de reacción) y más apropiadamente, -20 °C hasta temperatura ambiente.

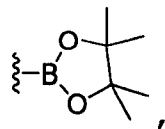
10 [0062] El tiempo de reacción usualmente depende de materias primas de partida, solventes por usar y otros reactivos, y similares usado en la reacción y es apropiadamente 1 a 48 horas y más apropiadamente, 1 a 5 horas, a la temperatura anterior.

[0063] <Método de producción B>



15

en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y P¹ tienen cada uno las mismas definiciones que las definiciones anteriores; X¹ y X³ implican un átomo de halógeno y M implica -BF₃⁻K⁺, -B(OH)₂, un grupo representado por la fórmula:



20

-Sn(n-Bu)₃, -ZnBr, -ZnCl, o similares.

[0064] Etapa B-1

Esta etapa es una etapa que somete un compuesto a-7 y un compuesto b-1 a una reacción de acoplamiento usando un catalizador de metal de transición para convertirlos en un compuesto b-4.

[0065] Esta etapa se puede llevar a cabo específicamente con referencia a la condición de reacción, operación de posreacción, método de purificación, y similares descritos en los Ejemplos 1, 2 y 3 descritos más tarde, y similares.

El compuesto a-7 se puede obtener por <Método de producción A>, o similares.

La presente reacción se puede llevar a cabo también en una corriente gaseosa o una atmósfera de un gas inerte tales como nitrógeno o argón.

[0066] Un solvente usado en la presente reacción no está limitado en especial, siempre que sea un solvente que disuelve materias primas de partida en cierto grado y no inhibe la reacción; pero sus ejemplos incluyen solventes alcohólicos tales como metanol o etanol, solventes etéricos tales como THF, DME, MTBE, 1,4-dioxano, ciclopentilmetiléter, éter dietílico, éter diisopropílico, éter dibutílico y éter diciclopentílico, solventes a base de hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y mesitileno, solventes a base de amida tales como DMF y NMP, solventes a base de hidrocarburos alifáticos tales como heptano y hexano, agua o solventes mixtos de ellos; es apropiado un solvente a base de hidrocarburo aromático, un solvente a base de amida tales como DMF o NMP, un solvente etérico tales como 1,4-dioxano, agua o una mezcla de ellos y más apropiado es un solvente mixto de DMF, NMP o 1,4-dioxano con agua.

[0067] La base depende de materias primas de partida, solventes por usar, y similares y no está limitado en especial, pero sus ejemplos incluyen bases inorgánicas tales como

hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno-carbonato de sodio, hidrógeno-carbonato de potasio, fosfato tripotásico n-hidrato, carbonato de cesio, fluoruro de cesio y fluoruro de potasio y bases orgánicas tales como imidazol, piridina, TEA y DIPEA; y se prefieren TEA, carbonato de cesio, y similares. Se puede añadir también hidrógeno-fluoruro de potasio.

[0068] El catalizador de metal de transición depende de materias primas de partida, solventes por usar, y similares y no está limitado en especial siempre que no inhiban la reacción, pero apropiadamente incluye $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, acetato de paladio (II) / trifenilfosfina, acetato de paladio (II) / 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, acetato de paladio (II) / bis[2-(difenilfosfino)fenil]éter, cloruro de paladio (II), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ /tri-t-butilfosfina, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$, $[(\text{t-Bu})_2\text{P}(\text{OH})]_2\text{PdCl}_2$ y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II). Según el catalizador de metal de transición por usar, la utilización de un yoduro de cobre (II), cloruro de litio, o similares en combinación da buenos resultados como una mejora en el rendimiento y una reducción en el tiempo de reacción en algunos casos.

[0069] La temperatura de reacción usualmente depende de materias primas de partida, solventes y otros reactivos usados en la reacción y es apropiadamente 0 °C a una temperatura de reflujo del solvente (temperatura interna de un recipiente de reacción) y más apropiadamente, de 60 a 150 °C. El uso de un aparato de reacción de microondas da buenos resultados tales como una mejora en el rendimiento y una reducción en el tiempo de reacción en algunos casos.

[0070] El tiempo de reacción usualmente depende de materias primas de partida, solventes, otros reactivos usados en la reacción y la temperatura de reacción y es apropiadamente 1 a

48 horas y más apropiadamente, 1 a 6 horas, a la temperatura anterior después de la adición de los reactivos.

[0071] El compuesto b-1 se puede emplear en equivalentes molares de 1 a 5 veces y es apropiadamente en equivalentes molares de 1 a 3 veces, con respecto al compuesto a-7.

[0072] La base se puede emplear en un equivalente molar de 1 a 10 veces y es apropiadamente en equivalentes molares de 2 a 5 veces, con respecto al compuesto a-7.

[0073] El catalizador de metal de transición se puede emplear en equivalentes molares de 0,05 a 1 veces y es apropiadamente en equivalentes molares de 0,05 a 0,1 veces, con respecto al compuesto a-7.

[0074] Etapa B-2

Esta etapa es una etapa de conversión de un compuesto a-7 y bis(pinacolato)diboro, o similares a un compuesto b-2 por acoplamiento de la reacción usando un catalizador de metal de transición.

[0075] Específicamente, esta etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción, la operación de posreacción, el método de purificación, y similares descritos en los Ejemplos de preparación descritos más tarde 1, 3, 4, 5 y 6, y similares.

El compuesto a-7 se puede obtener por el <Método de preparación A>, o similares.

Esta reacción también se puede llevar a cabo en una corriente o atmósfera de un gas inerte tales como nitrógeno o argón.

[0076] El solvente usado en esta reacción no está limitado en particular a menos que pueda disolver el material de partida hasta cierta medida y no inhiba la reacción. Ejemplos incluyen solventes de éter tales como THF, DME, MTBE, 1,4-dioxano, ciclopentilmetiléter, éter dietílico, éter diisopropílico, éter dibutílico y éter diciticlopentílico, solventes de hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno

y mesitileno, solventes de amida tales como DMF y NMP y solventes de hidrocarburos alifáticos tales como heptano y hexano. Se prefieren solventes de hidrocarburos aromáticos, solventes de amida tales como DMF y NMP o solventes de éter tales como DME y 1,4-dioxano o solventes mixtos de ellos y se prefieren más DMF, NMP o 1,4-dioxano o solventes mixtos de ellos.

[0077] La base varía de acuerdo con el material de partida, el solvente usado, y similares y no está limitada en particular. Ejemplos incluyen bases inorgánicas tales como potasio acetato de, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, potasio bicarbonato, carbonato de cesio, fluoruro de cesio y fluoruro de potasio y bases orgánicas tales como imidazol, piridina, TEA y DIPEA. Se prefiere el acetato de potasio, o similares.

[0078] El catalizador de metal de transición varía de acuerdo con el material de partida, el solvente usado, y similares y no está limitado en particular a menos que no inhiba la reacción. Los ejemplos preferidos incluyen $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, acetato de paladio (II) / trifenilfosfina, acetato de paladio (II) / 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, cloruro de paladio (II), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ /tri-t-butilfosfina, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II). Los ejemplos más preferidos incluyen 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II).

[0079] La temperatura de reacción usualmente varía de acuerdo con el material de partida, el solvente y por otra parte, el reactivo se usa en la reacción y es, con preferencia, de 0 °C a la temperatura de reflujo del solvente (la temperatura interna en el recipiente de reacción), con mayor preferencia, de 60 a 150 °C. El uso de un aparato de reacción de microondas proporciona buenos resultados tales como una mejora en el

rendimiento y una reducción en el tiempo de reacción en algunos casos.

[0080] El tiempo de reacción usualmente varía de acuerdo con el material de partida, el solvente y por otra parte, el reactivo usado en la reacción y la temperatura de reacción y es, con preferencia, 1 a 48 horas, con mayor preferencia, 1 a 6 horas, a la temperatura anterior tras añadir el reactivo.

[0081] Bis(pinacolato)diboro se puede emplear en una cantidad de 1 a 5 equivalentes molares en base al compuesto a-7. La cantidad es, con preferencia, de 1 a 3 equivalentes molares.

[0082] La base se puede emplear en una cantidad de 1 a 10 equivalentes molares en base al compuesto a-7. La cantidad es, con preferencia, de 2 a 5 equivalentes molares.

[0083] El catalizador de metal de transición se puede emplear en una cantidad de 0,05 a 1 equivalentes molares en base al compuesto a-7. La cantidad es, con preferencia, 0,05 a 0,1 equivalentes molares

[0084] Etapas B-3

Esta etapa es una etapa de convertir un compuesto b-3 y el compuesto b-2 a un compuesto b-4 por acoplamiento de la reacción usando un catalizador de metal de transición.

[0085] Esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en la etapa B-1. Específicamente, esta etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción, la operación de posreacción, el método de purificación, y similares descritos en los Ejemplos descritos más adelante 4, 6 y 25, y similares.

[0086] Etapas B-4

Esta etapa es una etapa de remoción de un grupo protector P¹ del compuesto b-4 para obtener así el compuesto (I). La desprotección de un grupo protector se describe en muchas bibliografías bien conocidas, por ejemplo, T. Greene et al., "Protective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley & sons. Inc., New York, 1999) (de ahora en más en la presente,

5 mencionado como Literatura de referencia de síntesis 1). La reacción de desprotección de un grupo amino depende del tipo de un grupo protector y no está limitado en especial, pero, por ejemplo, en el caso de un grupo 2,4-dimetoxibencilo, o similares, la desprotección se puede llevar a cabo en una condición ácida.

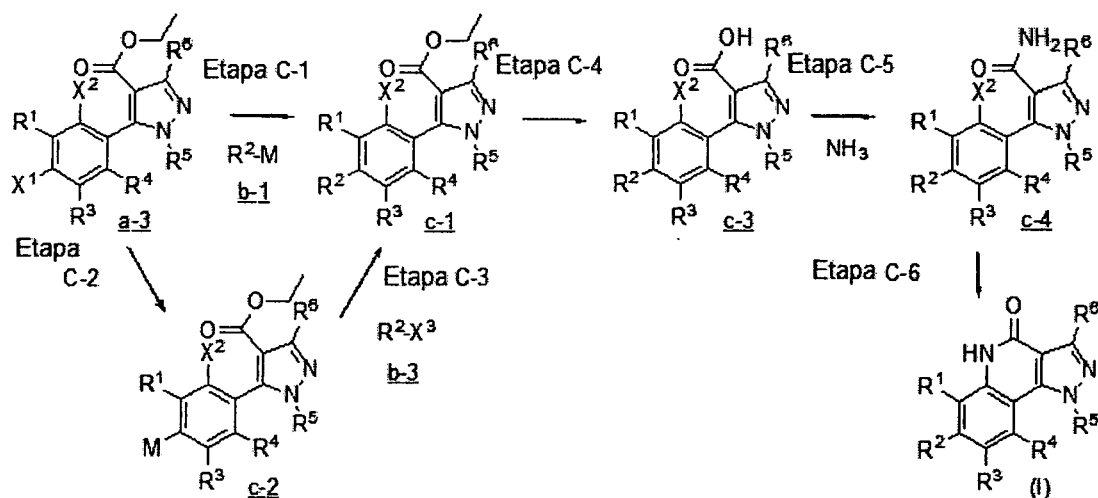
10 [0087] En el caso en que el grupo protector P¹ sea un grupo 2,4-dimetoxibencilo, un solvente usado en la presente reacción puede ser cualquiera siempre que disuelva las materias primas de partida en cierto grado y no inhiba la reacción. El solvente no está limitado en especial, pero sus ejemplos incluyen solventes alcohólicos tales como metanol y etanol, solventes etéricos tales como THF, DME, MTBE, ciclopentilmetiléter, éter dietílico, éter diisopropílico, éter dibutílico y éter
15 dicitropentílico, solventes a base de hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y cloroformo, ácido acético o solventes mixtos de ellos. Un ácido se puede usar como un solvente.

20 [0088] Como el ácido, por ejemplo, se puede usar ácido trifluoroacético (TFA), ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Se prefiere TFA. Un ácido se puede emplear en un volumen de 1 a 100 veces con respecto al compuesto b-4.

25 [0089] La temperatura de reacción usualmente depende de materias primas de partida, solventes y otros reactivos usados en la reacción y es apropiadamente 0 °C a una temperatura de reflujo del solvente (temperatura interna de un recipiente de reacción) y más apropiadamente, 40 a 60 °C.

30 [0090] El tiempo de reacción usualmente depende de materias primas de partida, solventes, otros reactivos usados en la reacción y la temperatura de reacción y es de apropiadamente 0,5 a 24 horas y más apropiadamente, de 1 a 12 horas, a la temperatura anterior después de la adición de los reactivos.

[0091] <Método de preparación C>



En las fórmulas, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ y M son como se definieron con anterioridad, respectivamente y X^1, X^2 y X^3 representan cada uno un átomo de halógeno.

5 [0092] Etapa C-1

Esta etapa es una etapa de conversión de un compuesto b-1 y un compuesto a-3 en un compuesto c-1 por acoplamiento de la reacción usando un catalizador de metal de transición.

[0093] Esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en la etapa B-1 del <Método de preparación B>. Específicamente, esta etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción, la operación de posreacción, el método de purificación, y similares descritos en el Ejemplo 52 descrito más adelante, y similares.

15 [0094] Etapa C-2

Esta etapa es una etapa de conversión de un compuesto a-3 y bis(pinacolato)diboro, o similares en un compuesto c-2 por acoplamiento de la reacción usando un catalizador de metal de transición.

20 [0095] Esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en la etapa B-2 del <Método de preparación B>. Específicamente, esta etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción, la operación de posreacción, el método de purificación, y similares descritos en los Ejemplos de preparación 3 y 6 descritos más adelante,

y similares.

[0096] Etapa C-3

Esta etapa es una etapa de conversión de un compuesto b-3 y el compuesto c-2 en un compuesto c-1 por acoplamiento de la
5 reacción usando un catalizador de metal de transición.

[0097] Esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en la etapa B-3 del <Método de preparación B>. Específicamente, esta etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción, la operación de
10 posreacción, el método de purificación, y similares descritos en el Ejemplo 26 descrito más adelante, y similares.

[0098] Etapa C-4

Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto c-3 hidrolizando el compuesto c-1 en presencia de una base.

15 [0099] Esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en la etapa A-2 del <Método de preparación A>. Específicamente, esta etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción, la operación de posreacción, el método de purificación, y similares descritos
20 en los Ejemplos 5, 26, 52, 53, 54 y 55 descritos más adelante, y similares.

[0100] Etapa C-5

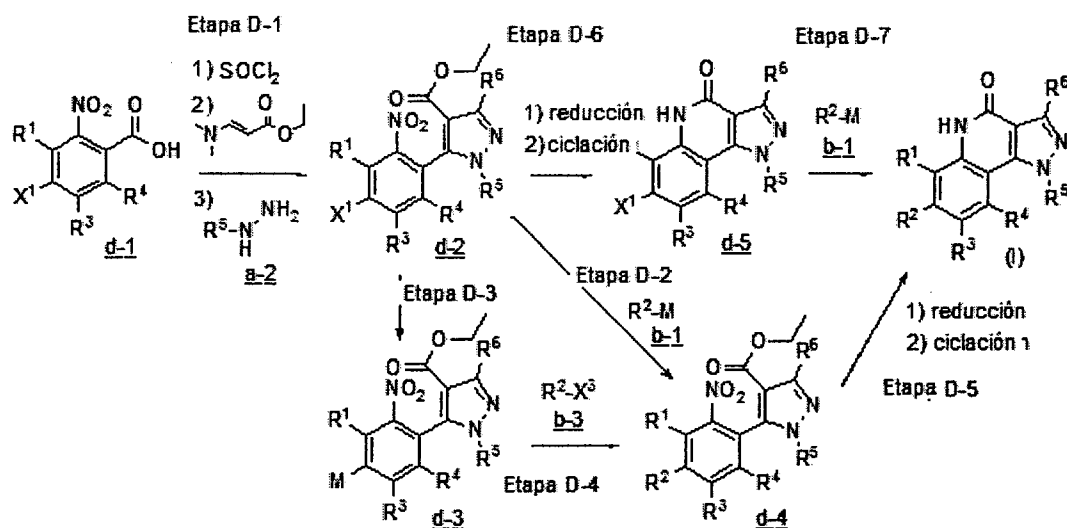
Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto c-4 haciendo reaccionar el compuesto c-3 con amoníaco acuoso usando
25 un agente de condensación. Esta reacción también se puede llevar a cabo en una corriente o atmósfera de un gas inerte tales como nitrógeno o argón.

[0101] Esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en la etapa A-3 del <Método de preparación A>. Específicamente, esta etapa se puede llevar a cabo con
30 referencia a las condiciones de reacción, la operación de posreacción, el método de purificación, y similares descritos en el Ejemplo 26 descrito más adelante, y similares.

[0102] Etapa C-6

Esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en la etapa A-4 del <Método de preparación A>. Específicamente, esta etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción, la operación de
5 posreacción, el método de purificación, y similares descritos en los Ejemplos 5, 26, 52, 53, 54 y 55 descritos más adelante, y similares.

[0103] <Método de preparación D>



10 En las fórmulas, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ y M son como se definieron con anterioridad, respectivamente y X^1 y X^3 representan cada uno un átomo de halógeno.

[0104] Etapa D-1

Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto d-2
15 por un método conocido haciendo reaccionar un compuesto d-1 con cloruro de tionilo para convertirlo en un correspondiente derivado de cloruro de ácido y luego realizando una reacción de condensación con dimetilaminoacrilato de etilo y posteriormente haciéndolo reaccionar con un derivado de
20 hidrazina a-2 para formar un anillo pirazol. Esta reacción también se puede llevar a cabo en una corriente o atmósfera de un gas inerte tales como nitrógeno o argón.

[0105] Específicamente, esta etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción, la operación de

posreacción, el método de purificación, y similares descritos en el Ejemplo 7 descrito más adelante de preparación, y similares.

El compuesto a-2 puede ser un producto asequible en comercios usado como tal y también se puede sintetizar por un medio conocido por un experto en el arte. El compuesto se puede preparar convirtiendo un correspondiente derivado de cetona en una hidrazidaimina y reduciendo con borano, cianoborhidruro de sodio, o similares. El compuesto a-2 también se puede usar como una sal tales como clorhidrato.

[0106] El solvente usado en la etapa de reacción de un compuesto d-1 con cloruro de tionilo para convertirlo en un correspondiente derivado de cloruro de ácido en esta reacción no está limitado en particular a menos que el solvente pueda disolver el material de partida de la reacción hasta cierta medida y no inhiba la reacción. El solvente es, con preferencia, THF, acetonitrilo, DMF o DMA, con mayor preferencia, acetonitrilo. El solvente usado en la siguiente reacción de condensación con dimetilaminoacrilato de etilo no está limitado en particular a menos que pueda disolver el material de partida de la reacción hasta cierta medida y no inhiba la reacción. El solvente es, con preferencia, THF, acetonitrilo, DMF o DMA, con mayor preferencia, acetonitrilo. El solvente usado en la posterior reacción formadora de anillo pirazol con un derivado de hidrazina a-2 no está limitado en particular a menos que pueda disolver el material de partida de la reacción hasta cierta medida y no inhiba la reacción. El solvente es, con preferencia, metanol, etanol, n-butanol, t-butanol, THF, 1,4-dioxano, acetonitrilo, agua o un solvente mixto de ellos, con mayor preferencia, un solvente mixto de acetonitrilo y agua.

[0107] La temperatura de reacción usualmente varía de acuerdo con el material de partida, el solvente usado y por otra parte, el reactivo usado en la reacción. La temperatura de

reacción en la etapa de obtención de un correspondiente cloruro de ácido a partir de un compuesto d-1 y cloruro de tionilo es, con preferencia, 0 °C a la temperatura de reflujo del solvente (la temperatura interna en el recipiente de reacción), con mayor preferencia, 50 °C a 80 °C. La temperatura de reacción en la siguiente reacción de condensación con dimetilaminoacrilato de etilo es, con preferencia, 0 °C a la temperatura de reflujo del solvente (la temperatura interna en el recipiente de reacción), con mayor preferencia, 20 °C a 80 °C. La temperatura de reacción en la posterior reacción de formación de anillo pirazol con un derivado de hidrazina a-2 es, con preferencia, temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del solvente (la temperatura interna en el recipiente de reacción), con mayor preferencia, 50 °C a la temperatura de reflujo del solvente.

[0108] El tiempo de reacción usualmente varía de acuerdo con el material de partida, el solvente usado y por otra parte, el reactivo usado en la reacción. El tiempo de reacción en la etapa de obtención de un correspondiente cloruro de ácido por reacción de un compuesto d-1 con cloruro de tionilo es, con preferencia, de 0,5 a 24 horas, con mayor preferencia, de 1 a 3 horas, a la temperatura anterior tras añadir el reactivo. El tiempo de reacción en la siguiente reacción de condensación con dimetilaminoacrilato de etilo es, con preferencia, de 0,5 a 24 horas, con mayor preferencia, 1 a 3 horas, a la temperatura anterior tras añadir el reactivo. El tiempo de reacción en la posterior reacción de formación del anillo pirazol con un derivado de hidrazina a-2 es, con preferencia, de 0,5 a 60 horas, con mayor preferencia, de 12 a 24 horas, a la temperatura anterior tras añadir el reactivo.

[0109] Etapas D-2

Esta etapa es una etapa de conversión de un compuesto b-1 y el compuesto d-2 en un compuesto d-4 por acoplamiento de la reacción usando un catalizador de metal de transición.

[0110] Esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en la etapa B-1 del <Método de preparación B>. Específicamente, esta etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción, la operación de posreacción, el método de purificación, y similares descritos en los Ejemplos descritos más adelante 27 y 43, y similares.

[0111] Etapa D-3

Esta etapa es una etapa de conversión del compuesto d-2 y bis(pinacolato)diboro, o similares en un compuesto d-3 por acoplamiento de la reacción usando un catalizador de metal de transición.

[0112] Esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en la etapa B-2 del <Método de preparación B>. Específicamente, esta etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción, la operación de posreacción, el método de purificación, y similares descritos en los Ejemplos de preparación descritos más adelante 7 y 9, y similares.

[0113] Etapa D-4

Esta etapa es una etapa de conversión de un compuesto b-3 y el compuesto d-3 a un compuesto d-4 por acoplamiento de la reacción usando un catalizador de metal de transición.

[0114] Esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en la etapa B-3 del <Método de preparación B>. Específicamente, esta etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción, la operación de posreacción, el método de purificación, y similares descritos en los Ejemplos descritos más adelante 45 y 51, y similares.

[0115] Etapa D-5

Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto (I) por un método conocido convirtiendo el grupo nitro del compuesto d-4 en un grupo amino usando un agente de reducción y luego condensando el grupo amino con el éster para llevar a cabo una reacción de ciclación intramolecular. Esta reacción

también se puede llevar a cabo en una corriente o atmósfera de un gas inerte tales como nitrógeno o argón. Específicamente, esta etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción, la operación de posreacción, el método de purificación, y similares descritos en los Ejemplos descritos más adelante 27, 41, 43, 45, 51 y 62, y similares.

[0116] Los ejemplos del agente de reducción en esta etapa incluyen hierro, cloruro de estaño (II) e hidrosulfito de sodio. Se prefieren hierro y cloruro de estaño (II) y el hierro se prefiere más. La reacción de ciclación intramolecular procede por calentamiento sin usar un reactivo en particular.

[0117] El solvente usado en la etapa de conversión del grupo nitro del compuesto d-4 en un grupo amino usando un agente de reducción en esta reacción no está limitado en particular a menos que el solvente pueda disolver el material de partida de la reacción hasta cierta medida y no inhiba la reacción. El solvente es metanol, etanol, n-butanol, t-butanol, acetato de etilo o un solvente mixto de ellos, con mayor preferencia, metanol o etanol. El solvente usado en la posterior reacción de ciclación intramolecular no está limitado en particular a menos que pueda disolver el material de partida de la reacción hasta cierta medida y no inhiba la reacción. El solvente es ácido acético, etanol, n-butanol, t-butanol, THF o 1,4-dioxano, con preferencia, ácido acético, etanol, n-butanol o t-butanol, con mayor preferencia, ácido acético.

[0118] La temperatura de reacción usualmente varía de acuerdo con el material de partida, el solvente usado y por otra parte, el reactivo usado en la reacción. La temperatura de reacción en la etapa de conversión del grupo nitro del compuesto d-4 en un grupo amino usando un agente de reducción es, con preferencia, 0 °C a la temperatura de reflujo del solvente (la temperatura interna en el recipiente de reacción), con mayor preferencia, 80 °C a la temperatura de reflujo del solvente (la temperatura interna en el recipiente de reacción). La

temperatura de reacción en la posterior una reacción de ciclación intramolecular es, con preferencia, 0 °C a la temperatura de reflujo del solvente (la temperatura interna en el recipiente de reacción), con mayor preferencia, 50 °C a la temperatura de reflujo del solvente (la temperatura interna en el recipiente de reacción).

[0119] El tiempo de reacción usualmente varía de acuerdo con el material de partida, el solvente usado y por otra parte, el reactivo usado en la reacción. El tiempo de reacción en la etapa de conversión del grupo nitro del compuesto d-4 en un grupo amino usando un agente de reducción es, con preferencia, de 0,5 a 24 horas, con mayor preferencia, de 1 a 3 horas, a la temperatura anterior tras añadir el reactivo. El tiempo de reacción en la posterior reacción de ciclación intramolecular es, con preferencia, de 0,5 a 24 horas, con mayor preferencia, de 1 a 3 horas, a la temperatura anterior tras añadir el reactivo.

[0120] Etapa D-6

Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto d-5 por un método conocido convirtiendo el grupo nitro del compuesto d-2 a un grupo amino usando un agente de reducción y luego condensando el grupo amino con el éster para llevar a cabo una reacción de ciclación intramolecular.

[0121] Esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en la etapa D-5 del <Método de preparación D>. Específicamente, esta etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción, la operación de posreacción, el método de purificación, y similares descritos en el Ejemplo descrito más adelante 63, y similares.

[0122] Etapa D-7

Esta etapa es una etapa de conversión de un compuesto representado por compuesto b-1 y el compuesto d-5 en un compuesto (I) por acoplamiento de la reacción usando un catalizador de metal de transición.

[0123] Esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en la etapa B-1 del <Método de preparación B>. Específicamente, esta etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción, la operación de posreacción, el método de purificación, y similares descritos

5 en el Ejemplo descrito más adelante 63, y similares.

[0124] Después de completar la reacción en cada método y cada etapa descritos con anterioridad, un compuesto blanco para cada etapa se puede recolectar de una mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional.

10 [0125] Por ejemplo, en el caso en el que la mezcla de reacción es completamente un líquido, la mezcla de reacción, de ser requerido, retorna a temperatura ambiente o se enfría con hielo; un ácido, un álcali, un agente oxidante o un agente

15 de reducción se neutraliza apropiadamente; se añade un solvente orgánico no miscible como agua y acetato de etilo y que no reacciona con un compuesto blanco; y una capa que contiene el compuesto blanco se separa. A continuación, un solvente no miscible con la capa obtenida y que no reacciona con el

20 compuesto blanco se añade para lavar la capa que contiene el compuesto blanco y la capa se separa. Además, si la capa es una capa orgánica, por secado de la capa usando un desecante tales como sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio anhidro y destilando el solvente, el compuesto blanco se puede

25 recolectar. Si la capa es una capa acuosa, desalificando eléctricamente la capa y, de ahora en más, liofilizando la capa, se puede recolectar el compuesto blanco.

[0126] Si la mezcla de reacción es completamente un líquido y, de ser posible, sólo por destilación de sustancias (por ejemplo, un solvente y reactivos) distintos de un compuesto

30 blanco a presión normal o presión reducida, se puede recolectar el compuesto blanco.

[0127] Además, en el caso en el que un compuesto blanco solo se deposita como un sólido o en el caso en el que la mezcla de

reacción es completamente un líquido y sólo un compuesto blanco precipita como un sólido en el procedimiento de recolección, recolectando primero por filtración el compuesto blanco por medio de un método de filtración, lavando el compuesto blanco recolectado por filtración con un solvente orgánico o inorgánico apropiado y secando el compuesto blanco, el compuesto blanco se puede recolectar y por tratamiento del líquido madre de modo similar al caso en el que la mezcla de reacción es completamente un líquido, el compuesto blanco también se puede recolectar.

[0128] También en el caso en el que sólo un reactivo o un catalizador esté presente como un sólido o en el caso en el que la mezcla de reacción sea completamente un líquido, donde un reactivo o un catalizador solo se precipita como un sólido en el procedimiento de recolección y en el que un compuesto blanco se disuelve en una solución, filtrando primero el reactivo o el catalizador por medio de un método de filtración, lavando el reactivo filtrado o el catalizador con un solvente orgánico o inorgánico apropiado, combinando el líquido lavado obtenido con el líquido madre y tratando el líquido mixto obtenido de modo similar al caso en el que la mezcla de reacción es completamente un líquido, se puede recolectar el compuesto blanco.

[0129] En particular en el caso en el que sustancias distintas de un compuesto blanco contenido en la mezcla de reacción no inhibe una reacción de una siguiente etapa, la mezcla de reacción como tal se puede usar en la siguiente etapa sin aislar en particular el compuesto blanco.

[0130] A fin de mejorar la pureza del compuesto blanco recolectado en el método anterior, se pueden realizar un método de recristalización, diversos tipos de cromatografía y un método de destilación de forma apropiada.

[0131] En el caso en el que un compuesto blanco recolectado sea un sólido, la pureza del compuesto blanco se puede mejorar

usualmente por medio de un método de recristalización. En el método de recristalización, se puede usar un solvente individual o un solvente mixto de una pluralidad de solventes que no reacciona con el compuesto blanco. Específicamente, un compuesto blanco se disuelve primero a temperatura ambiente o bajo calentamiento en un solvente individual o un solvente mixto de una pluralidad de solventes que no reacciona con el compuesto blanco. Al enfriar el líquido mixto obtenido con agua helada, o similares o dejándolo a temperatura ambiente, el compuesto blanco se puede cristalizar de un líquido mixto.

[0132] En el caso en el que un compuesto blanco recolectado sea un líquido, la pureza del compuesto blanco se puede mejorar por medio de diversos tipos de cromatografía. En general, se pueden usar geles de sílice ligeramente ácidos tales como Silica Gel 60 (malla 70-230 o malla 340-400) fabricados por Merck o BW-300 (malla 300) fabricados por Fuji Silysia Chemical Ltd. En el caso en el que un compuesto blanco tenga una alcalinidad y exhiba una adsorción demasiado intensa por los geles de sílice anteriores o en otros casos, se pueden usar gel de sílice recubierto con propilamina (malla 200-350) fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd., o similares. En el caso en el que un compuesto blanco tenga una bipolaridad, en el caso en el que sea necesaria la elución por un solvente altamente polar como metanol o en otros casos, se pueden usar NAM-200H o NAM-300H fabricados por NAM Laboratory. Un compuesto blanco mejorado en pureza se puede obtener eluyendo el compuesto blanco con un solvente individual o una pluralidad de solventes que no reaccionan con el compuesto blanco usando estos genes de sílice y destilando los solventes.

[0133] En el caso en el que un compuesto blanco recolectado sea un líquido, la pureza del compuesto blanco se puede mejorar también por medio de un método de destilación. En el método de destilación, al despresurizar un compuesto blanco a temperatura ambiente o bajo calentamiento, el compuesto blanco

se puede destilar.

[0134] A pesar de que los anteriores son típicos ejemplos de métodos de producción del compuesto (I) de acuerdo con la presente invención, los compuestos de materias primas y diversos tipos de reactivos en la producción del compuesto de acuerdo con la presente invención pueden formar sales, hidratos o solvatos y cualquiera de sus compuestos y reactivos dependen de las materias primas de partida, solventes por usar, y similares y no están limitados, en especial, siempre que no inhiban las reacciones. Además, un solvente para usar depende de materias primas de partida, reactivos, y similares y, de hecho, no está limitado en especial, siempre que no inhiban las reacciones y disuelvan las sustancias de partida en cierto grado. En el caso en el que el compuesto (I) de acuerdo con la presente invención se obtenga con un cuerpo libre, el compuesto (I) se puede convertir al estado de una sal que el compuesto (I) puede formar o uno de sus hidratos por medio de un método convencional.

[0135] En el caso en el que el compuesto (I) de acuerdo con la presente invención se obtenga como una sal del compuesto (I) o un hidrato del compuesto (I), la sal y el hidrato se pueden convertir en un cuerpo libre del compuesto (I) por medio de un método convencional.

[0136] Diversos tipos de isómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos, isómeros rotacionales, estereoisómeros y tautómeros) obtenidos por el compuesto (I) de acuerdo con la presente invención se pueden purificar y aislar usando medios de separación usuales, por ejemplo, recristalización, un método de sal diastereomérica, un método de resolución enzimática y diversos tipos de cromatografías (por ejemplo, cromatografía de capa fina, cromatografía en columna y cromatografía gaseosa).

[0137] [Preparación farmacéutica] Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención o una de sus

sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar farmacéuticamente por medio de un método convencional y la forma posológica se puede preparar, por ejemplo, como una preparación oral (comprimido, gránulo, polvo, cápsula, jarabe, 5 o similares), una inyección (para administración intravenosa, para administración intramuscular, para administración subcutánea, para administración intraperitoneal y para otras) y una preparación externa (preparación endérmica (ungüento, parche, y similares), gotas oftálmicas, gotas nasales, 10 supositorio, y similares).

[0138] En el caso de producir una preparación sólida oral, a un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de ser necesario, se pueden añadir un excipiente, un aglutinante, un desintegrante, un 15 lubricante, un colorante, y similares y se pueden producir un comprimido, un gránulo, un polvo y una cápsula por medio de métodos convencionales. El comprimido, gránulo, polvo, cápsula, y similares, de ser necesario, se pueden recubrir con película.

20 Los ejemplos del excipiente incluyen lactosa, almidón de maíz y celulosa cristalina; los ejemplos del aglutinante incluyen hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa; los ejemplos del desintegrante incluyen carboximetilcelulosa cálcica y croscarmelosa sódica; los ejemplos del lubricante 25 incluyen estearato de magnesio y estearato de calcio; los ejemplos del colorante incluyen óxido de titanio; y los ejemplos del agente de recubrimiento de película incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa, pero estos aditivos, de hecho, no están 30 limitados a estos ejemplos.

Estas preparaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos pueden contener cada una usualmente 0,001 al 99,5% en peso, con preferencia, 0,01 al 90% en peso, o similares, de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales

farmacéuticamente aceptables.

[0139] En el caso de producir una inyección (para administración intravenosa, para administración intramuscular, para administración subcutánea, para administración intraperitoneal y para otras), a un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de ser necesario, se añaden un regulador del pH, un agente tampón, un agente de suspensión, un solubilizante, un antioxidante, un conservante (antiséptico), un agente isotónico, y similares y una inyección se puede producir por medio de un método convencional. Las preparaciones se pueden liofilizar para obtener preparaciones liofilizadas de tipo disolución extemporánea.

Los ejemplos del regulador del pH y el agente tampón incluyen ácidos orgánicos o ácidos inorgánicos y/o sus sales; los ejemplos del agente de suspensión incluyen metilcelulosa, Polisorbato 80 y carboximetilcelulosa sódica; los ejemplos del solubilizante incluyen Polisorbato 80 y monolaurato de polioxietilensorbitano; los ejemplos del antioxidante incluyen α -tocoferol; los ejemplos del conservante incluyen paraoxibenzoato de metilo y paraoxibenzoato de etilo; y los ejemplos del agente isotónico incluyen glucosa, cloruro de sodio y manitol, pero estos aditivos, de hecho, no están limitados a estos ejemplos.

Estas inyecciones pueden contener cada una usualmente 0,000001 al 99,5% en peso, con preferencia, 0,00001 al 90% en peso, o similares, de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0140] En el caso de producción de una preparación externa, una materia prima de base se añade a un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y de ser necesario, por ejemplo, se añaden el conservante, un estabilizante, el regulador del pH, el antioxidante, el colorante, y similares y por ejemplo, se pueden producir una

preparación endérmica (ungüento, parche, y similares), gotas oftálmicas, gotas nasales, supositorio, y similares por medio de métodos convencionales.

5 Como materias primas de base para usar, se pueden usar diversas materias primas usualmente utilizadas, por ejemplo, para medicinas, cuasifármacos y cosméticos. Sus ejemplos
10 específicos incluyen materias primas tales como aceites animales y vegetales, aceites minerales, aceites de éster, ceras, emulsionantes, alcoholes superiores, ácidos grasos, aceites de silicona, tensioactivos, fosfolípidos, alcoholes, alcoholes polihídricos, polímeros hidrosolubles, arcillas
minerales y agua purificada.

Esta preparaciones externas pueden contener cada una
15 usualmente 0,000001 al 99,5% en peso, con preferencia, 0,00001 al 90% en peso, o similares, de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0141] El compuesto de acuerdo con la presente invención se puede preparar en una sonda química para atrapar una proteína
20 blanco de un compuesto de bajo peso molecular fisiológicamente activo. Es decir, el compuesto de acuerdo con la presente invención se puede convertir en una sonda de cromatografía por afinidad, una sonda de fotoafinidad, y similares introduciendo un grupo rotulador, un ligador, o similares en un resto
25 diferente de un resto estructural esencial para desarrollar la actividad del compuesto, por la técnica descrita en J. masa Spectrum. Soc. Jpn., Vol. 51, N.º 5, 2003, p. 492-498, documento WO 2007/139149, o similares.

[0142] Los ejemplos del grupo rotulador, el ligador, o
30 similares usados en una sonda química incluyen grupos mostrados en el grupo que consiste en los siguientes puntos (1) a (5):
(1) grupos rotuladores de proteína tales como grupos rotuladores por fotoafinidad (por ejemplo, un grupo benzoílo, un grupo benzofenona, un grupo azido, un grupo carbonilazido, un grupo diaziridina, un grupo enona, un grupo diazo y un grupo

- nitro) y grupos por quimioafinidad (por ejemplo, grupos cetona cuyo átomo de carbono alfa está reemplazado por un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo, un grupo éster, un grupo alquiltio, un grupo cetona α,β -insaturada, un receptor de Michael de un éster, o similares y un grupo oxirano);
- (2) ligadores clivables tales como -S-S-, -O-Si-O-, monosacáridos (un grupo glucosa, un grupo galactosa, y similares) y disacáridos (lactosa, y similares) y ligadores oligopeptídicos clivables por una reacción enzimática;
- (3) biotina y grupo "fishing tag" tales como un grupo 3-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4H-3a,4a-diaza-4-bora-s-indacen-3-il)propionilo;
- (4) grupos rotuladores radiactivos de ^{125}I , ^{32}P , ^3H , ^{14}C , o similares; grupos ligadores fluorescentes tales como fluoresceína, rodamina, dansilo, umbeliferona, 7-nitrofurazanilo y grupo 3-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4H-3a,4a-diaza-4-bora-s-indacen-3-il)propionilo; grupos quimioluminiscentes tales como luciferina y luminol; y marcadores capaces de detectar iones metálicos pesados tales como iones metálicos de lantánidos y iones radio; y
- (5) grupos unidos a portadores sólidos tales como perlas de vidrio, lechos de vidrio, placas de microtitulación, perlas de agarosa, perlas de agarosa, perlas de poliestireno, lechos de poliestireno, perlas de nylon y lechos de nylon.

Las sondas preparadas por introducción de grupos rotuladores seleccionados del grupo que consiste en los puntos (1) a (5) anteriores, o similares, en el compuesto de acuerdo con la presente invención por métodos descritos en las literaturas anteriores, o similares se pueden emplear como sondas químicas para identificar proteínas rotuladas de utilidad para búsqueda, y similares de nuevos blancos de descubrimiento farmacológico.

Ejemplos

- [0143] El compuesto (I) de acuerdo con la presente invención se puede producir, por ejemplo, por medio de los métodos descritos en los siguientes Ejemplos y los efectos del compuesto se pueden verificar por medio de métodos descritos en los siguientes Ejemplos de ensayo. Sin embargo, son sólo ejemplificaciones y la presente invención no está limitada a los siguientes ejemplos específicos en cada caso y se pueden hacer cambios y modificaciones sin apartarse del alcance de la presente invención.
- 10 [0144] Se indica que los compuestos para los que se describen los nombres bibliográficos, o similares se produjeron de acuerdo con las literaturas, o similares.
- [0145] Las abreviaturas usadas en la presente memoria descriptiva son las comunes bien conocidas por los expertos en
- 15 el arte. Las siguientes abreviaturas se usarán en la presente memoria descriptiva.
- Ac: acetilo
- BAST: trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre
- Bn: bencilo
- 20 Boc: ter-butoxicarbonilo
- BOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio
- Bu: butilo
- CAN: nitrato de cerio y amonio
- 25 CDI: 1,1'-carbonildiimidazol
- DAST: trifluoruro de dietilaminoazufre
- DBU: 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
- DCC: 1,3-diciclohexilcarbodiimida
- DCM: diclorometano
- 30 DDQ: 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
- DEAD: azodicarboxilato de dietilo
- DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo
- DIBAL-H: hidruro de diisobutilaluminio
- DIPEA: N,N-diisopropiletilamina

- DMAP: 4-(dimetilamino)piridina
 DME: 1,2-dimetoxietano
 DMF: N,N-dimetilformamida
 DMF-DMA: N,N-dimetilformamida dimetilacetal
 5 DMSO: dimetilsulfóxido
 DTT: ditiotreitól
 EDC: clorhidrato de
 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
 EGTA: glicol éter diamina de ácido tetraacético
 10 HATU: hexafluorofosfato de
 O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
 HBTU: hexafluorofosfato de
 O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio
 HOBT: 1-hidroxibenzotriazol
 15 IPA: alcohol isopropílico
 KHMDS: bis(trimetilsilil)amida de potasio
 KTB: ter-butóxido de potasio
 LAH: hidruro de litio y aluminio
 LDA: diisopropilamida de litio
 20 LHMDS: bis(trimetilsilil)amida de litio
 mCPBA: ácido 3-cloroperbenzoico
 m-: metan
 MTBE: éter t-butilmetílico
 n-: normal
 25 NaBH(OAc)₃: triacetoxiborhidruro de sodio
 NaHMDS: bis(trimetilsilil)amida de sodio
 NBS: N-bromosuccinimida
 NCS: N-clorosuccinimida
 NIS: N-yodosuccinimida
 30 NMP: N-metil-2-pirrolizinona
 o-: orto
 p-: para
 Pd(t-Bu₃P)₂: bis(tri-t-butilfosfina)paladio
 Pd₂(dba)₃: tris(dibencilidenacetona)dipaladio

- Complejo de Pd(dppf)Cl_2 DCM: complejo de
 $[1,1'\text{-bis(difenilfosfina)ferroceno}]$ dicloropaladio (II) DCM
 $\text{Pd(PPh}_3)_4$: tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)
 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$: dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
- 5 PYBOP: hexafluorofosfato de
benzotriazol-1-iloxitris(piridino)fosfonio
t-: terciario
TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio
TEA: trietilamina
- 10 Tf: trifluorometansulfonilo
TFA: ácido trifluoroacético
TFAA: anhídrido de ácido trifluoroacético
THF: tetrahidrofurano
THP: tetrahidropirano
- 15 TMEDA: N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina
TMS: trimetilsililo
Tris: trishidroximetilaminometano
Ts: paratoluensulfonilo
 $^1\text{H-RMN}$: espectrometría por resonancia magnética nuclear
- 20 protónica
LC-MS: cromatografía líquida-espectrometría de masa
Xantphos: 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantina
Z: benciloxicarbonilo
- [0146] "Temperatura ambiente" en los siguientes Ejemplos y
- 25 Ejemplos de preparación indica de forma usual de
aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C. % indica
porcentaje en peso, a menos que se especifique otra cosa.
- [0147] El desplazamiento químico del espectro de resonancia
magnética nuclear protónica se registra en unidades δ (ppm) a
- 30 partir de tetrametilsilano; y la constante de acoplamiento se
registra en hertz (Hz). Las abreviaturas de patrones de
división son las siguientes: s: singulete, d: doblete, t:
triplete, q: cuarteto, m: multiplete, brs: singulete amplio y
brd: doblete amplio.

[0148] En una reacción que utiliza un aparato de reacción de microondas en los siguientes Ejemplos y Ejemplos de preparación, se usó Emrys™ Liberator fabricado por Personal chemistry.

- 5 [0149] Para la resolución óptica de un compuesto, se usó Parallelex Flex™, fabricado por Biotage (columna: uo de CHIRALPAK (R) AD-H, IA, IB e IC fabricado por Daicel Corp. y CHIRALCEL (R) OD-H y OJ-H fabricado por Daicel Corp.; tamaño de la columna 2 cm Φ x 25 cm). El tiempo de retención en las
10 tablas en los ejemplos implica un valor cuando se usa uno de CHIRALPAK (R) AD-H, IA, IB e IC fabricado por Daicel Corp. y CHIRALCEL (R) OD-H y OJ-H fabricado por Daicel Corp. (tamaño de la columna 0,46 cm Φ x 15 cm o 0,46 cm Φ x 25 cm) y la tasa de flujo se fijó en 1,00 mL/min. La rotación óptica (+/-) se
15 midió por medio de un detector quiral OR-2090 (lámpara Hg-Xe, 150W) fabricado por JASCO.

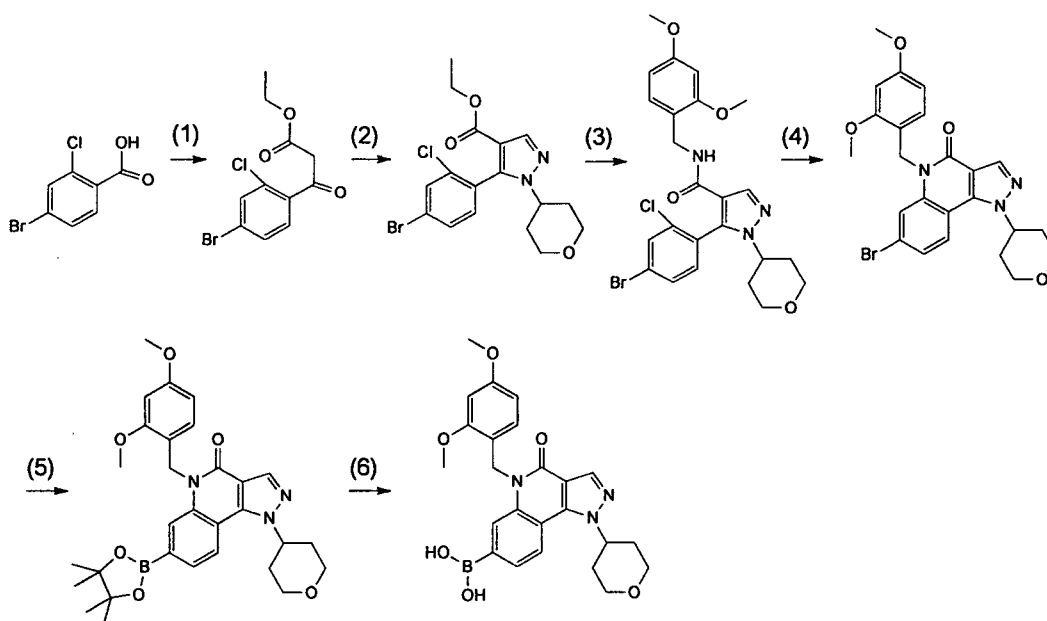
Respecto de la cromatografía, en el caso en el que hay una descripción como cromatografía en columna de gel de sílice, se usó un Parallel Prep, fabricado por Yamazen Corp. (columna:
20 columna Hi-Flash (TM) (Silicagel), fabricada por Yamazen Corp., tamaño: una de S (16 x 60 mm), M (20 x 75 mm), L (26 x 100 mm), 2L (26 x 150 mm) y 3L (46 x 130 mm)) o gel de sílice de forma esférica PSQ60B™ fabricada por Fuji Silysia Chemical Ltd., gel de sílice para cromatografía BW-300™ fabricado por
25 Fuji Silysia Chemical Ltd., Wakogel (R) C-200 fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd. o Silica Gel 60 (R) (malla 70-230) fabricado por Merck Ltd. Japón. En el caso en el que haya una descripción como cromatografía en columna de gel de sílice NH, se usó Parallel Prep, fabricado por Yamazen Corp.,
30 (columna: columna Hi-Flash (TM) (Amino), fabricada por Yamazen Corp., tamaño: una de S (16 x 60 mm), M (20 x 75 mm), L (26 x 100 mm), 2L (26 x 150 mm) y 3L (46 x 130 mm)) o gel de sílice NH (malla 200-350) fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd.

[0150] (±)- indica un racemato y (+)- y (-)- indica el tipo (+) y el tipo (-) de un enantiómero, respectivamente.

[0151] Los nombres de los siguientes compuestos se usaron como aquellos indicados en "E-notebook" ver. 12 (Perkin Elmer) excepto por los reactivos usados comúnmente.

[0152] Ejemplo de preparación 1

Síntesis de ácido
[5-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-
4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il] borónico



[0153] (1) Síntesis de
3-(4-bromo-2-clorofenil)-3-oxopropionato de etilo

El ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (1 g) se suspendió en DCM (10 mL). CDI (960 mg) se añadió a la suspensión resultante y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución se extrae como "Solución 1". El etilmalonato de potasio (1,1 g) se suspendió en acetonitrilo (20 mL) en otro recipiente en una atmósfera de nitrógeno y TEA (1,5 mL) se añadió. La solución resultante se enfrió hasta 0 °C y cloruro de magnesio (805 mg) se añadió poco a poco y, de ahora en más, se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y la "Solución 1" preparada antes se vertió gota a gota

- dentro. Después de completar el goteo, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante 9 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el DCM se eliminó.
- 5 El residuo obtenido se enfrió hasta 0 °C y acetato de etilo (50 mL) y ácido clorhídrico 2 N (20 mL) se añadieron y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La capa orgánica resultante se dividió. La capa acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se combinó con la capa orgánica
- 10 y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 0% al 10%) para obtener así el compuesto del título (1,2 g).
- 15 ESI-MS m/z 307 [M + H]⁺
[0154] (2) Síntesis de
5-(4-bromo-2-clorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pi
razol-4-carboxilato de etilo
3-(4-bromo-2-clorofenil)-3-oxopropionato de etilo (1,2
- 20 g) se disolvió en DMF-DMA (4,7 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Etanol (23 mL) y clorhidrato de (tetrahydro-2H-piran-4-il)hidrazina (CAS N.º 194543-22-1; ChemReach Inc.) (759 mg) se añadieron al residuo obtenido y se
- 25 agitaron a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de ello, el resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y, de ahora en más, se concentró a presión reducida. El acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de
- 30 sodio se añadieron al residuo obtenido y se dividieron. La capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante

se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 10% al 30% al 50%) para obtener así el compuesto del título (1,5 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,15 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H), 1,63-1,73 (m, 1H), 1,83-1,91 (m, 1H), 2,22-2,45 (m, 2H), 3,29-3,41 (m, 2H), 3,83-3,93 (m, 1H), 3,99-4,10 (m, 2H), 4,09-4,15 (m, 2H), 7,16 (d, $J = 8,2\text{ Hz}$, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,2\text{ Hz}$, 2,0 Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 2,0\text{ Hz}$, 1H), 8,05 (s, 1H).

ESI-MS m/z 415 $[\text{M} + \text{H}]^+$

10 [0155] (3) Síntesis de
5-(4-bromo-2-clorofenil)-N-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

5-(4-bromo-2-clorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,5 g) se añadió a etanol
15 (28 mL) y se calentó hasta 60 °C para disolver. Una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio (2,1 mL) se añadió a la solución resultante y se agitó a 50 °C durante 2 y media hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y, después de ello, se añadieron CHCl_3 (100 mL), ácido clorhídrico 5 N (12
20 mL) y una solución fisiológica saturada se añadieron y se dividieron. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en DCM (31 mL); y CDI (825 mg) se añadió y se agitó
25 a temperatura ambiente. Después de 30 min, la 2,4-dimetoxibencilamina (1,0 mL) se añadió a la solución resultante y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y se dividió. La capa acuosa
30 resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se combinó con la capa orgánica resultante y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por filtración y el filtrado

se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 50% al 80%) para obtener así el compuesto del título (1,6 g).

- 5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,57-1,64 (m, 1H), 1,83-1,90 (m, 1H), 2,18-2,29 (m, 1H), 2,33-2,44 (m, 1H), 3,27-3,39 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,97-4,09 (m, 2H), 4,33-4,26 (m, 2H), 5,72-5,81 (m, 1H), 6,37-6,44 (m, 3H), 7,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,2$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H).

ESI-MS m/z 536 $[\text{M} + \text{H}]^+$

[0156] (4) Síntesis de
7-bromo-5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-dihidropirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

- 15 5-(4-Bromo-2-clorofenil)-N-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (1,6 g) se disolvió en THF (29 mL). La solución se enfrió hasta 0 °C y KTB (434 g) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 26 horas. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y metanol se añadieron a la mezcla de reacción, que se extrajo con CHCl_3 . La capa orgánica resultante se secó con sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. DMF y agua se añadieron al residuo obtenido. El sólido precipitado
- 20 se colectó por filtración para obtener así el compuesto del título (1,1 g).

- 25 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,10-2,20 (m, 2H), 2,42-2,55 (m, 2H), 3,67 (t, $J = 11,0$ Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,19-4,25 (m, 2H), 4,90-5,00 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 6,36 (dd, $J = 8,2$ Hz, 4,2 Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,32 (s, 1H).

ESI-MS m/z 500 $[\text{M} + \text{H}]^+$

[0157] (5) Síntesis de

5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-dihidropirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

7-Bromo-5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-dihidropirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona (200 mg) se disolvió en 1,4-dioxano (10 mL). Bis(pinacolato)diboro (132 mg), complejo de Pd(dppf)Cl₂ DCM (15 mg) y acetato de potasio (118 mg) se añadieron a la solución resultante y se dejó reaccionar a 130 °C durante 2 horas usando un aparato de reacción a microondas. La mezcla de reacción retornó a temperatura ambiente y, de ahora en más, se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 30% al 100%) para obtener así el compuesto del título (175 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,24 (s, 6H), 1,34 (s, 6H), 2,13-2,22 (m, 2H), 2,42-2,55 (m, 2H), 3,63-3,77 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,19-4,25 (m, 2H), 4,97-5,07 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 6,32 (dd, J = 8,2 Hz, 4,2 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,34 (s, 1H). ESI-MS m/z 546 [M + H]⁺

[0158] (6) Síntesis de ácido
[5-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]borónico

5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-dihidropirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona sintetizada (150 mg) se disolvió en 1,4-dioxano (10 mL). HCl 2 N (1 mL) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido resultante se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (104 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,13-2,25 (m, 2H), 2,42-2,60 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 4,17-4,29

(m, 2H), 4,98-5,09 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 6,32 (dd, $J = 8,2$ Hz, 4,2 Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H).

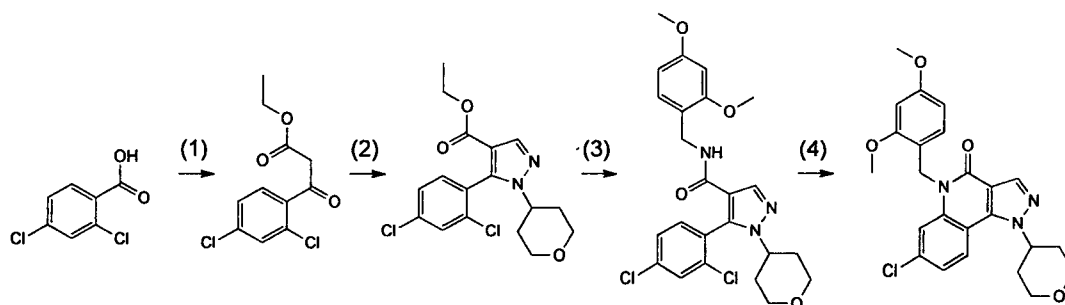
5 ESI-MS m/z 464 $[M+H]^+$

[0159] Ejemplo de preparación 2

Síntesis

de

7-cloro-5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



10

[0160] El compuesto del título se obtuvo llevando a cabo las reacciones (1) a (4) de acuerdo con el Ejemplo de preparación 1 usando ácido 2,4-diclorobenzoico y clorhidrato de (tetrahydro-2H-piran-4-il)hidrazina como materias primas.

15 ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2,00-2,09 (m, 2H), 2,10-2,24 (m, 2H), 3,62-3,76 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,95-4,04 (m, 2H), 5,18-5,27 (m, 1H), 5,36 (brs, 2H), 6,34-6,37 (m, 1H), 6,63-6,65 (m, 2H), 7,37-7,42 (m, 2H), 8,27-8,29 (m, 2H).

20 ESI-MS m/z 454 $[M+H]^+$

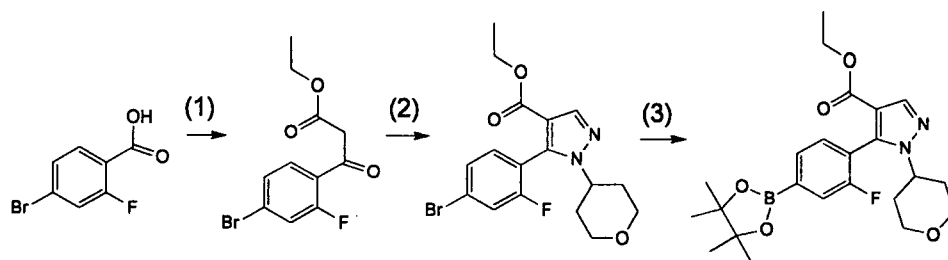
[0161] Ejemplo de preparación 3

Síntesis

de

5-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato

25 de etilo



[0162] (1) Síntesis de
3-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo

CDI (8,88 g) se añadió a una suspensión de ácido
5 4-bromo-2-fluorobenzoico (CAS N.º 112704-79-7) (10 g) en DCM
(97 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5
horas. Esta solución se denomina "solución 1".

En otro recipiente, TEA (15,9 mL) y cloruro de magnesio
(10,9 g) se añadieron secuencialmente a una suspensión de
10 etilmalonato de potasio (15,5 g) en acetonitrilo (303 mL) y la
mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas y 10
minutos. La "solución 1" preparada con anterioridad se añadió
gota a gota a la mezcla de reacción sobre 25 minutos y luego
la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante
15 la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta la mitad del
volumen a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con
acetato de etilo (500 mL) y ácido clorhídrico 5 N (250 mL) se
añadió bajo enfriamiento con hielo, seguido de agitación a
temperatura ambiente durante una hora. La capa orgánica se
20 separó. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre
sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión
reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía
en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 5%
al 20%) para dar el compuesto del título (12,8 g).

25 ESI-MS m/z 291 [M + H]⁺

[0163] (2) Síntesis de
5-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-p
irazol-4-carboxilato de etilo

Una solución de
30 3-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo (25,6 g)

en DMF-DMA (129 mL) se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Tolueno (250 mL) se añadió al residuo. La solución se concentró a presión reducida. Etanol (550 mL) se añadió al residuo. La solución se enfrió en un baño de hielo. Clorhidrato de (tetrahidro-2H-piran-4-il)hidrazina (15,4 g) se añadió a la solución. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante una hora y luego se calentó a reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró a presión reducida. El residuo se dividió por adición de acetato de etilo (400 mL) y salmuera (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (200 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 10% al 25%). El producto purificado crudo resultante se suspendió en una solución mixta de MTBE (30 mL) y n-heptano (50 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. El sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido resultante se suspendió en una solución mixta de MTBE (30 mL) y n-heptano (50 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. El sólido precipitado se recolectó por filtración. Después de secar, se obtuvo el compuesto del título (22,8 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,13-1,23 (m, 3H), 1,63-1,73 (m, 1H), 1,77-1,87 (m, 1H), 2,27-2,44 (m, 2H), 3,29-3,44 (m, 2H), 3,91-4,11 (m, 3H), 4,11-4,20 (m, 2H), 7,16-7,24 (m, 1H), 7,39-7,49 (m, 2H), 8,05 (d, J = 0,59 Hz, 1H).

ESI-MS m/z 419 [M+Na]⁺

[0164] (3) Síntesis de
5-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) f
enil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato
de etilo

Una

mezcla

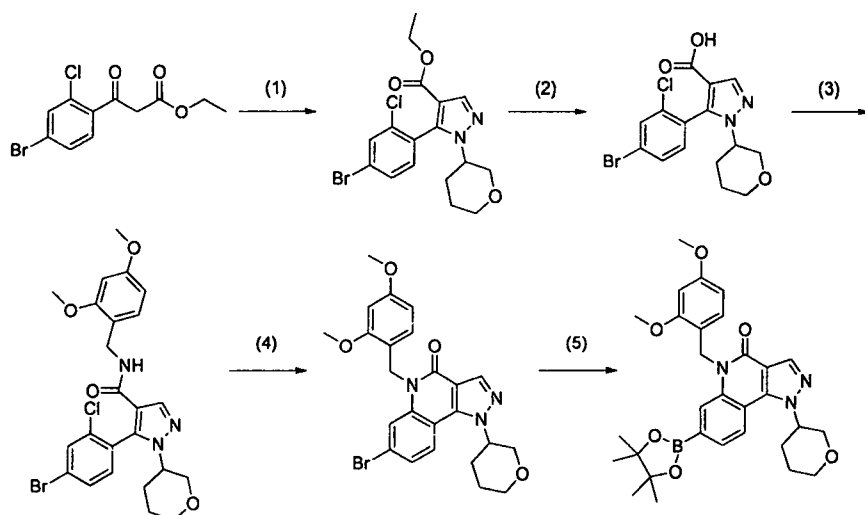
de

5-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2 g), bis(pinacolato)diboro (1,53 g), complejo de Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,18 g) y acetato de potasio (1,48 g) se secó a presión reducida usando una bomba de vacío durante una hora. DMF (20 mL) se añadió al residuo seco y la mezcla se agitó a 85 °C durante seis horas. La mezcla de reacción retornó a temperatura ambiente y luego se filtró a través de CeliteTM. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se dividió por adición de acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 10% al 20%) para dar el compuesto del título (2,18 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,12-1,17 (m, 3H), 1,37 (s, 12H), 1,64-1,72 (m, 1H), 1,81-1,85 (m, 1H), 2,30-2,39 (m, 2H), 3,28-3,36 (m, 2H), 3,94-4,08 (m, 3H), 4,13 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,61-7,64 (m, 1H), 7,68-7,70 (m, 1H), 8,05 (s, 1H).

[0165] Ejemplo de preparación 4

Síntesis de
 (±)-5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-7-(
 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[4,3
 -c]quinolin-4(5H)-ona

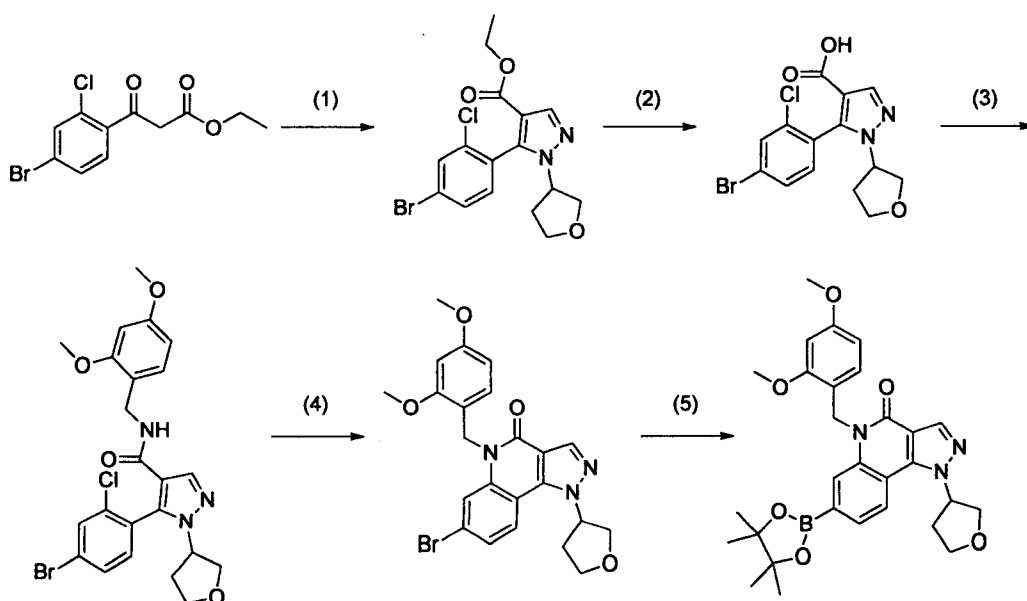


[0166] El compuesto del título se obtuvo llevando a cabo las reacciones (1) a (5) de acuerdo con el Ejemplo de preparación 1 usando 3-(4-bromo-2-clorofenil)-3-oxopropanoato de etilo obtenido en el Ejemplo de preparación 1 y clorhidrato de (±)-(tetrahidro-2H-piran-3-il)hidrazina obtenido en el Ejemplo de preparación 17 como materias primas.

ESI-MS m/z 546 $[M + H]^+$

[0167] Ejemplo de preparación 5

10 Síntesis de
(±)-5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



[0168] (1) Síntesis de
5-(4-bromo-2-clorofenil)-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazo
l-4-carboxilato de (±)-etilo

3-(4-bromo-2-clorofenil)-3-oxopropanoato de etilo
5 obtenido en el Ejemplo de preparación 1(1) (2,00 g) se disolvió
en DMF-DMA (6,96 mL) y la mezcla de reacción se agitó a
temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción
se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en
etanol (40 mL). El clorhidrato de
10 (±)-(tetrahydrofuran-3-il)hidrazina (998 mg) se añadió a la
solución y la mezcla se calentó a reflujo durante dos horas.
La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y
luego se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo
con acetato de etilo y la capa orgánica se purificó por
15 cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo /
n-heptano, 10% al 30%) para dar el compuesto del título (1,05
g).

ESI-MS m/z 401 [M + H]⁺

[0169] (2) Síntesis de ácido
20 (±)-5-(4-bromo-2-clorofenil)-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pi
razol-4-carboxílico

Una mezcla de
5-(4-bromo-2-clorofenil)-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazo
l-4-carboxilato de (±)-etilo (1,05 g) y una solución acuosa 5
25 M de hidróxido de sodio se agitó en un solvente mixto de etanol
(20 mL) y agua (5 mL) a 60 °C durante tres horas. La mezcla de
reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se
concentró a presión reducida. 5 M ácido clorhídrico se añadió
al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa
30 orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el
desecante se filtró. El filtrado se concentró a presión
reducida para dar el compuesto del título (1 g).

ESI-MS m/z 371 [M + H]⁺

[0170] (3) Síntesis de

(±)-5-(4-bromo-2-clorofenil)-N-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetra-
hidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

Ácido

(±)-5-(4-bromo-2-clorofenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pi-
 5 razol-4-carboxílico (1 g) se disolvió en DCM (20 mL) y se añadió
 CDI (611 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente
 durante una hora. 2,4-dimetoxibencilamina (0,809 mL) se añadió
 a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura
 ambiente durante dos horas. Una solución acuosa saturada de
 10 bicarbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción, seguido
 de extracción con DCM. La capa orgánica se concentró a presión
 reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna
 de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 10% al 40%) para
 dar el compuesto del título (1,26 g).

15 ESI-MS m/z 522 [M + H]⁺

[0171] (4)

Síntesis

de

(±)-7-bromo-5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-
1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

(±)-5-(4-bromo-2-clorofenil)-N-(2,4-dimetoxibencil)-1-
 20 (tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (1,26 g) se
 disolvió en THF (25 mL) y KTB (597 mg) se añadió a 0 °C. La mezcla
 se agitó durante 12 horas mientras se calentaba gradualmente
 hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió
 hasta 0 °C y agua se añadió, seguido de filtración. El residuo
 25 de filtración se almacenó por separado. El filtrado se extrajo
 con acetato de etilo y la capa orgánica se concentró a presión
 reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna
 de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 10% al 70%).
 La fracción resultante y el residuo de filtración obtenido con
 30 anterioridad se combinaron y se concentró para dar el compuesto
 del título (488 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,50-2,62 (m, 1H), 2,72-2,82
 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,07-4,15 (m, 1H),

4,19-4,32 (m, 2H), 4,35-4,42 (m, 1H), 5,46-5,57 (m, 3H), 6,34 (dd, $J = 8,6$ Hz, 2,2 Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 8,6$ Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H).

5 ESI-MS m/z 506 $[M + Na]^+$

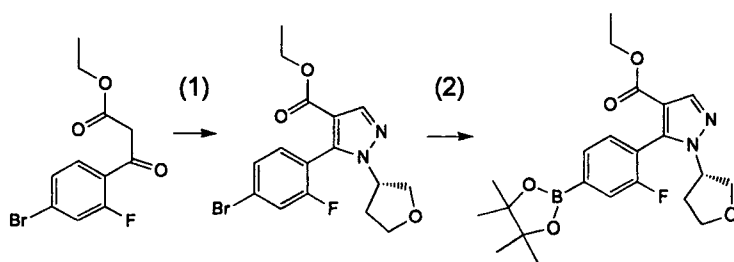
[0172] (5) Síntesis de
(±)-5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydrofuran-3-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

10 Una mezcla de
 (±)-7-bromo-5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona (300 mg), bis(pinacolato)diboro (204 mg), complejo de $Pd(dppf)Cl_2$ -DCM (13,6 mg) y acetato de potasio (182 mg) se hizo reaccionar en
 15 un solvente mixto de 1,4-dioxano (15 mL) y DMSO (1 mL) usando un reactor de microondas a 130 °C durante tres horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se concentró a presión reducida.
 20 El residuo se sometió a un taco de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (428 mg) en forma de un producto purificado crudo.

ESI-MS m/z 532 $[M + H]^+$

[0173] Ejemplo de preparación 6

25 Síntesis de
5-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-[(S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



30 [0174] (1) Síntesis de

5-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-[(S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Una solución de 3-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo obtenido en el Ejemplo de preparación 3(1) (45 g) en DMF-DMA (165 mL) se agitó a 50 °C durante dos horas y 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Tolueno (200 mL) se añadió al residuo y la mezcla se concentró otra vez a presión reducida. Etanol (950 mL) se añadió al residuo y la mezcla se calentó hasta 50 °C. Una solución de clorhidrato de (S)-(tetrahydrofuran-3-il)hidrazina (21,6 g) en agua (60 mL) se añadió gota a gota a la solución sobre 35 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó a 50 °C durante dos horas y 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró hasta la mitad del volumen a presión reducida. Agua (200 mL) se añadió al residuo y etanol se destiló a presión reducida. El acetato de etilo (500 mL) se añadió al residuo resultante y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 10% al 15%) y luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice N de ruta corta (acetato de etilo / n-heptano, 33%) para dar el compuesto del título (43,1 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,19-2,49 (m, 2H), 3,87-4,07 (m, 3H), 4,11-4,25 (m, 3H), 4,58-4,65 (m, 1H), 7,17-7,26 (m, 1H), 7,39-7,47 (m, 2H), 8,06 (s, 1H).

ESI-MS m/z 407 [M+Na]⁺

[0175] (2) Síntesis de 5-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-[(S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato

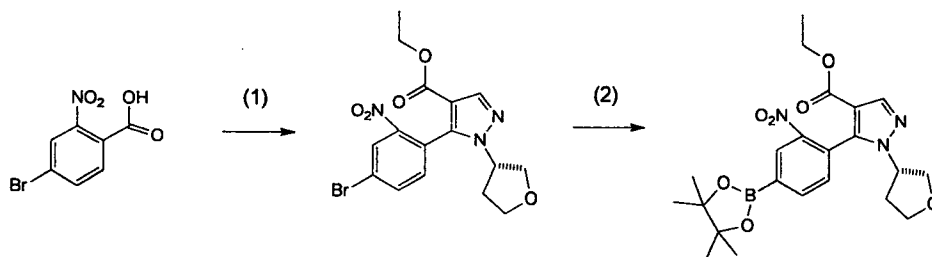
de etilo

Una mezcla de 5-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-[(S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (43,1 g), bis(pinacolato)diboro (34,3 g), complejo de Pd(dppf)Cl₂-DCM (4,59 g) y acetato de potasio (33,1 g) se secó a presión reducida usando una bomba de vacío durante una hora. Una solución de residuo seco en DMF (430 mL) se agitó a 80 °C durante tres horas y 10 minutos. La mezcla de reacción retornó a temperatura ambiente y luego se filtró a través de Celite™. El filtrado se concentró a presión reducida. El acetato de etilo (430 mL) y salmuera (200 mL) se añadieron al residuo, seguido de agitación durante cinco minutos. La materia insoluble se filtró a través Celite™. La capa orgánica se separó del filtrado. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 10% al 15%) para dar el compuesto del título (51,9 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,37 (s, 12H), 2,15-2,49 (m, 2H), 3,85-4,06 (m, 3H), 4,14 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,20 (dd, J = 15,6, 8,4 Hz, 1H), 4,57-4,66 (m, 1H), 7,30 (t, J = 7,2 Hz, 0,5H), 7,35 (t, J = 7,2 Hz, 0,5H), 7,63 (dd, J = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H).

[0176] Ejemplo de preparación 7

Síntesis de 5-[2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-[(S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



[0177] (1) Síntesis de
5-(4-bromo-2-nitrofenil)-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pi
razol-4-carboxilato de etilo

- 5 El ácido 4-bromo-2-nitrobenzoico (10 g) se disolvió en acetonitrilo (50 mL). El cloruro de tionilo (3,2 mL) se añadió a la solución y la mezcla se agitó durante tres horas con calentamiento a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió con agua helada y trietilamina (11,3 mL) se añadió gota a gota.
- 10 3-dimetilaminaacrilato de etilo (6,4 mL) luego se añadió gota a gota. Después de agitar a temperatura ambiente durante tres horas, clorhidrato de (S)-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazina (6,2 g) se disolvió en agua (10 mL) y la solución acuosa se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. Después de ello,
- 15 la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla de reacción se dividió por adición de agua (50 mL) y acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (100 mL) y salmuera (50 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El
- 20 desecante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El acetato de etilo (5 mL) se añadió al residuo resultante que se disolvió con calentamiento a reflujo. La solución se enfrió con agua helada. Después de una hora, el sólido precipitado se recolectó por filtración para dar el
- 25 producto purificado crudo (7,5 g). Por otra parte, el filtrado se concentró a presión reducida. MTBE (10 mL) se añadió al residuo resultante y el sólido precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (1,5 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,13 (td, $J = 7,2$ Hz, 1,6 Hz, 3H), 2,15-2,34 (m, 1H), 2,39-2,55 (m, 1H), 3,85-4,14 (m, 5H), 4,21 (q, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,47-4,62 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,5H), 7,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,5H), 7,88 (t, $J = 2,2$ Hz, 0,5H), 7,88 (t, $J = 2,2$ Hz, 0,5H), 8,02 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 2,2$ Hz, 0,5H) 8,37 (d, $J = 2,2$ Hz, 0,5H).

ESI-MS m/z 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$

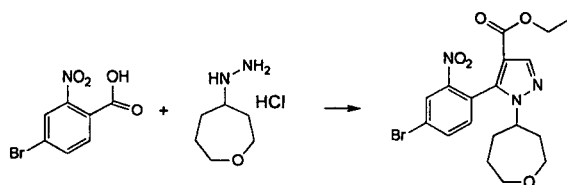
[0178] (2) Síntesis de
5-[2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fe
10 nil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato
de etilo

Una mezcla de
5-(4-bromo-2-nitrofenil)-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pi
razol-4-carboxilato de etilo (650 mg), bis(pinacolato)diboro
15 (483 mg), complejo de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (64,7 mg) y acetato de
potasio (467 mg) se secó a presión reducida usando una bomba
de vacío durante una hora. DMF (6,5 mL) se añadió al residuo
seco y la mezcla se agitó a 80 °C durante cuatro horas. La mezcla
de reacción retornó a temperatura ambiente y luego se filtró
20 a través de CeliteTM. El filtrado se concentró a presión
reducida. Se añadió agua al residuo, seguido de extracción con
acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de
magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida.
El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de
25 sílice (acetato de etilo / n-heptano, 50% al 100%) para dar el
compuesto del título (417 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,07-1,11 (m, 3H), 1,38 (s, 12H), 2,14-2,31 (m, 1H), 2,41-2,53 (m, 1H), 3,85-4,11 (m, 5H), 4,12-4,24 (m, 1H), 4,49-4,57 (m, 1H), 7,29-7,40 (m, 1H),
30 8,02-8,03 (m, 1H), 8,13-8,16 (m, 1H), 8,58-8,60 (m, 1H).

[0179] Ejemplo de preparación 8

Síntesis de
5-(4-bromo-2-nitrofenil)-1-(oxepan-4-il)-1H-pirazol-4-carbo
xilato de ($\pm$)-etilo



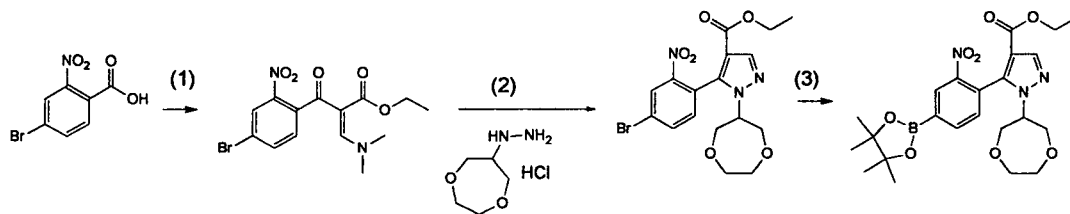
El compuesto del título (369 mg) se obtuvo por medio del mismo método que en el Ejemplo de preparación 7 a partir de ácido 4-bromo-2-nitrobenzoico (2,5 g) y clorhidrato de (±)-oxepan-4-ilhidrazina obtenido en el Ejemplo de preparación 15 (1,69 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,48-1,65 (m, 1H), 1,76-1,91 (m, 1H), 1,95-2,21 (m, 2H), 2,27-2,51 (m, 2H), 3,54-3,73 (m, 2H), 3,78-3,88 (m, 2H), 4,02-4,13 (m, 3H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,5H), 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,5H), 7,87 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 0,5H), 7,88 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 0,5H), 8,00 (s, 0,5H), 8,01 (s, 0,5H), 8,35 (d, $J = 2,0$ Hz, 0,5H), 8,36 (d, $J = 2,0$ Hz, 0,5H).

ESI-MS m/z 462 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[0180] Ejemplo de preparación 9

Síntesis de
1-(1,4-dioxepan-6-il)-5-[2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



[0181]

(1) Síntesis de
2-(4-bromo-2-nitrobenzoil)-3-(dimetilamino)acrilato de (Z)-etilo

Una solución de ácido 4-bromo-2-nitrobenzoico (2,5 g) en cloruro de tionilo (2,93 mL) se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Tolueno

(3 mL) se añadió al residuo y la mezcla se concentró otra vez a presión reducida. Una solución del cloruro de ácido resultante en acetonitrilo (8 mL) se añadió gota a gota a una solución de 3-dimetilaminoacrilato de etilo (1,46 g) y TEA
5 (2,83 mL) en acetonitrilo (30 mL) a temperatura ambiente sobre 6 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se dividió por adición de acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo otra vez con acetato de etilo. Las capas orgánicas
10 combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/heptano, 33 a 66%) para dar el compuesto del título (2,55 g).

15 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,89 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,0$, 1,6 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H).

ESI-MS m/z 393 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

20 [0182]

(2) Síntesis de
5-(4-bromo-2-nitrofenil)-1-(1,4-dioxepan-6-il)-1H-pirazol-4
-carboxilato de etilo

A una solución de
25 2-(4-bromo-2-nitrobenzoil)-3-(dimetilamino)acrilato de
(Z)-etilo (642 mg) en acetonitrilo (8 mL) se añadió una solución de clorhidrato de (1,4-dioxepan-6-il)hidrazina (341 mg) obtenido en el Ejemplo de preparación 16 en agua (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a
30 temperatura ambiente durante la noche y luego se agitó a 50 °C durante 9,5 horas. La mezcla de reacción retornó a temperatura ambiente y se dividió por adición de acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo otra vez con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con

solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/heptano, 20 a 33%) para dar el compuesto del título (408 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 3,70-3,83 (m, 2H), 3,87-4,11 (m, 6H), 4,20-4,39 (m, 3H), 7,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

ESI-MS m/z 464 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[0183]

(3) Síntesis de

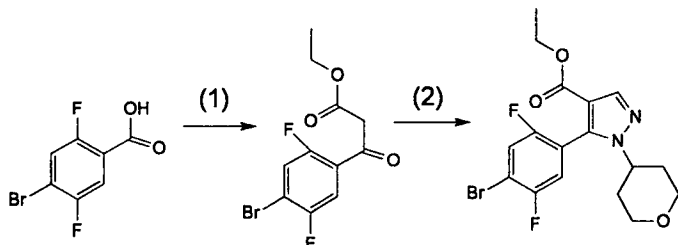
1-(1,4-dioxepan-6-il)-5-[2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 5-(4-bromo-2-nitrofenil)-1-(1,4-dioxepan-6-il)-1H-pirazol-4-carboxirato de etilo (200 mg), bis(pinacolato)diboro (138 mg), complejo de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (19 mg) y acetato de potasio (134 mg) se secó a presión reducida usando una bomba de vacío durante 50 minutos. Una solución del residuo resultante en DMF (3 mL) se agitó a 80 °C durante 2 horas y 20 minutos. Después de añadir complejo de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (19 mg) a la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Salmuera y acetato de etilo se añadieron al residuo resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo otra vez con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/heptano, 33 a 50%) para dar el compuesto del título (183 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,08 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,38 (s, 12H), 3,69-3,81 (m, 2H), 3,85-4,10 (m, 6H), 4,22-4,38 (m, 3H), 7,28 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,13 (dd, $J = 7,6$, 1,2 Hz, 1H), 8,57 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H).

5 [0184] Ejemplo de preparación 10

Síntesis de
5-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-
1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



10 [0185] (1) Síntesis de
3-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo

El ácido 4-bromo-2,5-difluorobenzoico (395 mg) se suspendió en DCM (3,6 mL). CDI (378 mg) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente tres horas. Esta solución se denomina "solución 1". En otro recipiente, el etilmalonato de potasio (567 mg) se suspendió en acetonitrilo (11 mL) en una atmósfera de nitrógeno, TEA (0,58 mL) y cloruro de magnesio (397 mg) se añadieron secuencialmente y la mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente tres horas. La "solución 1" preparada con anterioridad se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 horas. El acetato de etilo (50 mL) se añadió a la mezcla de reacción que se enfrió hasta 0 °C. El ácido clorhídrico 5 N (25 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El

residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 0% al 7%) para dar el compuesto del título (420 mg).

ESI-MS m/z 329, 331 [M + Na]⁺

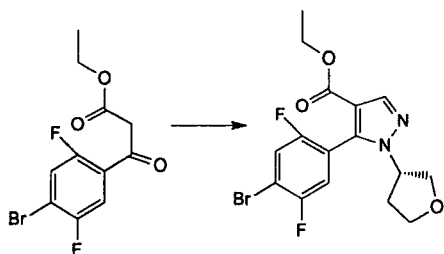
5 [0186] (2) Síntesis de
5-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

El 3-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo (420 mg) se disolvió en DMF-DMA (2 mL). La mezcla de
10 reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1,5 horas y luego se agitó a 45 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Etanol (6 mL) y clorhidrato de (tetrahydro-2H-piran-4-il)hidrazina (250 mg) se añadieron al
15 residuo resultante y la mezcla se agitó a 90 °C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se dividió por adición de acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por
20 filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 14% al 35% al 52%) para dar el compuesto del título (400 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H),
25 1,63-1,73 (m, 1H), 1,78-1,87 (m, 1H), 2,27-2,44 (m, 2H), 3,33-3,43 (m, 2H), 3,92-4,22 (m, 5H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,44-7,50 (m, 1H), 8,05 (s, 1H).

[0187] Ejemplo de preparación 11-1

Síntesis de
30 5-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-1-[(S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



[0188] 3-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo obtenido en el Ejemplo de preparación 10(1) (4 g) se disolvió en DMF-DMA (18 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y etanol (80 mL) se añadió al residuo resultante (5,9 g), seguido de calentamiento hasta 60 °C. Una solución de clorhidrato de (S)-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazina (2,17 g) en agua (4,5 mL) se añadió a la solución sobre dos minutos y la mezcla se agitó a 60 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se dividió por adición de acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a sílice NH gel cromatografía en columna (primer momento: acetato de etilo / n-heptano, 10% al 30%, segundo momento: acetato de etilo / n-heptano, 40%) para dar el compuesto del título (4,31 g).

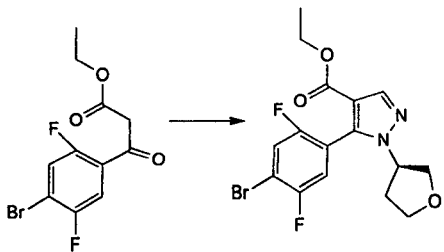
ESI-MS m/z 423 [M + Na]⁺

[0189] Ejemplo de preparación 11-2

Síntesis de

5-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-1-((R)-tetrahidrofuran-3-il)-

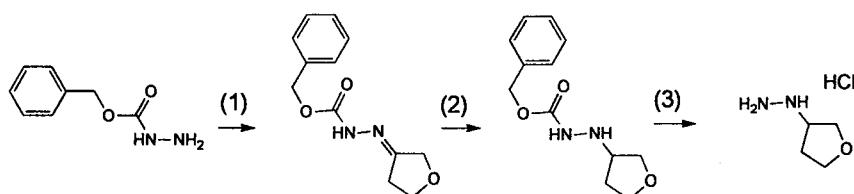
1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo de preparación 11-1 a partir de clorhidrato de (R)-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazina.

ESI-MS m/z 423 [M + Na]⁺

- 5 [0190] Ejemplo de preparación 12
Síntesis de clorhidrato de
(±)-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazina (Método A)



- [0191] (1) Síntesis de
 10 2-[dihidrofuran-3(2H)-ilidene]hidrazincarboxilato de bencilo

3-oxotetrahidrofurano (5,70 g) se disolvió en metanol (150 mL) y carbazato de bencilo (10 g) se añadió a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró. 14,8 g de un residuo se obtuvo en forma de un producto purificado crudo. Esto se usó para la siguiente reacción sin ulterior purificación.

- [0192] (2) Síntesis de
 2-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazincarboxilato de (±)-bencilo

2-[dihidrofuran-3(2H)-iliden]hidrazincarboxilato de bencilo (14,8 g) se suspendió en agua (96 mL). Ácido acético (42,1 mL) se añadió a la suspensión a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La suspensión se volvió una solución. Cianoborhidruro de sodio (4,0 g) se añadió a la solución en pequeñas porciones. La solución mixta se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y

luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo, 5%). Se obtuvo el compuesto del título (13,9 g).

- 5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,73-1,80 (m, 1H), 1,92-2,06 (m, 1H), 3,66-3,82 (m, 3H), 3,82-4,03 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,31-7,40 (m, 5H).

Se halló que el compuesto del título se puede resolver ópticamente usando HPLC quiral en la siguiente condición. La
10 condición de resolución óptica [CHIRALPAC (R) OD-H, fabricado por Daicel Corporation, 10% de etanol/n-hexano, tiempo de retención = 12,39 min, 13,5 min]

[0193] (3) Síntesis de clorhidrato de
($\pm$)-(tetrahydrofuran-3-il)hidrazina

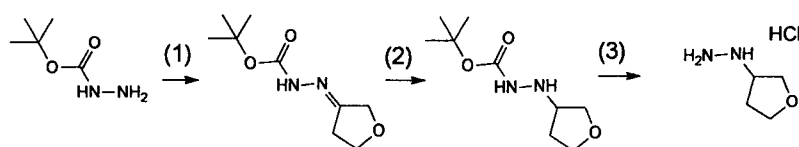
- 15 2-(tetrahydrofuran-3-il)hidrazincarboxilato de bencilo (32,3 mg) se disolvió en metanol (3 mL). Paladio sobre carbón al 10% (50% húmedo) (17 mg) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró. El
20 filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (1 mL). Una solución 4 N de cloruro de hidrógeno de 1,4-dioxano (3 mL) se añadió a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el
25 compuesto del título (4,9 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,90-2,10 (m, 1H), 2,19-2,32 (m, 1H), 3,53-4,35 (m, 5H).

[0194] Ejemplo de preparación 13

Síntesis de clorhidrato de

- 30 ($\pm$)-(tetrahydrofuran-3-il)hidrazina (Método B)



[0195] (1) Síntesis de
2-[dihidrofuran-3(2H)-ilidene]hidrazincarboxilato de
t-butilo

5 3-oxotetrahidrofurano (10,38 g) se disolvió en metanol (200 mL) y carbazato de t-butilo (17,53 g) se añadió a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título (27,3 g).

10 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,52 (s, 9H), 2,46 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,33 (s, 2H).

[0196] (2) Síntesis de
2-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazincarboxilato de ($\pm$)-t-butilo

15 2-[dihidrofuran-3(2H)-iliden]hidrazincarboxilato de t-butilo (17,26 g) se suspendió en agua (130 mL). Ácido acético (57,2 mL) se añadió a la suspensión a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Cianoborhidruro de sodio (5,36 g) se añadió a la solución en pequeñas porciones. La solución mixta se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% metanol/acetato de etilo). Se obtuvo el compuesto del título (15,3 g).

[0197] (3) Síntesis de clorhidrato de

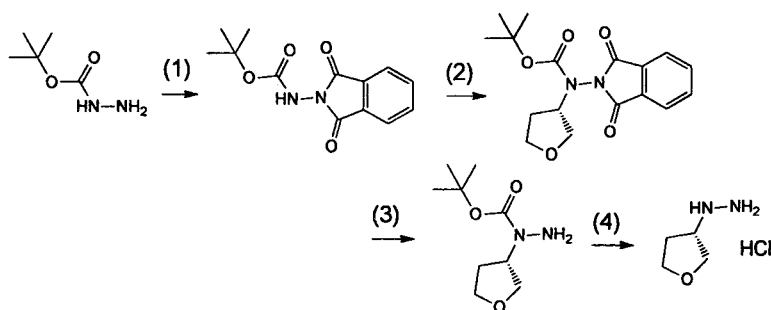
(±)-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazina

2-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazincarboxilato de
 (±)-t-butilo (5 g) se disolvió en metanol (40 mL). Una solución
 4 N de cloruro de hidrógeno de 1,4-dioxano (40 mL) se añadió
 5 a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante
 la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida.
 El residuo se trituroó con acetato de etilo, agua y metanol. El
 sólido precipitado se recolectó por filtración para dar el
 compuesto del título (2,09 g).

10 ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,92-2,02 (m, 1H), 2,19-2,30
 (m, 1H), 3,70-3,84 (m, 3H).

[0198] Ejemplo de preparación 14

Síntesis de clorhidrato de
(S)-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazina



15

[0199] (1) Síntesis de
(1,3-dioxoisindolin-2-il)carbamato de t-butilo

Una suspensión de anhídrido ftálico (30,0 g) y carbazato
 de t-butilo (CAS N.º 870-46-2) (26,8 g) en tolueno (600 mL) se
 20 calentó a reflujo azeotrópicamente usando una trampa de
 Dean-Stark durante 3,25 horas. La materia insoluble se eliminó
 por filtración en caliente. El filtrado se concentró hasta
 aproximadamente un tercio de volumen a presión reducida y luego
 se enfrió con hielo. El sólido precipitado se recolectó por
 25 filtración. El sólido resultante se disolvió en acetato de
 etilo (750 mL) y se purificó por cromatografía en columna de
 gel de sílice N de ruta corta (100% acetato de etilo). La
 fracción blanco se concentró y el residuo luego se trituroó con

acetato de etilo (20 mL). El sólido resultante se recolectó por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (16,4 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,52 (s, 9H), 6,55 (brs, 1H),
5 7,79 (dd, J = 5,6, 3,2 Hz, 2H), 7,91 (dd, J = 5,6, 3,2 Hz, 2H).
[0200] (2) Síntesis de
(1,3-dioxoisoindolin-2-il)(tetrahydrofuran-3-il)carbamato
de (S)-t-butilo

DEAD (11,5 mL) se añadió gota a gota a una solución de
10 (R)-(-)-3-hidroxitetrahydrofurano (CAS N.º 86087-24-3) (4,84 g), (1,3-dioxoisoindolin-2-il)carbamato de t-butilo (12 g) y trifenilfosfina (18,0 g) en THF (160 mL) bajo enfriamiento con hielo durante cinco minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante tres minutos y luego a temperatura ambiente durante
15 siete horas y 40 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 20%) para dar el compuesto del título (12,4 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,29 (s, 6H), 1,53 (s, 3H),
20 2,12-2,33 (m, 2H), 3,63-3,97 (m, 4H), 4,84-4,94 (m, 0,33H), 5,04-5,14 (m, 0,67H), 7,75-7,84 (m, 2H), 7,87-7,94 (m, 2H).
ESI-MS m/z 355 [M+Na]⁺

Análisis de pureza óptica >98% ee [IC, 10% de etanol/n-hexano, tiempo de retención = 9,7 min]

25 [0201] (3) Síntesis de
1-(tetrahydrofuran-3-il)hidrazincarboxilato de (S)-t-butilo

Metilhidrazina (3,94 mL) se añadió gota a gota a una solución
de
(1,3-dioxoisoindolin-2-il)(tetrahydrofuran-3-il)carbamato
30 de (S)-t-butilo (12,3 g) en THF (125 mL) bajo enfriamiento con hielo sobre dos minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, a temperatura ambiente durante tres días y luego a 50 °C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y la materia insoluble luego se eliminó de la

mezcla de reacción por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 10% al 14%) para dar el compuesto del título (7,04 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,48 (s, 9H), 2,00-2,11 (m, 2H), 3,67-3,82 (m, 4H), 3,87 (dd, $J = 8,8, 7,2$ Hz, 1H), 3,97 (dd, $J = 15,2, 7,2$ Hz, 1H), 4,67-4,80 (m, 1H).

ESI-MS m/z 225 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

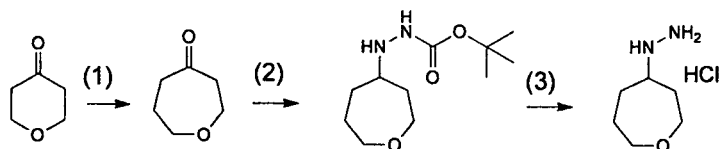
10 [0202] (4) Síntesis de clorhidrato de (S)-(tetrahydrofuran-3-il)hidrazina

El (tetrahydrofuran-3-il)hidrazincarboxilato de (S)-t-butilo (7,04 g) se disolvió en una solución 4 N de cloruro de hidrógeno de 1,4-dioxano (60 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos y luego a 50 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se trituroó con MTBE y etanol. La suspensión se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (4,85 g).

20 ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,90-2,04 (m, 1H), 2,19-2,32 (m, 1H), 3,70-3,84 (m, 3H), 3,86-4,02 (m, 2H).

[0203] Ejemplo de preparación 15

Síntesis de clorhidrato de ($\pm$)-oxepan-4-ilhidrazina



25 [0204] (1) Síntesis de oxepan-4-ona

Complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (13,8 mL) se añadió a una solución de tetrahydro-4H-piran-4-ona (CAS N.º 29943-42-8) (10,0 g) en DCM (400 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta -25 °C.

30 Trimetilsilildiazometano (solución 2 M en n-hexano, 55 mL) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción sobre 40 minutos y

la mezcla luego se agitó a la misma temperatura durante 2,5 horas. Agua (40 mL) se añadió a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio: 28% de amoníaco acuoso = 10 : 1 (55 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 10% al 14%) para dar el compuesto del título (3,80 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,82-1,89 (m, 2H), 2,65-2,72 (m, 4H), 3,85-3,94 (m, 4H).

[0205] (2) Síntesis de 2-(oxepan-4-il)hidrazincarboxilato de ($\pm$)-t-butilo

El compuesto del título (4,60 g) se obtuvo por el mismo método que en los Ejemplos de preparación 13-(1) y 13-(2) de oxepan-4-ona (3,80 g) y carbazato de t-butilo (3,61 g).

ESI-MS m/z 253 $[\text{M} + \text{Na}]^+$

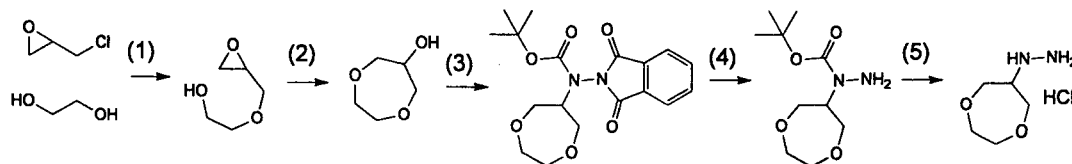
[0206] (3) Síntesis de clorhidrato de ($\pm$)-oxepan-4-ilhidrazina

El compuesto del título (3,72 g) se obtuvo por medio del mismo método que en el Ejemplo de preparación 13-(3) a partir de 2-(oxepan-4-il)hidrazincarboxilato de ($\pm$)-t-butilo (4,60 g).

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1,50-1,82 (m, 4H), 2,02-2,34 (m, 2H), 3,08-3,18 (m, 1H), 3,47-3,57 (m, 2H), 3,61-3,74 (m, 2H).

[0207] Ejemplo de preparación 16

Síntesis de clorhidrato de (1,4-dioxepan-6-il)hidrazina



[0208] (1) Síntesis de 2-(oxiran-2-ilmetoxi)etanol

Epiclorhidrina (31 g) se añadió gota a gota a una mezcla de etilenglicol (20,8 g) y complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (0,255 mL) bajo enfriamiento con hielo sobre una hora. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y 10 minutos y luego a 80 °C durante una hora. La mezcla de reacción retornó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución de hidróxido de potasio en polvo helado (20,7 g) en 1,4-dioxano (110 mL) sobre 45 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La materia insoluble en la mezcla de reacción se eliminó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por destilación para dar una fracción que tiene un punto de ebullición de 58 a 62 °C a 0,3 mmHg. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 50% al 75%) para dar el compuesto del título (3,11 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,10 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 2,65 (dd, J = 4,8, 2,8 Hz, 1H), 2,82 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,16-3,21 (m, 1H), 3,46 (dd, J = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 3,57-3,78 (m, 3H), 3,81-3,89 (m, 2H).

[0209] (2) Síntesis de 1,4-dioxepan-6-ol

Una solución de 2-(oxiran-2-ilmetoxi)etanol (3,11 g) en 1,4-dioxano (200 mL) se añadió gota a gota sobre cuatro horas y 20 minutos a una solución de tetrafluoroborato de litio (415 mg) y hidróxido de litio (69 mg) en 1,4-dioxano (200 mL) calentada a 55 °C. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 50 minutos y luego a temperatura ambiente durante 10 minutos. La materia insoluble en la mezcla de reacción se eliminó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 40% al 50%). Se purificó luego otra vez por cromatografía en columna de gel de sílice (éter dietílico/n-hexano 50% al 100%) para dar el compuesto del

título (56 mg).

Por otra parte, la fracción que contenía impurezas se purificó otra vez por cromatografía en columna de gel de sílice (éter dietílico, 100%) para dar el compuesto del título (212 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,57 (brd, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,70-3,77 (m, 2H), 3,82-3,91 (m, 6H), 3,96 (brs, 1H).

[0210] (3) Síntesis de
1,4-dioxepan-6-il(1,3-dioxoisindolin-2-il)carbamato de
10 t-butilo

DEAD (2,2 M en tolueno, 1,55 mL) se añadió gota a gota a una solución de 1,4-dioxepan-6-ol (265 mg), (1,3-dioxoisindolin-2-il)carbamato de t-butilo (560 mg) obtenido en el Ejemplo de preparación 14-(1) y trifenilfosfina (840 mg) en THF (10 mL) bajo enfriamiento con hielo sobre 3 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 6 minutos y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Después de tolueno (2,5 mL) se añadió al residuo resultante, el sólido precipitado se eliminó por filtración. El filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 20%) para dar el compuesto del título (713 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,28 (s, 5,4H), 1,50 (s, 3,6H), 3,60-3,72 (m, 4H), 4,02-4,11 (m, 2H), 4,13-4,21 (m, 2H), 4,64-4,71 (m, 0,4H), 4,83-4,92 (m, 0,6H), 7,77-7,83 (m, 2H), 7,89-7,96 (m, 2H).

ESI-MS m/z 385 $[\text{M} + \text{Na}]^+$

[0211] (4) Síntesis de
1-(1,4-dioxepan-6-il)hidrazincarboxilato de t-butilo

30 Metilhidrazina (0,21 mL) se añadió gota a gota a una solución de 1,4-dioxepan-6-il(1,3-dioxoisindolin-2-il)carbamato de t-butilo (710 mg) en THF (7 mL) sobre 1 minuto. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y luego

se agitó a 50 °C durante 11 horas. Después de la mezcla de reacción retornó a temperatura ambiente, la materia insoluble se eliminó de la mezcla de reacción por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. Después de añadir tolueno al residuo, el sólido precipitado se eliminó por filtración. El filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 15% al 25%) para dar el compuesto del título (393 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,47 (s, 9H), 3,67-3,88 (m, 6H), 3,94 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 4,40-4,60 (m, 1H).

ESI-MS m/z 255 [M + Na]⁺

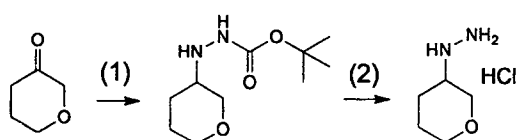
[0212] (5) Síntesis de clorhidrato de (1,4-dioxepan-6-il)hidrazina

Una solución 4 M de cloruro de hidrógeno de 1,4-dioxano (3 mL) se añadió a una solución de 1-(1,4-dioxepan-6-il)hidrazincarboxilato de t-butilo (392 mg) en dioxano (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (341 mg).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3,38 (quint, J = 4,4 Hz, 1H), 3,62-3,74 (m, 4H), 3,80 (dd, J = 12,8, 4,4 Hz, 2H), 3,86 (dd, J = 12,8, 4,4 Hz, 2H).

[0213] Ejemplo de preparación 17

25 Síntesis de clorhidrato de (±)-(tetrahidro-2H-piran-3-il)hidrazina



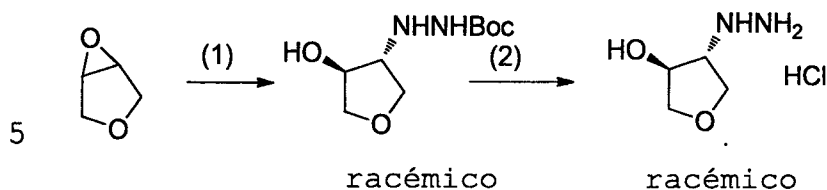
[0214] El compuesto del título se obtuvo llevando a cabo las reacciones (1) a (2) de acuerdo con el Ejemplo de preparación 13 usando dihidro-piran-3-ona como una materia prima.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,53-1,64 (m, 1H), 1,72-1,87 (m, 2H), 1,98-2,09 (m, 1H), 3,06-3,15 (m, 1H), 3,59-3,72 (m,

3H), 3,81-3,90 (m, 1H).

[0215] Ejemplo de preparación 18

Síntesis de clorhidrato de
(3SR,4RS)-4-hidraziniltetrahidrofuran-3-ol



[0216] (1) Síntesis de
2-[(3RS,4SR)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il]hidrazincarboxil
10 ato de t-butilo

3,4-epoxitetrahidrofurano (3,33 mL) y carbazato de t-butilo (6,14 g) se disolvieron en 2-propanol (15 mL) y la solución se calentó hasta 90 °C. Después de tres días, luego se añadió carbazato de t-butilo (6,3 g). Después de calentar con agitación durante otros dos días, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Xileno se añadió al residuo y la mezcla se concentró otra vez a presión reducida. El residuo se dividió por adición de cloroformo y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por sílice NH gel cromatografía en columna (acetato de etilo / n-heptano, 50% al 100%) para dar el compuesto del título (5,78 g).

25 ESI-MS m/z 241 [M + Na]⁺

[0217] (2) Síntesis de clorhidrato de
(3SR,4RS)-4-hidraziniltetrahidrofuran-3-ol

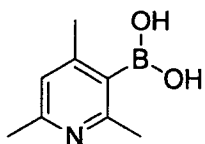
Una solución 4 M de cloruro de hidrógeno de 1,4-dioxano (50 mL) se añadió a una solución de 2-((3RS,4SR)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)hidrazincarboxilato de t-butilo (5,78 g) en metanol (30 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla luego se calentó hasta temperatura

ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título (5 g).

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 3,49-3,54 (m, 1H), 3,57-3,63 (m, 1H), 3,65 (dd, $J = 9,67, 2,64$ Hz, 1H), 3,70-3,76 (m, 1H),
5 3,96-4,08 (m, 2H), 4,28-4,32 (m, 1H).

[0218] Ejemplo de preparación 19

Síntesis de ácido (2,4,6-trimetilpiridin-3-il)borónico

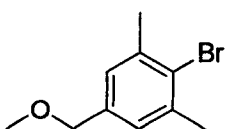


[0219] 3-bromo-2,4,6-trimetilpiridina (CAS N.º
10 23079-73-4; Prasenjit MaI etc., Journal of Organic Chemistry, 68(9), pp. 3446-3453) (1 g) se añadió a THF (20 mL). La solución se enfrió hasta -78°C y se añadió n-butil-litio (solución 1,63 M en n-hexano, 3,37 mL), seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. Trimetilborato (0,78 mL) se
15 añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a -78°C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 50 minutos. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se dividió en aceite
20 y agua por adición de agua y DCM. La capa acuosa se concentró a presión reducida. DCM y etanol se añadieron al residuo resultante. La materia insoluble se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (242 mg).

25 ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2,50 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 7,52 (s, 1H).

[0220] Ejemplo de preparación 20

Síntesis de 2-bromo-5-(metoximetil)-1,3-dimetilbenceno



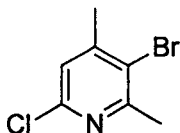
30 [0221] 2-bromomesitileno (5,00 g) se disolvió en

tetracloruro de carbono (50 mL). NBS (4,45 g) y peróxido de benzoílo (182 mg) se añadieron a la solución y la mezcla se agitó a 80 °C durante tres horas. La mezcla de reacción retornó a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se recolectó por filtración se lavó con n-heptano. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano). La fracción resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (120 mL). Metóxido de sodio (solución al 28% en metanol, 9,35 mL) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a 80 °C durante cuatro horas. La mezcla de reacción retornó a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo, seguido de extracción con DCM. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 0% al 5%). La fracción resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó otra vez por cromatografía en columna de gel de sílice NH (n-heptano) para dar el compuesto del título (880 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,41 (s, 6H), 3,38 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 7,05 (s, 2H).

[0222] Ejemplo de preparación 21

Síntesis de 3-bromo-6-cloro-2,4-dimetilpiridina



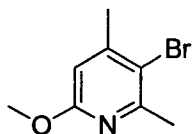
[0223] 5-bromo-4,6-dimetilpiridin-2-amina (CAS N.º 89856-44-0; Aldrich) (4,00 g) se añadió a una solución mixta de ácido clorhídrico concentrado (24 mL) y agua (24 mL). La solución se enfrió hasta 0 °C y nitrito de sodio (3,57 g) se añadió, seguido de agitación a la misma temperatura durante 10 minutos. Cloruro de cobre (I) (5,91 g) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a 0 °C durante cinco minutos y a temperatura ambiente durante cuatro horas y 15 minutos. La mezcla de

reacción se enfrió hasta 0 °C y una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio se añadió para alcalinizar la mezcla de reacción. El acetato de etilo se añadió a la mezcla de reacción, seguido de filtración. La capa orgánica en el filtrado se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 5%) para dar el compuesto del título (1,79 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,39 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 7,06 (s, 1H).

[0224] Ejemplo de preparación 22

Síntesis de 3-bromo-6-metoxi-2,4-dimetilpiridina

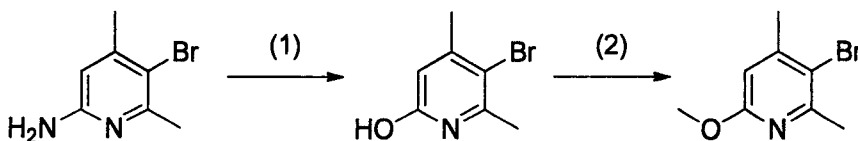


[0225] 3-bromo-6-cloro-2,4-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo de preparación 21 (200 mg) se añadió a DMF (1 mL). Metóxido de sodio (solución al 28% en metanol, 0,741 mL) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a 60 °C durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con éter dietílico. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 0% al 10%) para dar el compuesto del título (172 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,34 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,46 (s, 1H).

[0226] Ejemplo de preparación 23

Síntesis de 3-bromo-6-metoxi-2,4-dimetilpiridina



[0227] (1) Síntesis de 5-bromo-4,6-dimetilpiridin-2-ol

2-amino-5-bromo-4,6-dimetilpiridina (15 g) se disolvió en una solución mixta de ácido sulfúrico (14,2 mL) y agua (212 mL). Una solución de nitrito de sodio (6,18 g) en agua (31 mL) se añadió a la solución a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el desecante se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. MTBE se añadió al residuo para precipitar el sólido, seguido de filtración. El residuo de filtración se lavó con MTBE para dar el compuesto del título (13,7 g).

ESI-MS m/z 204 [M + H]⁺

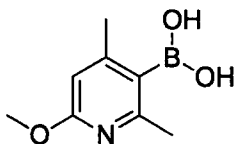
[0228] (2) Síntesis de 3-bromo-6-metoxi-2,4-dimetilpiridina

Una mezcla de 5-bromo-4,6-dimetilpiridin-2-ol (7 g), yoduro de metilo (21,6 mL) y carbonato de plata (19,1 g) se agitó en un solvente de cloroformo (140 mL) a temperatura ambiente durante 36 horas. La mezcla de reacción se sometió un taco de gel de sílice y se eluyó con un solvente mixto de (acetato de etilo : n-heptano = 2 : 8). La solución resultante se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (6,98 g). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,32-2,35 (m, 3H), 2,56-2,58 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,43-6,48 (m, 1H).

ESI-MS m/z 216 [M+H]⁺

[0229] Ejemplo de preparación 24

Síntesis de ácido (6-metoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)borónico



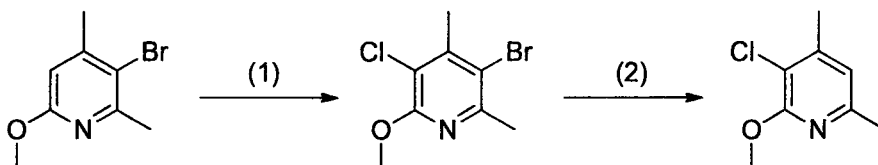
[0230] 3-bromo-6-metoxi-2,4-dimetilpiridina (150 mg) se añadió a THF (3 mL). La solución se enfrió hasta -78 °C y n-butil-litio (solución 1,63 M en n-hexano, 0,468 mL) se añadió, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30

minutos. Trimetilborato (0,108 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a -78°C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 50 minutos. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. THF se destiló. El residuo resultante se filtró. El sólido se recolectó por filtración se lavó con agua y n-heptano para dar el compuesto del título (41 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,31 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,77 (brs, 2H), 6,35 (s, 1H).

[0231] Ejemplo de preparación 25

Síntesis de 3-cloro-2-metoxi-4,6-dimetilpiridina



[0232] (1) Síntesis de

15 3-bromo-5-cloro-6-metoxi-2,4-dimetilpiridina

3-bromo-6-metoxi-2,4-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo de preparación 22 (800 mg) se añadió a DMF (4 mL). NCS (494 mg) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a 80°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 5% al 30%). Se obtuvo el compuesto del título (930 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,51 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,98 (s, 3H).

25 [0233] (2) Síntesis de

3-cloro-2-metoxi-4,6-dimetilpiridina

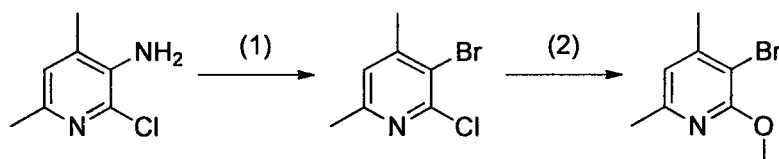
3-bromo-5-cloro-6-metoxi-2,4-dimetilpiridina (930 mg) se añadió a THF (10 mL). La solución se enfrió hasta -78°C y n-butil-litio (solución 2,6 M en n-hexano, 1,428 mL) se añadió, seguido de agitación a la misma temperatura durante una hora. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a

la mezcla de reacción, seguido de extracción con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 5% al 30%) para dar el compuesto del título (300 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,31 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,62 (s, 1H).

[0234] Ejemplo de preparación 26

Síntesis de 3-bromo-2-metoxi-4,6-dimetilpiridina



[0235] (1) Síntesis de 3-bromo-2-cloro-4,6-dimetilpiridina

2-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-amina (2,85 g) se disolvió en ácido bromhídrico (15 mL, solución acuosa al 48%) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Una solución de nitrito de sodio (1,51 g) en agua (2 mL) se añadió lentamente gota a gota a la solución y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Una suspensión de bromuro de cobre (I) (4,18 g) en ácido bromhídrico (5 mL, solución acuosa al 48%) se añadió gota a gota a la solución y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos y luego a 60 °C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se sometió directamente a un taco de gel de sílice NH y se eluyó con acetato de etilo. La solución resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por sílice NH gel cromatografía en columna (acetato de etilo / n-heptano, 0% al 30%) para dar el compuesto del título (2,97 g).

ESI-MS m/z 220 $[\text{M} + \text{H}]^+$

[0236] (2) Síntesis de

3-bromo-2-metoxi-4,6-dimetilpiridina

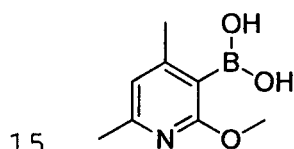
Una mezcla de 3-bromo-2-cloro-4,6-dimetilpiridina (2,97 g) y metóxido de sodio (11,0 mL, solución al 28% en metanol) se agitó en un solvente de DMF (30 mL) a 80 °C durante 36 horas.

5 Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con éter dietílico. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 0% al 10%) para dar el compuesto del título (2,33 g).

10 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,33-2,34 (m, 3H), 2,36-2,38 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,61-6,64 (m, 1H).

ESI-MS m/z 216 $[\text{M}+\text{H}]^+$

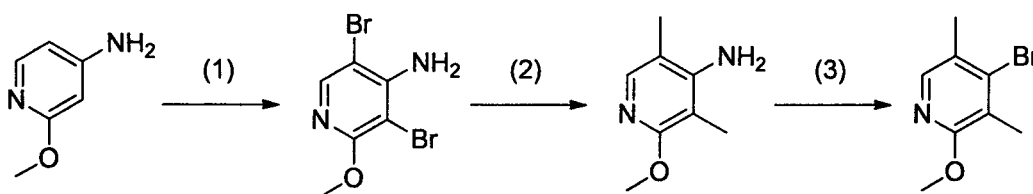
[0237] Ejemplo de preparación 27

Síntesis de ácido (2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)borónico

[0238] El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo de preparación 24 usando 3-bromo-2-metoxi-4,6-dimetilpiridina.

20 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,37-2,42 (s, 3H), 2,47-2,52 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 5,91 (s, 2H), 6,60-6,67 (s, 1H).

[0239] Ejemplo de preparación 28

Síntesis de 4-bromo-2-metoxi-3,5-dimetilpiridina

[0240] (1) Síntesis de

25 3,5-dibromo-2-metoxipiridin-4-amina

Una mezcla de 2-metoxi-piridin-4-ilamina (15 g) y NBS (47,3 g) se agitó en un solvente de ácido acético (150 mL) a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y una solución acuosa 5 M de

hidróxido de sodio (200 mL) se añadió al residuo a 0 °C, seguido de extracción con éter dietílico. La capa orgánica se purificó directamente por un taco de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 10%) para dar el compuesto del título (32,4 g).

5 ESI-MS m/z 283 [M + H]⁺

[0241] (2) Síntesis de
2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-amina

Una mezcla de 3,5-dibromo-2-metoxipiridin-4-amina (16 g), trimetilboroxina (19,8 mL), complejo de Pd(dppf)Cl₂-DCM
10 (4,15 g) y carbonato de potasio (23,5 g) se calentó a reflujo en un solvente mixto de 1,4-dioxano (320 mL) y agua (32 mL) durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. Agua y acetato de etilo se añadieron al residuo, seguido de
15 filtración a través de CeliteTM. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se sometió a un taco de gel de sílice (gel de sílice NH) y se eluyó con acetato de etilo. El gel de sílice NH (30 g) se añadió a la solución resultante y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se
20 purificó por sílice NH gel cromatografía en columna (acetato de etilo / n-heptano, 0% al 30%) para dar el compuesto del título (4,43 g).

ESI-MS m/z 153 [M + H]⁺

[0242] (3) Síntesis de
25 4-bromo-2-metoxi-3,5-dimetilpiridina

Una mezcla de bromuro de cobre (I) (12,1 g) y nitrito de t-butilo (7,07 mL) se agitó en un solvente de acetonitrilo (80 mL) a 70 °C durante 10 minutos. Una solución de
2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-amina (3,9 g) en acetonitrilo
30 (40 mL) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a la misma temperatura y la mezcla se agitó a 70 °C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadieron

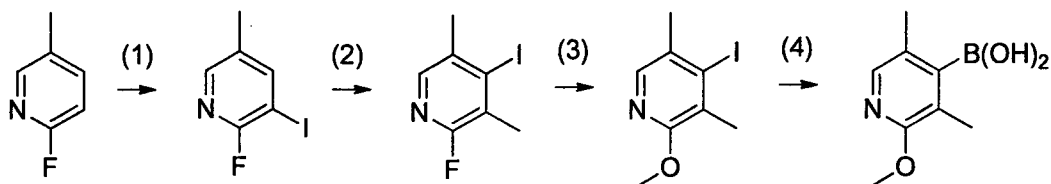
al residuo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite™ y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por sílice NH gel cromatografía en columna (n-heptano, 100%, luego taco de gel de sílice NH, n-heptano, 100%) para dar el compuesto del título (4,3 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,28-2,29 (m, 3H), 2,29-2,31 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 7,77-7,84 (m, 1H).

ESI-MS m/z 216 [M+H]⁺

[0243] Ejemplo de preparación 29

Síntesis de ácido (2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)borónico



[0244] (1) Síntesis de 2-fluoro-3-yodo-5-metilpiridina

Diisopropilamina (92 mL) se añadió a THF (1,2 L) y la mezcla se enfrió hasta -18 °C en una atmósfera de nitrógeno. Una solución 2,69 M de n-butil-litio en hexano (224 mL) se añadió gota a gota a la solución. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se calentó hasta -5 °C con agitación durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta -73 °C. Una solución de 2-fluoro-5-metilpiridina (61 g) en THF (240 mL) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a -75 °C durante 3,5 horas. Una solución de yodo (139 g) en THF (24 mL) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a -75 °C durante una hora y 55 minutos. Después de terminar la reacción, se añadió agua (220 mL) a la mezcla de reacción a la misma temperatura. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante cinco minutos. La mezcla de reacción retornó a temperatura ambiente y luego se añadió agua (1,2 L). Una solución de tiosulfato de sodio pentahidratado (136 g) en agua

(300 mL) y agua (300 mL) se añadieron a la mezcla, seguido de agitación durante 10 minutos. La mezcla se extrajo con MTBE (1,2 L). La capa orgánica se lavó con salmuera (500 mL). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con MTBE (1 L). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. n-heptano se añadió al residuo, seguido de enfriamiento. El sólido precipitado se recolectó por filtración. El residuo se lavó con n-heptano. El filtrado se enfrió y el sólido precipitado se recolectó por filtración. Esta operación se repitió cinco veces para dar el compuesto del título (109,69 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,29-2,31 (m, 3H), 7,93-8,14 (m, 2H).

ESI-MS m/z 238 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0245] (2) Síntesis de
2-fluoro-4-yodo-3,5-dimetilpiridina

Diisopropilamina (88 mL) se añadió a THF (1,2 L) y la mezcla se enfrió hasta $-18\text{ }^\circ\text{C}$ en una atmósfera de nitrógeno. Una solución 2,69 M de n-butil-litio en hexano (215 mL) se añadió gota a gota a la solución. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se calentó hasta $-5\text{ }^\circ\text{C}$ con agitación sobre 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta $-72\text{ }^\circ\text{C}$. Una solución de 2-fluoro-3-yodo-5-metilpiridina (109,69 g) en THF (240 mL) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a $-74\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1,5 horas. Una solución de yoduro de metilo (36 mL) en THF (160 mL) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó de $-70\text{ }^\circ\text{C}$ a $-74\text{ }^\circ\text{C}$ durante dos horas. Después de terminar la reacción, se añadió agua (200 mL) a la mezcla de reacción a la misma temperatura. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante dos minutos. La mezcla de reacción retornó a temperatura ambiente y luego se añadió agua (1,2 L). La solución mixta se agitó durante tres minutos.

Después se añadió agua (300 mL). La mezcla se extrajo con MTBE (1,2 L). La capa orgánica se lavó con salmuera (500 mL). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con MTBE (1 L). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. n-heptano (100 mL) se añadió al residuo, seguido de enfriamiento. El sólido precipitado se recolectó por filtración. El residuo se lavó con n-heptano. El filtrado se enfrió y el sólido precipitado se recolectó por filtración. Esta operación se repitió dos veces para dar el compuesto del título (86,9 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,39-2,40 (m, 6H), 7,80-7,82 (m, 1H).

ESI-MS m/z 252 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 [0246] (3) Síntesis de
4-yodo-2-metoxi-3,5-dimetilpiridina

A solución al 28% de metóxido de sodio en metanol (185 mL) se añadió a 2-fluoro-4-yodo-3,5-dimetilpiridina (97,4 g) en THF (954 mL) a 20 °C. La mezcla se agitó a 55 °C a 65 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió y luego se dividió por adición de MTBE (1 L) y agua (1 L). La capa orgánica se lavó con salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con MTBE (500 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. n-heptano (50 mL) se añadió al residuo y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora. El sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido se lavó con n-heptano enfriado (10 mL). Se obtuvo el compuesto del título (42,6 g). El filtrado se concentró a presión reducida. n-heptano (5 mL) se añadió al residuo y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. El sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido se lavó con n-heptano enfriado (2 mL). Se obtuvo el compuesto del título (20,2 g). El filtrado se concentró a presión reducida.

n-heptano (5 mL) se añadió al residuo y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. El sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido se lavó con n-heptano enfriado (2 mL). Se obtuvo el compuesto del título (10,7 g). Se obtuvo el
5 compuesto del título combinado (73,5 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,33-2,34 (m, 3H), 2,36-2,38 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,76 (s, 1H).

ESI-MS m/z 264 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0247] (4) Síntesis de ácido
10 (2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)borónico

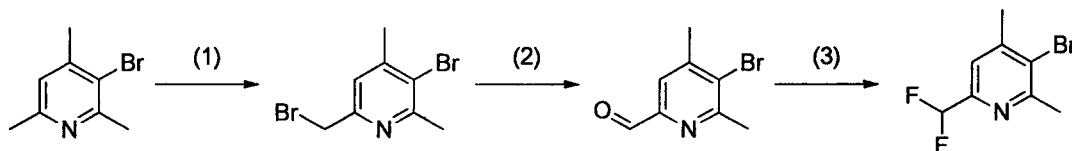
4-yodo-2-metoxi-3,5-dimetilpiridina (2,0 g) en THF (40 mL) se enfrió hasta -78 °C. Una solución 2,69 M de n-butil-litio en hexano (6,5 mL) se añadió gota a gota a la solución durante 10 minutos. La mezcla se agitó a -78 °C durante 20 minutos.
15 Triisopropilborato (5,26 mL) se añadió gota a gota a la mezcla sobre cinco minutos. La mezcla se agitó con calentamiento hasta 20 °C sobre 1,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa acuosa se neutralizó con ácido cítrico. La capa acuosa se extrajo con
20 acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por filtración y el filtrado luego se concentró a presión reducida. El residuo se trituroó por adición de MTBE. El sólido precipitado se recolectó por filtración. Este sólido se denomina primer
25 lote. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trituroó por adición de MTBE. El compuesto del título precipitado (551 mg) se recolectó por filtración. El primer lote se suspendió en acetato de etilo. Se realizó la trituración por adición de una pequeña cantidad de MTBE. El compuesto del
30 título precipitado (553,3 mg) se recolectó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trituroó por adición de MTBE. El compuesto del título precipitado (121,1 mg) se recolectó por filtración. Se obtuvo el compuesto del título combinado (1,23 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,19-2,20 (m, 3H), 2,23-2,24 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,94 (brs, 2H), 7,74 (s, 1H).

ESI-MS m/z 182 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0248] Ejemplo de preparación 30

5 Síntesis de 3-bromo-6-(difluorometil)-2,4-dimetilpiridina



[0249] (1) Síntesis de 3-bromo-6-(bromometil)-2,4-dimetilpiridina

Una mezcla de 3-bromo-2,4,6-trimetilpiridina (15,6 g),
 10 NBS (13,9 g) y peróxido de benzoílo (567 mg) se calentó a reflujo en un solvente de tetracloruro de carbono (300 mL) durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se filtró y el residuo de filtración se lavó con tetracloruro de carbono. El filtrado resultante se
 15 concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 0% al 10%) para dar el compuesto del título (8,00 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,39-2,42 (m, 3H), 2,66-2,69 (m, 3H), 4,44 (s, 2H), 7,15 (s, 1H).

[0250] (2) Síntesis de 5-bromo-4,6-dimetilpicolinaldehído

Metóxido de sodio (1,16 g) se añadió a una solución de 2-nitropropano (1,96 mL) en metanol (40 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante
 25 20 minutos. 3-bromo-6-(bromometil)-2,4-dimetilpiridina (2,00 g) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 50 °C durante cinco horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró
 30 a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 0% al 50%) para dar el compuesto del título (565 mg).

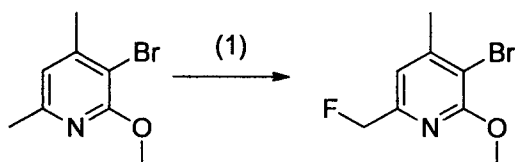
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,42-2,55 (m, 3H), 2,72-2,85 (m, 3H), 7,60-7,70 (m, 1H), 10,00 (s, 1H).

[0251] (3) Síntesis de
3-bromo-6-(difluorometil)-2,4-dimetilpiridina

5 BAST (1,07 mL) se añadió a una solución de 5-bromo-4,6-dimetilpicolinaldehído (565 mg) en DCM (10 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó mientras se calentaba gradualmente hasta temperatura ambiente durante 12 horas. Una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la mezcla
10 de reacción, seguido de extracción con DCM. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 0% al 50%) para dar el compuesto del título (415 mg).
15 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,47 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 6,39-6,70 (m, 1H), 7,33 (s, 1H).

[0252] Ejemplo de preparación 31

Síntesis de 3-bromo-(6-fluorometil)-2-metoxi-4-metilpiridina



[0253] (1) Síntesis de
20 3-bromo-(6-fluorometil)-2-metoxi-4-metilpiridina

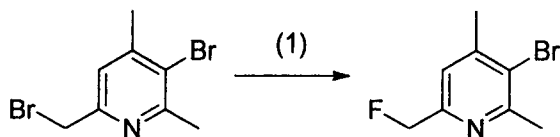
Una mezcla de 3-bromo-2-metoxi-4,6-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo de preparación 26(2) (300 mg), NBS (247 mg) y peróxido de benzoílo (10,1 mg) se calentó a reflujo en un solvente de tetracloruro de carbono (6 mL) durante dos horas.
25 La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se filtró. El filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en TBAF (5,55 mL, solución 1 M en THF) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida
30 y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 0% al 5%) y

posteriormente por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo / n-heptano, 0% al 5%) para dar el compuesto del título (136 mg).

ESI-MS m/z 234 [M + H]⁺

5 [0254] Ejemplo de preparación 32

Síntesis de 3-bromo-6-(fluorometil)-2,4-dimetilpiridina



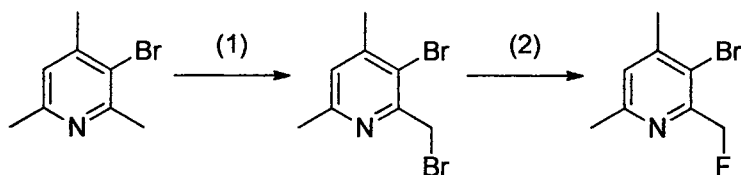
[0255] (1) Síntesis de
3-bromo-6-(fluorometil)-2,4-dimetilpiridina

10 Una mezcla de 3-bromo-6-(bromometil)-2,4-dimetilpiridina obtenida en el
Ejemplo de preparación 30(1) (2,00 g) y TBAF (35,8 mL, solución
1 M en THF) se agitó a temperatura ambiente durante dos horas.
La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el
15 residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de
sílice (acetato de etilo / n-heptano, 0% al 50%) para dar el
compuesto del título (572 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,44 (s, 3H), 2,67 (s, 3H),
5,28-5,47 (m, 2H), 7,14-7,19 (m, 1H).

20 [0256] Ejemplo de preparación 33

Síntesis de 3-bromo-2-(fluorometil)-4,6-dimetilpiridina



[0257] (1) Síntesis de
3-bromo-2-(bromometil)-4,6-dimetilpiridina

25 Una mezcla de 3-bromo-2,4,6-trimetilpiridina (15,6 g),
NBS (13,9 g) y peróxido de benzoílo (567 mg) se calentó a reflujo
en un solvente de tetracloruro de carbono (300 mL) durante dos
horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura
ambiente y luego se filtró y el residuo de filtración se lavó

con tetracloruro de carbono. El filtrado resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 0% al 10%) para dar el compuesto del título (3,51 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,37-2,41 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 4,72 (s, 2H), 6,97 (s, 1H).

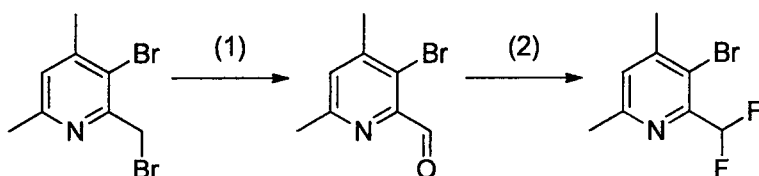
[0258] (2) Síntesis de 3-bromo-2-(fluorometil)-4,6-dimetilpiridina

Una mezcla de 3-bromo-2-(bromometil)-4,6-dimetilpiridina (1,00 g) y TBAF (17,9 mL, solución 1 M en THF) se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 0% al 30%) para dar el compuesto del título (651 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,40 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 5,49-5,67 (m, 2H), 7,05 (s, 1H).

[0259] Ejemplo de preparación 34

20 Síntesis de 3-bromo-2-(difluorometil)-4,6-dimetilpiridina



[0260] (1) Síntesis de 3-bromo-4,6-dimetilpicolinaldehído

Metóxido de sodio (581 mg) se añadió a una solución de 2-nitropropano (0,982 mL) en metanol (20 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. 3-bromo-2-(bromometil)-4,6-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo de preparación 33(1) (1,00 g) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 50 °C durante cinco horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión

reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 0% al 50%) para dar el compuesto del título (467 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,45-2,48 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 7,23-7,25 (m, 1H), 10,32 (s, 1H).

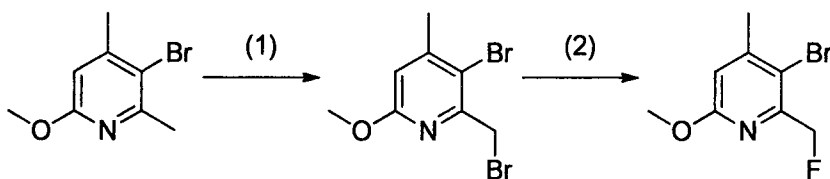
[0261] (2) Síntesis de 3-bromo-2-(difluorometil)-4,6-dimetilpiridina

BAST (0,884 mL) se añadió a una solución de 3-bromo-4,6-dimetilpicolinaldehído (467 mg) en DCM (10 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó mientras se calentaba gradualmente hasta temperatura ambiente durante 12 horas. Una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción, seguido de extracción con DCM. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 0% al 50%) para dar el compuesto del título (362 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,43 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 6,81-7,10 (m, 1H), 7,16 (s, 1H).

[0262] Ejemplo de preparación 35

20 Síntesis de 3-bromo-2-(fluorometil)-6-metoxi-4-metilpiridina



[0263] (1) Síntesis de 3-bromo-2-(bromometil)-6-metoxi-4-metilpiridina

Una mezcla de 3-bromo-6-metoxi-2,4-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo de preparación 22 (200 mg), NBS (165 mg) y peróxido de benzoílo (6,73 mg) se calentó a reflujo en un solvente de tetracloruro de carbono (4 mL) durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se filtró. El filtrado resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 0% al 5%) para

dar el compuesto del título (126 mg).

ESI-MS m/z 296 [M + H]⁺

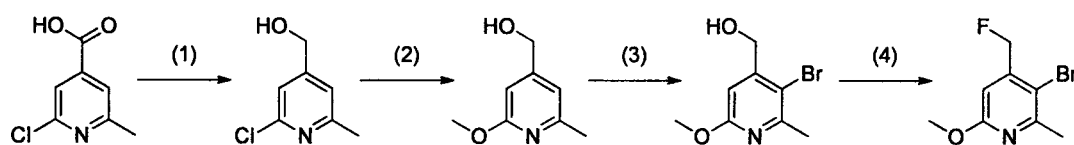
[0264] (2) Síntesis de
3-bromo-2-(fluorometil)-6-metoxi-4-metilpiridina

5 Una mezcla de
3-bromo-2-(bromometil)-6-metoxi-4-metilpiridina (126 mg) y
TBAF (1,71 mL, solución 1 M en THF) se agitó a temperatura
ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró
a presión reducida y el residuo resultante se purificó por
10 cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo /
n-heptano, 0% al 10%) para dar el compuesto del título (37 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,35-2,42 (m, 3H), 3,89-3,97
(m, 3H), 5,42-5,59 (m, 2H), 6,65 (s, 1H). ESI-MS m/z 234 [M+H]⁺

[0265] Ejemplo de preparación 36

15 Síntesis de 3-bromo-4-(fluorometil)-6-metoxi-2-metilpiridina



[0266] (1) Síntesis de
(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)metanol

Complejo de borano-THF (16,5 mL, solución 1,06 M en THF)
20 se añadió a una solución de ácido
2-cloro-6-metilpiridin-4-carboxílico (2 g) en THF (10 mL) y la
mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas. El ácido
clorhídrico 5 M se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla
se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla
25 de reacción se neutralizó por adición de una solución acuosa
saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con
acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión
reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna
de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 10% al 50%) para
30 dar el compuesto del título (1,75 g).

ESI-MS m/z 158 [M + H]⁺

[0267] (2) Síntesis de

(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)metanol

Metóxido de sodio (11,3 mL, solución al 28% en metanol) se añadió a una solución de (2-cloro-6-metilpiridin-4-il)metanol (1,75 g) en DMF (18 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante siete horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 10% al 70%) para dar el compuesto del título (1,1 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,76 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,64 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 6,50-6,56 (m, 1H), 6,68-6,73 (m, 1H).

[0268] (3) Síntesis de
(3-bromo-6-metoxi-2-metilpiridin-4-il)metanol

Una mezcla de (2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)metanol (1,1 g) y NBS (1,34 g) se agitó en un solvente de ácido acético (22 mL) a temperatura ambiente durante 12 horas. Una solución acuosa 5 M de hidróxido de sodio se añadió a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 10% al 50%) para dar el compuesto del título (1,32 g).

ESI-MS m/z 234 $[\text{M} + \text{H}]^+$

[0269] (4) Síntesis de
3-bromo-4-(fluorometil)-6-metoxi-2-metilpiridina

BAST (0,89 mL) se añadió a una solución de (3-bromo-6-metoxi-2-metilpiridin-4-il)metanol (800 mg) en DCM (16 mL) a -60 °C y la mezcla se agitó mientras se calentaba gradualmente hasta temperatura ambiente durante dos horas y se

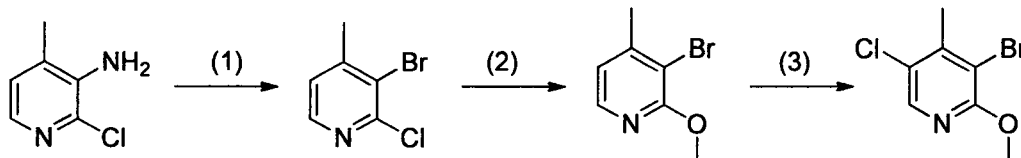
agitó a temperatura ambiente durante otra hora. Una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción, seguido de extracción con DCM. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 0% al 10%, luego gel de sílice NH, acetato de etilo / n-heptano, 0% al 5%) para dar el compuesto del título (632 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,57 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 5,29-5,47 (m, 2H), 6,70 (s, 1H).

ESI-MS m/z 234 $[\text{M} + \text{H}]^+$

[0270] Ejemplo de preparación 37

Síntesis de 3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilpiridina



[0271] (1) Síntesis de 3-bromo-2-cloro-4-metilpiridina

3-amino-2-cloro-4-metilpiridina (2 g) se añadió a un solvente mixto de una solución acuosa al 48% de bromuro de hidrógeno (17 mL) y agua (12 mL). Nitrito de sodio (2,5 g) se añadió a la solución a 0 °C. Por otra parte, se añadió bromo (2,2 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se dividió por adición de una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,7 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,51 (s, 3H), 7,01-7,24 (m, 1H), 8,06-8,35 (m, 1H).

[0272] (2) Síntesis de 3-bromo-2-metoxi-4-metilpiridina

3-bromo-2-cloro-4-metilpiridina (1 g) se añadió a DMF (5,6 mL). Metóxido de sodio (solución al 28% en metanol, 4,6

mL) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se dividió por adición de acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 5% al 30%) para dar el compuesto del título (1,1 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,40 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 6,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

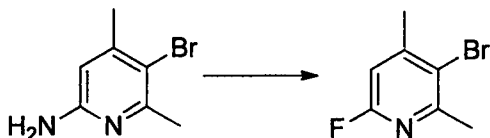
[0273] (3) Síntesis de 3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilpiridina

3-bromo-2-metoxi-4-metilpiridina (100 mg) se añadió a DMF (575 µL). NCS (72,5 mg) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a 80 °C durante tres horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 5% al 30%) para dar el compuesto del título (100 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,51 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 8,02 (s, 1H).

[0274] Ejemplo de preparación 38

Síntesis de 3-bromo-6-fluoro-2,4-dimetilpiridina

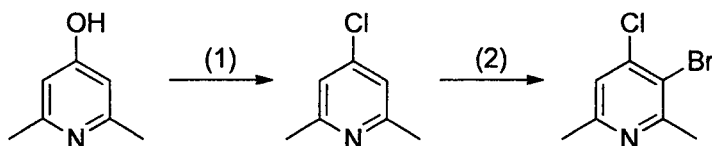


[0275] 2-amino-5-bromo-4,6-dimetilpiridina (2 g) se suspendió en ácido fluorobórico (solución acuosa al 48%, 7,5 mL). Nitrito de sodio (890 mg) disuelto en agua (3 mL) se añadió a la solución a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos. El sólido precipitado se recolectó por filtración y se suspendió en n-heptano (100 mL). La solución se agitó con calentamiento a reflujo durante dos horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el sólido precipitado

se recolectó por filtración. El sólido resultante se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (500 mg).
 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,43 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 6,67 (s, 1H).

5 [0276] Ejemplo de preparación 39

Síntesis de 3-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridina



[0277] (1) Síntesis de 4-cloro-2,6-dimetilpiridina

2,6-dimetil-4-hidroxipiridina (1 g) se añadió a cloruro de fosforilo (5 mL). La solución se agitó a 100 °C durante seis
 10 horas. La mezcla de reacción se dividió por adición de agua, una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por
 15 filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,15 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,51 (s, 6H), 6,99 (s, 2H).

[0278] (2) Síntesis de 3-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpiridina

20 4-cloro-2,6-dimetilpiridina (1,5 g) se añadió a un solvente mixto de ácido trifluoroacético (3 mL) y se concentró ácido sulfúrico (6 mL). NBS (2,2 g) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio se añadió a la mezcla
 25 de reacción, seguido de separación con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice
 30 (acetato de etilo / n-heptano, 5% al 30%) para dar el compuesto del título (500 mg).

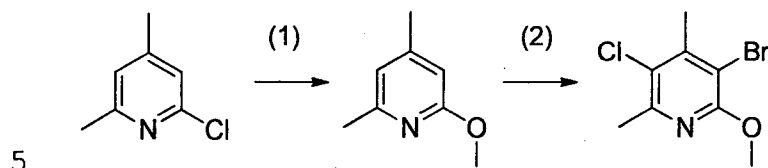
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,46 (s, 3H), 2,49 (s, 3H),

7,11 (s, 1H).

ESI-MS m/z 222 [M+H]⁺

[0279] Ejemplo de preparación 40

Síntesis de 3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4,6-dimetilpiridina



[0280] (1) Síntesis de 2-metoxi-4,6-dimetilpiridina

2-cloro-4,6-dimetilpiridina (número CAS: 30838-93-8) (400 mg) se añadió a DMF (3,3 mL). Metóxido de sodio (solución al 28% en metanol, 2,6 mL) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se dividió por adición de acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (380 mg) en forma de una solución al 50% en DMF.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,24 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,35 (s, 1H), 6,56 (s, 1H).

[0281] (2) Síntesis de 3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4,6-dimetilpiridina

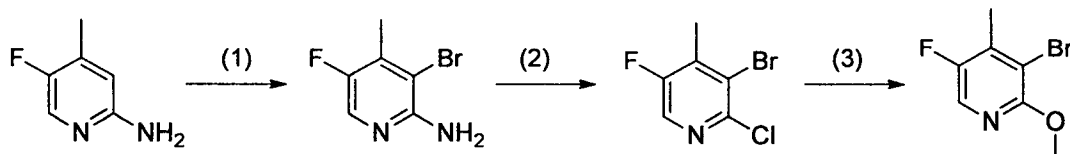
20 2-metoxi-4,6-dimetilpiridina (380 mg) se añadió a DMF (3 mL). NCS (407 mg) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a 80 °C durante una hora. Después de ello, NBS (542 mg) se añadió a la solución, seguido de agitación durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 5% al 30%) para dar el compuesto del título (600 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,50 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 3,97 (s, 3H).

30 ESI-MS m/z 252 [M+H]⁺

[0282] Ejemplo de preparación 41

Síntesis de 3-bromo-5-fluoro-2-metoxi-4-metilpiridina



[0283] (1) Síntesis de
3-bromo-5-fluoro-4-metilpiridil-2-amina

5 5-fluoro-4-metilpiridil-2-amina (2 g) se añadió a
acetonitrilo (14 mL). NBS (3,1 g) se añadió a la solución. La
mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante
cinco horas. La mezcla de reacción se concentró a presión
reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía
10 en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 5%
al 30%) para dar el compuesto del título (2,4 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,33 (s, 3H), 4,82 (brs, 2H),
7,84 (s, 1H).

ESI-MS m/z 207 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 [0284] (2) Síntesis de
3-bromo-2-cloro-5-fluoro-4-metilpiridina

3-bromo-5-fluoro-4-metilpiridil-2-amina (2,4 g) se
añadió a un solvente mixto de ácido clorhídrico concentrado (11
mL) y agua (11 mL). Nitrito de sodio (2,1 g) y cloruro de cobre
20 (I) (3,5 g) se añadieron a la solución y la mezcla se agitó a
temperatura ambiente durante 12 horas. Una solución acuosa 5
N de hidróxido de sodio y acetato de etilo se añadieron a la
mezcla de reacción y la materia insoluble se eliminó por
filtración a través de un filtro de vidrio. El filtrado se
25 separó. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre
sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por
filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El
residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de
gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 5% al 30%) para
30 dar el compuesto del título (340 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,44 (s, 3H), 8,16 (s, 1H).

ESI-MS m/z 226 [M+H]⁺

[0285] (3) Síntesis de
3-bromo-5-fluoro-2-metoxi-4-metilpiridina

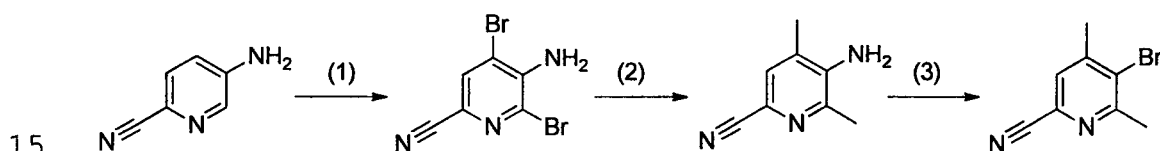
3-bromo-2-cloro-5-fluoro-4-metilpiridina (340 mg) se
añadió a DMF (1,8 mL). Metóxido de sodio (solución al 28% en
metanol, 5,4 mL) se añadió a la solución y la mezcla se agitó
a 80 °C durante dos horas. Se añadió agua a la mezcla de
reacción. El sólido precipitado se recolectó por filtración
para dar el compuesto del título (240 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,38 (s, 3H), 3,92 (s, 3H),
7,86 (s, 1H).

ESI-MS m/z 222 [M+H]⁺

[0286] Ejemplo de preparación 42

Síntesis de 5-bromo-4,6-dimetilpicolinonitrilo



[0287] (1) Síntesis de 5-amino-4,6-dibromopicolinonitrilo

5-amino-2-cianopiridina (2 g) se añadió a una solución
acuosa al 48% de bromuro de hidrógeno (14 mL). Bromo (2,2 mL)
se añadió a la solución a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó
hasta temperatura ambiente y se agitó durante seis horas. El
sólido precipitado se recolectó por filtración para dar el
compuesto del título (4,5 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5,09 (brs, 2H), 7,69 (s, 1H).

ESI-MS m/z 278 [M + H]⁺

25 [0288] (2) Síntesis de 5-amino-4,6-dimetilpicolinonitrilo

4,6-dibromo-5-amino-2-cianopiridina (1 g) se disolvió en
un solvente mixto de 1,4-dioxano (10 mL) y agua (1 mL).
Trimetilboroxina (1,3 g), complejo de Pd(dppf)Cl₂-DCM (264 mg)
y carbonato de potasio (1,5 mg) se añadieron a la solución y
la mezcla se hizo reaccionar usando un reactor de microondas
a 140 °C durante cuatro horas. La mezcla de reacción retornó
a temperatura ambiente y luego se dividió por adición de acetato

de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 0% al 100%) para dar el compuesto del título (390 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,18 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 4,05 (brs, 2H), 7,28 (s, 1H).

[0289] (3) Síntesis de 5-bromo-4,6-dimetilpicolinonitrilo

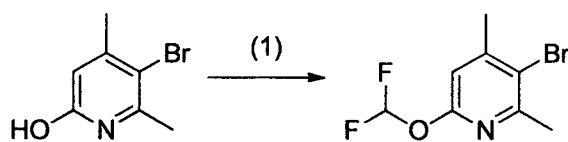
5-amino-4,6-dimetilpicolinonitrilo (390 mg) se añadió un bromuro de hidrógeno acuoso (2,9 mL). Bromo (164 μl) y nitrito de sodio (467 mg) se añadieron a la solución a 0 °C. La solución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante cuatro horas. Una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio se añadió a la mezcla de reacción, seguido de separación con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó usando sulfato de magnesio. El desecante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 0% al 30%) para dar el compuesto del título (300 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,47 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 7,40 (s, 1H).

ESI-MS m/z 213 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0290] Ejemplo de preparación 43

Síntesis de 3-bromo-6-(difluorometoxi)-2,4-dimetilpiridina



[0291] (1) Síntesis de 3-bromo-6-(difluorometoxi)-2,4-dimetilpiridina

Una mezcla de 5-bromo-4,6-dimetilpiridin-2-ol obtenido en el Ejemplo de preparación 23(1) (500 mg), ácido 2-(fluorosulfonil)difluoroacético (0,307 mL) y sulfato de

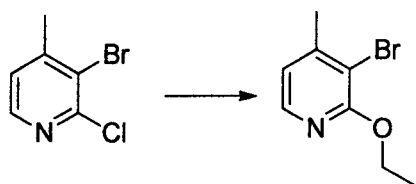
sodio (70,3 mg) se agitó en un solvente de acetonitrilo (10 mL) a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla luego se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 0% al 10%) para dar el compuesto del título (68,6 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,38-2,41 (m, 3H), 2,57-2,60 (m, 3H), 6,61-6,64 (m, 1H), 7,25-7,63 (m, 1H).

ESI-MS m/z 252 [M+H]⁺

[0292] Ejemplo de preparación 44

Síntesis de 3-bromo-2-etoxi-4-metilpiridina

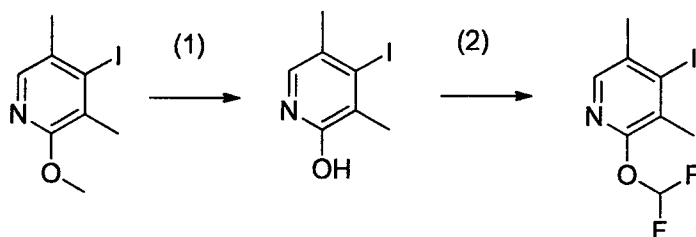


3-bromo-2-cloro-4-metilpiridina obtenida en el Ejemplo de preparación 37(1) (1 g) se añadió a un solvente mixto de etanol (2 mL) y DMF (5,6 mL). Hidruro de sodio (dispersión oleosa al 60%, 58 mg) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a 100 °C durante cinco horas. La mezcla de reacción se dividió por adición de acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 5% al 30%) para dar el compuesto del título (solución al 40% en n-heptano, 250 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,43 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 4,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,57-6,88 (m, 1H), 7,80-8,04 (m, 1H).

[0293] Ejemplo de preparación 45

Síntesis de 2-(difluorometoxi)-4-yodo-3,5-dimetilpiridina



[0294] (1) Síntesis de 4-yodo-3,5-dimetilpiridin-2-ol

4-yodo-2-metoxi-3,5-metilpiridina obtenida en el Ejemplo
 5 de preparación 29 (3 g) y yoduro de sodio (4,27 g) se añadieron
 a acetonitrilo (132 mL) y la mezcla se agitó a temperatura
 ambiente durante una hora. Clorotrimetilsilano (3,61 mL) se
 añadió a la solución mixta y la mezcla se agitó a temperatura
 ambiente durante 30 minutos y luego a 70 °C durante cinco horas.
 10 La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y
 agua y cloroformo luego se añadieron. El sólido precipitado se
 recolectó por filtración para dar el compuesto del título (2,33
 g).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,10 (s, 3H), 2,20 (s, 3H),
 15 7,15 (s, 1H), 11,59 (brs, 1H).

ESI-MS m/z 250 [M+H]⁺

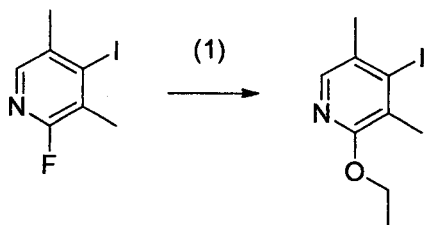
[0295] (2) Síntesis de 2-(difluorometoxi)-4-yodo-3,5-dimetilpiridina

4-yodo-3,5-dimetilpiridin-2-ol (350 mg), ácido
 20 2-(fluorosulfonil)difluoroacético (0,17 mL) y sulfato de sodio
 (39,9 mg) se añadieron a acetonitrilo (5,7 mL). La mezcla se
 agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Una solución
 acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la mezcla
 de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa
 25 orgánica se concentró a presión reducida para dar el compuesto
 del título (378,6 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,39 (s, 3H), 2,43 (s, 3H),
 7,42 (t, J = 72,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H).

ESI-MS m/z 300 [M+H]⁺

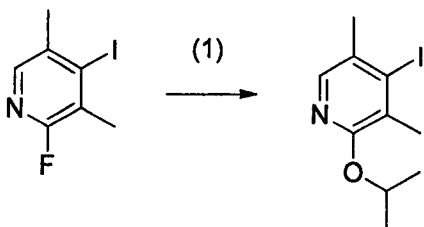
30 [0296] Ejemplo de preparación 46

Síntesis de 2-etoxi-4-yodo-3,5-dimetilpiridina

[0297] Una solución al 20% de etóxido de sodio en etanol (1,23 mL) se añadió a una solución de 2-fluoro-4-yodo-3,5-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo de preparación 29 (400 mg) en THF (5 mL) y la solución mixta se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y MTBE (20 mL) y agua (20 mL) luego se añadieron. La capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con MTBE. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (423,8 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 4,33 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H). ESI-MS m/z 278 [M+H]⁺

[0298] Ejemplo de preparación 47

Síntesis de 4-yodo-2-isopropiloxi-3,5-dimetilpiridina

[0299] Hidruro de sodio (dispersión oleosa al 60%, 191 mg) se añadió a una solución de IPA (0,77 mL) en THF (5 mL). Después de detener el espumado, una solución de 2-fluoro-4-yodo-3,5-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo de preparación 29 (500 mg) en THF (5 mL) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla se agitó a 50 °C durante dos horas y la mezcla de

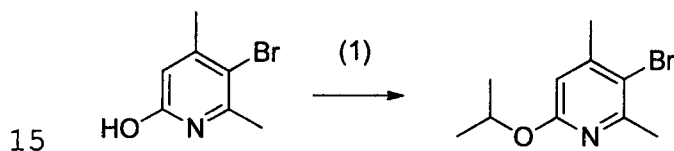
reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y MTBE (20 mL) y agua (20 mL) luego se añadieron. La capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con MTBE. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (490 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,33 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 2,31-2,32 (m, 3H), 2,34-2,35 (m, 3H), 5,21-5,27 (m, 1H), 7,73-7,75 (m, 1H).

ESI-MS m/z 292 [M+H]⁺

[0300] Ejemplo de preparación 48

Síntesis de 3-bromo-6-isopropiloxi-2,4-dimetilpiridina



[0301] KTB (222 mg) se añadió a una suspensión de 5-bromo-4,6-dimetilpiridin-2-ol obtenido en el Ejemplo de preparación 23 (400 mg) en DME (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El carbonato de potasio (192 mg) y 2-yodopropano (572 mg) se añadieron a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la materia insoluble se eliminó por filtración y se lavó con DME. El filtrado se concentró a presión reducida. Cloroformo se añadió al residuo. La solución se lavó con una solución acuosa 0,1 N de ácido clorhídrico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 10% al 50%) para dar el compuesto del título (133,9 mg).

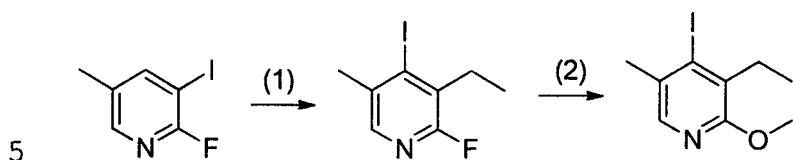
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,31 (d, J = 6,25 Hz, 6H), 2,32

(s, 3H), 2,25 (s, 3H), 5,17-5,27 (m, 1H), 6,37-6,46 (m, 1H).

ESI-MS m/z 244 [M+H]⁺

[0302] Ejemplo de preparación 49

Síntesis de 3-etil-4-yodo-2-metoxi-5-metilpiridina



[0303] (1) Síntesis de
3-etil-2-fluoro-4-yodo-5-metilpiridina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con los Ejemplos de preparación 29(2) y 29(3) usando
10 2-fluoro-3-yodo-5-metilpiridina y yoduro de etilo como materias primas. Sin embargo, la temperatura se elevó gradualmente hasta -17 °C después de añadir yoduro de etilo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,11-1,22 (m, 3H), 2,35-2,45 (m, 3H), 2,80-2,91 (m, 2H), 7,81 (s, 1H)

15 [0304] (2) Síntesis de
3-etil-4-yodo-2-metoxi-5-metilpiridina

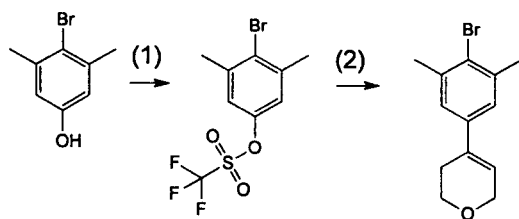
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo de preparación 29(3) usando 3-etil-2-fluoro-4-yodo-5-metilpiridina.

20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,04-1,13 (m, 3H), 2,29-2,37 (m, 3H), 2,83 (q, J = 7,42 Hz, 2H), 3,89-3,93 (m, 3H), 7,76 (s, 1H)

[0305] Ejemplo de preparación 50

Síntesis de

25 4-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidro-2H-pirano



[0306] (1) Síntesis de trifluorometansulfonato de
4-bromo-3,5-dimetilfenilo

Anhídrido trifluorometansulfónico (2,0 mL) se añadió gota a gota a una solución de 4-bromo-3,5-dimetilfenol (CAS N.º 7463-51-6) (2,0 g) y TEA (1,94 mL) en DCM (20 mL) bajo enfriamiento con hielo sobre tres minutos. La mezcla de
5 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Ice y acetato de etilo se añadieron a la mezcla de reacción y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó secuencialmente con 1 N ácido clorhídrico, agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó
10 sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 5%) para dar el compuesto del título (3,20 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,45 (s, 6H), 7,01 (s, 2H).

15 [0307] (2) Síntesis de
4-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidro-2H-pirano

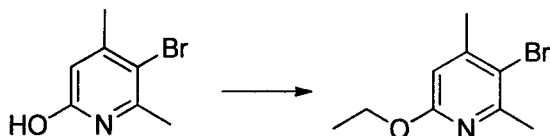
El carbonato de potasio (1,99 g) y complejo de Pd(dppf) Cl_2 -DCM (196 mg) se añadieron a una solución de trifluorometansulfonato de 4-bromo-3,5-dimetilfenilo (1,6 g)
20 y éster pinacólico del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico (CAS N.º 287944-16-5) (1,11 g) en DMF (16 mL). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante cuatro horas. La mezcla de reacción retornó a temperatura ambiente y la mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida. MTBE, agua y salmuera
25 se añadieron al residuo y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 2%) para dar el compuesto
30 del título (747 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,42 (s, 6H), 2,45-2,51 (m, 2H), 3,92 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,30 (dd, $J = 6,0, 2,8$ Hz, 2H), 6,08-6,12 (m, 1H), 7,09 (s, 2H).

ESI-MS m/z 267, 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0308] Ejemplo de preparación 51

Síntesis de 3-bromo-6-etoxi-2,4-dimetilpiridina

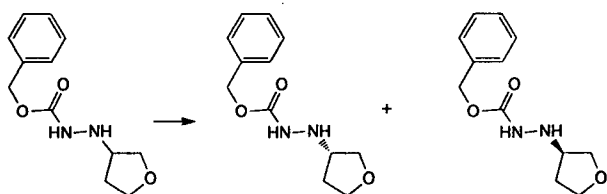


Una mezcla de 5-bromo-4,6-dimetilpiridin-2-ol obtenido en el Ejemplo de preparación 23(1) (50 mg), yoduro de etilo (2,0 mL) y carbonato de plata (1,4 g) se agitó en un solvente de cloroformo (10 mL) a temperatura ambiente durante 36 horas. La mezcla de reacción se sometió un taco de gel de sílice y se eluyó con un solvente mixto de (acetato de etilo / n-heptano, 10%). La solución resultante se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (550 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,36 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,27 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,44 (s, 1H) ESI-MS m/z 232 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0309] Ejemplo de preparación 52

Síntesis de 2-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazincarboxilato de (-)-bencilo y 2-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazincarboxilato de (+)-bencilo



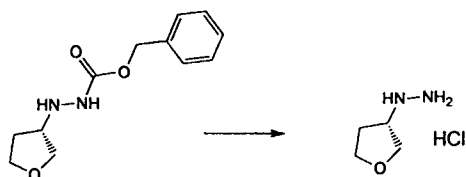
[0310] Una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 mL) se añadió a una solución de 2-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazincarboxilato de ($\pm$)-bencilo obtenido en el Ejemplo de preparación 12-(2) (11,5 g) en MTBE (110 mL). La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y la capa orgánica luego se separó. La capa orgánica resultante se lavó secuencialmente con bicarbonato de sodio saturado y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el desecante se eliminó por filtración. El filtrado se

concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano, 25 a 50%) y la fracción blanco se concentró. Éter dietílico (30 mL) y hexano (15 mL) se añadieron al residuo. El sólido precipitado se recolectó por filtración y se secó a presión reducida para dar 2-(tetrahydrofuran-3-il)hidrazincaboxilato de (±)-bencilo puro (6,17 g).

Este producto se disolvió en etanol y se filtró a través de un filtro millipore. El filtrado resultante se resolvió ópticamente en dos condiciones. Condición 1: OD-H (20 mm Φ x 250 mm L), 20% de IPA-hexano, 25 mL/min. Condición 2: AD-H (20 mm Φ x 250 mm L), 20% de IPA-hexano, 24 mL/min. La fracción blanco se concentró para dar el compuesto del título con un tiempo de retención corto y una rotación óptica (-) (2,60 g, >99% ee [OD-H, 20% de IPA/hexano, tiempo de retención = 11,2 min]) y el compuesto del título con un tiempo de retención largo y una rotación óptica (+) (2,59 g, 97,2% ee [OD-H, 20% de IPA/hexano, tiempo de retención = 12,4 min]).

[0311] Ejemplo de preparación 53

Síntesis de clorhidrato de (S)-(tetrahydrofuran-3-il)hidrazina



[0312] 2-(tetrahydrofuran-3-il)hidrazincaboxilato de (-)-bencilo (50 g) se disolvió en metanol (500 mL) y se añadieron dicarbonato de di-t-butilo (92,4 g) y paladio sobre carbón (50% húmedo) (5 g). La mezcla se agitó a 25 °C y 15 psi durante 48 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en éter diisopropílico (300 mL). Después de enfriar a 0 °C, se añadió

ácido clorhídrico/éter diisopropílico (500 mL) a la solución. La mezcla se agitó a 10 °C durante 14 horas. El sólido precipitado se recolectó por filtración. La misma operación a partir de 2-(tetrahydrofuran-3-il)hidrazincarboxilato de (-)-bencilo (70 g) se realizó nueve veces y la misma operación a partir de 2-(tetrahydrofuran-3-il)hidrazincarboxilato de (-)-bencilo (50 g) se realizó una vez. El sólido resultante se trituró con DCM/etanol (10/1) (1 L) durante dos horas. El sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido resultante se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (235 g).

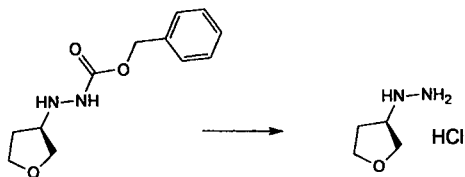
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,87-2,09 (m, 2H), 3,55-3,71 (m, 2H), 3,71-3,84 (m, 3H).

Ambas rotaciones ópticas del derivado Z del compuesto del título y la rotación óptica del derivado Z de clorhidrato de (S)-(tetrahydrofuran-3-il)hidrazina obtenido en el Ejemplo de preparación 14 son negativas. Los tiempos de retención de ambos compuestos eran idénticos de acuerdo con el análisis de HPLC quiral.

La configuración absoluta del compuesto del título se confirmó como una forma (S) de acuerdo con cristalografía de rayos X. El resultado se muestra en la Figura 1 como su representación de ORTEP (parámetro flack = -0,05).

[0313] Ejemplo de preparación 54

Síntesis de clorhidrato de (R)-(tetrahydrofuran-3-il)hidrazina



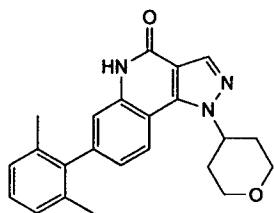
[0314] El compuesto del título se obtuvo por medio del mismo método que en el Ejemplo de preparación 53 a partir de 2-(tetrahydrofuran-3-il)hidrazincarboxilato de (+)-bencilo.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,85-2,07 (m, 2H), 3,55-3,71

(m, 2H), 3,71-3,80 (m, 3H).

[0315] Ejemplo 1

Síntesis de
7-(2,6-dimetilfenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazo
5 lo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



[0316]

7-cloro-5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidro-2H-piran-
4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona obtenida en el
10 Ejemplo de preparación 2 (100 mg) se disolvió en DMF (3,3 mL).
Ácido 2,6-dimetilfenilborónico (33 mg), Pd(PPh₃)₄ (13 mg),
carbonato de potasio (91 mg) y agua (0,7 mL) se añadieron a la
solución y la mezcla se hizo reaccionar usando un reactor de
microondas a 150 °C durante dos horas. La mezcla de reacción
15 retornó a temperatura ambiente y luego se concentró a presión
reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía
en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 30%
al 50% al 80%) para dar
5-(2,4-dimetoxibencil)-7-(2,6-dimetilfenil)-1-(tetrahidro-2
20 H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona (80 mg).
La
5-(2,4-dimetoxibencil)-7-(2,6-dimetilfenil)-1-(tetrahidro-2
H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona (75 mg)
se disolvió en TFA (1 mL) y la mezcla se agitó a 65 °C durante
25 dos horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura
ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo
resultante se neutralizó por adición de una solución acuosa
saturada de bicarbonato de sodio. La solución acuosa se extrajo
con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio
30 anhidro. El desecante se eliminó por filtración. El filtrado

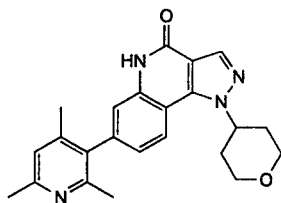
se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 50% al 70% al 80%) para dar el compuesto del título (10 mg).

- 5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,06 (s, 6H), 2,18-2,22 (m, 2H), 2,42-2,60 (m, 2H), 3,69-3,78 (m, 2H), 4,19-4,26 (m, 2H), 5,00-5,10 (m, 1H), 7,09-7,26 (m, 5H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,83 (s, 1H).

ESI-MS m/z 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 10 [0317] Ejemplo 2

Síntesis de
7-(2,4,6-trimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



- 15 [0318] El compuesto del título se obtuvo por medio del mismo método que en el Ejemplo 1 a partir de 7-cloro-5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona obtenida en el Ejemplo de preparación 2 y ácido (2,4,6-trimetilpiridin-3-il)borónico
 20 obtenido en el Ejemplo de preparación 19.

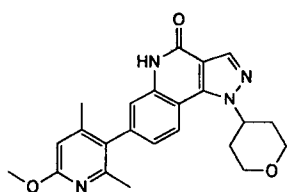
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,05 (s, 3H), 2,17-2,21 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,48-2,60 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 3,67-3,76 (m, 2H), 4,20-4,28 (m, 2H), 5,01-5,11 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,13 (dd, $J = 8,2$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H),
 25 8,05 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

ESI-MS m/z 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0319] Ejemplo 3

Síntesis de
7-(6-metoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

- 30



[0320]

7-bromo-5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona obtenida en el

5 Ejemplo de preparación 1(4) (41 mg) se disolvió en DMF (2 mL). Ácido (6-metoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)borónico obtenido en el Ejemplo de preparación 24 (15 mg), Pd(PPh₃)₄ (4,8 mg), carbonato de cesio (54 mg) y agua (0,5 mL) se añadieron a la solución y la mezcla se hizo reaccionar usando un reactor de

10 microondas a 150 °C durante dos horas. La mezcla de reacción retornó a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en TFA (1 mL) y la mezcla se agitó a 65 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a

15 presión reducida. El residuo resultante se neutralizó por adición de una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio. La solución acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El

20 residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 50% al 100%) para dar el compuesto del título (3,7 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,03 (s, 3H), 2,17-2,21 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,48-2,60 (m, 2H), 3,67-3,76 (m, 2H), 3,97

25 (s, 3H), 4,20-4,28 (m, 2H), 5,01-5,11 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 8,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

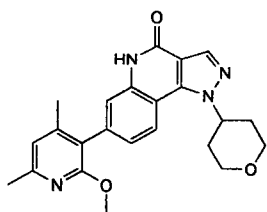
ESI-MS m/z 405 [M+H]⁺

[0321] Ejemplo 4

30 Síntesis de

7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran

-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona (100 mg) obtenida en el Ejemplo de preparación 1(5) se disolvió en 1,4-dioxano (4 mL). 3-cloro-2-metoxi-4,6-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo de preparación 25 (47,2 mg), [(t-Bu)₂P(OH)]₂PdCl₂ (4,6 mg), carbonato de cesio (119 mg) y agua (1 mL) se añadieron a la solución y la mezcla se hizo reaccionar usando un reactor de microondas a 130 °C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 50% al 100%) para dar una mezcla 1:1 de 5-(2,4-dimetoxibencil)-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona y 5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona (76 mg). La mezcla (76 mg) se disolvió en TFA (1,5 mL) y la mezcla se agitó a 65 °C durante tres horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. DCM y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadieron al residuo resultante, seguido de extracción con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice

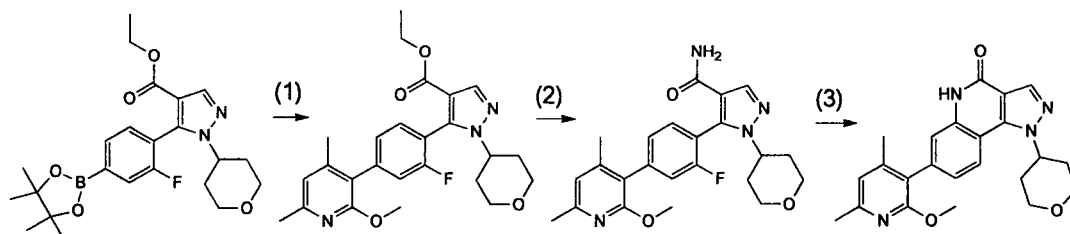
(acetato de etilo / n-heptano, 50% al 100%) para dar el compuesto del título (22 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,10 (s, 3H), 2,15-2,23 (m, 2H), 2,47-2,59 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 3,65-3,73 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,20-4,26 (m, 2H), 5,01-5,10 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 10,01 (s, 1H).

ESI-MS m/z 405 [M+H]⁺

[0322] Ejemplo 5

10 Síntesis de
7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



[0323] (1) Síntesis de

15 5-[2-fluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Agua (5 mL), 3-bromo-2-metoxi-4,6-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo de preparación 26 (784 mg), Pd(PPh₃)₄ (380 mg) y carbonato de cesio (2,36 g) se añadieron a una solución de 5-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de preparación 3 (2,04 g) en 1,4-dioxano (20 mL) y la mezcla de reacción se hizo reaccionar a 110 °C durante dos horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción retornó a temperatura ambiente y luego se filtró a través de CeliteTM. El filtrado se concentró a presión reducida. El acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL) se añadieron al residuo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron

sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por sílice NH gel cromatografía en columna (acetato de etilo / n-heptano, 10% al 23%). El compuesto del título obtenido por el mismo método (578 mg) se combinó y el producto combinado se purificó otra vez por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 50% al 70%) para dar el compuesto del título (2,07 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,11-1,18 (m, 3H), 1,72-1,80 (m, 1H), 1,85-1,92 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,30-2,48 (m, 5H), 3,35-3,46 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,03-4,18 (m, 5H), 6,71-6,73 (m, 1H), 7,08-7,15 (m, 2H), 7,30-7,35 (m, 1H), 8,09-8,10 (m, 1H).

ESI-MS m/z 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0324] (2) Síntesis de
5-[2-fluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

5-[2-fluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,06 g) se añadió a etanol (30 mL). Después de agitar la suspensión a 60 °C durante tres minutos, una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio (3,6 mL) se añadió y la mezcla se agitó de 60 °C a 70 °C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. Cloroformo (20 mL) y ácido clorhídrico 5 N (6 mL) se añadieron al residuo. El sólido precipitado se recolectó por filtración. Tolueno se añadió al sólido resultante y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DMF (15 mL). CDI (935 mg) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora en una atmósfera de nitrógeno. 28% amoníaco acuoso (1,4 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se dividió por adición

de cloroformo (100 mL) y agua (50 mL). La capa acuosa se extrajo con cloroformo (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mL). Los lavados se extrajeron con cloroformo (5 mL).

5 Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trituró por adición de MTBE (5 mL). El sólido precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (1,5 g).

10 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,68-1,78 (m, 1H), 1,86-1,95 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,29-2,45 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 3,32-3,47 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,00-4,15 (m, 3H), 5,29 (brs, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,14-7,26 (m, 2H), 7,37-7,43 (m, 1H), 8,07 (s, 1H).

15 ESI-MS m/z 447 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

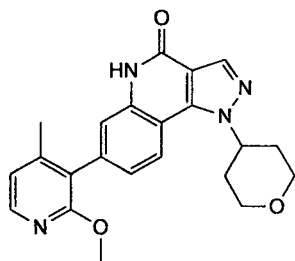
[0325] (3) Síntesis de
7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

KTB (655 mg) se añadió a una solución de
20 5-[2-fluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (1,52 g) en NMP (15 mL) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 30 minutos. KTB (40 mg) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 90 °C durante 30 minutos. Por otra parte, KTB (40 mg)
25 se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 90 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Agua (3 mL) se añadió a la mezcla de reacción. El sólido se precipitó. Después de agitar durante una hora directamente, el sólido precipitado se recolectó por
30 filtración. El residuo se lavó con agua (1 mL). El sólido resultante se suspendió en 1-propanol/agua (9/1) (2 mL) y se disolvió por calentamiento a reflujo. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente sobre una hora. El sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido resultante

se secó a presión reducida a 50 °C para dar el compuesto del título (872 mg). Los datos instrumentales eran idénticos a los del compuesto del título sintetizado en el Ejemplo 4.

[0326] Ejemplo 6

5 Síntesis de
7-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



10 5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona (100 mg) obtenida en el Ejemplo de preparación 1 (5) se disolvió en 1,4-dioxano (4 mL). 3-bromo-2-metoxi-4-metilpiridina obtenida en el Ejemplo de preparación 37 (2) (55,6 mg), Pd(PPh₃)₄ (10,6 mg), carbonato de cesio (179 mg) y agua (1 mL) se añadieron a la solución y la mezcla se hizo reaccionar usando un reactor de microondas a 130 °C durante tres horas. La mezcla de reacción retornó a temperatura ambiente y luego se dividió por adición de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El desecante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 30% al 50% al 80%) para dar

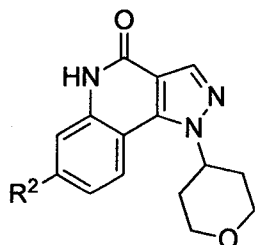
25 5-(2,4-dimetoxibencil)-7-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona (78 mg). La 5-(2,4-dimetoxibencil)-7-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-

ona (78 mg) se disolvió en TFA (1 mL) y la mezcla se agitó a 65 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se neutralizó por adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La solución acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 50% al 70% al 80% al 100%) para dar el compuesto del título (30 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,15 (s, 3H), 2,15-2,24 (m, 2H), 2,45-2,59 (m, 2H), 3,70 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,20-4,27 (m, 2H), 5,02-5,11 (m, 1H), 6,89 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 8,2$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,57 (brs, 1H).

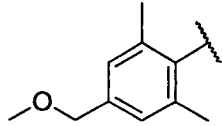
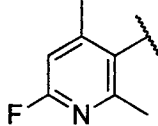
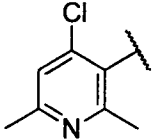
ESI-MS m/z 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$

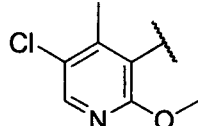
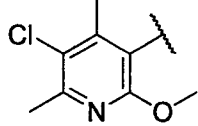
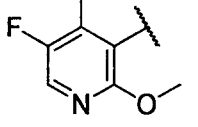
[0327] Los compuestos de los Ejemplos 7 a 22 se sintetizaron como en el Ejemplo 6.

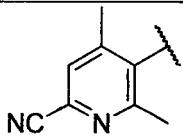
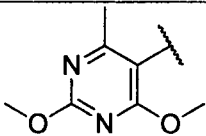
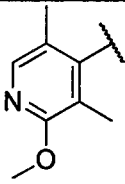


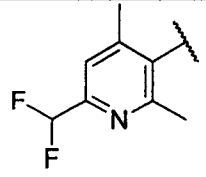
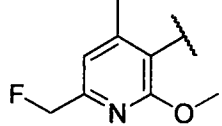
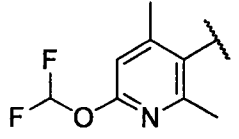
[Tabla 1]

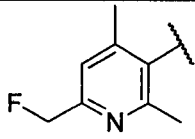
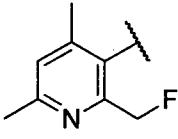
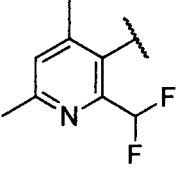
Ejemplo	R^2	RMN, masa
---------	--------------	-----------

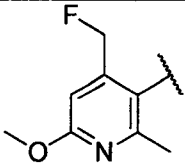
7		¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,06 (s, 6H), 2,18-2,24 (m, 2H), 2,49-2,60 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,70-3,82 (m, 2H), 4,22-4,30 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,97-5,13 (m, 1H), 7,13 (dd, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,14 (s, 2H), 7,19 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,01 (s, 1H). ESI-MS m/z 418 [M+H]⁺
8		¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,12 (s, 3H), 2,15-2,24 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,47-2,61 (m, 2H), 3,64-3,77 (m, 2H), 4,21-4,30 (m, 2H), 5,02-5,13 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 8,0 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 11,34 (brs, 1H). ESI-MS m/z 393 [M+H]⁺
9		¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,16-2,24 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,47-2,60 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 3,65-3,77 (m, 2H), 4,21-4,28 (m, 2H), 5,01-5,12 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 8,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,36 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 10,86 (brs, 1H). ESI-MS m/z 409 [M+H]⁺

10		¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,15-2,24 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,46-2,59 (m, 2H), 3,74-3,76 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,20-4,27 (m, 2H), 5,01-5,11 (m, 1H), 7,17 (dd, J = 8,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,22 (brs, 1H). ESI-MS m/z 425 [M+H]⁺
11		¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,15-2,23 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,48-2,59 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 3,63-3,75 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,20-4,27 (m, 2H), 5,01-5,11 (m, 1H), 7,14-7,20 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,44 (brs, 1H). ESI-MS m/z 439 [M+H]⁺
12		¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,11 (s, 3H), 2,15-2,24 (m, 2H), 2,46-2,59 (m, 2H), 3,64-3,76 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,20-4,29 (m, 2H), 5,00-5,12 (m, 1H), 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,05 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,35 (s, 1H). ESI-MS m/z 409 [M+H]⁺

13		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,15 (s, 3H), 2,15-2,25 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,48-2,62 (m, 2H), 3,65-3,77 (m, 2H), 4,20-4,27 (m, 2H), 5,01-5,11 (m, 1H), 7,11 (dd, $J = 8,4$ Hz, $1,5$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 10,45 (s, 1H). ESI-MS m/z 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$
14		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,15-2,24 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,47-2,59 (m, 2H), 3,64-3,76 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 4,20-4,28 (m, 2H), 5,02-5,11 (m, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,2$ Hz, $1,6$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,36 (s, 1H). ESI-MS m/z 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$
15		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,94 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 2,15-2,26 (m, 2H), 2,47-2,61 (m, 2H), 3,66-3,76 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,20-4,29 (m, 2H), 5,01-5,11 (m, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,3$ Hz, $1,4$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 10,26 (brs, 1H). ESI-MS m/z 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$

16		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 2,16 (s, 3H), 2,17-2,26 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,47-2,61 (m, 2H), 3,66-3,76 (m, 2H), 4,20-4,29 (m, 2H), 5,01-5,11 (m, 1H), 6,50-6,80 (m, 1H), 7,13 (dd, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 10,28 (brs, 1H). ESI-MS m/z 425 [M+H] ⁺
17		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 2,13-2,24 (m, 5H), 2,46-2,60 (m, 2H), 3,64-3,75 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,18-4,28 (m, 2H), 4,99-5,11 (m, 1H), 5,32-5,50 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,16 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,3 Hz, 1,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,91 (s, 1H). ESI-MS m/z 423 [M+H] ⁺
18		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 2,08 (s, 3H), 2,15-2,26 (m, 5H), 2,47-2,60 (m, 2H), 3,66-3,76 (m, 2H), 4,20-4,29 (m, 2H), 5,00-5,10 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 8,4 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,37-7,76 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,71 (brs, 1H). ESI-MS m/z 441 [M+H] ⁺

19		¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,13 (s, 3H), 2,17-2,26 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,47-2,62 (m, 2H), 3,65-3,77 (m, 2H), 4,20-4,30 (m, 2H), 5,01-5,13 (m, 1H), 5,43-5,58 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 10,24 (brs, 1H). ESI-MS m/z 407 [M+H]⁺
20		¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,12 (s, 3H), 2,16-2,24 (m, 2H), 2,46-2,60 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 3,66-3,76 (m, 2H), 4,20-4,29 (m, 2H), 5,01-5,11 (m, 1H), 5,11-5,26 (m, 2H), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,30 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,39 (brs, 1H). ESI-MS m/z 407 [M+H]⁺
21		¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,12 (s, 3H), 2,16-2,24 (m, 2H), 2,47-2,60 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,66-3,75 (m, 2H), 4,21-4,28 (m, 2H), 5,01-5,10 (m, 1H), 6,29-6,57 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,25-7,26 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,58 (s, 1H). ESI-MS m/z 425 [M+H]⁺

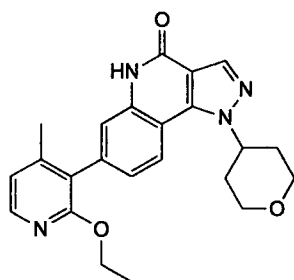
22		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 2,15-2,24 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,47-2,60 (m, 2H), 3,66-3,76 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,19-4,30 (m, 2H), 4,98-5,14 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,91 (brs, 1H). ESI-MS m/z 423 [M+H] ⁺
----	---	---

[0328] Ejemplo 23

Síntesis

de

7-(2-etoxi-4-metilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il
)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



Ácido

[5-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-
4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-7-il]borónico

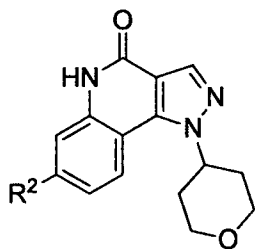
- 10 obtenido en el Ejemplo de preparación 1 (70 mg) se disolvió en
1,4-dioxano (4 mL). 3-bromo-2-etoxi-4-metilpiridina obtenida
en el Ejemplo de preparación 44 (49 mg), Pd(PPh₃)₄ (8,7 mg),
carbonato de cesio (148 mg) y agua (1 mL) se añadieron a la
solución y la mezcla se hizo reaccionar usando un reactor de
15 microondas a 130 °C durante dos horas. La mezcla de reacción
retornó a temperatura ambiente y luego se dividió por adición
de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y
luego se secó sobre sulfato de magnesio. El desecante se eliminó
por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida.
20 El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna

de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 30% al 50% al 80%) para dar 5-(2,4-dimetoxibencil)-7-(2-etoxi-4-metilpiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona (55 mg). La 5-(2,4-dimetoxibencil)-7-(2-etoxi-4-metilpiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona (55 mg) se disolvió en TFA (1 mL) y la mezcla se agitó a 65 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se neutralizó por adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La solución acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 50% al 70% al 80% al 100%) para dar el compuesto del título (17 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,15-2,25 (m, 2H), 2,46-2,60 (m, 2H), 3,65-3,77 (m, 2H), 4,20-4,29 (m, 2H), 4,35 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 5,03-5,12 (m, 1H), 6,86 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 1,6 Hz, 8,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 10,51 (brs, 1H).

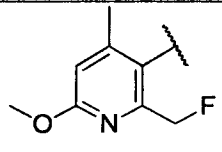
ESI-MS m/z 405 [M+H]⁺

[0329] El compuesto del Ejemplo 24 se sintetizó como en el Ejemplo 23.



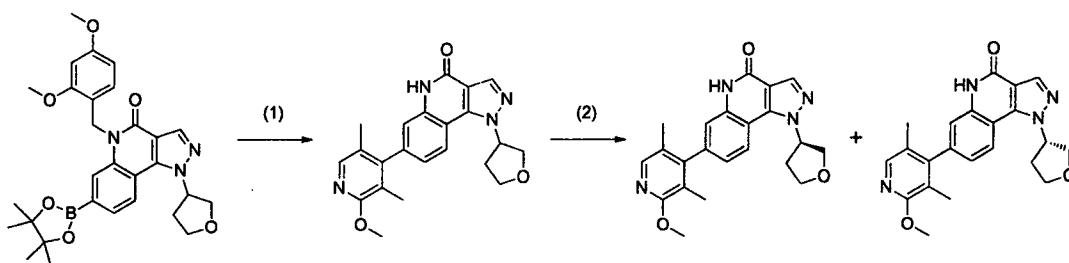
[Tabla 2]

Ejemplo	R ²	RMN, masa
---------	----------------	-----------

24		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,10 (s, 3H), 2,15-2,25 (m, 2H), 2,47-2,60 (m, 2H), 3,66-3,76 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,19-4,29 (m, 2H), 5,00-5,19 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 7,16-7,23 (m, 2H), 8,04 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,45 (brs, 1H). ESI-MS m/z 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$
----	---	--

[0330] Ejemplo 25

Síntesis de

5 (+)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona y(-)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

[0331] (1) Síntesis de

10 (±)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

Una mezcla de

15 (±)-5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona obtenida en el Ejemplo de preparación 5 (219 mg), 4-bromo-2-metoxi-3,5-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo de preparación 28 (134 mg), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23,8 mg) y carbonato de cesio (403 mg) se hizo reaccionar en un solvente mixto de 1,4-dioxano (8 mL) y agua (2 mL) usando un reactor de

20 microondas a 130 °C durante 70 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego directamente se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 10% al 90%). El producto de acoplamiento resultante se disolvió en TFA (4 mL) y la mezcla se agitó a 70 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta
 5 temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. Una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM,
 10 100%, luego acetato de etilo / n-heptano, 50% al 100%) para dar el compuesto del título (78 mg).

ESI-MS m/z 391 [M + H]⁺

[0332] (2) Síntesis de
(+)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahydrofuran
 15 -3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona y
(-)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahydrofuran
-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

(±)-7-(2-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona se analizó
 20 por una columna quiral [AD-H (0,46 cm Ø x 15 cm), fase móvil; 100% de etanol] para identificar la forma (+)- a 7,8 min y la forma (-)- a 9,7 min y confirmar que es posible la resolución óptica.
 (±)-7-(2-Metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona (78 mg) se
 25 disolvió en un solvente mixto de etanol (12 mL) y metanol (12 mL) y la solución se filtró a través de un tapón de algodón. El filtrado se resolvió ópticamente por cromatografía quiral en columna [columna quiral: columna AD-H, solvente de elución: 100% de etanol, tasa de flujo: 10 mL/min, tiempo de elución:
 30 80 minutos/elución, inyección: 2 mL/inyección, tiempo de retención corto: forma (+)-, tiempo de retención largo: forma (-)-] para dar 26,4 mg de una forma (+)- y 25,2 mg de una forma (-)- del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,92-1,94 (m, 3H), 1,94-1,96

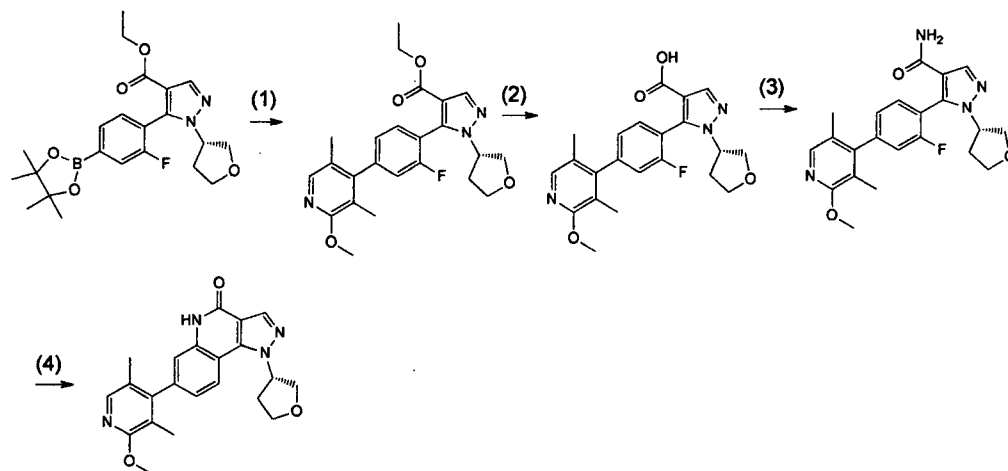
(m, 3H), 2,55-2,66 (m, 1H), 2,76-2,86 (m, 1H), 4,00 (s, 3H),
 4,09-4,16 (m, 1H), 4,24-4,37 (m, 2H), 4,39-4,45 (m, 1H),
 5,61-5,68 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J = 1,5$
 Hz, 8,3 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,31
 5 (s, 1H), 8,86 (s, 1H).

ESI-MS m/z 391 $[M+H]^+$

[0333] Ejemplo 26

Síntesis de

(S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran
 10 -3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



[0334] (1) Síntesis de

5-[2-fluoro-4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)fenil]-1-[(
 (S)-tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

15 Agua (170 mL), 4-yodo-2-metoxi-3,5-dimetilpiridina
 obtenida en el Ejemplo de preparación 29 (3) (35,6 g), $Pd(PPh_3)_4$
 (6,52 g) y carbonato de cesio (110 g) se añadieron a una solución
 de

5-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) f
 20 enil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato
 de etilo obtenido en el Ejemplo de preparación 6 (51,9 g) en
 1,4-dioxano (500 mL) y la mezcla de reacción se hizo reaccionar
 a 110 °C durante seis horas. La mezcla de reacción retornó a
 temperatura ambiente y la capa orgánica luego se separó. La capa
 25 orgánica se concentró a presión reducida. La capa acuosa,

acetato de etilo (700 mL) y agua (100 mL) se añadieron al residuo resultante y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se
 5 secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo / n-heptano, 5% al 14%). El producto luego se purificó otra vez por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de
 10 etilo / n-heptano, 2% al 10%) para dar el compuesto del título (43,5 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,16 (t, $J = 7,2$ Hz, 1,5H), 1,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 1,5H), 1,97 (s, 1,5H), 1,98 (s, 1,5H), 1,99 (s, 1,5H), 2,00 (s, 1,5H), 2,25-2,55 (m, 2H), 3,92-4,27 (m, 6H),
 15 3,99 (s, 1,5H), 4,00 (s, 1,5H), 4,65-4,75 (m, 1H), 7,01 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 0,5H), 7,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 0,5H), 7,93 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).
 ESI-MS m/z 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0335] (2) Síntesis de ácido
 20 5-[2-fluoro-4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)fenil]-1-[(S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxílico

Una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio (79 mL) se añadió a una solución de
 5-[2-fluoro-4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)fenil]-1-[(
 25 S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (43,2 g) en etanol (574 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante dos horas y 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró hasta la mitad del volumen a presión
 30 reducida. Agua (300 mL) se añadió al residuo y etanol se destiló a presión reducida. MTBE (130 mL) se añadió al residuo resultante y la capa acuosa se separó. La capa orgánica se extrajo con agua (30 mL). Las capas acuosas combinadas se acidificaron con ácido clorhídrico 5 N (78 mL) bajo

enfriamiento con hielo y se extrajeron con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (39,0 g).

5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,91 (s, 1,5H), 1,94 (s, 1,5H), 1,98 (s, 1,5H), 2,01 (s, 1,5H), 2,25-2,56 (m, 2H), 3,92-4,17 (m, 3H), 3,96 (s, 1,5H), 4,00 (s, 1,5H), 4,23 (dd, $J = 16,0$, 8,0 Hz, 1H), 4,65-4,77 (m, 1H), 6,99 (brd, $J = 10,0$ Hz, 1H), 7,03 (dr d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 7,6$ Hz, 0,5H), 7,44
10 (t, $J = 7,6$ Hz, 0,5H), 7,90 (s, 0,5H), 7,94 (s, 0,5H), 8,14 (s, 1H).

ESI-MS m/z 434 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[0336] (3) Síntesis de
5-[2-fluoro-4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)fenil]-1-[(
15 S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida

CDI (21,4 g) se añadió de una vez a una solución de ácido 5-[2-fluoro-4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)fenil]-1-[(
S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (38,7 g) en DMF (290 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a
20 temperatura ambiente durante 95 minutos. Amoníaco acuoso al 28% (95 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos. El amoníaco acuoso al 28% (95 mL) se añadió otra vez a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La
25 mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Cloroformo (250 mL) y agua (80 mL) se añadieron al residuo resultante y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se reextrajo con cloroformo (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con una solución acuosa saturada de cloruro de
30 amonio (60 mL $\times$ 3) y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se pasó a través de un taco de sílice (gel de sílice NH). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (37,2 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,98 (brs, 6H), 2,24-2,60 (m,

2H), 3,90-4,20 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,23 (dd, $J = 16,0, 8,0$ Hz, 1H), 4,62-4,71 (m, 1H), 5,32 (brs, 2H), 7,05 (brd, $J = 10,0$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,42-7,56 (m, 1H), 7,94 (brs, 1H), 8,03 (s, 1H).

5 ESI-MS m/z 411 $[M+H]^+$

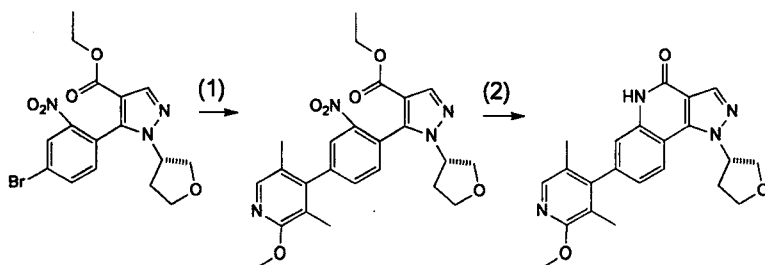
[0337] (4) Síntesis de
(S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahydrofuran
-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

Hidróxido de sodio en polvo (9,43 g) se añadió de una vez
 10 a una solución de
 5-[2-fluoro-4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)fenil]-1-[(S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (37,2 g) en DMSO (186 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 50 minutos y luego a
 15 70 °C durante 45 minutos. Bajo enfriamiento con agua, (600 mL) se añadió agua gota a gota a la mezcla de reacción y luego ácido acético (13,5 mL) se añadió gota a gota. El polvo precipitado se recolectó por filtración. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y MTBE y luego se secó a presión
 20 reducida para dar el compuesto del título (34,0 g).

El ^1H -RMN y ESI-MS del compuesto del título eran idénticos a aquellos del Ejemplo 25. El compuesto del título mostró una rotación óptica (-) y tenía > 99% ee de una pureza óptica [AD-H, 100% de etanol, tiempo de retención: 9,7 min].

25 [0338] Ejemplo 27

Síntesis de
(S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahydrofuran
-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



[0339] (1) Síntesis de
5-[4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-2-nitrofenil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

El

5 5-(4-bromo-2-nitrofenil)-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de preparación 7(1) (1,5 g) se disolvió en tolueno (50 mL). Ácido (2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)borónico (728 mg) obtenido en el Ejemplo de preparación 29,
10 bis(trifenilfosfina)dicloropaladio (II) (128 mg), carbonato de sodio (1,16 g) y agua (10 mL) se añadieron a la solución y la mezcla se hizo reaccionar a 100 °C durante cuatro horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL) se añadieron
15 y la mezcla de reacción se filtró a través de CeliteTM. El filtrado se dividió por adición de acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Etanol (2 mL) se
20 añadió al residuo resultante que se disolvió con calentamiento a reflujo. La solución se enfrió con agua helada. Después de una hora, el sólido precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (750 mg). El filtrado se concentró a presión reducida. Etanol (1 mL) se añadió al residuo
25 resultante que se disolvió con calentamiento a reflujo. La solución se enfrió con agua helada. Después de una hora, el sólido precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (450 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,07-1,14 (m, 3H), 1,98 (d, J = 3,9 Hz, 3H), 2,01 (d, J = 3,9 Hz, 3H), 2,21-2,40 (m, 1H), 2,47-2,58 (m, 1H), 3,92-4,00 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,02-4,18 (m, 4H), 4,23 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 4,56-4,66 (m, 1H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 0,67H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 0,33H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,96-8,02 (m, 2H), 8,08 (s, 1H).

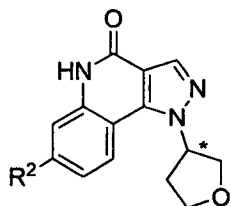
ESI-MS m/z 467 [M+H]⁺

[0340] (2) Síntesis de
(S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

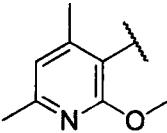
5 El

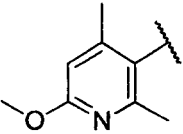
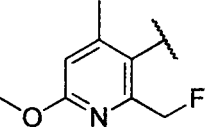
5-[4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-2-nitrofenil]-1-[(S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,1 g) se suspendió en etanol (13 mL). Hierro en polvo (280 mg) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (3 mL) se añadieron a la solución y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se filtró a través de Celite™. El filtrado se dividió por adición de acetato de etilo (100 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en ácido acético (2 mL), seguido de agitación a 50 °C. Después de cuatro horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua (20 mL). El sólido precipitado se recolectó por filtración. 1-propanol (10 mL) y agua (1,5 mL) se añadieron al sólido resultante que se disolvió con calentamiento a reflujo. La solución se enfrió con agua helada. Después de una hora, el sólido precipitado se recolectó por filtración y se lavó con MTBE (5 mL) para dar el compuesto del título (780 mg).

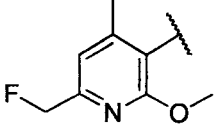
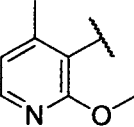
[0341] Los compuestos de los Ejemplos 28 a 32 se sintetizaron como en el Ejemplo 25.



[Tabla 3]

Ejemplo	R ²	RMN, masa
columna quirál fase móvil rotación óptica (+/-) tiempo de retención (min)		
Ejemplo 28		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ
OD-H 100% de etanol (+): 7,0 (-): 6,0		(ppm): 2,10 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,54-2,65 (m, 1H), 2,75-2,84 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,08-4,16 (m, 1H), 4,22-4,28 (m, 1H), 4,28-4,36 (m, 1H), 4,38-4,44 (m, 1H), 5,59-5,69 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,60 (brs, 1H). ESI-MS m/z 391 [M+H] ⁺

Ejemplo 29		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 2,03 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,55-2,67 (m, 1H), 2,76-2,86 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,09-4,17 (m, 1H), 4,23-4,29 (m, 1H), 4,30-4,37 (m, 1H), 4,39-4,46 (m, 1H), 5,62-5,69 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,00 (brs, 1H). ESI-MS m/z 391 [M+H] ⁺
OD-H 100% de etanol (+): 8,5 (-): 6,2		
Ejemplo 30		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 2,10 (s, 3H), 2,56-2,67 (m, 1H), 2,76-2,86 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,08-4,17 (m, 1H), 4,23-4,37 (m, 2H), 4,39-4,46 (m, 1H), 5,01-5,20 (m, 2H), 5,61-5,69 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,15-7,22 (m, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,11-10,25 (m, 1H). ESI-MS m/z 409 [M+H] ⁺
IA 100% de etanol (+): 9,0 (-): 9,7		

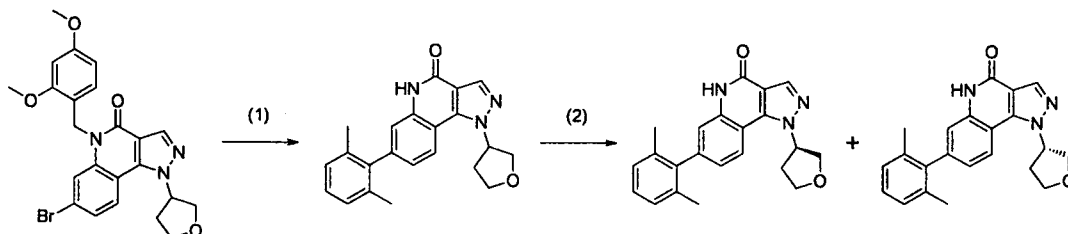
Ejemplo 31		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,17 (s, 3H), 2,54-2,65 (m, 1H), 2,76-2,85 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,08-4,16 (m, 1H), 4,23-4,29 (m, 1H), 4,29-4,36 (m, 1H), 4,38-4,44 (m, 1H), 5,33-5,49 (m, 2H), 5,61-5,68 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,41 (brs, 1H). ESI-MS m/z 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$
AD-H 100% de etanol (+): 6,0 (-): 7,1		
Ejemplo 32		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,15 (s, 3H), 2,54-2,66 (m, 1H), 2,76-2,85 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,12 (td, $J = 8,4$ Hz, 4,7 Hz, 1H), 4,27 (q, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,33 (dd, $J = 7,8$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 4,42 (dd, $J = 8,4$ Hz, 3,4 Hz, 1H), 5,61-5,69 (m, 1H), 6,89 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1,4 Hz, 1H), 7,33 (d, $J =$ 1,4 Hz, 1H), 8,08-8,14 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 10,49 (brs, 1H). ESI-MS m/z 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$
AD-H 100% de etanol (+): 5,8 (-): 7,5		

[0342] Ejemplo 33

Síntesis de

(+)-7-(2,6-dimetilfenil)-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazo-
lo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona y

5 (-)-7-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



[0343] El compuesto del título se obtuvo llevando a cabo las reacciones (1) a (2) por medio del mismo método que en el Ejemplo

10 25 usando

(±)-7-bromo-5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona obtenida en el Ejemplo de preparación 5 (4) y ácido 2,6-dimetilfenilborónico como materias primas. La resolución óptica de (2) en las condiciones

15 de columna quiral: IB, fase móvil: 100% de etanol y tasa de flujo: 1,00 mL/min de forma (-) identificada a 4,0 min y forma (+) a 4,4 min. De esta manera, la resolución óptica se realizó usando columna IB para la resolución óptica en las condiciones de fase móvil: 100% de etanol, tasa de flujo: 10,0 mL/min, tiempo de elución: 60 min/corrida e inyección: se obtuvieron 1,5 mL/corrida y forma (-) de un tiempo de retención más corto y forma (+) de un tiempo de retención más largo.

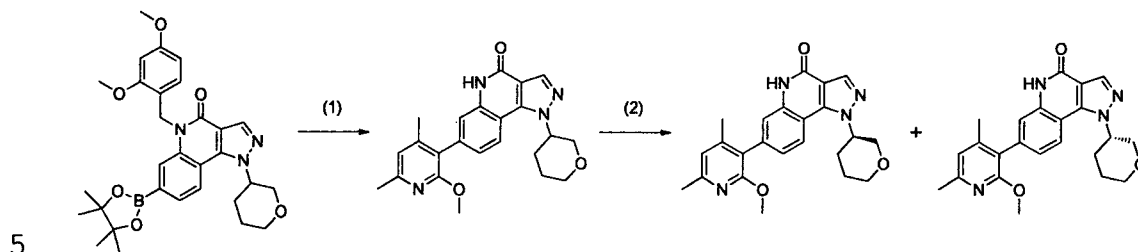
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,06 (s, 6H), 2,60-2,64 (m, 1H), 2,79-2,83 (m, 1H), 4,12-4,13 (m, 1H), 4,24-4,37 (m, 2H), 4,40-4,45 (m, 1H), 5,62-5,70 (m, 1H), 7,10-7,19 (m, 4H), 7,21-7,24 (m, 1H), 8,10-8,12 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,57 (brs, 1H).

ESI-MS m/z 360 [M+H]⁺

[0344] Ejemplo 34

30 Síntesis de

(+)-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona y
(-)-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



[0345] El compuesto del título se obtuvo llevando a cabo las reacciones (1) a (2) por medio del mismo método que en el Ejemplo 25 usando

10 (±)-5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona obtenida en el Ejemplo de preparación 4 y 3-bromo-2-metoxi-4,6-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo de preparación 26 como materias primas. La resolución óptica de (2) en las condiciones de columna quirral: OD-H, fase móvil:

15 100% de etanol y tasa de flujo: 1,00 mL/min de forma (+) identificada a 4,8 min y forma (-) a 5,2 min. De esta manera, la resolución óptica se realizó usando columna OD-H para la resolución óptica y usando un solvente de elución de 100% de etanol y la forma (+) de un tiempo de retención más corto y la

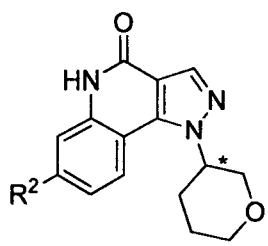
20 forma (-) de un tiempo de retención más largo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,92-2,00 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,38-2,54 (m, 5H), 3,53-3,61 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,88-3,95 (m, 1H), 4,04-4,10 (m, 1H), 4,28-4,35 (m, 1H), 4,95-5,05 (m, 1H), 6,72-6,75 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,22

25 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,63 (s, 1H).

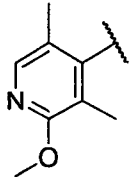
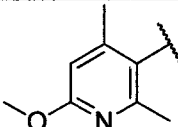
ESI-MS m/z 405 [M+H]⁺

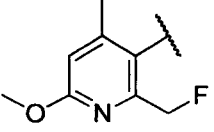
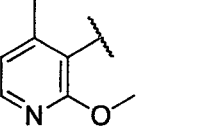
[0346] Los compuestos de los Ejemplos 35 a 39 se sintetizaron como en el Ejemplo 34.



[Tabla 4]

Ejemplo	R ²	RMN, masa
columna quiral fase móvil rotación óptica (+/-) tiempo de retención (min)		
Ejemplo 35		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ
AD-H 100% de etanol (+): 5,8 (-): 6,4		(ppm): 1,93-2,02 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,37-2,55 (m, 2H), 3,53-3,62 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,88-3,96 (m, 1H), 4,04-4,11 (m, 1H), 4,27-4,35 (m, 1H), 4,95-5,05 (m, 1H), 5,33-5,48 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,17-7,22 (m, 2H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,35 (s, 1H). ESI-MS m/z 423 [M+H] ⁺

Ejemplo 36		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1,91-2,04 (m, 8H), 2,39-2,56 (m, 2H), 3,54-3,62 (m, 1H), 3,89-3,97 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,04-4,14 (m, 1H), 4,28-4,36 (m, 1H), 4,96-5,06 (m, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,14 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,83 (brs, 1H). ESI-MS m/z 405 [M+H] ⁺
OD-H 100% de etanol (+): 4,6 (-): 5,1		
Ejemplo 37		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1,94-2,00 (m, 2H), 2,02 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,40-2,53 (m, 2H), 3,52-3,62 (m, 1H), 3,89-3,95 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,05-4,11 (m, 1H), 4,28-4,35 (m, 1H), 4,96-5,05 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 7,09 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,01 (brs, 1H). ESI-MS m/z 405 [M+H] ⁺
AD-H 100% de etanol (+): 8,0 (-): 10,7		

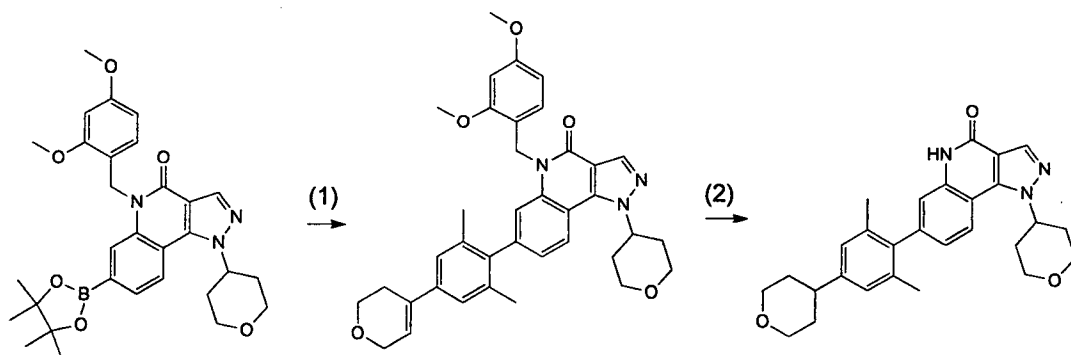
Ejemplo 38 OD-H 100% de etanol (+): 5,2 (-): 5,8		¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,92-2,03 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,39-2,54 (m, 2H), 3,53-3,62 (m, 1H), 3,89-3,97 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,05-4,13 (m, 1H), 4,26-4,37 (m, 1H), 4,95-5,20 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,56-9,67 (m, 1H). ESI-MS m/z 423 [M+H]⁺
Ejemplo 39 AD-H 100% de etanol (+): 6,0 (-): 6,6		¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,93-2,01 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,38-2,53 (m, 2H), 3,53-3,61 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,88-3,95 (m, 1H), 4,04-4,11 (m, 1H), 4,27-4,35 (m, 1H), 4,95-5,04 (m, 1H), 6,88 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,2 Hz, 1,5 Hz, 1H), 8,08-8,14 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 9,06 (brs, 1H). ESI-MS m/z 391 [M+H]⁺

[0347] Ejemplo 40

Síntesis de

7-[2,6-dimetil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]-1-(tetrah

5 idro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



[0348] (1) Síntesis de
 7-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2,6-dimetilfenil]-5-(2,4-d
 imetoxibencil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3
 -c]quinolin-4(5H)-ona

5 Agua (0,2 mL),
 4-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-3,6-dihidro-2H-pirano (44,1 mg)
 obtenido en el Ejemplo de preparación 50, Pd(PPh₃)₄ (12,7 mg)
 y carbonato de cesio (108 mg) se añadieron a una solución de
 10 5-(2,4-dimetoxibencil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(4,4,
 5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]q
 uinolin-4(5H)-ona obtenida en el Ejemplo de preparación 1 (5)
 (60 mg) en 1,4-dioxano (1,5 mL). La mezcla de reacción se agitó
 a 100 °C durante la noche. Después de retornar la mezcla de
 15 reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron acetato de
 etilo y agua a la mezcla de reacción y la capa orgánica se
 separó. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre
 sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión
 reducida. El residuo resultante se purificó por sílice NH gel
 20 cromatografía en columna (acetato de etilo / n-heptano, 20 a
 50%) para dar el compuesto del título (44 mg).

ESI-MS m/z 606 [M + H]⁺

[0349] (2) Síntesis de
 7-[2,6-dimetil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]-1-(tetrah
 25 idro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

Paladio sobre carbón al 10% (50% húmedo, 15 mg) se añadió
 a una solución de
 7-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2,6-dimetilfenil]-5-(2,4-d

imetoxibencil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona (44 mg) en etanol (2 mL)-THF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas y 35 minutos en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se eliminó de la mezcla de reacción por filtración y el filtrado luego se concentró a presión reducida. TFA (1,5 mL) se añadió al residuo resultante. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción retornó a temperatura ambiente y la mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida. Cloroformo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadieron al residuo y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se reextrajo con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo 100%, luego acetato de etilo 100%). La fracción blanco se recolectó y se concentró. El acetato de etilo y MTBE se añadieron al residuo resultante. El sólido precipitado se recolectó por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (14,8 mg).

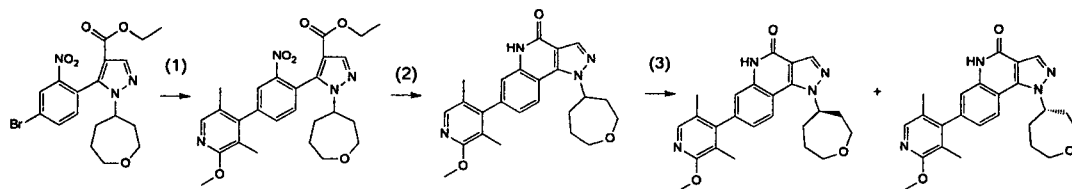
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,79-1,95 (m, 4H), 2,07 (s, 6H), 2,20 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 2,53 (ddd, J = 15,6, 11,6, 4,0 Hz, 2H), 2,72-2,81 (m, 1H), 3,56 (td, J = 10,8, 2,8 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 10,4 Hz, 2H), 4,12 (dd, J = 10,4, 2,8 Hz, 2H), 4,24 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 5,03-5,11 (m, 1H), 7,03 (s, 2H), 7,13 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,26 (brs, 1H).

ESI-MS m/z 458 [M+H]⁺

[0350] Ejemplo 41

Síntesis	de
(+)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(oxepan-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona	y
(-)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(oxepan-4-il)-1H	

-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



[0351] (1) Síntesis de
5-[4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-2-nitrofenil]-1-(oxe-
pan-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de (±)-etilo

El compuesto del título (80 mg) se obtuvo por medio del mismo método que en el Ejemplo 27-(1) a partir de 5-(4-bromo-2-nitrofenil)-1-(oxepan-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de (±)-etilo obtenido en el Ejemplo de preparación 8 (85 mg) y ácido (2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)borónico obtenido en el Ejemplo de preparación 29 (42,1 mg).

ESI-MS m/z 495 [M + H]⁺

[0352] (2) Síntesis de
(±)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(oxepan-4-il)-1H-
-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

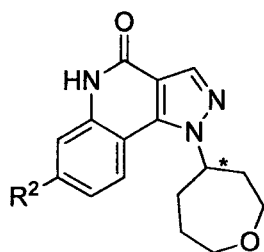
El compuesto del título (53 mg) se obtuvo por medio del mismo método que en el Ejemplo 45-(2) a partir de 5-[4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-2-nitrofenil]-1-(oxepan-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de (±)-etilo (80 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,90-2,05 (m, 2H), 1,94, 1,95, 1,96 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 2,33-2,70 (m, 4H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,92-4,08 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 5,20-5,29 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 10,30 (brs, 1H).

ESI-MS m/z 419 [M+H]⁺

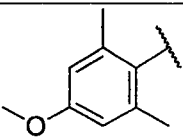
[0353] (3) Síntesis de
(+)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(oxepan-4-il)-1H-
-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona y
(-)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(oxepan-4-il)-1H-
-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(oxepan-4-il)-1
H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona (53 mg) se disolvió en
etanol (5 mL) y la solución se filtró a través de un filtro
millipore. El filtrado se resolvió ópticamente por CIRALCEL(R)
5 OD-H fabricado por DAICEL Corporation (20 mm diámetro x 250 mm
long) bajo la condición de etanol al 100% y 10 mL/min. Se
obtuvieron el compuesto del título con un tiempo de retención
de 11 minutos y una rotación óptica (+) (15,9 mg, >98% ee
[CIRALCEL (R) OD-H (0,46 cm Φ x 25 cm), 20% de etanol/hexano,
10 tiempo de retención = 7,3 min]) y el compuesto del título con
un tiempo de retención de 12 minutos y una rotación óptica (-)
(16,7 mg, >98% ee [CIRALCEL (R) OD-H (0,46 cm Φ x 25 cm), 20%
de etanol/hexano, tiempo de retención = 7,9 min]).
[0354] El compuesto del Ejemplo 42 se sintetizó como en el
15 Ejemplo 41.



[Tabla 5]

Ejemplo	R ²	RMN, masa
columna quiral		
fase móvil		
rotación óptica		
(+/-)		
tiempo de retención		
(min)		

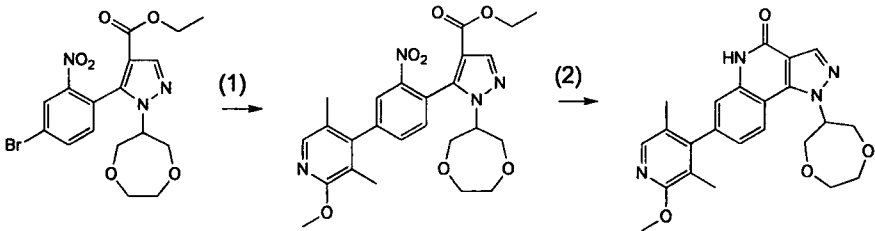
Ejemplo 42		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1,90-2,05 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,31-2,68 (m, 4H), 3,70-3,78 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,92-4,07 (m, 3H), 5,19-5,28 (m, 1H), 6,71 (s, 2H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,62 (brs, 1H). ESI-MS m/z 418 [M+H] ⁺
IA 100% de IPA (+): 8,3 (-): 9,4		

[0355] Ejemplo 43

Síntesis de

1-(1,4-dioxepan-6-il)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-

5 1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



[0356] (1) Síntesis de

1-(1,4-dioxepan-6-il)-5-[4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1)-2-nitrofenil]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

10 Agua (0,2 mL), ácido
(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)borónico (39,5 mg)
obtenido en el Ejemplo de preparación 29, Pd(PPh₃)₄ (10,5 mg)
y carbonato de cesio (178 mg) se añadieron a una solución de
15 5-(4-bromo-2-nitrofenil)-1-(1,4-dioxepan-6-il)-1H-pirazol-4-
-carboxilato de etilo (80 mg) obtenido en el Ejemplo de
preparación 9-(2) en 1,4-dioxano (1,3 mL) y la mezcla de
reacción se agitó a 100 °C durante 6,75 horas. Ácido
(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)borónico (15 mg) se añadió

a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2,5 horas. Después de que la mezcla de reacción retornó a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, acetato de etilo / n-heptano, 20 a 33 %) para dar el compuesto del título (64 mg).

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,09 (t, J = 7,2 Hz, 1,5H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 1,5H), 1,98 (s, 1,5H), 1,99 (s, 1,5H), 2,01 (s, 1,5H), 2,02 (s, 1,5H), 3,73-3,87 (m, 2H), 3,90-4,02 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,03-4,17 (m, 4H), 4,30-4,40 (m, 2H), 4,41-4,49 (m, 1H), 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,95-8,01 (m, 2H), 8,11 (s, 1H).

15

ESI-MS m/z 519 [M + Na]⁺

[0357] (2) Síntesis de
1-(1,4-dioxepan-6-il)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-
1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

20 Hierro en polvo (28,8 mg) se añadió a una solución de 1-(1,4-dioxepan-6-il)-5-[4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-2-nitrofenil]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (64 mg) en ácido acético (2 mL)-agua (0,1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2,5 horas en una atmósfera de nitrógeno.

25 La mezcla de reacción retornó a temperatura ambiente y acetato de etilo (10 mL) se añadió a la mezcla de reacción. La materia insoluble se eliminó por filtración a través de CeliteTM. El filtrado se concentró a presión reducida. Una solución del residuo en acetato de etilo se lavó secuencialmente con una

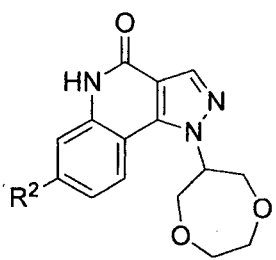
30 solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se pasó a través de un taco de gel de sílice NH. La solución resultante se concentró a presión reducida. El acetato de etilo (0,3 mL) y MTBE (0,3 mL) se añadieron al residuo. El

sólido precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (29,1 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,93 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 3,90-4,07 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 4,38 (dd, J = 12,0, 6,0 Hz, 2H), 4,40 (dd, J = 12,0, 6,8 Hz, 2H), 5,50 (tt, J = 6,8, 6,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 10,23 (brs, 1H).

ESI-MS m/z 421 [M+H]⁺

[0358] El compuesto del Ejemplo 44 se sintetizó como en el Ejemplo 43.

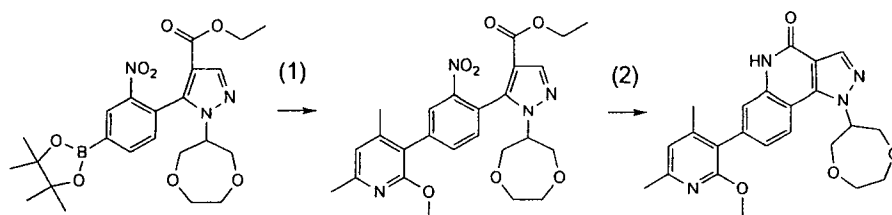


[Tabla 6]

N.º	R ²	masa, RMN
44		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 2,05 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 3,91-4,07 (m, 4H), 4,38 (dd, J = 12,8, 6,0 Hz, 2H), 4,44 (dd, J = 12,8, 6,8 Hz, 2H), 5,51 (tt, J = 6,8, 6,0 Hz, 1H), 6,71 (s, 2H), 7,12 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,24 (brs, 1H), 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 10,43 (brs, 1H). ESI-MS m/z 420 [M+H] ⁺

[0359] Ejemplo 45

15 Síntesis de
1-(1,4-dioxepan-6-il)-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-
1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



[0360] (1) Síntesis de
 1-(1,4-dioxepan-6-il)-5-{4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-2-nitrofenil}-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

5 Agua (0,3 mL), 3-bromo-2-metoxi-4,6-dimetilpiridina (32,5 mg) obtenido en el Ejemplo de preparación 26, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7,2 mg) y carbonato de cesio (122 mg) se añadieron a una solución de
 1-(1,4-dioxepan-6-il)-5-[2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo
 10 (61 mg) en 1,4-dioxano (1,2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 4 horas. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7,2 mg) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora y 10 minutos. La mezcla de reacción retornó a temperatura
 15 ambiente y se dividió por adición de acetato de etilo y agua y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna
 20 de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 15 a 20%) para dar el compuesto del título (15 mg).

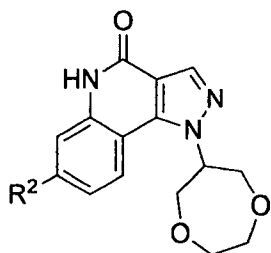
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,06 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,74-3,88 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,91-4,16 (m, 6H), 4,28-4,37 (m, 2H), 4,47-4,55 (m, 1H), 6,74
 25 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 7,6$, 1,6 Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H).

ESI-MS m/z 519 $[\text{M} + \text{Na}]^+$

[0361] (2) Síntesis de
 1-(1,4-dioxepan-6-il)-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-
 30 1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

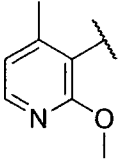
Hierro en polvo (17 mg) se añadió a una solución de

- 1-(1,4-dioxepan-6-il)-5-{4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-2-nitrofenil}-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (15 mg) en ácido acético (1 mL)-agua (0,05 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4,25 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción retornó a temperatura ambiente y acetato de etilo (5 mL) se añadió a la mezcla de reacción. La materia insoluble se eliminó por filtración a través de Celite™. El filtrado se concentró a presión reducida. Una solución del residuo en acetato de etilo se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (gel de sílice, acetato de etilo / n-heptano, 66%) para dar el compuesto del título (1,5 mg).
- ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,09 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,91-3,99 (m, 2H), 4,00-4,08 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 12,8, 6,4 Hz, 2H), 4,42 (dd, J = 12,8, 6,4 Hz, 2H), 5,49 (tt, J = 6,8, 6,4 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,17 (br s, 1H).
- ESI-MS m/z 421 [M+H]⁺
- [0362] Los compuestos de los Ejemplos 46 y 47 se sintetizaron como en el Ejemplo 45.



[Tabla 7]

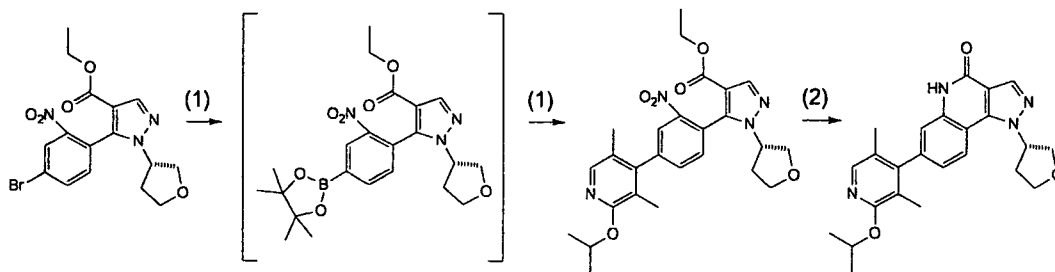
N.º	R²	RMN, masa
46		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 2,02 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 3,91-3,99 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,00-4,07 (m, 2H), 4,38 (ddd, J = 13,2, 6,4, 2,4 Hz, 2H), 4,44 (dd, J = 13,2, 6,4 Hz,

		2H), 5,50 (tt, J = 6,8, 6,4 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,78 (brs, 1H). ESI-MS m/z 421 [M+H] ⁺
47		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 2,14 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,91-3,99 (m, 2H), 4,00-4,07 (m, 2H), 4,37 (dd, J = 12,8, 6,4 Hz, 2H), 4,43 (dd, J = 12,8, 6,4 Hz, 2H), 5,50 (tt, J = 6,4, 6,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 8,08-8,13 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 9,29 (brs, 1H). ESI-MS m/z 407 [M+H] ⁺

[0363] Ejemplo 48

Síntesis de

(S)-7-(2-isopropiloxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidr
5 ofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



[0364] (1) Síntesis de

5-[4-(2-isopropiloxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-2-nitrofenil]
-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de
10 etilo

5-(4-bromo-2-nitrofenil)-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-
1H-pirazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de
preparación 7-(1) (200 mg) se convirtió en
5-[2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fe
15 nil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato
de etilo por medio del mismo método que en el Ejemplo de

preparación 7-(2). Una solución de 4-yodo-2-isopropiloxi-3,5-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo de preparación 47 (142 mg) en DMF (0,5 mL) y agua (0,5 mL) se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 110 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se dividió por adición de acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 50% al 100%) para dar el compuesto del título (138,1 mg).

ESI-MS m/z 517 [M + Na]⁺

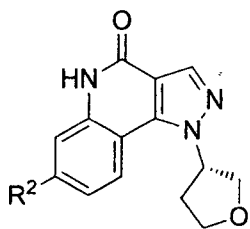
[0365] (2) Síntesis de
15 (S)-7-(2-isopropiloxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

El compuesto del título (67,1 mg) se obtuvo por medio del mismo método que en el Ejemplo 45-(2) a partir de 5-[4-(2-isopropiloxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-2-nitrofenil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (138,1 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,37-1,41 (m, 6H), 1,91 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 2,59-2,64 (m, 1H), 2,79-2,83 (m, 1H), 4,12-4,29 (m, 1H), 4,23-4,27 (m, 2H), 4,39-4,46 (m, 1H), 5,29-5,40 (m, 1H), 5,62-5,69 (m, 1H), 7,07-7,09 (m, 1H), 7,19-7,20 (m, 1H), 7,90-7,92 (m, 1H), 8,13 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,18 (s, 1H).

ESI-MS m/z 419 [M+H]⁺

[0366] Los compuestos de los Ejemplos 49 y 50 se sintetizaron como en el Ejemplo 48.



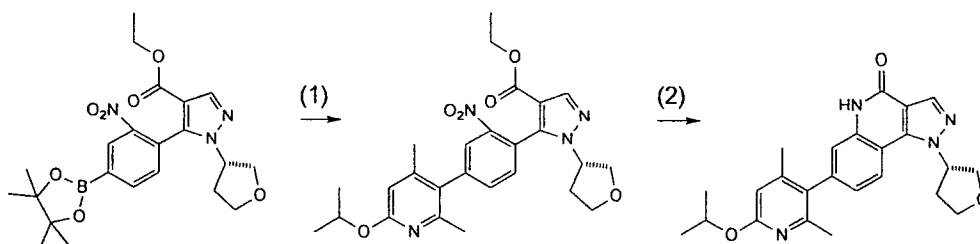
[Tabla 8]

N.º	R ²	RMN, masa
49		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 2,01 (s, 6H), 2,59-2,64 (m, 1H), 2,70-2,90 (m, 1H), 4,10-4,20 (m, 1H), 4,25-4,35 (m, 2H), 4,40-4,45 (m, 1H), 5,60-5,63 (m, 1H), 6,99-7,10 (m, 2H), 7,52 (t, J = 72,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,14-8,17 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,01 (brs, 1H). ESI-MS m/z 449 [M+Na] ⁺
50		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1,43 (t, J = 7,13 Hz, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 2,55-2,68 (m, 1H), 2,76-2,87 (m, 1H), 4,12-4,20 (m, 1H), 4,23-4,37 (m, 2H), 4,38-4,46 (m, 3H), 5,57-5,72 (m, 1H), 7,07-7,09 (m, 1H), 7,17-7,18 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,12-8,14 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,07 (brs, 1H). ESI-MS m/z 405 [M+H] ⁺

[0367] Ejemplo 51

5 Síntesis de

(S)-7-(6-isopropiloxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidr
ofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



[0368] (1) Síntesis de
5-[4-(6-isopropiloxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-2-nitrofenil]
-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de
 5 etilo

5-[2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de preparación 7-(2) (70 mg) se disolvió en una solución mixta de 1,4-dioxano (1 mL) y
 10 se añadieron agua (0,2 mL) y 3-bromo-6-isopropiloxi-2,4-dimetilpiridina (41,1 mg), Pd(PPh₃)₄ (17,7 mg) y carbonato de cesio (150 mg). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante la noche. Después de retornar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, la
 15 mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 10 a 50% al 100%) para dar el compuesto del título (66,5 mg).

ESI-MS m/z 495 [M + H]⁺

[0369] (2) Síntesis de
 20 (S)-7-(6-isopropiloxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

Una solución de 5-[4-(6-isopropiloxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-2-nitrofenil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de
 25 etilo (65,1 mg) en ácido acético (1,5 mL)-agua (0,15 mL) se agitó a 80 °C durante 15 minutos. Hierro en polvo (45,1 mg) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante dos horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción retornó a temperatura ambiente y acetato de etilo (5

mL) se añadió a la mezcla de reacción. La materia insoluble se eliminó por filtración a través de Celite™. El filtrado se concentró a presión reducida. Una solución del residuo en acetato de etilo se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió y se trituroó por adición de MTBE. El sólido precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (35,1 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,38 (d, J = 6,25 Hz, 6H), 2,01 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,55-2,67 (m, 1H), 2,76-2,87 (m, 1H), 4,12-4,14 (m, 1H), 4,23-4,37 (m, 2H), 4,39-4,45 (m, 1H), 5,30-5,35 (m, 1H), 5,61-5,69 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 7,11-7,13 (m, 1H), 7,16-7,17 (m, 1H), 8,09-8,11 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,58 (brs, 1H).

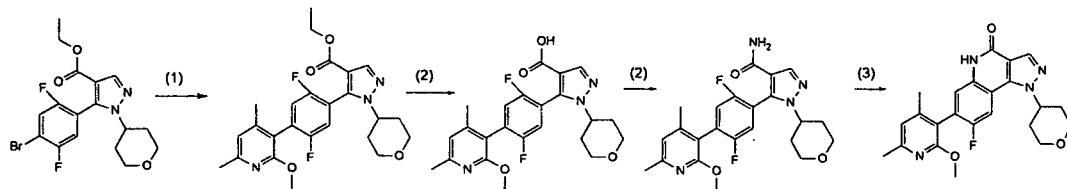
ESI-MS m/z 419 [M+H]⁺

[0370] Ejemplo 52

Síntesis

de

8-fluoro-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



[0371] (1)

Síntesis

de

5-[2,5-difluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Pd(PPh₃)₄ (50 mg), carbonato de cesio (282 mg) y agua (0,5 mL) se añadieron a una solución mixta de 5-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de preparación 10 (180 mg), ácido (2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)borónico obtenido en el

Ejemplo de preparación 27 (90 mg) y 1,4-dioxano (2 mL) y la mezcla se agitó a 110 °C durante seis horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, acetato de etilo y salmuera se añadieron y la mezcla se filtró a través de un tapón de algodón. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 25% al 46% al 53%) para dar el compuesto del título (157 mg).

ESI-MS m/z 494 [M + Na]⁺

[0372] (2) Síntesis de
5-[2,5-difluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil]-
1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

Una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio (0,3 mL) se añadió a una solución de 5-[2,5-difluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (157 mg) en etanol (3 mL) y la mezcla se agitó a 55 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo se dividió por adición de cloroformo, ácido clorhídrico 5 N y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar ácido 5-[2,5-difluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetil-piridin-3-il)fenil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (155 mg) en forma de un producto purificado crudo. El ácido carboxílico (155 mg) se disolvió en DMF (1 mL) y THF (3 mL). CDI (108 mg) luego se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1,5 horas. Una solución al 28% de amoníaco acuoso (0,35 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se dividió por adición de acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se solidificó por adición de n-heptano/MTBE (1/9) para dar el compuesto del título (82 mg). El compuesto del título se usó para la siguiente reacción sin ulterior purificación.

ESI-MS m/z 465 [M + Na]⁺

[0373] (3) Síntesis de
8-fluoro-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahydro
-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

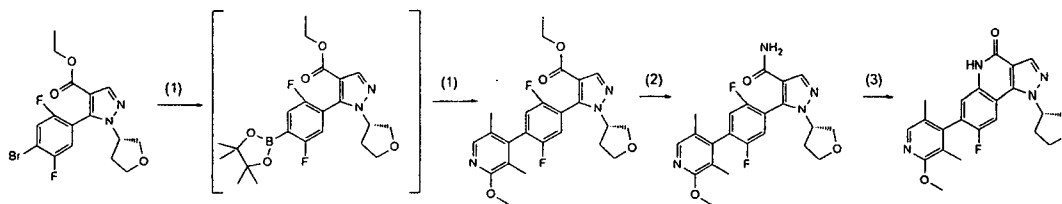
KTB (41 mg) se añadió a una solución de 5-(2,5-difluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (81 mg) en NMP (0,4 mL) y la mezcla se calentó hasta 90 °C. Después de una hora, luego se añadió KTB (20 mg), seguido de agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, seguido de adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 mL) y agua (1 mL). El sólido generado se filtró, se lavó con agua (2 mL) y se secó a presión reducida a 60 °C para dar el compuesto del título (57 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,11 (s, 3H), 2,14-2,24 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,42-2,63 (m, 2H), 3,65-3,79 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,20-4,28 (m, 2H), 4,93-5,03 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,35 (d, J = 6,44 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 10,35 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 10,93 (brs, 1H).

ESI-MS m/z 423 [M+H]⁺

[0374] Ejemplo 53

Síntesis de
(S)-8-fluoro-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



[0375] (1) Síntesis de
 5-(2,5-difluoro-4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)fenil)-
 1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de
 5 etilo

5-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-1-((S)-tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de preparación 11-1 (4,31 g), bis(pinacolato)diboro (3,27 g), acetato de potasio (3,16 g) y complejo de Pd(dppf)Cl₂-DCM (439 mg) se añadieron a DMF (41,6 mL) y la mezcla se agitó a 95 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de dos horas, la mezcla de reacción se agitó a 105 °C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de CeliteTM. El filtrado se concentró a presión reducida, salmuera y acetato de etilo se añadieron al residuo y la mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. La mezcla se filtró otra vez a través de CeliteTM y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró a través de CeliteTM. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo, 20% al 30% al 80%) para dar 5-(2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-((S)-tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,95 g). El 5-(2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-((S)-tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo resultante (900 mg), 4-yodo-2-metoxi-3,5-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo de preparación 29(3) (634 mg), Pd(PPh₃)₄ (116 mg) y carbonato de cesio (1,96 g) se añadieron a un solvente mixto de 1,4-dioxano

(9,3 mL) y agua (3,1 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió por adición de acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo / n-heptano, primer momento: 15% al 36% al 47%, segundo momento: 10% al 30% al 35%) para dar el compuesto del título (280 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,17-1,23 (m, 3H), 1,99-2,06 (m, 6H), 2,26-2,55 (m, 2H), 3,92-4,29 (m, 9H), 4,65-4,75 (m, 1H), 6,95-7,03 (m, 1H), 7,14-7,25 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).

ESI-MS m/z 480 [M+Na]⁺.

15 [0376] (2) Síntesis de
5-(2,5-difluoro-4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)fenil)-
1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida

Hidróxido de sodio 5 N (0,5 mL) se añadió a una solución de

20 5-[2,5-difluoro-4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)fenil]-
 1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de
 etilo (280 mg) en etanol (3,6 mL) y la mezcla se agitó a 65 °C
 durante tres horas. Después de enfriar la mezcla de reacción
 hasta temperatura ambiente, cloroformo y salmuera se añadieron
 25 y la mezcla se ajustó hasta pH 6 con ácido clorhídrico 5 N y
 solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se secó
 sobre sulfato de magnesio anhidro y el desecante se eliminó por
 filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para
 dar ácido

30 5-(2,5-difluoro-4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)fenil)-
 1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (238
 mg) en forma de un producto purificado crudo. CDI (121 mg) se
 añadió a una solución del ácido carboxílico (238 mg) en DMF (3
 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una

hora. Una solución al 28% de amoníaco acuoso (0,6 mL) se añadió a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se dividió por adición de cloroformo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el desecante se eliminó por filtración. El filtrado se pasó a través de un taco de gel de sílice (sílice NH gel; eluyendo con acetato de etilo) y el filtrado resultante se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (186 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,95-2,10 (m, 6H), 2,25-2,57 (m, 2H), 3,91-4,29 (m, 7H), 4,69 (brs, 1H), 5,24-5,57 (m, 2H), 7,01 (dd, $J = 8,79, 5,66$ Hz, 1H), 7,17-7,26 (m, 1H), 7,94-7,99 (m, 2H).

ESI-MS m/z 451 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[0377] (3) Síntesis de
(S)-8-fluoro-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

El hidróxido de sodio (polvo, 82 mg) se añadió a una solución de 5-(2,5-difluoro-4-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)fenil)-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (186 mg) en DMSO (1,5 mL) y la mezcla se agitó a 75 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y agua (5,5 mL) luego se añadió con agitación. Ácido acético (0,12 mL) luego se añadió, seguido de agitación durante 30 minutos. El sólido generado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y luego se secó a presión reducida a 60 °C durante una hora para dar el compuesto del título (155 mg).

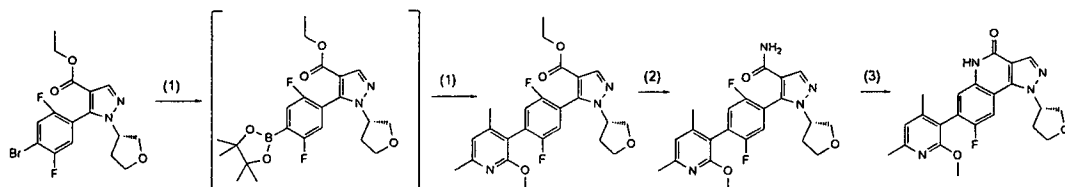
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,98 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,55-2,72 (m, 1H), 2,73-2,86 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,13 (td, $J = 8,40, 4,69$ Hz, 1H), 4,20-4,39 (m, 2H), 4,43 (dt, $J = 9,57, 3,03$ Hz, 1H), 5,52-5,62 (m, 1H), 7,23 (d, $J = 6,25$ Hz, 1H), 7,84

(d, J = 9,96 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 10,82 (brs, 1H).

ESI-MS m/z 409 [M+1]⁺

[0378] Ejemplo 54

5 Síntesis de
 (S)-8-fluoro-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



[0379] (1) Síntesis de

10 5-(2,5-difluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil)-
 1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de
 etilo

5-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (4,31 g),
 15 bis(pinacolato)diboro (3,27 g), acetato de potasio (3,16 g),
 complejo de Pd(dppf)Cl₂-DCM (439 mg) se añadieron a DMF (41,6 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar la mezcla de reacción durante aproximadamente 2 horas, la mezcla de reacción se agitó a 105
 20 °C durante aproximadamente 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se filtró a través de Celite™. El filtrado se concentró a presión reducida y después de añadir salmuera y acetato de etilo al residuo la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La
 25 mezcla de reacción otra vez se filtró a través de Celite™ y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró a través de Celite™. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (heptano/acetato de etilo,
 30 20% al 30 % al 80 %) para dar
 5-(2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

il)fenil)-1-[(S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxi
lato de etilo (2,95 g). El
5-(2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-
il)fenil)-1-[(S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxi
5 lato de etilo (812 mg), 3-bromo-2-metoxi-4,6-dimetilpiridina
(490 mg), Pd(PPh₃)₄ (130 mg) y carbonato de cesio (1,77 g) se
añadieron a un solvente mixto de 1,4-dioxano (9,00 mL) y agua
(3,00 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante
4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura
10 ambiente y se dividió por adición de acetato de etilo y
salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio
anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se
purificó por sílice NH gel cromatografía en columna (acetato
de etilo / n-heptano, 11% al 30% al 50%) para dar el compuesto
15 del título (397 mg). El compuesto del título se usó para la
siguiente reacción sin ulterior purificación.

ESI-MS m/z 480 [M+Na]⁺

[0380] (2) Síntesis de
5-(2,5-difluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil)-
20 1-[(S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida

Una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio (0,8 mL) se
añadió a una solución de
5-(2,5-difluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil)-
1-[(S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de
25 etilo (397 mg) en etanol (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó
a 70 °C durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla de reacción
hasta temperatura ambiente, cloroformo y salmuera se añadieron
y la mezcla se ajustó hasta pH 6 con ácido clorhídrico 5 N y
una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa
30 orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el
desecante se eliminó por filtración. Los filtrados se
concentraron a presión reducida para dar ácido
5-(2,5-difluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil)-
1-[(S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (457

mg) en forma de un producto crudo. CDI (211 mg) se añadió a una solución de ácido carboxílico (457 mg) en DMF (6 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 75 minutos, se añadió una solución al 28% de amoníaco acuoso (0,88 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se dividió por adición de acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el desecante se eliminó por filtración. Después de concentrar el filtrado a presión reducida, el sólido precipitado se eliminó por filtración y se lavó con diclorometano y acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 60% al 80 % al 85 %) para dar el compuesto del título (199 mg). Este compuesto del título se usó para la siguiente reacción sin ulterior purificación.

ESI-MS m/z 451 $[M+Na]^+$

[0381] (3)

Síntesis

de

(S)-8-fluoro-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

El hidróxido de sodio (polvo, 74 mg) se añadió a una solución de 5-(2,5-difluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil)-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (199 mg) en DMSO (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 1,5 horas. Después de la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, agua, ácido acético (0,106 mL) y acetato de etilo se añadieron a la mezcla de reacción con agitación. Después de filtrar el sólido precipitado, la capa orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de

magnesio anhidro y el desecante se eliminó por filtración. Después de concentrar el filtrado a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 55% al 90 % al 96 %) y el producto crudo resultante se solidificó por adición de

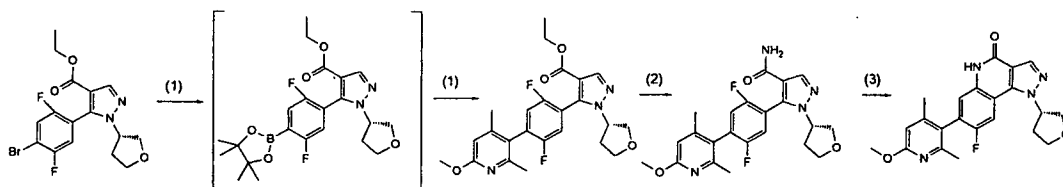
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,11 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,56-2,67 (m, 1H), 2,71-2,84 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,07-4,40 (m, 4H), 5,49-5,62 (m, 1H), 6,68-6,78 (m, 1H), 7,24-7,31 (m, 1H), 7,74-7,84 (m, 1H), 8,25-8,32 (m, 1H), 10,16 (br.s., 1H).

ESI-MS m/z 409 [M+1]⁺

[0382] Ejemplo 55

Síntesis de

(S)-8-fluoro-7-(6-metoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



[0383] (1) Síntesis de

5-(2,5-difluoro-4-(6-metoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)fenil)-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de

5-[2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo sintetizada de acuerdo con el Ejemplo 53 (430 mg),

3-bromo-6-metoxi-2,4-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo de preparación 23 (223 mg), hidrofluoruro de potasio (254 mg), Pd(PPh₃)₄ (90 mg) y fosfato tripotásico n-hidratado (400 mg) en DME (8 mL) y agua (2 mL) se calentó a reflujo a 110 °C durante siete horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura

ambiente y se dividió por adición de acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio

anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por sílice NH gel cromatografía en columna (acetato de etilo / n-heptano: 16% al 37% al 46%) y cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano: 28% al 49% al 54%) para dar el compuesto del título (144 mg). Este compuesto se usó para la siguiente reacción sin ulterior purificación.

ESI-MS m/z 458 $[M + H]^+$

Las reacciones de (2) a (3) se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo 53. Sin embargo, en la reacción (3), el compuesto del título obtenido en forma de un producto purificado crudo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 60% al 95%) y luego se purificó por solidificación de MTBE para dar el compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,02-2,10 (m, 3H), 2,23-2,27 (m, 3H), 2,56-2,69 (m, 1H), 2,72-2,87 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,13 (td, $J = 8,44, 4,59$ Hz, 1H), 4,20-4,37 (m, 2H), 4,43 (dd, $J = 9,86, 3,22$ Hz, 1H), 5,51-5,63 (m, 1H), 6,57 (d, $J = 0,59$ Hz, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,82 (d, $J = 10,15$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,38 (brs, 1H).

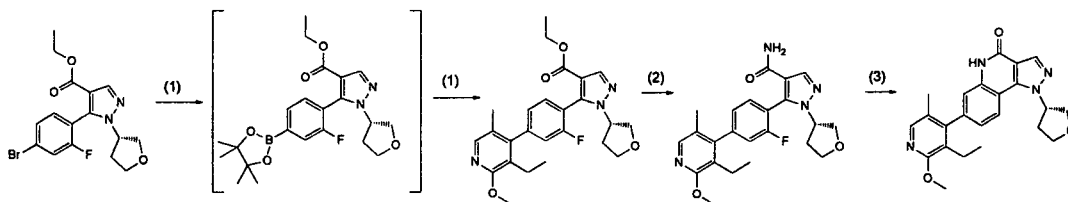
ESI-MS m/z 409 $[M+H]^+$

[0384] Ejemplo 56

Síntesis

de

(S)-7-(3-etil-2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



[0385] El compuesto del título se obtuvo llevando a cabo las reacciones (1) a (3) de acuerdo con el Ejemplo 53 usando 5-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de preparación 6 (1) y 3-etil-4-yodo-2-metoxi-5-metilpiridina

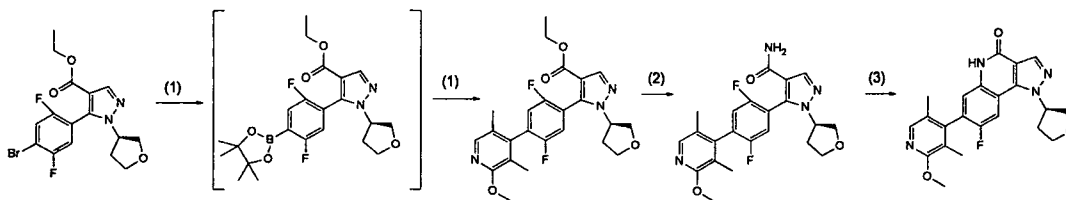
obtenida en el Ejemplo de preparación 49.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,94-1,06 (m, 3H), 1,88-1,96 (m, 3H), 2,35 (q, $J = 7,48$ Hz, 2H), 2,55-2,69 (m, 1H), 2,75-2,88 (m, 1H), 3,96-4,05 (m, 3H), 4,08-4,19 (m, 1H), 4,22-4,38 (m, 2H), 4,38-4,48 (m, 1H), 5,60-5,72 (m, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,30$, 1,66 Hz, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,93-7,95 (m, 1H), 8,12 (d, $J = 8,20$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 10,38 (brs, 1H).

ESI-MS m/z 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0386] Ejemplo 57

10 Síntesis de
(R)-8-fluoro-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

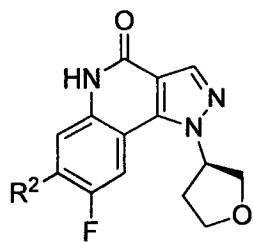


[0387] El compuesto del título se obtuvo llevando a cabo las reacciones (1) a (3) de acuerdo con el Ejemplo 53 usando 5-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-1-((R)-tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de preparación 11-2 y 4-yodo-2-metoxi-3,5-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo de preparación 29(3). Sin embargo, en la reacción (3), el compuesto del título obtenido en forma de un producto purificado crudo se purificó por lavado con 1-propanol.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,98 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,56-2,71 (m, 1H), 2,73-2,89 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,13 (td, $J = 8,40$, 4,69 Hz, 1H), 4,18-4,38 (m, 2H), 4,40-4,48 (m, 1H), 5,51-5,64 (m, 1H), 7,21-7,30 (m, 1H), 7,84 (d, $J = 10,15$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 0,78$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 11,05 (brs, 1H).

ESI-MS m/z 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0388] Los compuestos de los Ejemplos 58 y 59 se sintetizaron como en el Ejemplo 57.

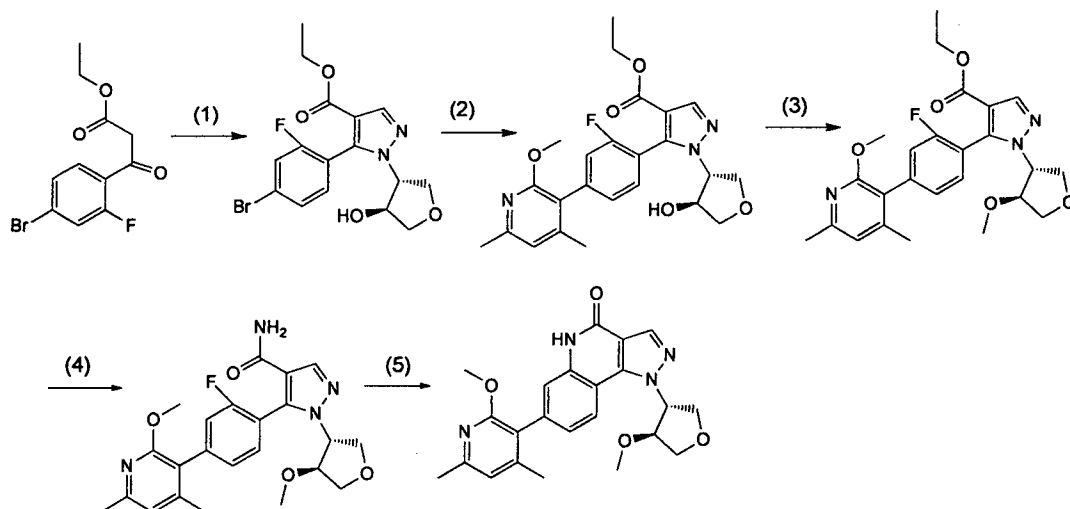


[Tabla 9]

N.º	R ²	RMN, masa
58		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 2,11 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,56-2,69 (m, 1H), 2,71-2,87 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,12 (td, J = 8,40, 4,69 Hz, 1H), 4,21-4,36 (m, 1H), 4,38-4,47 (m, 1H), 5,50-5,61 (m, 1H), 6,73-6,78 (m, 1H), 7,36 (d, J = 6,44 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 10,15 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 11,05 (d, J = 8,01 Hz, 1H). ESI-MS m/z 409 [M+H] ⁺
59		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 2,06 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,57-2,70 (m, 1H), 2,74-2,85 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 4,13 (td, J = 8,35, 4,59 Hz, 1H), 4,22-4,37 (m, 2H), 4,43 (dd, J = 9,57, 3,32 Hz, 1H), 5,54-5,62 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,30 (d, J = 6,64 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,96 Hz, 1H) 8,32 (s, 1H), 10,96 (brs, 1H). ESI-MS m/z 409 [M+H] ⁺

[0389] Ejemplo 60

5 Síntesis de
7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-[(3RS,4SR)-4-metoxit
etrahidrofuran-3-il]-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



[0390] (1) Síntesis de
 5-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-[(3RS,4SR)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo de preparación 7 usando clorhidrato de (3SR,4RS)-4-hidraziniltetrahidrofuran-3-ol obtenido en el Ejemplo de preparación 18 en lugar de clorhidrato de (S)-(tetrahidrofuran-3-il)hidrazina.

10 ESI-MS m/z 421 [M + Na]⁺

[0391] (2) Síntesis de
 5-(2-fluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil)-1-[(3R*,4S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

15 El

5-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-[(3RS,4SR)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,8 g), bis(pinacolato)diboro (2,90 g), acetato de potasio (2,80 g) y complejo de Pd(dppf)Cl₂-DCM (480 mg) se añadieron a DMF (38,3 mL) y la mezcla se agitó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar la mezcla de reacción durante aproximadamente dos horas, una solución de 3-bromo-2-metoxi-4,6-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo de preparación 26 (3,09 g) en DMF (15 mL) y agua (22 mL) se añadieron y la mezcla se calentó hasta 120 °C y luego se agitó

durante aproximadamente cinco horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida y el residuo se pasó a través de un taco de gel de sílice (sílice NH gel, eluyendo con acetato de etilo). El filtrado se concentró a aproximadamente 200 mL y luego se dividió por adición de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por sílice NH gel cromatografía en columna (acetato de etilo / n-heptano, 70% al 90%) para dar el compuesto del título (2,26 g).

ESI-MS m/z 456 $[M + H]^+$

[0392] (3) Síntesis de
5-(2-fluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil)-1-[(3RS,4SR)-4-metoxitetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxi
lato de etilo

Hidruro de sodio (dispersión oleosa al 60%, 86 mg) se añadió a una solución de 5-(2-fluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil)-1-[(3RS,4SR)-4-hidroxitetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (612 mg) en THF (5 mL) bajo enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante tres minutos. El yoduro de metilo (0,142 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante cinco minutos y luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras dos horas. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 27% al 48%) para dar el compuesto del título (379 mg).

ESI-MS m/z 492 $[M + Na]^+$

[0393] (4) Síntesis de
5-(2-fluoro-4-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)fenil)-1-[(3RS,4SR)-4-metoxitetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxi

3RS,4SR)-4-metoxitetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 53(2).

5 ESI-MS m/z 463 [M + Na]⁺

[0394] (5) Síntesis de
7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-[(3RS,4SR)-4-metoxitetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

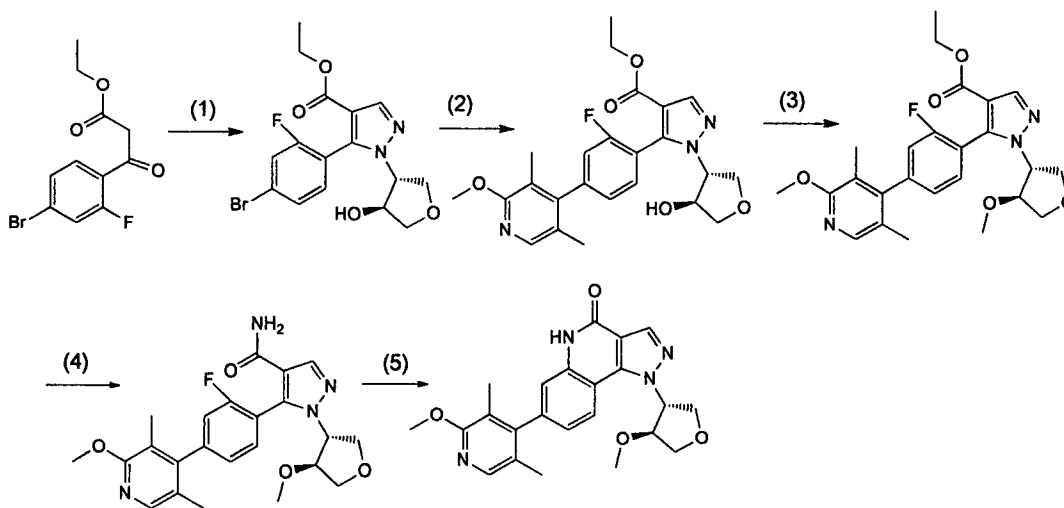
El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 10 53. Sin embargo, el compuesto del título obtenido en forma de un producto purificado crudo se purificó por lavado con MTBE.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,10 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,10 (dd, J = 10,15, 2,15 Hz, 1H), 4,24-4,37 (m, 2H), 4,47 (dd, J = 9,47, 6,35 Hz, 1H), 4,64-4,70 (m, 1H), 5,47-5,51 (m, 1H), 6,73-6,74 (m, 1H), 7,17-7,23 (m, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 8,16 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 8,27-8,32 (m, 1H), 10,11 (s, 1H).

ESI-MS m/z 421 [M+H]⁺

[0395] Ejemplo 61

20 Síntesis de
7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-[(3RS,4SR)-4-metoxitetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



[0396] El compuesto del título se obtuvo llevando a cabo las 25 reacciones (1) a (5) de acuerdo con el Ejemplo 60 usando

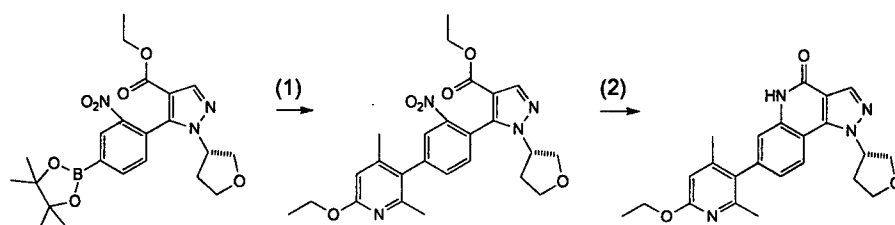
4-yodo-2-metoxi-3,5-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo de preparación 29(3).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,89-2,00 (m, 6H), 3,42 (d, J = 0,59 Hz, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,07-4,16 (m, 1H), 4,25-4,39 (m, 2H), 4,48 (dd, J = 9,47, 6,35 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 4,69, 1,95 Hz, 1H), 5,50 (ddd, J = 6,20, 4,25, 1,86 Hz, 1H), 7,06-7,14 (m, 1H), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 8,29-8,34 (m, 1H), 10,11 (s, 1H).

ESI-MS m/z 421 [M+H]⁺

10 [0397] Ejemplo 62

Síntesis de
(S)-7-(6-etoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



15 [0398] (1) Síntesis de
5-[4-(6-etoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-2-nitrofenil]-1-[(S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

El

5-[2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-[(S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de preparación 7-(2) (200 mg) se disolvió en una solución mixta de 1,4-dioxano (4 mL) y agua (1 mL). 3-bromo-6-etoxi-2,4-dimetilpiridina obtenida en el Ejemplo de preparación 51 (121 mg), Pd(PPh₃)₄ (25 mg) y carbonato de cesio (428 mg) se añadieron y la mezcla se hizo reaccionar usando un reactor de microondas a 130 °C durante tres horas. La mezcla de reacción retornó a temperatura ambiente, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro.

El desecante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano, 30% al 100%) para dar el compuesto del título (97 mg).

ESI-MS m/z 481 [M + H]⁺

[0399] (2) Síntesis de
(S)-7-(6-etoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

10 El

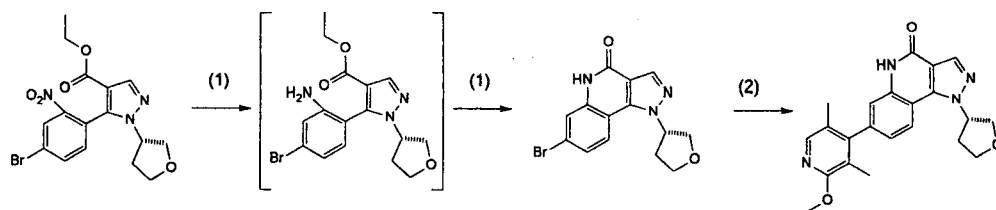
5-[4-(6-etoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-2-nitrofenil]-1-[(S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (97 mg) se disolvió en ácido acético (1 mL). Hierro en polvo (56 mg) se añadió a la solución y la mezcla se agitó a 90 °C durante
15 cuatro horas. La mezcla de reacción retornó a temperatura ambiente y agua (2 mL) se añadió a la mezcla de reacción. El sólido precipitado se recolectó por filtración y se lavó con agua. El sólido resultante se disolvió en etanol (1 mL) a 90 °C. La solución se enfrió con hielo y el sólido precipitado se
20 recolectó por filtración. El sólido resultante se lavó con MTBE para dar el compuesto del título (16 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,43 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,55-2,67 (m, 1H), 2,76-2,87 (m, 1H), 4,07-4,17 (m, 2H), 4,23-4,47 (m, 4H), 5,62-5,70 (m, 1H), 6,53
25 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 8,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 11,02 (brs, 1H).

ESI-MS m/z 405 [M+H]⁺

[0400] Ejemplo 63

30 Síntesis de
(S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona



[0401] (1) Síntesis de
(S)-7-bromo-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

- 5 Hidrosulfito de sodio (265 mg) se añadió a una solución de
- 5-(4-bromo-2-nitrofenil)-1-[(S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de preparación 7(1) (100 mg) en THF (1 mL) y agua (0,5 mL) a 0 °C.
- 10 La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 46 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y luego se añadió ácido clorhídrico 5 N (0,25 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Después de enfriar a 0 °C, una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio (0,25 mL) se añadió
- 15 a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con acetato isopropílico. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y luego se concentró a presión reducida. El 5-(2-amino-4-bromofenil)-1-[(S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (71 mg) se obtuvo en forma de un
- 20 producto purificado crudo. Esto se usó para la siguiente etapa sin ulterior purificación. El 5-(2-amino-4-bromofenil)-1-[(S)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (50 mg) obtenido en forma de un producto purificado crudo se añadió a ácido acético (1 mL). La
- 25 mezcla se agitó a 60 °C durante dos horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió agua (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido se lavó con etanol (1 mL) y luego se secó a presión
- 30 reducida. Se obtuvo el compuesto del título (42 mg).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,41-2,56 (m, 2H), 3,89-4,03

(m, 2H), 4,10-4,19 (m, 2H), 5,78 (m, 1H), 7,41-7,44 (m, 1H), 7,64-7,65 (m, 1H), 8,16-8,18 (m, 2H), 11,53 (s, 1H).

ESI-MS m/z 336 [M+H]⁺

[0402] (2) Síntesis de

5 (S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona

(S)-7-bromo-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona (100 mg), ácido (2-metoxi-3,5-dimetil-piridin-4-il)borónico (65 mg) obtenido en el Ejemplo de preparación 29 (4) y carbonato de cesio (293 mg) se añadieron a una solución mixta de DMF (5 mL) y agua (1 mL) a temperatura ambiente. PdCl₂(PPh₃)₂ (10,5 mg) se añadió a la mezcla en una corriente de gas nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C durante una hora y a 100 °C durante 4,5 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, agua (5 mL) se añadió y la mezcla se extrajo con acetato isopropílico. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y luego se concentró a presión reducida. Un producto crudo purificado (64,7 mg) se obtuvo como el compuesto del título. Los datos instrumentales de este compuesto eran idénticos a los de la forma (-) del Ejemplo 25.

[0403] [Ejemplos de ensayos farmacológicos]

Ejemplo de ensayo de la actividad inhibidora de PDE9

1) Preparación de una proteína PDE9 recombinante humana

25 Un fragmento hspDE9A 1cADN se amplificó estando en una secuencia de bases (N.º de acceso: AF048837) de hspDE9A1 registrado en la base de datos GenBank y usando las siguientes secuencias (Hokkaido System Science Co., Ltd.) como un cebador y biblioteca de cADN de hipocampo humano (Clontech Laboratories, Inc.) como una plantilla de ADN y usando Pfu50 DNA polimerasaa (Invitrogen Corp.) y por una reacción de polimerasa en cadena (PCR) de la siguiente condición.

Un cebador hPDE9-1: AGGATGGGATCCGGCTCCTCCA (SEQ No. 1)

Un cebador hPDE9A-3: CAGGCACAGTCTCCTTCACTG (SEQ No. 2)

La condición de PCR: [96 °C, 5 min] × 1 ciclo, [(96 °C, 10 seg), (57 °C, 5 seg), (72 °C, 2 min)] × 30 ciclos

[0404] El fragmento de hspDE9A 1cDNA obtenido se incorporó en un vector de clonación TOPO-TA (Invitrogen Corp.) y se controló la secuencia de bases; y, después de ello, el resultante se transfectó en un pcADN 3,1/mic vector His-tag (Invitrogen Corp.) para preparar así un vector de expresión PDE9 humana para células de mamífero. El vector de expresión de PDE9 humana para células de mamífero se transfectó con una expresión transitoria en una célula HEK293 usando un reactivo LIPOFETAMINE 2000 (Gibco). Se confirmó por el método de Western blot que la PDE9A expresó en la célula HEK293 y luego, el fragmento de PDE9A 1cDNA humano se transfectó en un vector pYNG (Katakura Industries Co., Ltd.) para preparar así un vector de expresión para células de insectos. Un sobrenadante de gusano de seda homogeneizado, en donde una gran cantidad de PDE9 se expresó, se purificó por una columna equilibrada de Ni usando un tampón A (20 mmol/L de Tris-HCl, pH: 8,0, 1 mmol/L de DTT, 10 mmol/L de imidazol). Después de 1 hora de mezclar el sobrenadante y la columna de Ni, se realizó la limpieza usando un tampón B (20 mmol/L de Tris-HCl, pH: 8,0, 1 mmol/L de DTT) y la elución se llevó a cabo usando un tampón C (20 mmol/L de Tris-HCl, pH: 8,0, 1 mmol/L de DTT, 100 mmol/L de imidazol). Una fracción de elución se recolectó preparativamente para obtener así una solución de enzimas PDE9.

[0405] 2) Medición de la acción inhibidora de PDE9

A 100 µL de una solución tampón D (40 mmol/L de Tris-HCl, pH: 7,4, 10 mmol/L de MgCl₂, 1 mM de DTT, 2 µM de cGMP) que contenía [³H]-cGMP (0,5 µCi/mL), se añadieron 10 µL de una solución de compuesto para evaluación (una solución, en donde un compuesto se disolvió en DMSO y se diluyó de modo que la concentración de DMSO fuera del 5%) y 90 µL de una solución preparada por dilución de la solución de enzimas PDE9 preparada con anterioridad con un tampón E (40 mmol/L de Tris-HCl, pH:

7,4, 10 mmol/L de MgCl_2 , 1 mM de DTT, 1 mmol/L de EGTA) bajo enfriamiento con hielo. La solución mixta resultante se incubó a 30 °C durante 10 min y, de ahora en más, se calentó durante 2 min en agua hirviendo para detener la reacción enzimática de PDE9. A continuación, el resultante retornó a temperatura ambiente; 50 μL de 5'-Nucleotidasa (Biomol GmbH, 10 unidades/mL) se añadieron; y el resultante se incubó a 30 °C durante 10 min para convertir el $[\text{}^3\text{H}]$ -5'-GMP formado en la reacción previa en $[\text{}^3\text{H}]$ -guanosina. 500 μL de una resina de intercambio aniónico (resina Bio-Rad AG1-X2, tamaño de malla: 200-400, H_2O : resina = 2 : 1) se añadió al líquido de reacción resultante y se dejó reposar durante 10 min y, de ahora en más, se centrifugó (2.000 rpm, 10 min); y un sobrenadante, en donde la $[\text{}^3\text{H}]$ -guanosina estaba presente, se transfirió a un LumaPlate (PerkinElmer, Inc.) y la radiactividad se midió con un contador de centello y luminiscencia de microplacas TopCount NXT (PerkinElmer, Inc.).

[0406] El porcentaje de inhibición del compuesto de evaluación se calculó usando la siguiente expresión, tomando la radiactividad de un control que no contiene compuesto de evaluación como (A), la radiactividad de un blanco que no contiene enzima como (B) y la radiactividad del compuesto de evaluación como (C).

$$\text{Porcentaje de inhibición} = 100 - \{ [(C) - (B)] / [(A) - (B)] \} \times 100 (\%)$$

El valor de IC_{50} para PDE9 del compuesto de evaluación se determinó a partir del porcentaje de inhibición para diversas concentraciones. El valor de IC_{50} en cada compuesto de evaluación se muestra en la Tabla 10.

[0407] [Tabla 10]

Ejemplo	IC_{50} de PDE9 (μM)	Ejemplo	IC_{50} de PDE9 (μM)	Ejemplo	IC_{50} de PDE9 (μM)
1	0,0243	28 (-)	0,00836	41 (-)	0,0121

2	0,025	28 (+)	0,0296	41 (+)	0,00591
3	0,014	29 (-)	0,0307	42 (-)	0,022
4	0,00437	29 (+)	0,137	42 (+)	0,00881
6	0,00686	30 (-)	0,0708	43	0,0105
7	0,0092	30 (+)	0,225	44	0,0121
8	0,0252	31 (-)	0,00742	45	0,00333
9	0,0217	31 (+)	0,0201	46	0,0181
10	0,0208	32 (-)	0,0122	47	0,00567
11	0,0113	32 (+)	0,0707	48	0,00835
12	0,0197	33 (-)	0,0279	49	0,0122
13	0,0367	33 (+)	0,113	50	0,00651
14	0,0212	34 (-)	0,00336	51	0,00487
15	0,00887	34 (+)	0,00388	52	0,00477
16	0,00632	35 (-)	0,00296	53	0,0101
17	0,00608	35 (+)	0,00262	54	0,00871
18	0,0093	36 (-)	0,0081	55	0,0175
19	0,013	36 (+)	0,00898	56	0,0101
20	0,0289	37 (-)	0,0101	57	0,0439
21	0,0539	37 (+)	0,0109	58	0,0117
22	0,0523	38 (-)	0,0124	59	0,0715
23	0,00951	38 (+)	0,0171	60	0,0311
24	0,0187	39 (-)	0,00408	61	0,0775
25 (-)S	0,00943	39 (+)	0,00507	62	0,0111
25 (+)R	0,041	40	0,00321		

[0408] 3) Efecto sobre el cGMP de fluido cerebroespinal de roedor

El compuesto de ensayo se administró a ratones machos ICR
5 (Charles River Laboratories Japan, Inc.), ratas machos
Sprague-Dawley (SD) (Charles River Laboratories Japan, Inc.)
o ratas machos Long-Evans (LE) (Institute for Animal
Reproduction) y el fluido cerebroespinal se recolectó luego
bajo anestesia de pentobarbital y se almacenó a -20 °C. Se midió
10 el cGMP en el fluido cerebroespinal de acuerdo con el

procedimiento de acetilación EIA del kit cGMP EIA (GE Healthcare) o el procedimiento de no acetilación del kit cGMP EIA (Caiman). El resultado era un incremento (C) en la cantidad de cGMP del grupo administrado con compuesto de ensayo (B) respecto de la cantidad de cGMP del grupo administrado con vehículo (A) y se calculó usando la siguiente fórmula.

Aumento de cGMP (C) = [(B) - (A)] / (A) × 100 (%)

Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

[Tabla 11]

	Aumento en % de CSF cGMP del control con vehículo	Especies	Dosis (mg/kg, p.o.)	Tiempo de muestreo (hr)
2 (+/-) o Ejemplo (R/S)	110	ratón	10	0,5
3	186	rata (SD)	10	2
4	246	rata (LE)	30	1
6	120	rata (SD)	10	1
12	91	rata (SD)	3	1
15	203	rata (LE)	30	1
18	123	rata (SD)	3	1
24	149	rata (SD)	10	1
26 S	274	rata (LE)	10	1
28 (-)	257	rata (SD)	3	1
29 (-)	238	rata	30	1

		(LE)			
32	(-)	72	rata (SD)	10	1
43		292	rata (LE)	10	1
51		189	rata (LE)	10	1
53		202	rata (LE)	10	1
54		282	rata (LE)	10	1
55		323	rata (LE)	10	1
62		155	rata (LE)	3	1

[0409] 4) Efecto sobre cGMP de hipocampo de roedor

El compuesto de ensayo se administró a ratas machos Sprague-Dawley (Charles River Laboratories Japan, Inc.) o ratas machos Long-Evans (Institute for Animal Reproduction) y luego los animales fueron sacrificados con microondas bajo anestesia de pentobarbital y el hipocampo se extrajo. Después de medir el peso húmedo, el hipocampo se congeló con nitrógeno líquido y se almacenó a -80 °C. En la medición de cGMP en el hipocampo, se añadió una solución 0,5 M de ácido perclórico / 1 mM de EDTA al 5% (p/v) en base al peso húmedo y la mezcla se homogeneizó. Después de la homogeneizó, el homogenato se centrifugó (10000 rpm, 15 min) y el sobrenadante se recolectó. El sobrenadante recolectado se neutralizó con una solución 2 M de bicarbonato de potasio y se centrifugó (13000 rpm, 10 min). La concentración de cGMP en el sobrenadante se midió de acuerdo con el procedimiento de no acetilación EIA del kit cGMP EIA (GE Healthcare). El resultado era un incremento (C) en la cantidad de cGMP del grupo administrado con compuesto de ensayo (B)

respecto de la cantidad de cGMP del grupo administrado con vehículo (A) y se calculó usando la siguiente fórmula.

Aumento de cGMP (C) = [(B) - (A)] / (A) × 100 (%)

Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

5 [Tabla 12]

Ejemplo (R/S)	(+/-) o control Aumento en % de cGMP de hipocampo a partir de control con vehículo	Especies	Dosis (mg/kg, p.o.)	Tiempo de muestreo (hr)
3	32	rata (SD)	10	4
4	25	rata (LE)	30	1
15	33	rata (LE)	30	1
26 S	58	rata (LE)	10	1
29 (-)	34	rata (LE)	30	1
43	33	rata (LE)	10	1
51	17	rata (LE)	10	1
53	27	rata (LE)	10	1
54	23	rata (LE)	10	1
55	17	rata (LE)	10	1

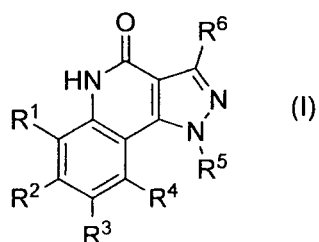
Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica

la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable representado por la fórmula (I):



caracterizado porque

10 R^1 es un átomo de hidrógeno;

R^2 es un grupo de anillo aromático seleccionado del grupo que consiste en un grupo fenilo, un grupo piridinilo y un grupo pirimidinilo, donde los dos átomos en el anillo aromático que es adyacente al átomo de carbono unido al anillo pirazolo[4,3-c]quinolina tienen cada uno, de modo independiente, un sustituyente seleccionado del Grupo A1 y los otros átomos en el anillo aromático tienen opcionalmente, de modo independiente, un sustituyente seleccionado del Grupo B1;

15 R^3 es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

20 R^4 es un átomo de hidrógeno;

R^5 es un grupo oxepanilo, un grupo dioxepanilo, un grupo tetrahidropiranilo o un grupo tetrahidrofuranilo que tiene opcionalmente un grupo metoxi;

R^6 es un átomo de hidrógeno;

25 Grupo A1 consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno y un grupo alcoxi C_{1-6} ; y

Grupo B1 consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , un grupo C_{1-6} alcoxi

que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno y un grupo tetrahidropiraniilo,

siempre que, cuando R^2 es un grupo 3-piridinilo, el sustituyente en la posición 4 sea un átomo de halógeno o un grupo
5 alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno.

2. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque

R^2 es un grupo de anillo aromático seleccionado del grupo
10 que consiste en un grupo fenilo, un grupo 3-piridinilo, un grupo 4-piridinilo y un grupo 5-pirimidinilo, donde los dos átomos en el anillo aromático que es adyacente al átomo de carbono unido al anillo pirazolo[4,3-c]quinolina tienen cada uno, de modo independiente, un sustituyente seleccionado del Grupo A2
15 y los otros átomos en el anillo aromático tienen opcionalmente, de modo independiente, un sustituyente seleccionado del Grupo B2;

R^5 es un grupo 4-oxepaniilo, un grupo 1,4-dioxepan-6-ilo, un grupo 3,4,5,6-tetrahidro-2H-3-piraniilo, un grupo
20 3,4,5,6-tetrahidro-2H-4-piraniilo o un grupo 3-tetrahidrofuranilo;

Grupo A2 consiste en un átomo de cloro y un grupo metilo que tiene opcionalmente 1 a 2 átomos de flúor, un grupo etilo, un grupo metoxi y un grupo etoxi; y

25 Grupo B2 consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo ciano, un grupo metilo que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de flúor, un grupo etilo, un grupo metoximetilo, un grupo metoxi que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de flúor, un grupo etoxi, un grupo isopropiloxi y un grupo
30 3,4,5,6-tetrahidro-2H-4-piraniilo.

3. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque R^3 es un átomo de flúor.

4. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque

R^3 es un átomo de hidrógeno; y

5 R^5 es un grupo tetrahidropiraniilo o un grupo tetrahidrofuraniilo que tiene opcionalmente un grupo metoxi.

5. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque

10 R^3 es un átomo de hidrógeno; y

R^5 es un grupo 3,4,5,6-tetrahidro-2H-3-piraniilo, un grupo 3,4,5,6-tetrahidro-2H-4-piraniilo o un grupo 3-tetrahidrofuraniilo.

15 6. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque

R^2 es un grupo de anillo aromático seleccionado del grupo que consiste en un grupo fenilo, un grupo 3-piridinilo y un grupo 4-piridinilo, donde los dos átomos en el anillo aromático
20 que es adyacente al átomo de carbono unido al anillo pirazolo[4,3-c]quinolina tienen cada uno, de modo independiente, un sustituyente seleccionado del Grupo A3 y los otros átomos en el anillo aromático tienen opcionalmente, de modo independiente, un sustituyente seleccionado del Grupo B3;

25 R^3 es un átomo de hidrógeno;

R^4 es un átomo de hidrógeno;

R^5 es un grupo 3,4,5,6-tetrahidro-2H-4-piraniilo o un grupo 3-tetrahidrofuraniilo;

Grupo A3 consiste en un grupo metilo y un grupo metoxi;

30 y

Grupo B3 consiste en un grupo metilo, un grupo metoxi y un grupo metoximetilo.

7. Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable

seleccionado del siguiente grupo:

- 1)
7-(6-metoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,
- 5 2)
7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,
- 3)
(S)-7-(6-isopropiloxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,
- 10 4)
8-fluoro-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,
- 5)
15 1-(1,4-dioxepan-6-il)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,
- 6)
1-(1,4-dioxepan-6-il)-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,
- 20 7)
(S)-8-fluoro-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,
- 8)
7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,
- 25 9)
(-)-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,
- 10)
30 (-)-7-(6-metoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,
- 11)
(S)-8-fluoro-7-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,

12)

(S)-7-(6-etoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona,

13)

5 (S)-8-fluoro-7-(6-metoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona y

14)

(S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona.

10

8.

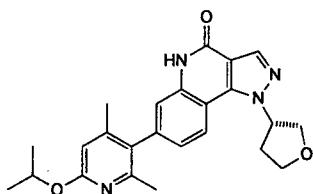
7-(6-isopropiloxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15

9.

(S)-7-(6-isopropiloxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables

20



10.

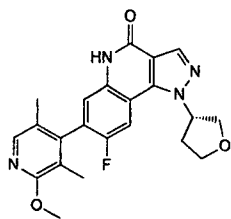
8-fluoro-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25

11.

(S)-8-fluoro-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

30

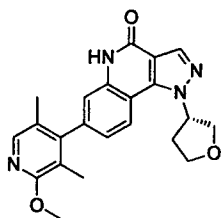


12.

7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

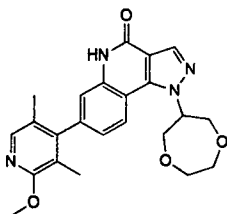
13.

(S)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



14.

1-(1,4-dioxepan-6-il)-7-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]quinolin-4(5H)-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



15. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 en forma de un ingrediente activo.

16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 caracterizado porque es un inhibidor de PDE9.

5 17. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 para incrementar la concentración intracerebral de cGMP.

10 18. Un agente para mejorar la alteración cognitiva en la enfermedad de Alzheimer, caracterizado porque comprende el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1.

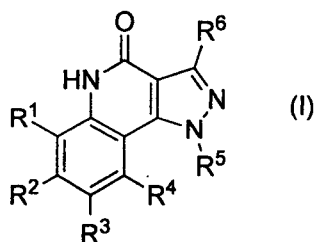
15 19. Un método para mejorar la alteración cognitiva en la enfermedad de Alzheimer, caracterizado porque comprende la administración del compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 a un paciente.

20 20. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 para usar para mejorar la alteración cognitiva en la enfermedad de Alzheimer.

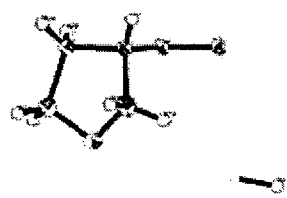
RESUMEN

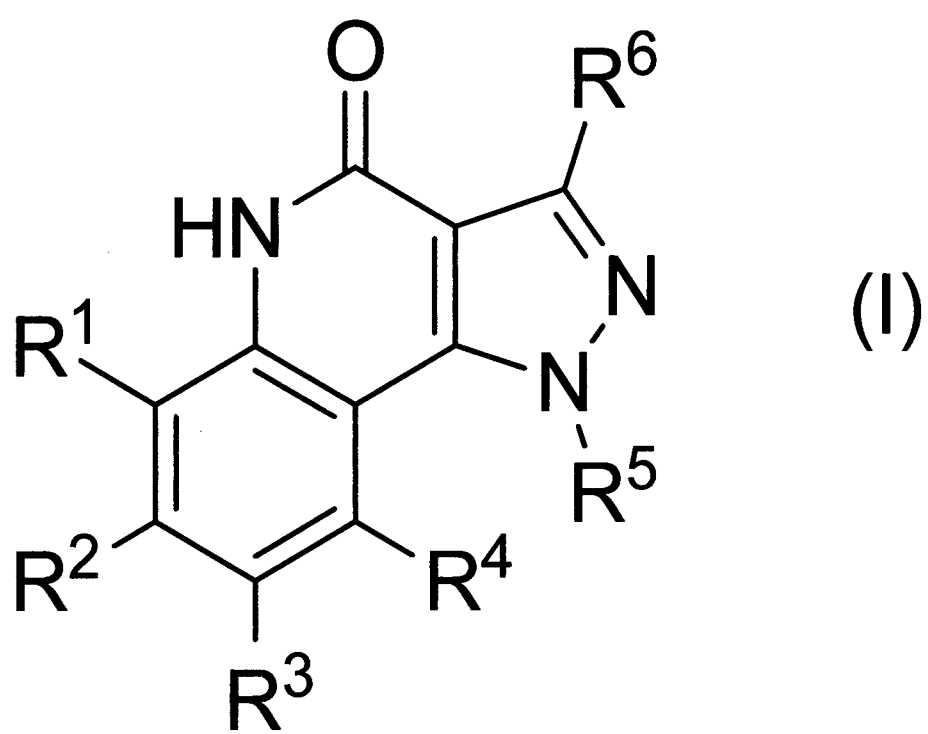
Un compuesto representado por la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que ejerce un efecto inhibitorio sobre PDE9 y, por lo tanto, cabe esperar que sea capaz de incrementar el nivel de cGMP en el cerebro. Debido a que el efecto inhibitorio sobre PDE9 y un aumento en el nivel de cGMP contribuyen a mejorar el comportamiento de aprendizaje y memoria, el compuesto mencionado anteriormente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables estaría disponible como remedio para la disfunción cognitiva en la enfermedad de Alzheimer.

En la fórmula (I): R¹ representa un átomo de hidrógeno; R² representa un grupo de anillo aromático, etc.; R³ representa un átomo de hidrógeno, etc.; R⁴ representa un átomo de hidrógeno; R⁵ representa un grupo oxepanilo, etc.; y R⁶ representa un átomo de hidrógeno.



Dibujos
Figura 1





INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2012/075748

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D471/04(2006.01) i, A61K31/437(2006.01) i, A61K31/444(2006.01) i,
A61K31/506(2006.01) i, A61P25/28(2006.01) i, A61P43/00(2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D471/04, A61K31/437, A61K31/444, A61K31/506, A61P25/28, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/072779 A1 (ASKA Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 June 2008 (19.06.2008), entire text & AU 2007332440 A1 & EP 2103613 A1 & KR 10-2009-097919 A & CA 2671980 A1 & CN 101553491 A & US 2010/048556 A1	1-18, 20
A	WO 2010/101230 A1 (Astellas Pharma Inc.), 10 September 2010 (10.09.2010), entire text & TW 201043632 A & AU 2010219598 A1 & CA 2754457 A1 & MX 2011009314 A1 & KR 10-2011-132559 A & US 2011/319385 A1 & EP 2404922 A1 & CN 102341399 A	1-18, 20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 November, 2012 (09.11.12)

Date of mailing of the international search report
20 November, 2012 (20.11.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/075748

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2011-516454 A (Boehringer Ingelheim International GmbH), 26 May 2011 (26.05.2011), entire text & WO 2009/121919 A1 & AU 2009232017 A1 & KR 10-2010-138991 A & MX 2010010821 A1 & CA 2716410 A1 & TW 201002712 A & EP 2300478 A1 & US 2011/082137 A1 & CN 101983199 A & VN 25286 A & US 2011/184000 A1 & HK 1149549 A0	1-18,20
A	WO 2007/032466 A1 (ASKA Pharmaceutical Co., Ltd.), 22 March 2007 (22.03.2007), entire text & EP 1925617 A1 & AU 2006289838 A1 & CN 101268073 A & KR 10-2008-046728 A & CA 2622605 A1 & US 2009/131467 A1 & AU 2006289838 B2 & CN 101268073 B	1-18,20
P,A	WO 2012/033144 A1 (Astellas Pharma Inc.), 15 March 2012 (15.03.2012), entire text (Family: none)	1-18,20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2012/075748

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. ☒ Claims Nos.: 19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 19 pertains to "method for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy" and thus relates to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out an international search.
- 2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
 - ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
 - ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

(INSTRUCTIONS) This document should be used when it is desired that the letters patent issue in the name of an assignee, and it must be executed by both parties. Both signatures should be attested by a Notary Public and the document subsequently Apostilled

Power with Assignment
(PATENTS)

The undersigned (inventors) (see attached sheet A) hereby appoints Germán Alonso Cubillos Mendoza of Calle 17 No. 8-49 Torre A, Oficina 408, Bogotá, Colombia as attorney with special and sufficient powers to apply for and to obtain from the competent National offices and authorities of COLOMBIA Letters Patent for PYRAZOLOQUINOLINE DERIVATIVE to be issued in the name of Eisai R&D Management Co., Ltd., domiciled at 4-6-10, Koishikawa Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088 Japan, organized under the laws of Japan, to whom assignment has been made of all right and title to the said invention for the territory of COLOMBIA, aforesaid, without any restriction whatsoever, the consideration for the said assignment being the sum of (amount of consideration if any) receipt whereof is hereby acknowledged. The assignee also signs these presents in token of acceptance of the said attorneys to take the necessary steps before the said offices and authorities for the purposes above stated; to make petitions, declarations and claims; to draw and sign specifications, amendments and appeals; to pay all fees and installments and to make all payments required by law and withdraw the same if necessary; to receive all documents and securities giving proper receipts therefore; to desist and to receive; to fulfill all other requisites and, finally, to use all means which said attorneys shall deem proper for safeguard of the interests of the constituent, who hereby ratifies and confirms all and whatsoever the said attorneys shall lawfully do by virtue of these presents, with full powers of substitution and revocation.

Given and signed at Ibaraki, Japan

Dated this January 28th, 2014

SIGNATURES OF ASSIGNORS (see attached sheet B)

SIGNATURE OF ASSIGNEE

Hiroyuki KATO
Hiroyuki KATO/Board Member

Date: January 31, 2014

Place: Tokyo, Japan

Poder : on Cesión 210
(PATENTES)

Los abajo firmantes (inventores) (ver hoja adjunta A) nombran por el presente a Germán Alonso Cubillos Mendoza, de Calle 17 No. 8-49 Torre A, Oficina 408, Bogotá, Colombia como apoderado con poder especial suficiente para solicitar y obtener de las oficinas y autoridades nacionales de COLOMBIA la patente de invención por DERIVADOS DE PIRAZOLOQUINOLINA cuyo título deberá extenderse a nombre de Eisai R&D Management Co., Ltd., domiciliada en 4-6-10, Koishikawa Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088 Japón, organizada bajo las leyes del Japón, a quien ha cedido todos sus derechos a la invención arriba citada en cuanto se refiere al territorio de COLOMBIA sin restricción de ninguna clase, mediante el precio de (poner el valor si hay alguno) que declara haber recibido. El cesionario firma también el presente en prueba de aceptación de la cesión y autoriza al expresado apoderado para dar ante dichas oficinas y autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones y reclamos; formular y firmar descripciones, enmiendas y apelaciones; pagar todos los impuestos y cuotas y efectuar toda clase de pagos determinados por la ley y retirar los mismos si fuera necesario; recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo; desistir y percibir; llenar cualesquier otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyere conducentes al resguardo de los intereses del mandante, el que ratifica y confirma por el presente todo cuanto hiciere legalmente dicho apoderado en virtud del presente poder, con plena facultad de sustitución y revocación.

Dado y firmado en Ibaraki, Japón

Enero 28, 2014

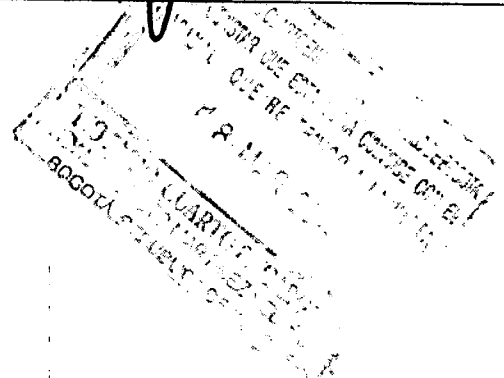
FIRMAS DE LOS CEDENTES (ver hoja adjunta B)

FIRMA DE LA CESIONARIA

Hiroyuki KATO/Miembro de la Junta

Fecha: Enero 31, 2014

Lugar: Tokio, Japón



ATTACHED SHEET [A]
HOJA ANEXA [A]

Yoshihiko NORIMINE
a national of Japan
c/o EISAI CO., LTD. Tsukuba Research Laboratories,
5-1-3, Tokodai, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2635 Japan

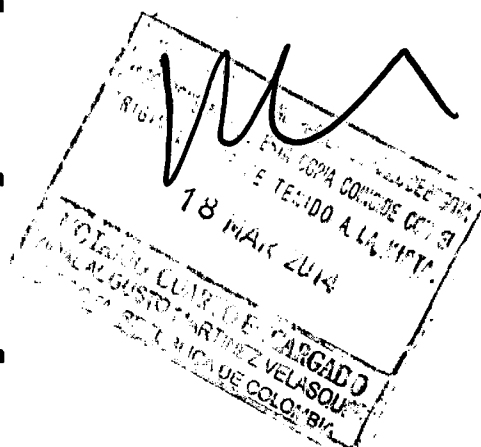
Kunitoshi TAKEDA
a national of Japan
c/o EISAI CO., LTD. Tsukuba Research Laboratories,
5-1-3, Tokodai, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2635 Japan

Koji HAGIWARA
a national of Japan
c/o EISAI CO., LTD. Tsukuba Research Laboratories,
5-1-3, Tokodai, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2635 Japan

Yuichi SUZUKI
a national of Japan
c/o EISAI CO., LTD. Tsukuba Research Laboratories,
5-1-3, Tokodai, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2635 Japan

Yuki ISHIHARA
a national of Japan
c/o EISAI CO., LTD. Tsukuba Research Laboratories,
5-1-3, Tokodai, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2635 Japan

Nobuaki SATO
a national of Japan
c/o EISAI CO., LTD. Tsukuba Research Laboratories,
5-1-3, Tokodai, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2635 Japan



RECEIVED
MAR 18 2014
POLARIS CLAR DE CARGADO

ATTACHED SHEET [B]
HOJA ANEXA[B]

Date(Fecha) January 28th, 2014

Place(Lugar) Ibaraki, Japan

Yoshihiko Norimine
Yoshihiko NORIMINE

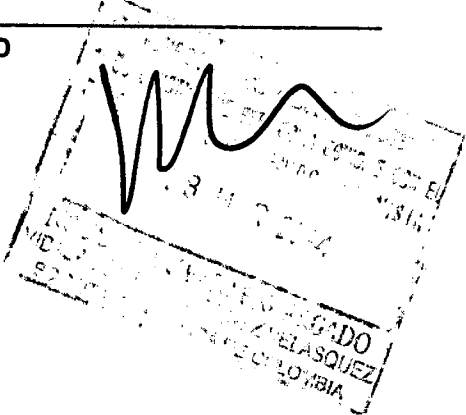
Yuichi Suzuki
Yuichi SUZUKI

Kunitoshi Takeda
Kunitoshi TAKEDA

Yuki Ishihara
Yuki ISHIHARA

Koji Hagiwara
Koji HAGIWARA

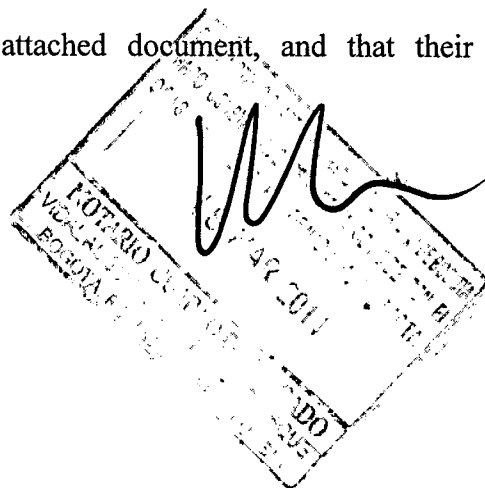
Nobuaki Sato
Nobuaki SATO



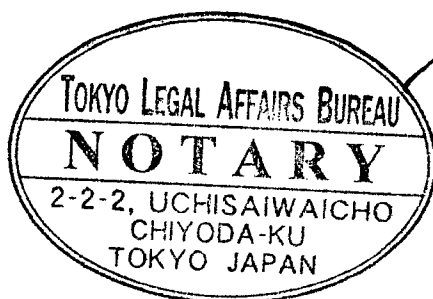
Registration No. 363, 20/4.

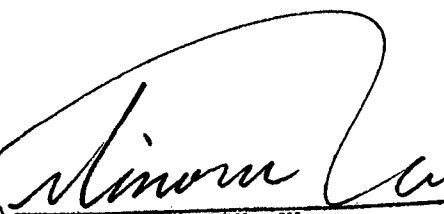
NOTARIAL CERTIFICATE

I, the undersigned Notary, do hereby certify that Saki SAKURAI, an agent of Yoshihiko NORIMINE, Kunitoshi TAKEDA, Koji HAGIWARA, Yuichi SUZUKI, Yuki ISHIHARA, Nobuaki SATO and Hiroyuki KATO, Board Manager of EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. who have been authorized to sign the attached document has stated in my presence that Yoshihiko NORIMINE, Kunitoshi TAKEDA, Koji HAGIWARA, Yuichi SUZUKI, Yuki ISHIHARA, Nobuaki SATO and Hiroyuki KATO acknowledged themselves to have signed the attached document, and that their signatures are true and genuine.



Dated: on this 19th day of February, 2014.




MINORU UI
NOTARY

嘱託人乗嶺吉彦、武田邦稔、萩原幸司、鈴木裕一、石原祐樹、佐藤信明及びエーザイ・
ール・アンド・ディー・マネジメント株式会社取締役加藤弘之の代理人櫻井紗希は、
本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。

平成 2 6 年 2 月 19 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町 2 丁目 2 番 2 号
東京法務局所属

公 証 人
Notary

宇井



MINORU UI

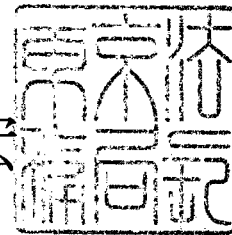
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、
真実のものであることを証明する。

平成 2 6 年 2 月 19 日

東京法務局長

石田一宏



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by MINORU UI
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of MINORU UI, NOTARY

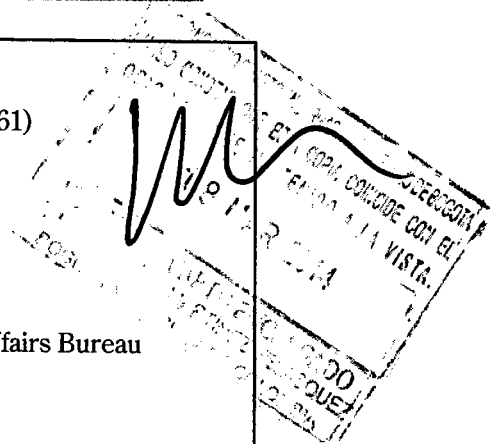
Certified

5. at Tokyo
6. February 19, 2014
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 14-NQ 001688
9. Seal/stamp:
10. Signature

A. Ogawa

Ayako OGAWA

For the Minister for Foreign Affairs



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0029858

Bogotá D.C., Marzo 18 de 2014 - 09:24:19

RECIBIDO DE : FERNANDO NANNETTI MARQUEZ

CC 19.355.927

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	466618375	17/03/2014	931.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
			<u>\$515.000.00</u>
		=====	

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 14-059034- -00000-0000**

Fecha: 2014-03-19 14:24:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 217

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Marzo 18 de 2014 - 09:24:19

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0029859

Bogotá D.C., Marzo 18 de 2014 - 09:24:19

RECIBIDO DE : FERNANDO NANNETTI MARQUEZ

CC 19.355.927

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	466618375	17/03/2014	931.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
10 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	310.000.00
				\$310.000.00

SON: **TRESCIENTOS DIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-059034-00000-0000

Fecha: 2014-03-19 14:24:03
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 216

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
 - ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐