



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 286 493**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 487/08** (2006.01)

**A61K 31/4155** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03792484 .2**

86 Fecha de presentación : **19.08.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1539743**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **15.06.2005**

54 Título: **Derivados de pirazol como inhibidores de GnRH.**

30 Prioridad: **21.08.2002 EP 02292075**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.12.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.12.2007**

73 Titular/es: **AstraZeneca AB.**  
**151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es: **Bird, Thomas Geoffrey Colerick y**  
**Maudet, Mickael Louis Pierre**

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

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazol como inhibidores de GnRH.

La presente invención se refiere a compuestos que son antagonistas de la actividad de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). La invención se refiere también a formulaciones farmacéuticas, el uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento, un método de tratamiento terapéutico que utiliza un compuesto de este tipo y procesos para producir los compuestos.

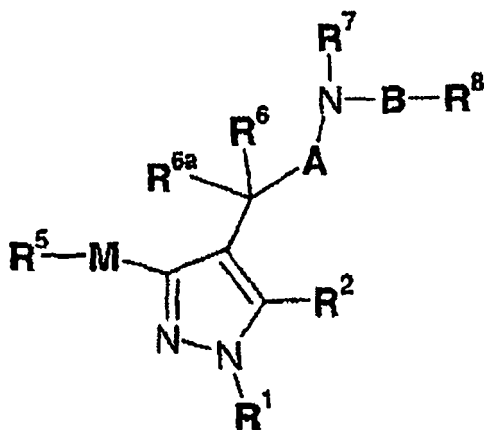
La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) es un decapeptido que es secretado por el hipotálamo en la circulación portal de la hipófisis en respuesta a estímulos neurales y/o químicos, causando la biosíntesis y liberación de hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH) por la hipófisis. La GnRH se conoce también por otros nombres, que incluyen gonadoliberina, hormona liberadora de LH (LHRH), hormona liberadora de FSH (FSHRH) y factor liberador LH/FSH (LH/FSH RF).

GnRH juega un papel importante en la regulación de la acción de LH y FSH (por regulación de sus niveles), y por tanto tiene un papel en la regulación de los niveles de esteroides gonadales en ambos sexos, con inclusión de las hormonas sexuales progesterona, estrógenos y andrógenos. Más discusión acerca de GnRH puede encontrarse en WO 98/5519 y WO 97/14697.

Se cree que varias enfermedades podrían beneficiarse de la regulación de la actividad de GnRH, en particular por antagonizar dicha actividad. Éstas incluyen afecciones relacionadas con hormonas sexuales tales como cáncer dependiente de hormonas sexuales, hipertrofia prostática benigna y mioma del útero. Ejemplos de cánceres dependientes de hormonas sexuales son cáncer de próstata, cáncer uterino, cáncer de mama y adenoma gonadotrófico de hipófisis.

Los documentos siguientes describen compuestos que actúan supuestamente como antagonistas de GnRH: WO 97/21435, WO 97/21703, WO 97/21704, WO 97/21707, WO 55116, WO 98/55119, WO 98/55123, WO 98/55470, WO 98/55479, WO 99/21553, WO 99/21557, WO 99/41251, WO 99/41252, WO 00/04013, WO 00/69433, WO 99/51231, WO 99/51232, WO 99/51233, WO 99/51234, WO 99/51595, WO 99/51596, WO 00/53178, WO 00/53180, WO 00/53179, WO 00/53181, WO 00/53185, WO 00/53602, WO 02/066477, WO 02/066478, WO 02/06645 y WO 02/092565.

Sería deseable proporcionar compuestos adicionales, siendo tales compuestos antagonistas de GnRH. Así, de acuerdo con el primer aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I),

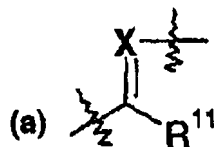


Fórmula (I)

en donde

A representa un enlace directo o alquileo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido;

B es un grupo de fórmula (II):



**Fórmula (II)**

en donde

en la posición (a) la fórmula (II) está unida al átomo de nitrógeno y el grupo X está unido a R<sup>8</sup>;

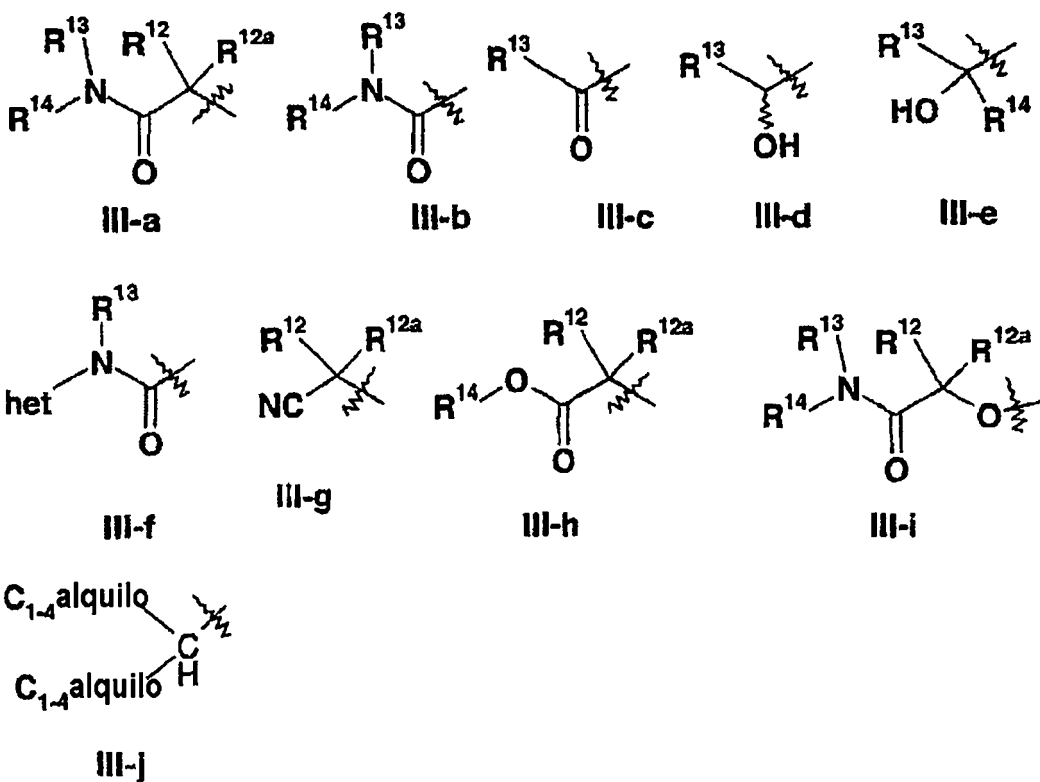
M es  $-(CH_2)_{0-2}-O-$ ;

R<sup>1</sup> representa hidrógeno; alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido; o  $(CH_2)_b-R^a$ , en donde R<sup>a</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y b es cero o un número entero de 1 a 6;

R<sup>2</sup> representa una estructura de anillos aromáticos mono- o bicíclica opcionalmente sustituida en la cual los sustituyentes opcionales se seleccionan de ciano, NR<sup>3</sup>R<sup>3a</sup>, alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido o halo;

R<sup>3</sup> y R<sup>3a</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno; alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

R<sup>5</sup> se selecciona de un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S; o un grupo de fórmula III-a, III-b, III-c, III-d, III-e, III-f, III-g, III-h, III-i o III-j;



en donde

het representa un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S;

## ES 2 286 493 T3

$R^6$  y  $R^{6a}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido; o  $R^6$  y  $R^{6a}$  representan juntos carbonilo;

$R^7$  representa hidrógeno o alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido;

o



forman juntos un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O, N y S, y  $R^{6a}$  representa hidrógeno y alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido;

X y  $R^8$  se seleccionan de:

(i) X representa N y  $R^8$  se selecciona de:

ciano, hidrógeno, hidroxilo,  $-O-R^b$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-C(O)O-R^b$ ,  $-CONR^bR^c$  o  $NH-C(O)-R^b$ , donde  $R^b$  y  $R^c$  se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido opcionalmente con hidroxilo, amino, N-alquilamino  $C_{1-4}$ , N,N-di-alquilamino  $C_{1-4}$ , HO-alquilo  $C_{2-4}-NH-$  o HO-alquilo  $C_{2-4}-N(\text{alquilo } C_{1-4})-$ ;

(ii) X representa CH y  $R^8$  representa  $NO_2$ ; y

(iii)  $X-R^8$  representa O;

$R^{11}$  es un grupo de la fórmula:  $N(R^9R^{10})$  en donde  $R^9$  representa hidrógeno, arilo, un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido, y  $R^{10}$  representa hidrógeno o alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido; o la estructura  $N(R^9R^{10})$  representa un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O, N y S;

$R^{12}$  y  $R^{12a}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido; o  $R^{12}$  y  $R^{12a}$  junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

$R^{13}$  y  $R^{14}$  se seleccionan de:

(i)  $R^{13}$  se selecciona de hidrógeno; alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido;  $-R^d-Ar$ , donde  $R^d$  representa alquilenilo  $C_{1-8}$  y  $Ar$  representa arilo opcionalmente sustituido; y anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O, N y S; y  $R^{14}$  se selecciona de hidrógeno; alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

(ii) donde  $R^5$  representa un grupo de fórmula III-a, III-b o III-i, entonces el grupo  $NR^{13}(-R^{14})$  representa un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O, N y S; o

(iii) donde  $R^5$  representa la estructura III-e, entonces el grupo



representa un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S;

o una sal, profármaco o solvato del mismo.

De acuerdo con una característica adicional del primer aspecto de la invención se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, profármaco o solvato del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con una característica adicional del primer aspecto de la invención se proporcionan los usos siguientes de un compuesto de fórmula (I), o una sal profármaco o solvato del mismo:

- (a) el uso en la fabricación de un medicamento para antagonizar la actividad de la hormona liberadora de gonadotropina;
- (b) el uso en la fabricación de un medicamento para administración a un paciente, para reducir la secreción de hormona luteinizante por la glándula hipófisis del paciente; y
- (c) el uso en la fabricación de un medicamento para administración a un paciente, para el tratamiento terapéutico y/o preventivo de una afección relacionada con hormonas sexuales en el paciente, preferiblemente una afección relacionada con hormonas sexuales seleccionada de cáncer de próstata y cáncer de mama premenopáusico.

Se describe también un método de antagonizar la actividad de la hormona liberadora de gonadotropina en un paciente, que comprende administrar un compuesto de fórmula (I), o una sal, profármaco o solvato del mismo, a un paciente.

Si bien se prefieren sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención, pueden ser útiles también otras sales no aceptables farmacéuticamente o compuestos de la invención, por ejemplo en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención.

Si bien la invención comprende compuestos de la invención, y sales, profármacos o solvatos de los mismos, en una realización adicional de la invención, la invención comprende compuestos en la invención y sales de los mismos.

En la presente memoria descriptiva, a no ser que se indique otra cosa, cualquier resto alquilo, alquileo o alquenilo puede ser lineal o ramificado.

El término “*alquileo*” hace referencia al grupo  $-\text{CH}_2-$ . Así pues, alquileo  $\text{C}_8$  por ejemplo es  $-(\text{CH}_2)_8-$ .

El término “*arilo*” hace referencia a fenilo o naftilo.

El término “*carbamoilo*” hace referencia al grupo  $-\text{CONH}_2$ .

El término “*halo*” hace referencia a fluoro, cloro, bromo o yodo.

El término “*heterociclilo*” o “*anillo heterocíclico*” hace referencia a un anillo aromático mono- o bicíclico de 5 a 10 miembros o un anillo mono- o bicíclico de 5 a 10 miembros saturado o parcialmente saturado, conteniendo dicho anillo aromático, saturado o parcialmente insaturado hasta 5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, enlazados por la vía de átomos de carbono del anillo o átomos de nitrógeno del anillo donde está permitido un enlace desde un nitrógeno, no siendo posible por ejemplo enlace alguno al nitrógeno de un anillo de piridina, pero siendo posible un enlace a través del nitrógeno de la posición 1 de un anillo de pirazol. Ejemplos de anillos aromáticos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros incluyen pirrolilo, furanilo, imidazolilo, triazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, piridinilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo y tienilo. Un anillo aromático heterocíclico bicíclico de 9 ó 10 miembros es un sistema de anillos aromáticos bicíclico que comprende un anillo de 6 miembros condensado a un anillo de 5 miembros u otro anillo de 6 miembros. Ejemplos de sistemas de anillo bicíclicos 5/6 y 6/6 incluyen benzofuranilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, indolilo, piridoimidazolilo, pirimidoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, cinnolinilo y naftiridinilo. Ejemplos de anillos heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen pirrolinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, dihidropiridinilo y dihidropirimidinilo. Esta definición abarca adicionalmente anillos que contienen azufre en los cuales el átomo de azufre se ha oxidado para dar un grupo  $\text{S}(\text{O})$  o  $\text{S}(\text{O}_2)$ .

El término “*anillo aromático*” hace referencia a un anillo mono- o bicíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene opcionalmente hasta 5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos de tales “*anillos aromáticos*” incluyen: fenilo, pirrolilo, furanilo, imidazolilo, triazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, piridinilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo y tienilo. Anillos aromáticos preferidos incluyen fenilo, tienilo y piridilo.

El símbolo

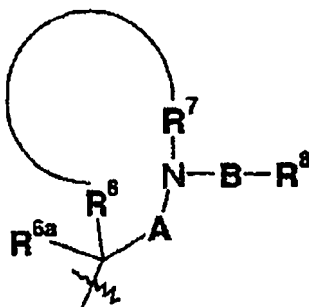


denota el punto en que está enlazado el grupo respectivo al resto de la molécula.

Para evitación de dudas, cuando



forman juntos un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O, N y S, entonces los grupos indicados se ciclan para formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, es decir



que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S.

Ejemplos de *alquilo*  $C_{1-8}$  incluyen: metilo, etilo, fenilo, isopropilo, butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo y 2- metilpentilo; ejemplos de *alquilenos*  $C_{1-8}$  incluyen metileno, etileno y 2-metilpropileno; ejemplos de *alcoxi*  $C_{1-8}$  incluyen metoxi, etoxi y butiloxi; ejemplos de *N*-*alquilamino*  $C_{1-4}$  incluyen *N*-metilamino y *N*-etilamino; ejemplos de *N,N*-*di*-*alquilamino*  $C_{1-4}$ , ejemplos de *HO*-*alquilo*  $C_{2-4}$ -*NH* incluyen hidroximetilamino, hidroxietil-amino e hidroxipropilamino, ejemplos de *HO*-*alquilo*  $C_{2-4}$ -*N*(*alquilo*  $C_{1-4}$ ) incluyen *N*-metil-hidroximetilamino, *N*-etil-hidroxietilamino, y *N*-propil-hidroxipropilamino.

Debe entenderse que, dado que algunos de los compuestos de la invención pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas en virtud de uno o más átomos de carbono asimétricos, la invención incluye en su definición cualquier forma ópticamente activa o racémica que posea la propiedad de antagonizar la actividad de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). La síntesis de formas ópticamente activas puede llevarse a cabo por técnicas estándar de química orgánica bien conocidas en la técnica por ejemplo por síntesis a partir de materias primas ópticamente activas o por resolución de una forma racémica. Análogamente, la actividad de estos compuestos puede evaluarse utilizando las técnicas estándar de laboratorio a que se hace referencia más adelante en esta memoria.

La invención hace referencia también a cualquiera y la totalidad de las formas tautómeras de los compuestos de las diferentes características de la invención que posean la propiedad de antagonizar la actividad de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Se comprenderá también que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, y en formas no solvatadas. Debe entenderse que la presente invención abarca la totalidad de dichas formas solvatadas que poseen la propiedad de antagonizar la actividad de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Compuestos preferidos de fórmula (I) son aquéllos en los cuales se aplica una cualquiera de las características siguientes o una combinación de las mismas.

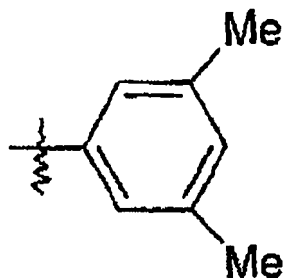
Preferiblemente A representa alquilenos  $C_{1-5}$  opcionalmente sustituido. Más preferiblemente alquilenos  $C_{1-4}$ . Muy preferiblemente metileno o etileno.

Preferiblemente M es  $-CH_2-O-$ .

Preferiblemente  $R^1$  representa hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido. Más preferiblemente  $R^1$  representa hidrógeno, metilo, etilo o *terc*-butilo. Muy preferiblemente  $R^1$  representa hidrógeno.

Preferiblemente  $R^2$  representa una estructura de anillos aromáticos monocíclica opcionalmente sustituida en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de ciano,  $NR^eR^f$ , alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido (preferiblemente, alquilo  $C_{1-4}$ , v.g., metilo o etilo), alcoxi  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido (preferiblemente, alcoxi  $C_{1-6}$ , v.g., metoxi, etoxi o *terc*-butoxi) o halo (preferiblemente, F, Br o Cl) en donde  $R^e$  y  $R^f$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , o arilo. Más preferiblemente,  $R^2$  es fenilo opcionalmente sustituido en donde los sustituyentes opcionales

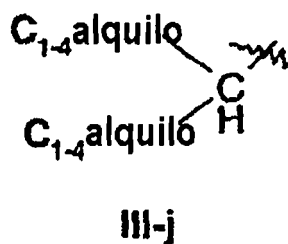
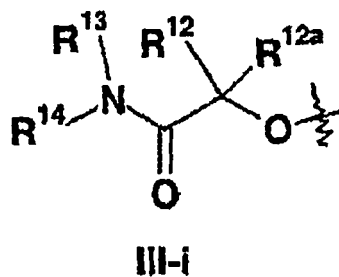
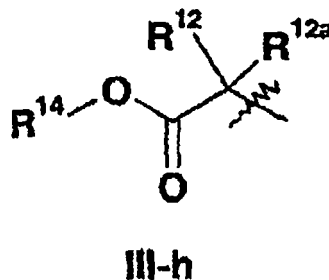
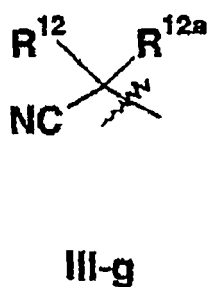
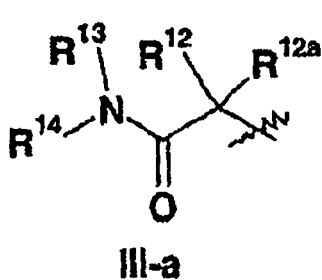
se seleccionan de ciano,  $\text{NR}^e\text{R}^f$ , alquilo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido, alcoxi  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido, F, Br o Cl en donde  $\text{R}^e$  y  $\text{R}^f$  son como se define anteriormente. Todavía más preferiblemente,  $\text{R}^2$  es fenilo opcionalmente sustituido en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de metilo, etilo, metoxi, etoxi, *tert*-butoxi, F o Cl. Muy preferiblemente,  $\text{R}^2$  representa



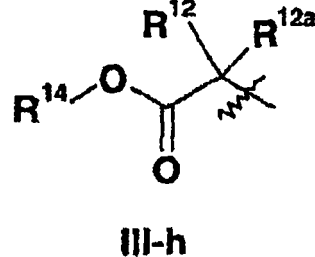
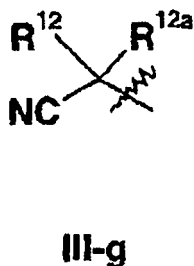
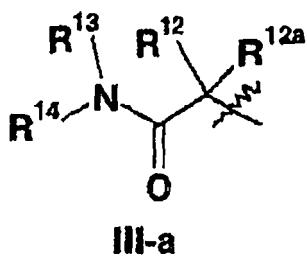
en donde Me representa metilo. Preferiblemente  $\text{R}^2$  lleva 1, 2 ó 3 sustituyentes.

Preferiblemente,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^{3a}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno; alquilo  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido. Más preferiblemente,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^{3a}$  se seleccionan independientemente de metilo, etilo, *tert*-butilo y fenilo.

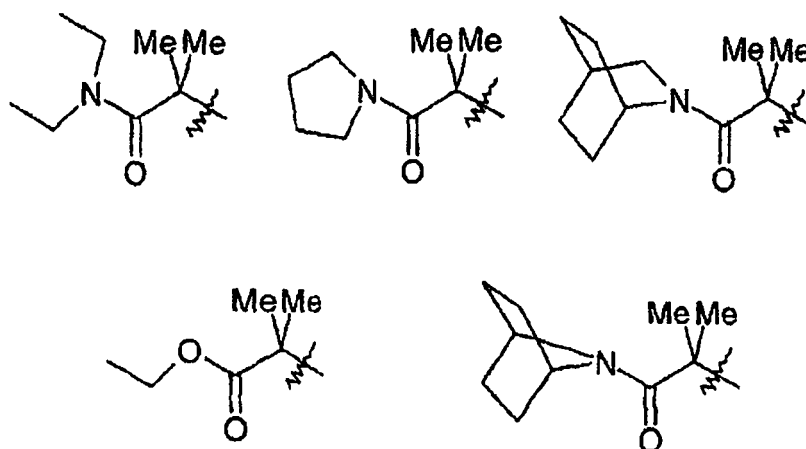
Preferiblemente,  $\text{R}^5$  se selecciona de un grupo constituido por fórmula III-a, III-g, III-h; III-i o III-j;



Más preferiblemente  $\text{R}^5$  se selecciona de uno de los grupos siguientes:

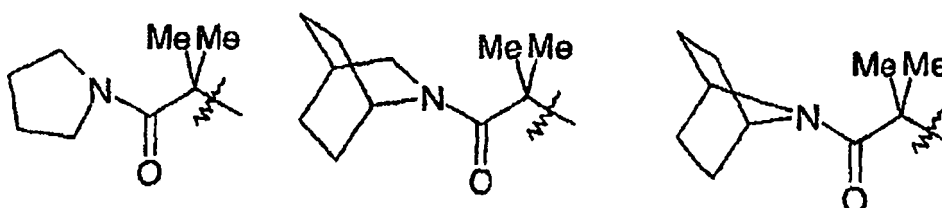


Todavía más preferiblemente,  $R^5$  se selecciona de uno de los grupos siguientes:



en donde Me representa metilo.

Muy preferiblemente,  $R^5$  se selecciona de uno de los grupos siguientes:



En una realización,  $R^6$  y  $R^{6a}$  representan cada uno hidrógeno y A representa alquileo  $C_{1-4}$  (preferiblemente metileno).

En una realización adicional de la invención,  $R^6$  representa hidrógeno,  $R^{6a}$  representa metilo, y A representa alquileo  $C_{1-4}$  (preferiblemente metileno).

Preferiblemente,  $R^7$  se selecciona de hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido. De modo adicionalmente preferible,  $R^7$  representa hidrógeno, metilo, etilo o *tert*-butilo.

Preferiblemente X y  $R^8$  representan, o bien:

(a) X representa N y  $R^8$  representa ciano o  $-C(O)O-R^b$ ;

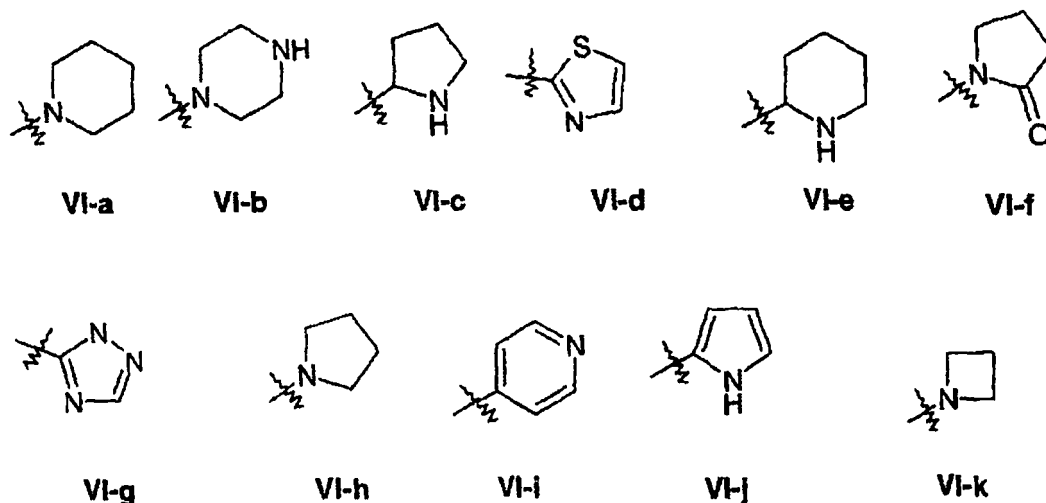
o

(b) X representa N y  $R^8$  representa hidrógeno.

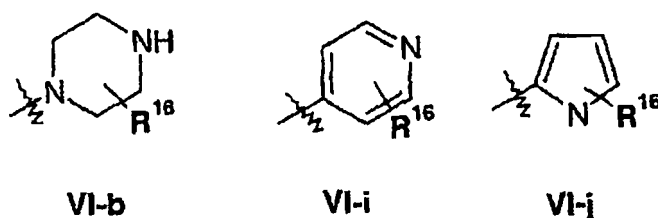
Más preferiblemente, X representa N y  $R^8$  representa ciano o  $-C(O)O-R^b$ ; en donde  $R^b$  representa alquilo  $C_{1-6}$ . En una realización adicional de la invención, X representa N y  $R^8$  representa  $-CONR^bR^c$  en donde  $R^b$  y  $R^c$  son como se define anteriormente.

Preferiblemente,  $R^9$  comprende parte del grupo  $N(R^9R^{10})$  o es hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de: hidroxilo, amino, nitro, ciano, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S,  $-O-R^b$ ,  $C(O)NR^bR^c$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-NR^cC(O)-R^b$ ,  $-C(O)NR^bR^c$ ,  $-NR^cS(O_{0-2})R^b$ ,  $-S(O_{0-2})R^b$ , en donde  $R^b$  y  $R^c$  son como se define arriba.

Cuando  $R^9$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, el anillo heterocíclico se selecciona preferiblemente de piridilo, tienilo, piperidinilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, imidazolinilo, benzotriazolilo, bencimidazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, oxazolilo, furanilo, pirrolilo, 1,3-dioxanilo, 2-azetino, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. Más preferiblemente, un grupo de fórmula VI-a, VI-b, VI-c, VI-d, VI-e, VI-f, VI-g, VI-h, VI-i, VI-j o VI-k; en donde cada grupo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de  $R^{16}$ .



Muy preferiblemente, un grupo de fórmula VI-b, VI-i o VI-j:



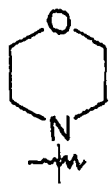
en donde

$R^{16}$  representa hidrógeno, arilo, un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido en el cual los sustituyentes opcionales se seleccionan de: hidroxilo, amino, nitro, ciano, fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S,  $-O-R^b$ ,  $C(O)NR^bR^c$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-NR^cC(O)R^b$ ,  $-C(O)NR^bR^c$ ,  $-N(R^c)S(O_{0-2})R^b$ ,  $-S(O_{0-2})R^b$ , en donde  $R^b$  y  $R^c$  son como se define arriba.

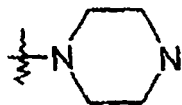
Preferiblemente,  $R^{10}$  comprende parte del grupo  $N(R^9R^{10})$  o es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido. De modo adicionalmente preferible,  $R^{10}$  comprende parte del  $N(R^9R^{10})$  o se selecciona de: metilo, etilo o *tert*-butilo.

Cuando  $N(R^9R^{10})$  representa un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido,  $N(R^9R^{10})$  se selecciona preferiblemente de un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene entre 1 y 3 (preferiblemente 1 ó 2) heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S. Más preferiblemente, un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene entre 1 y 3 (preferiblemente 1 ó 2) heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, seleccionado de pirrolidinilo, tienilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, imidazol, azetidinilo o azetino. Más preferiblemente la estructura  $N(R^9R^{10})$  es un anillo heterocíclico seleccionado de un grupo opcionalmente sustituido de fórmula IV-a, IV-b, IV-c, IV-d y IV-e,

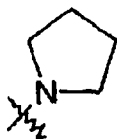
en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan preferiblemente de los grupos enumerados para  $R^{15}$  a continuación



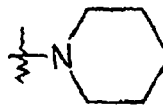
IV-a



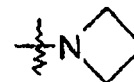
IV-b



IV-c

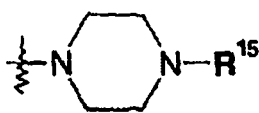


IV-d

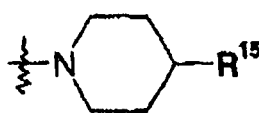


IV-e

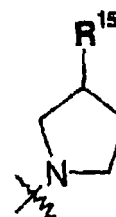
De modo adicionalmente preferible, la estructura  $N(R^9R^{10})$  se selecciona de un grupo de fórmulas V-a, V-b o V-c:



V-a



V-b



V-c

Muy preferiblemente, la estructura  $N(R^9R^{10})$  es un grupo de fórmula V-c;

$R^{15}$  representa hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido en donde los sustituyentes opcionales en arilo, un anillo heterocíclico o alquilo  $C_{1-4}$  se seleccionan de: hidroxilo, amino, nitro, ciano, halo, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S,  $-O-R^b$ ,  $C(O)R^bR^c$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-NR^cC(O)-R^b$ ,  $-C(O)NR^bR^c$ ,  $-N(R^c)S(O_{0-2})R^b$ ,  $-S(O_{0-2})R^b$ , en donde  $R^b$  y  $R^c$  son como se define arriba. Preferiblemente,  $R^{15}$  es heterociclilo. De modo adicionalmente preferible,  $R^{15}$  se selecciona de: piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo o tiazolilo. Muy preferiblemente,  $R^{15}$  es piridilo.

En una realización adicional de la invención,  $N(R^9R^{10})$  representan un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, en el cual los sustituyentes opcionales se seleccionan de  $R^{15}$  como se define arriba.

Preferiblemente,  $R^{12}$  y  $R^{12a}$  se seleccionan independientemente de: hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido o  $R^{12}$  y  $R^{12a}$  junto con el carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido. De modo adicionalmente preferible,  $R^{12}$  y  $R^{12a}$  se seleccionan independientemente de: hidrógeno, metilo, etilo o *tert*-butilo. Muy preferiblemente,  $R^{12}$  y  $R^{12a}$  son ambos metilo.

Preferiblemente,  $R^{13}$  y  $R^{14}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y  $-R^d$ -fenilo, en donde  $R^d$  representa alquilenilo  $C_{1-6}$  o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros (preferiblemente, un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros) que contiene de 1 a 3 (preferiblemente 1 ó 2) heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O, N y S. De modo adicionalmente preferible,  $R^{13}$  y  $R^{14}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ .

Donde se menciona sustitución opcional en diversos lugares, esto hace referencia a uno, dos, tres o más sustituyentes opcionales. A no ser que se indique otra cosa anteriormente, (es decir, donde se proporciona una lista de sustituyentes opcionales), cada sustituyente puede seleccionarse independientemente de alquilo  $C_{1-8}$  (v.g., alquilo  $C_{2-6}$ , y muy preferiblemente metilo, etilo o *tert*-butilo); cicloalcoxi  $C_{3-8}$ , preferiblemente ciclopropoxi, ciclobutoxi o ciclopentoxi; alcoxi  $C_{1-6}$ , preferiblemente metoxi o alcoxi  $C_{2-4}$ ; halo, preferiblemente Cl o F;  $Hal_3C-$ ,  $Hal_2CH-$ ,  $HalCH_2-$ ,  $Hal_3CO-$ ,  $Hal_2CHO$  o  $HalCH_2O$ , en donde Hal representa halo (preferiblemente F);  $R^gCH_2O-$ ,  $R^bC(O)N(R)-$ ,  $R^bSO_2N(R)-$  o  $R^gR^hN-$ , en donde  $R^g$  y  $R^h$  representan independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-8}$  (preferiblemente metilo o alquilo  $C_{2-6}$  o alquilo  $C_{2-4}$ ), o  $R^g-R^hN-$  representa un anillo heterocíclico  $C_{3-8}$  opcionalmente sustituido, preferiblemente  $C_{3-6}$ , que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O, N y S; hidrógeno; o  $R^kC(O)O-$  o  $R^kC(O)-$ , representando  $R^k$  hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido o alquilo  $C_{1-6}$  (preferiblemente metilo, etilo, *iso*-propilo o *tert*-butilo). Para sustitución opcional del anillo heterocíclico representado por  $R^g-R^hN-$ , puede proporcionarse al menos un sustituyente (v.g., uno, dos o tres) seleccionado independientemente

de alquilo C<sub>1-6</sub> (v.g., alquilo C<sub>2-4</sub>, más preferiblemente metilo); fenilo; CF<sub>3</sub>O-; F<sub>2</sub>CHO-; alcoxi C<sub>1-8</sub>, preferiblemente metoxi, etoxi o alcoxi C<sub>3-6</sub>; alcoxi C<sub>1-8</sub>C(O), preferiblemente metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo o alcoxi C<sub>3-6</sub>-C(O)-; fenoxycarbonilo; fenoxi; alcanóilo C<sub>1-8</sub>, preferiblemente acetilo, etanoóilo o alcanóilo C<sub>3-6</sub>; carboxi; alquilo C<sub>1-8</sub>-S(O)<sub>nn</sub>, donde nn es un número entero entre 0 y 2; preferiblemente metiltio, etiltio, alquiltio C<sub>3-6</sub>, metilsulfinilo, etilsulfinilo, alquilsulfinilo C<sub>3-6</sub>, metilsulfonilo, etilsulfonilo o alquilsulfonilo C<sub>3-6</sub>; hidroxi; halo (v.g. F, Cl o Br); R<sup>m</sup>R<sup>n</sup>N- donde R<sup>m</sup> y R<sup>n</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> (preferiblemente alquilo C<sub>2-4</sub>, más preferiblemente metilo, muy preferiblemente R<sup>m</sup> = R<sup>n</sup> = metilo); y nitro.

Donde se menciona en diversos lugares sustitución opcional de un anillo, esto hace referencia muy preferiblemente a uno, dos, tres o más sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1-8</sub> (v.g., alquilo C<sub>2-6</sub>, y muy preferiblemente metilo); alcoxi C<sub>1-8</sub>; preferiblemente metoxi, etoxi o alcoxi C<sub>3-6</sub>; alquilo C<sub>1-8</sub>S(O)<sub>nn</sub>, en donde nn es un número entero entre 0 y 2; preferiblemente metiltio, etiltio, alquiltio C<sub>3-6</sub>, metilsulfinilo, etilsulfinilo, alquilsulfinilo C<sub>3-6</sub>, metilsulfonilo, etilsulfonilo o alquilsulfonilo C<sub>3-6</sub>; halo (v.g. F, Cl o Br); ciano; y NO<sub>2</sub>.

Un grupo preferido de compuestos de la invención comprenden compuestos de fórmula (I) en donde:

R<sup>11</sup> es un grupo de la fórmula: N(R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>); y

N(R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>) representa un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O, N y S, preferiblemente sustituido con heterociclilo;

o una sal, profármaco o solvato de los mismos.

Un grupo preferido de los compuestos de la invención comprende compuestos de fórmula (I) en la cual:

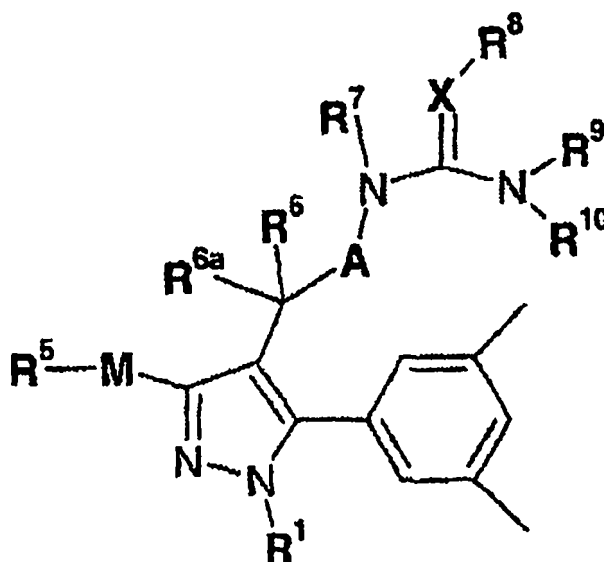
R<sup>11</sup> es un grupo de la fórmula: N(R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>);

R<sup>9</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S; y

R<sup>10</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>

o una sal, profármaco o solvato de los mismos.

Un grupo preferido de compuestos de la invención comprende un compuesto de fórmula (Ia):

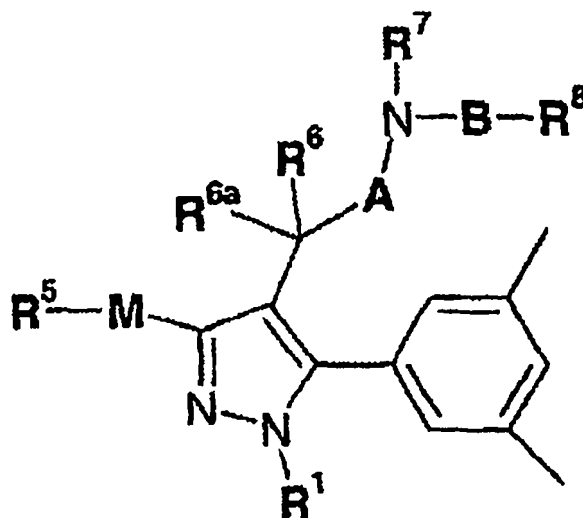


Fórmula (Ia)

en donde:

A, B, M, X, R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>12a</sup> son como se define arriba; una sal, profármaco o solvato del mismo.

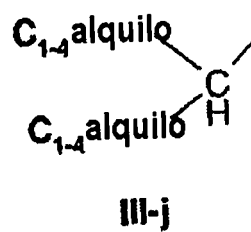
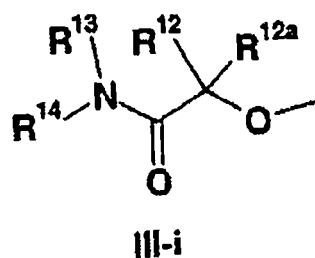
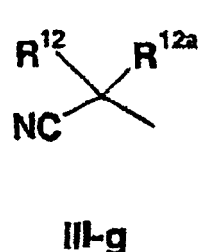
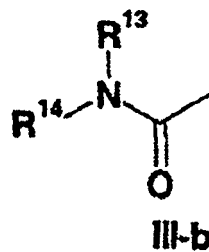
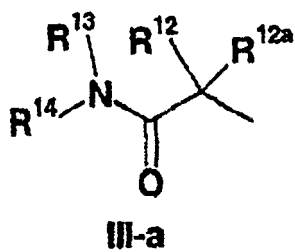
Un grupo preferido de compuestos de la invención comprende un compuesto de fórmula (Ib):



Fórmula (Ib)

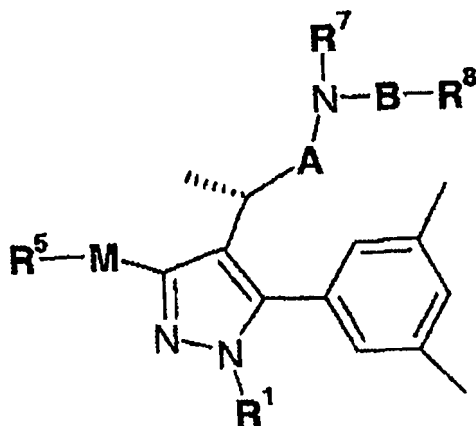
en donde:

R<sup>5</sup> se selecciona de: III-a, III-b, III-g, III-i o III-j:



y A, B, M, X, R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>12a</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son como se define arriba;  
o una sal, profármaco o solvato del mismo.

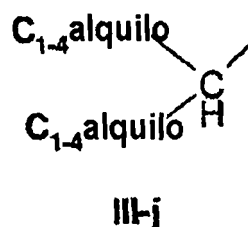
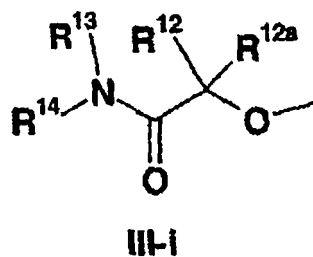
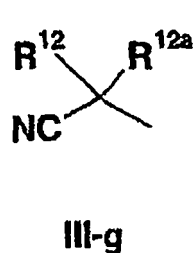
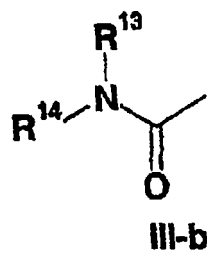
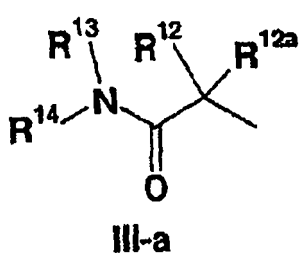
Un grupo preferido adicional de compuestos de la invención comprende un compuesto de fórmula (Ic):



Fórmula (Ic)

en donde:

R<sup>5</sup> se selecciona de: III-a, III-b, III-g, III-i o III-j:

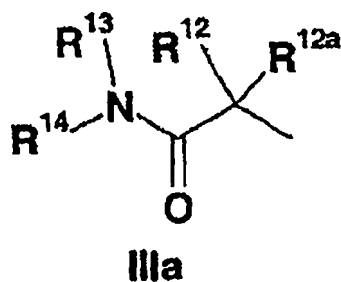


y A, B, M, X, R<sup>1</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>12a</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son como se define arriba;

o una sal, profármaco o solvato del mismo.

Un grupo más preferido adicional de compuestos de la invención comprende un compuesto de fórmula (Ia), (Ib) o (Ic) en donde:

R<sup>5</sup> es un grupo de fórmula: III-a,



;

## ES 2 286 493 T3

NR<sup>13</sup>(-R<sup>14</sup>) representa un anillo heterocíclico bicíclico de 7 a 8 miembros opcionalmente sustituido y A, B, X, R<sup>1</sup>, M, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>12a</sup> son como se define arriba;

o una sal, profármaco o solvato del mismo.

Un compuesto preferido de acuerdo con la presente invención es:

3-[2,2-dimetil-3-oxo-3-(azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)propil]-4-[1S-metil-2-(N'-isopropoxycarbonil-3-pirid-4-il-pirrolidin-1-ilcarboximidamido)-etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-1H-pirazol;

o una sal, profármaco o solvato del mismo.

En una realización adicional, compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la presente invención son aquéllos en los cuales el compuesto se selecciona de:

(1Z)-({2-[3-(2,2-dimetil-3-oxo-3-pirrolidin-1-ilpro-poxi)-5-(3,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-amino)(3-piridin-4-ilpirrolidin-1-il)metilidenocarbamato de isopropilo;

(1Z)-({2-[3-(2,2-dimetil-3-oxo-3-(7-azabicyclo-[2.2.1]hept-7-il)propoxi)-5-(3,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-amino)(3-piridin-4-ilpirrolidin-1-il)metilidenocarbamato de isopropilo;

(1Z)-({2-[3-[3-(dietilamino)-2,2-dimetil-3-oxoprop-oxi]-5-(3,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-amino)(3-piridin-4-ilpirrolidin-1-il)metilidenocarbamato de isopropilo;

N-{2-[3-[3-(dietilamino)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi]-5-(3,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-3-piridin-4-ilpirrolidina-1-carboxamida; o una sal, pro-fármaco o solvato del mismo.

De acuerdo con una característica adicional del primer aspecto de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (Ia), fórmula (Ib), fórmula (Ic) o compuestos preferidos de la invención, o sal, profármaco o solvato del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con una característica adicional del primer aspecto de la invención, se proporcionan los usos siguientes de un compuesto de fórmula (Ia), fórmula (Ib), fórmula (Ic) o compuestos preferidos de la invención, o sal, o fármaco o solvato del mismo:

(a) el uso en la fabricación de un medicamento para antagonizar la actividad de la hormona liberadora de gonadotropina;

(b) el uso en la fabricación de un medicamento para administración a un paciente, a fin de reducir la secreción de hormona luteinizante por la glándula hipófisis del paciente; y

(c) el uso en la fabricación de un medicamento para administración a un paciente, a fin de tratar y/o prevenir terapéuticamente una afección relacionada con hormonas sexuales en el paciente, preferiblemente una afección relacionada con hormonas sexuales seleccionada de cáncer de próstata y cáncer de mama premenopáusico.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar en la forma de un profármaco que se descompone en el cuerpo humano o animal para dar un compuesto de la fórmula (I). Ejemplos de profármacos incluyen ésteres hidrolizables *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I).

Diversas formas de profármacos se conocen en la técnica. Para ejemplos de tales derivados profármaco, véase:

a) Design of Prodrugs, recopilado por H. **Bundgaard**, (*Elsevier*, 1985) y Methods in *Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, recopilado por K. Widder, *et al.* (*Academic Press*, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, recopilado por **Krogsgaard-Larsen** and H. **Bundgaard**, Capítulo 5 "Design and Application of Prodrugs", por H. **Bundgaard** p.113-191 (1991);

c) H. **Bundgaard**, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992);

d) H. **Bundgaard**, *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988); y

e) N. **Takeya**, *et al.*, *Chem Pharm Bull*, 32, 692 (1984).

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I) que contiene un grupo carboxi o hidroxil es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol originario. Ésteres adecuados farmacéuticamente aceptables para carboxi incluyen alcoxi C<sub>1-6</sub>-metil ésteres, por ejemplo metoximetilo, alcanoiloxi C<sub>1-6</sub>-metil-ésteres, por ejemplo pivaloiloximetilo, ftalidil-ésteres, cicloalcoxi

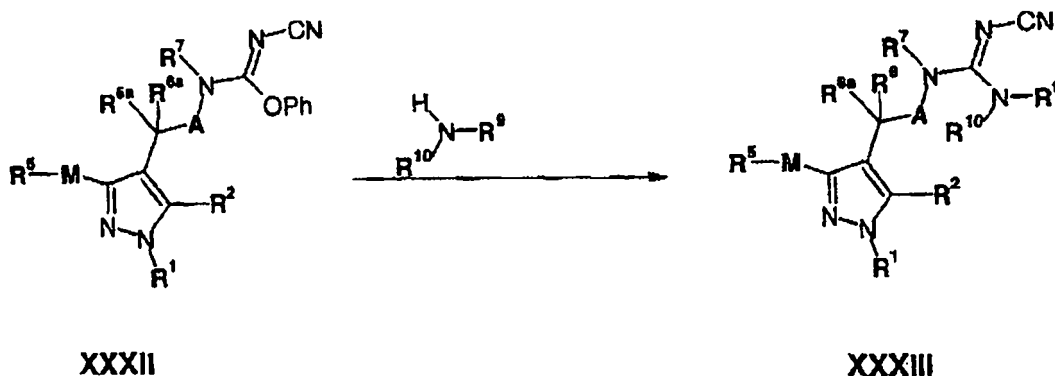
C<sub>3-8</sub>-carboniloxi-alkil C<sub>1-6</sub>-ésteres, por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; 1,3-dioxolen-2-onilmetil-ésteres, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y alcoxi C<sub>1-6</sub>-carboniloxietil-ésteres.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres fosfato (con inclusión de ésteres cíclicos fosforamídicos) y  $\alpha$ -aciloxialquil-ésteres y compuestos afines que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster se descomponen para dar el o los grupos hidroxilo originarios. Ejemplos de  $\alpha$ -aciloxialquil-ésteres incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxi. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxilo incluyen alcanofilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituidos, alcocicarbonilo (para dar ésteres alquil-carbonato), dialquilcarbamoilo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo.

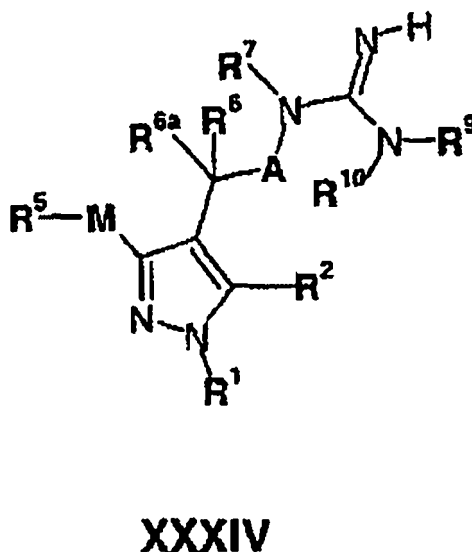
Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maleico. Adicionalmente, una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención que es suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina. Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por un proceso que comprende un paso seleccionado de:

(a) a (f) como sigue, estos procesos se proporcionan como una característica adicional de la invención:

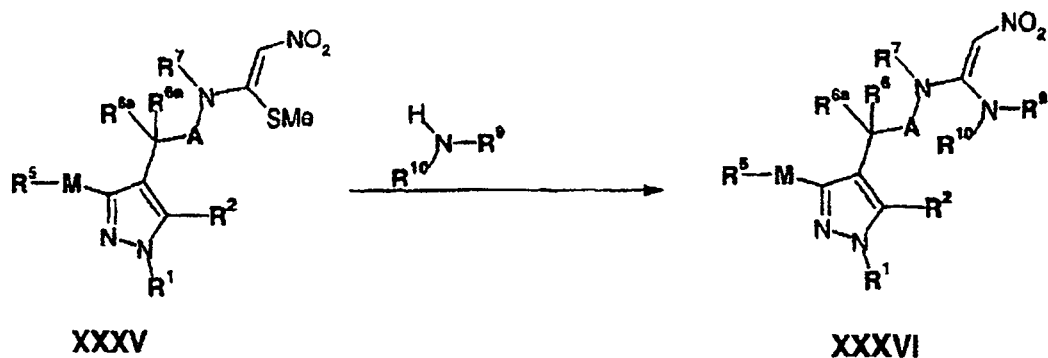
(a) para compuestos en donde X es N y R<sup>8</sup> es CN, reacción de un compuesto de fórmula XXXII como sigue:



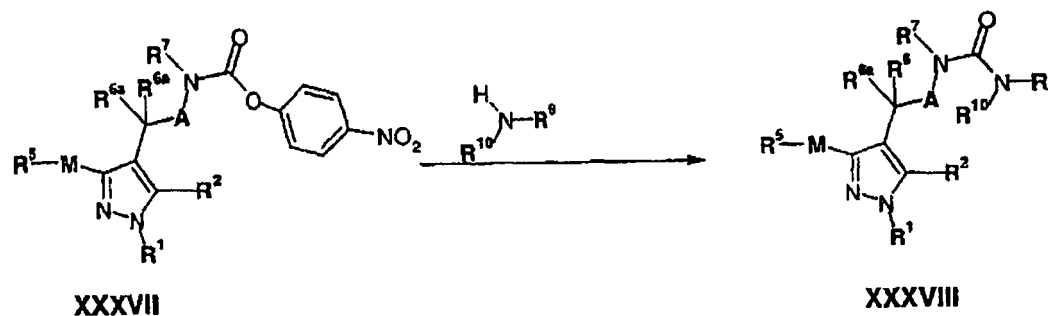
(b) para compuestos en donde X es N y R<sup>8</sup> es hidrógeno, escisión del grupo ciano de un compuesto de fórmula XXXIII en presencia de ácido para producir un compuesto de fórmula XXXIV



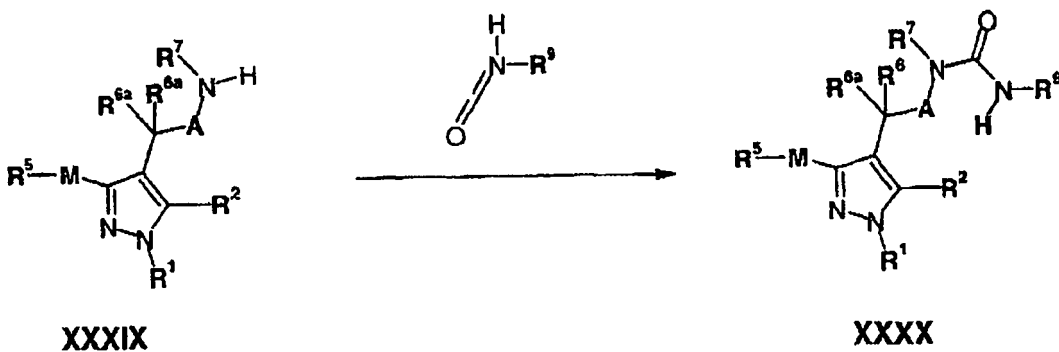
(c) para compuestos en donde X es CH y  $R^8$  es  $\text{NO}_2$ , reacción de un compuesto de fórmula XXXV como sigue



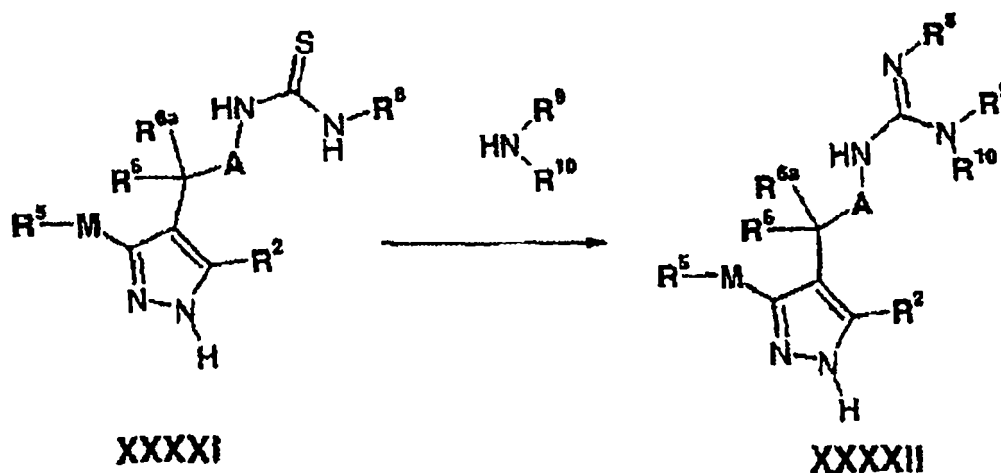
(d) para compuestos en donde X- $R^8$  es O, reacción de un compuesto de fórmula XXXVII como sigue



(e) para compuestos en donde X- $R^8$  es O, reacción de un compuesto de fórmula XXXIX como sigue



- (f) para formar un compuesto en donde X es nitrógeno, reacción de un compuesto de fórmula XXXXI como sigue



y después de ello, en caso necesario:

- (i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I);
- (ii) eliminar cualesquiera grupos protectores;
- (iii) formar una sal, profármaco o solvato.

Será apreciado por los expertos en la técnica que en los procesos de la presente invención ciertos grupos funcionales tales como grupos hidroxilo o amino en los materiales de partida o compuestos intermedios pueden precisar estar protegidos por grupos protectores. Así, la preparación de los compuestos de fórmula (I) puede implicar, en una etapa apropiada, la adición y eliminación subsiguiente de uno o más grupos protectores.

La protección y des-protección de grupos funcionales se describe en "Protective Groups in Organic Chemistry", recopilado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

Un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o *tert*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxycarbonilo, por ejemplo benciloxycarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de des-protección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o alcoxicarbonilo o un grupo aroilo puede ser eliminado por ejemplo por hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Alternativamente, un grupo acilo tal como un grupo *tert*-butoxicarbonilo puede eliminarse, por ejemplo, por tratamiento con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxycarbonilo tal como un grupo benciloxycarbonilo puede eliminarse, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono, o por tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo tris(trifluoro-acetato) de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede eliminarse por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina o con hidrazina.

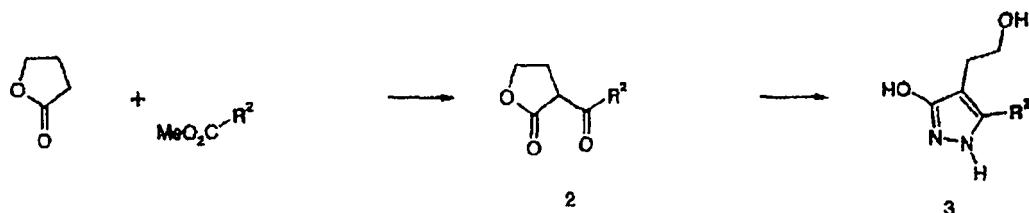
Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de des-protección para los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o aroilo puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente, un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo puede eliminarse, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo un grupo metilo o etilo que puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *tert*-butilo que puede eliminarse, por ejemplo, por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo que puede eliminarse, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

## Experimental

### Esquemas de reacción generales

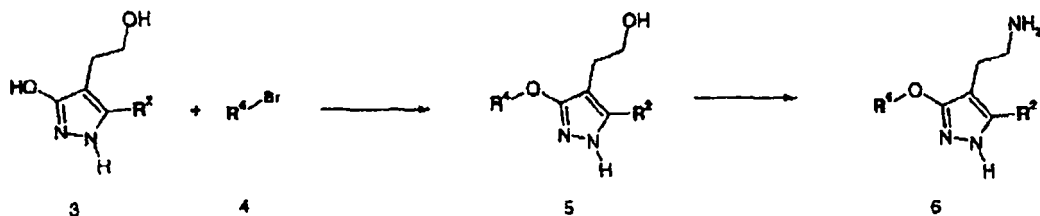
Esquema a



Los pirazoles, tales como 3 pueden sintetizarse en dos pasos (Esquema a):

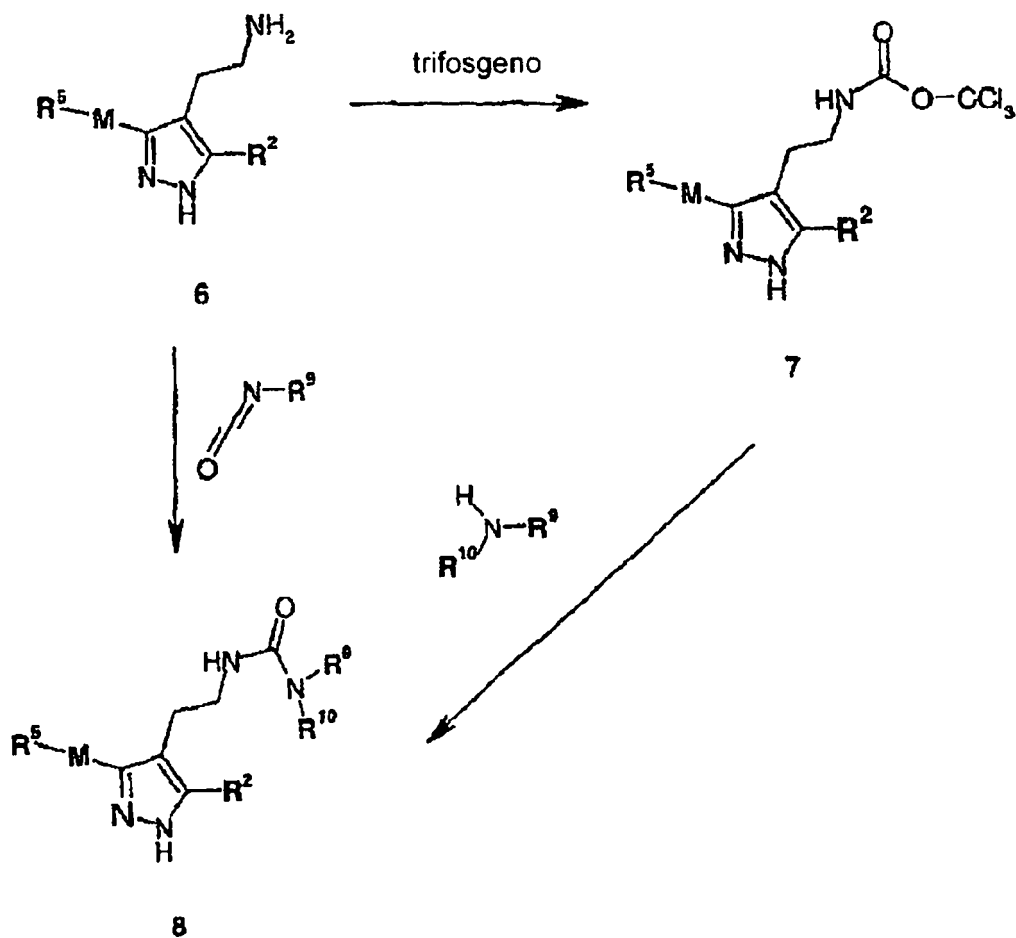
- (1) por la reacción de una lactona con el éster apropiado utilizando una condensación de Claisen para formar un compuesto de fórmula 2, en condiciones de una atmósfera inerte, tal como argón, a una temperatura de aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  en un disolvente adecuado tal como THF.
- (2) seguido por ciclación de un compuesto de fórmula 2 con hidrazina para formar el pirazol 3, a la temperatura ambiente en un disolvente adecuado tal como etanol.

Esquema b

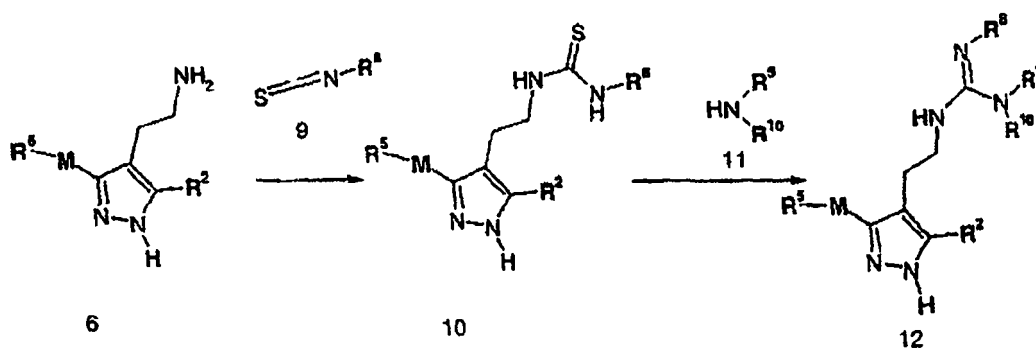


El pirazol 3 puede sufrir una reacción de alquilación selectiva con un compuesto de fórmula 4, en condiciones de atmósfera inerte, tal como argón, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de potasio en un disolvente adecuado tal como DMA a una temperatura de aproximadamente  $90^\circ\text{C}$ , para formar un compuesto de fórmula 5. A continuación, la amina 6 puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula 5 y ftalimida utilizando una reacción de Mitsunobu con un agente de activación tal como diazocarboxilato de dietilo (DEAD), diazocarboxilato de diisopropilo o análogos con trifenilfosfina, tri-butilfosfina y análogos, en un disolvente inerte tal como benceno, tolueno, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos, seguido por desprotección con hidrazina (Esquema b).

Esquema c

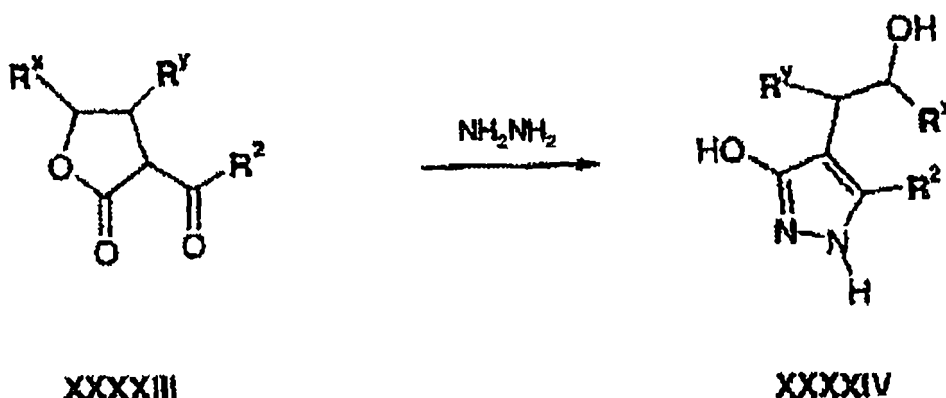
**Es**

Un pirazol adecuado 6 puede convertirse en una urea por tratamiento directo con un isocianato en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno, cloroformo o THF y análogos, o por un procedimiento de reacción en dos pasos con trifosgeno (6→7) seguido por adición de una amina (7→8), que lleva la sustitución requerida para dar 8 (Esquema c).



Un pirazol adecuado (6) puede convertirse en una guanidina o un derivado de guanidina (12) por reacción con un isotiocianato adecuado (9) para formar un compuesto de fórmula 10, seguido por desplazamiento por una amina adecuada (11) (Esquema d).

Así pues, de acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un proceso para la síntesis de un pirazol sustituido de fórmula XXXXIV, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula XXXXIII con hidrazina.



en donde:

$R^2$  es como se define arriba; y

$R^x$  y  $R^y$  se seleccionan independientemente de: alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido.

De acuerdo con una característica adicional de la invención, se proporciona un compuesto intermedio de fórmula XXXXIII como se define arriba.

### Ejemplos

La invención se ilustrará a continuación con los ejemplos no limitantes siguientes en los cuales, a no ser que se indique otra cosa:

- (i) las evaporaciones se llevaron a cabo por evaporación súbita a vacío y los procedimientos de acabado se llevaron a cabo después de la eliminación de los sólidos residuales tales como agentes secantes por filtración;
- (ii) las operaciones se llevaron a cabo a la temperatura ambiente, es decir en el intervalo de 18-25°C y en atmósfera de un gas inerte tal como argón o nitrógeno;
- (iii) los rendimientos se dan únicamente para ilustración y no son necesariamente el máximo alcanzable;
- (iv) las estructuras de los productos finales de la fórmula (I) se confirmaron por resonancia magnética nuclear (NMR) (generalmente del protón) y técnicas espectrales de masas; los valores del desplazamiento químico en la resonancia magnética del protón se midieron en la escala delta y las multiplicidades de los picos se muestran como sigue: s, singulete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete; br, ancho; q, cuartete, quin, quintete;
- (v) los compuestos intermedios no se caracterizaron generalmente por completo y la pureza se evaluó por cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), análisis infrarrojo (IR) o análisis NMR;
- (vi) la cromatografía se realizó sobre sílice (Merck Kieselgel: Art. 9385).

### Abreviaturas

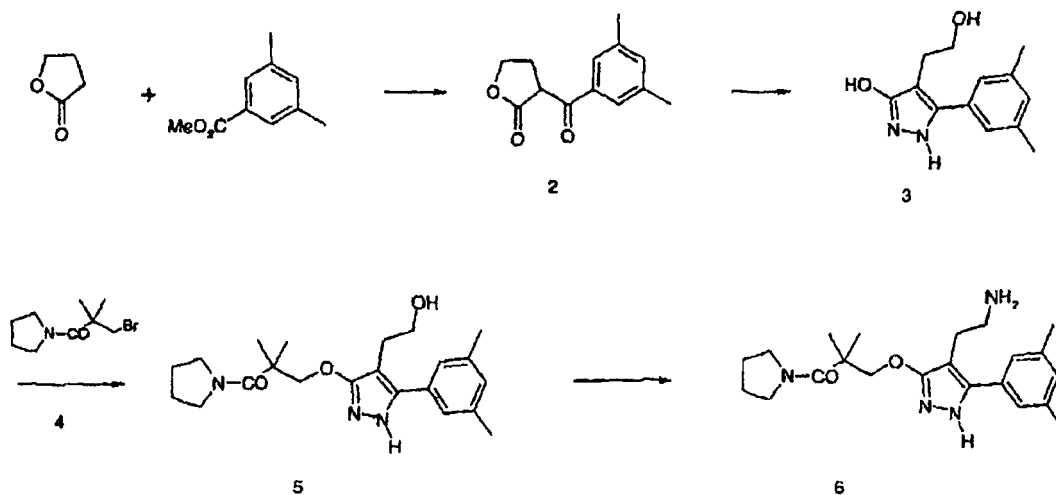
|      |                                                             |
|------|-------------------------------------------------------------|
| DCC  | 1,3-diciclohexilcarbodiimida                                |
| DEAD | azodicarboxilato de dietilo                                 |
| DMSO | dimetil-sulfóxido                                           |
| DMAP | 4-dimetilaminopiridina                                      |
| DMF  | dimetilformamida                                            |
| DNS  | 2,4-dinitrobencenosulfonilo                                 |
| EDC  | hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida |

## ES 2 286 493 T3

|       |                                    |
|-------|------------------------------------|
| HOBt  | 1-hidroxibenzotriazol              |
| LHMDS | bis(trimetilsilil)amiduro de litio |
| 5 THF | Tetrahidrofurano                   |

### Materiales de Partida

Los materiales de partida se prepararon como sigue:



Una solución de 3,5-dimetilbenzoato de metilo (25 g; 152 mmol) y butirolactona (40 ml, 520 mmol) en THF (300 ml) bajo argón se enfrió a 0°C y se trató gota a gota con LHMDS (200 ml; 200 mmol; 1 M en hexanos). La mezcla se agitó y se dejó calentar a la temperatura ambiente durante una noche. El THF se evaporó. El residuo se recogió en Et<sub>2</sub>O y la fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, con salmuera, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El residuo se purificó por cromatografía súbita eluyendo con mezclas crecientemente polares de EtOAc/hexanos (20 a 40% EtOAc) para dar un aceite que cristalizó lentamente para dar 2 como un sólido blanco (9,2 g). Durante la cromatografía, se recuperó el material de partida 3,5-dimetilbenzoato de metilo (12,4 g).

Rendimiento: 55% basado en 3,5-dimetilbenzoato de metilo recuperado.

Espectro <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,39 (s, 6H); 2,5 (m, 1H); 2,82 (m, 1H); 4,41 (m, 1H); 4,51 (m, 2H); 7,25 (s, 1H); 7,65 (s, 2H).

MS-ESI: 219 [M+H]<sup>+</sup>

El compuesto 2 (7,43 g; 34 mmol) se disolvió en EtOH (200 ml) y se añadió hidrato de hidrazina (17,2 ml; 354 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min. El disolvente se evaporó y el residuo se trituroó con pentano para dar 3 como un sólido blanco (7,05 g).

Rendimiento: 90%

Espectro <sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>): 2,32 (s, 6H); 2,58 (t, 2H); 3,50 (t, 2H); 4,8 (br s, 1H); 7,01 (s, 1H); 7,14 (s, 2H); 9,5 (br s, 1H).

MS-ESI: 233 [M+H]<sup>+</sup>

Una mezcla de 3 (4,26 g; 18,4 mmol) y 4 (4,51 g; 19,3 mmol) en DMA (40 ml) bajo argón se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,07 g; 36,7 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 90°C durante 2 h. La mezcla se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El residuo se purificó por cromatografía súbita eluyendo con mezclas crecientemente polares de EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0 a 100% EtOAc) para dar el alcohol 5 como un aceite amarillo pálido (6,56 g).

Rendimiento: 93%

Espectro <sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>): 1,30 (s, 6H); 1,8 (m, 4H); 2,33 (s, 6H); 2,55 (m, 2H); 3,32 (m, 2H); 3,5 (m, 4H); 4,17 (s, 2H); 4,62 (t, 1H); 7,04 (s, 1H); 7,16 (s, 2H); 11,9 (br s, 1H).

MS-ESI: 386 [M+H]<sup>+</sup>

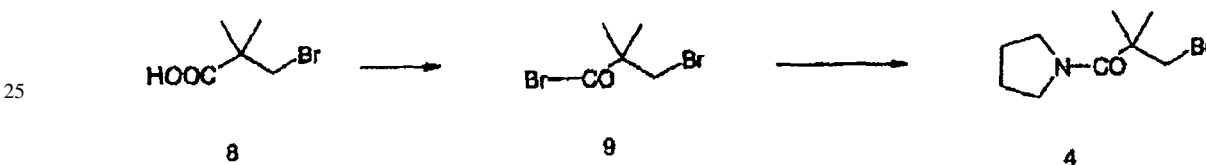
Una mezcla de 5 (3,85 g; 10 mmol), ftalimida (1,62 g; 11 mmol) y trifenilfosfina (10,5 g; 40 mmol) en THF (100 ml) a 0°C bajo argón se trató con DEAD (6,33 ml; 40 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante una hora, después de lo cual se añadió agua. La mezcla se extrajo con Et<sub>2</sub>O y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>.

La evaporación dio un sólido bruto que, sin purificación ulterior, se recogió inmediatamente en EtOH (50 ml) y se trató con hidrato de hidrazina (5 ml; 100 mmol). La mezcla se agitó durante 1,5 h y después de ello se evaporó parcialmente el EtOH. La adición de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> causó precipitación de ftalhidrazida que se filtró y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía súbita eluyendo con mezclas crecientemente polares de EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0 a 100% EtOAc) y luego MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0 a 8% MeOH) para dar 6 como un sólido beige (2,34 g).

Rendimiento: 61%

Espectro <sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>): 1,30 (s, 6H); 1,79 (m, 4H); 2,33 (s, 6H); 2,52 (m, 2H); 2,67 (t, 2H); 3,5 (m, 4H); 4,18 (s, 2H); 7,03 (s, 1H); 7,14 (s, 2H); 8,95 (br s, 1H). MS-ESI: 385 [M+H]<sup>+</sup>

El material de partida 4 se preparó como sigue:



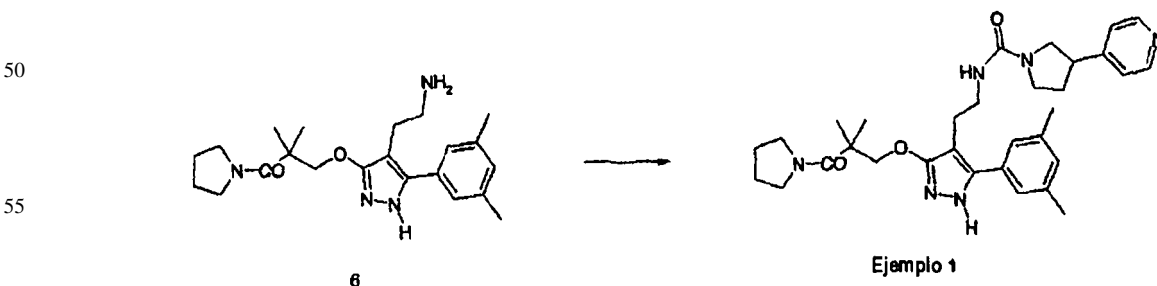
Una mezcla de 8 (14,48 g; 80 mmol) y bromuro de oxalilo (42,2 g; 200 mmol) que contenía una gota de DMF se calentó a 50°C durante 2 h y se enfrió luego. El exceso de bromuro de oxalilo se evaporó y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar el producto bruto 9 que se recogió directamente en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió diisopropiletilamina (14 ml; 80 mmol) seguida por una solución de pirrolidina (3,3 ml; 40 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml). La mezcla se dejó calentar a la temperatura ambiente durante una noche y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con HCl acuoso (2 N), NaOH acuosa (1 N), agua, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El residuo se purificó por cromatografía súbita eluyendo con mezclas crecientemente polares de EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 a 10% EtOAc) para dar 4 como un sólido blanco (6,5 g).

Rendimiento: 70%

Espectro <sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>): 1,39 (s, 6H); 1,9 (m, 4H); 3,57 (m, 4H); 3,62 (s, 2H). MS-ESI: 235 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1

3-[2,2-Dimetil-3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-4-[2-(3-piridin-4-ilpirrolidin-1-carboxamido)etil]-5-(3,5-di-metilfenil)-1H-pirazol

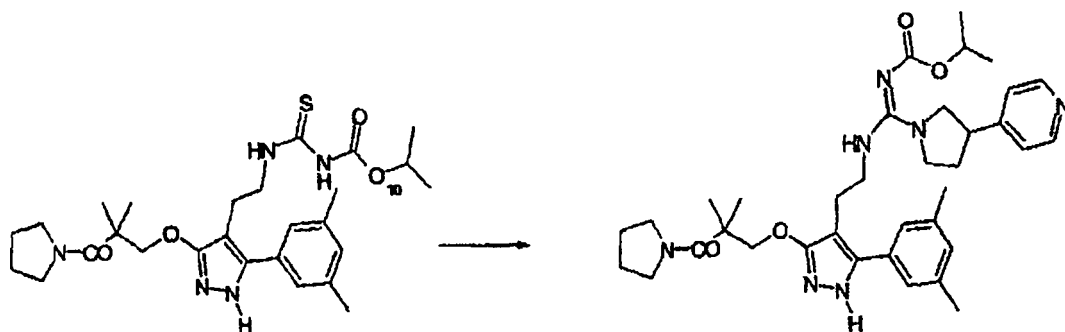


## ES 2 286 493 T3

Espectro  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 1,29 (s, 6H); 1,75 (m, 4H); 1,95 (m, 1H); 2,2 (m, 1H); 2,31 (s, 6H); 2,56 (m, 2H); 3,1-3,4 (m, 6H); 3,5 (m, 4H); 3,64 (m, 1H); 4,18 (s, 2H); 6,22 (t, 1H); 6,99 (s, 1H); 7,21 (s, 2H); 7,27 (d, 2H); 8,48 (d, 2H). MS-ESI: 559  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 5 Ejemplo 2

*3-[2,2-Dimetil-3-oxo-3-(azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-propil]-4-[2-(N'-isopropoxycarbonil-3-pirid-4-il-pirrolidin-1-ilcarboxindantido)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-1H-pirazol*



### Ejemplo 2

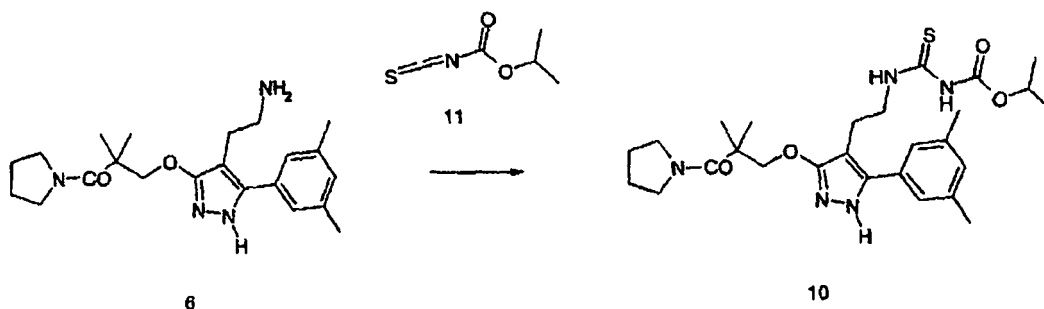
Una solución de 10 (260 mg; 0,5 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadieron EDCI (145 mg; 0,75 mmol) y diisopropiletilamina (130  $\mu\text{l}$ ; 0,75 mmol) seguidos por 4-(3-pirrolidil)-piridina (111 mg; 0,75 mmol) y la mezcla se dejó calentar a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la fase orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, salmuera y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El residuo se purificó por cromatografía súbita eluyendo con mezclas crecientemente polares de EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0 a 100% EtOAc) para dar Ejemplo 2 como un sólido beige (277 mg).

Rendimiento: 86%

Espectro  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 1,07 (m, 6H); 1,29 (s, 6H); 1,8 (m, 4H); 1,95 (m, 1H); 2,2 (m, 1H); 2,30 (s, 6H); 2,65 (m, 2H); 3,2-3,4 (m, 6H); 3,5 (m, 4H); 3,65 (m, 1H); 4,18 (s, 2H); 4,6 (m, 1H); 6,95 (m, 1H); 7,00 (s, 1H); 7,12 (s, 2H); 7,27 (d, 2H); 8,49 (d, 2H).

MS-ESI: 644  $[\text{M}+\text{H}]^+$

El material de partida 10 se preparó como sigue:



Una solución de 6 (200 mg; 0,52 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió una solución de 11 (115 mg; 0,78 mmol) y la mezcla se dejó calentar a la temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se trató con agua, se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El residuo se purificó por cromatografía súbita eluyendo con mezclas crecientemente polares de  $\text{Et}_2\text{O}$ /hexanos (0 a 100%  $\text{Et}_2\text{O}$ ) para dar 10 como un sólido beige (260 mg).

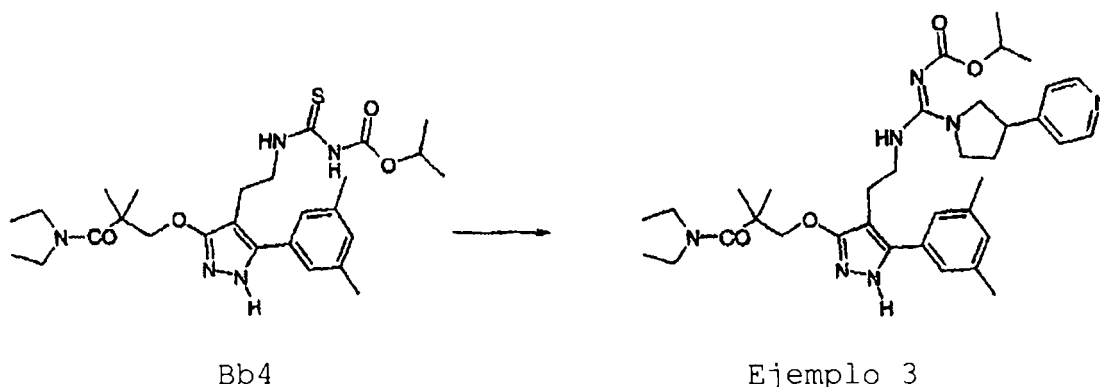
Rendimiento: 94%

Espectro  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 1,22 (m, 6H); 1,31 (s, 6H); 1,8 (m, 4H); 2,32 (s, 6H); 2,71 (m, 2H); 3,5 (m, 4H); 3,74 (m, 2H); 4,20 (s, 2H); 4,83 (m, 1H); 7,02 (s, 1H); 7,17 (s, 2H); 9,89 (t, 1H); 10,81 (s, 1H).

MS-ESI: 530 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 3

5 3-[2,2-Dimetil-3-oxo-3-(N,N-dietilamino)propil]-4-[2-(N'-isopropoxycarbonil-3-pirid-4-il-pirrolidin-1-il-carboximido)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-1H-pirazol



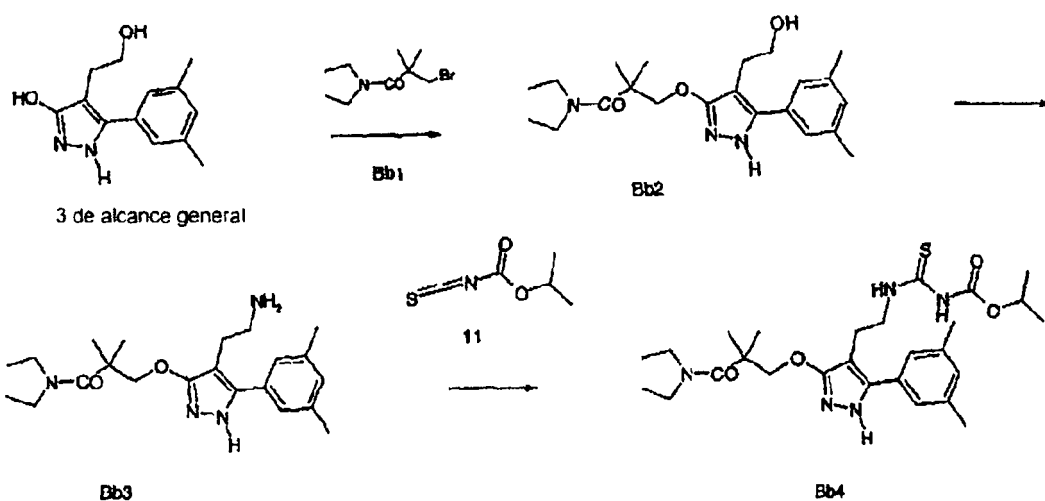
25 Una solución de Bb4 (156 mg; 0,29 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se enfrió a 0°C. Se añadieron EDCI (85 mg; 0,44 mmol) y diisopropiletilamina (77 µl; 0,44 mmol) seguidos por 4-(3-pirrolidil)-piridina (56 mg; 0,38 mmol) y la mezcla se dejó calentar a la temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, con salmuera, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El residuo se purificó por cromatografía súbita eluyendo con mezclas crecientemente polares de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0 a 100% MeOH) para dar Ejemplo 3 como un sólido beige (180 mg).

Rendimiento: 96%

35 Espectro <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,07 (m, 12H); 1,31 (s, 6H); 1,93 (m, 1H); 2,23 (m, 1H); 2,30 (s, 6H); 2,65 (m, 2H); 3,2-3,55 (m, 10H); 3,57 (m, 1H); 4,17 (s, 2H); 4,58 (m, 1H); 6,95 (m, 1H); 7,00 (s, 1H); 7,13 (s, 2H); 7,27 (d, 2H); 8,50 (d, 2H); 11,9 (br s, 1H).

MS-ESI: 646 [M+H]<sup>+</sup>

El material de partida Bb4 se preparó como sigue:



65 Una mezcla de 3 (1,23 g; 5,3 mmol) y Bb1 (1,32 g; 5,5 mmol) en DMA (20 ml) bajo argón se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,46 g; 10,6 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 70°C durante 2 h. La mezcla se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El residuo se purificó por cromatografía súbita eluyendo con mezclas crecientemente polares de EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0 a 100% EtOAc) para dar el alcohol Bb2 como un aceite amarillo pálido (1,92 g).

## ES 2 286 493 T3

Rendimiento: 94%

Espectro  $^1\text{H}$  NMR (DMSO  $d_6$ ): 1,08 (t, 6H); 1,32 (s, 6H); 2,33 (s, 6H); 2,57 (m, 2H); 3,38 (m, 4H); 3,5 (m, 1H); 4,18 (s, 2H); 4,61 (t, 1H); 7,04 (s, 1H); 7,16 (s, 2H); 11,9 (br s, 1H).

MS-ESI: 388  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Una mezcla de Bb2 (1,92 g; 4,96 mmol), ftalimida (0,8 g; 5,46 mmol) y trifenilfosfina (5,24 g; 20 mmol) en THF (50 ml) a  $0^\circ\text{C}$  bajo argón se trató con DEAD (3,2 ml; 20 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 h, después de lo cual se añadió agua. La mezcla se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  y la fase orgánica se lavó con agua, con salmuera, y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ .

La evaporación dio un sólido bruto que, sin purificación ulterior, se recogió inmediatamente en EtOH (50 ml) y se trató con hidrato de hidrazina (2,5 ml; 50 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h y después de ello se evaporó parcialmente el EtOH. La adición de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  causó precipitación de ftalhidrazida que se filtró y se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía súbita eluyendo con mezclas crecientemente polares de EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0 a 100% EtOAc) para dar Bb3 como un sólido beige (0,865 g).

Rendimiento: 45%

Espectro  $^1\text{H}$  NMR (DMSO  $d_6$ ): 1,06 (t, 6H); 1,30 (s, 6H); 2,32 (s, 6H); 2,47 (m, 2H); 2,66 (t, 2H); 3,35 (m, 4H); 4,16 (s, 2H); 7,02 (s, 1H); 7,13 (s, 2H); 11,9 (br s, 1H).

MS-ESI: 387  $[\text{M}+\text{H}]^+$

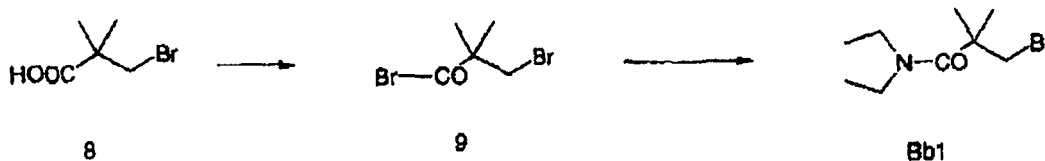
Una solución de Bb3 (210 mg; 0,544 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió una solución de 11 (120 mg; 0,82 mmol) y la mezcla se dejó calentar a la temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se trató con agua, se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El residuo se purificó por cromatografía súbita eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para dar Bb4 como un sólido beige (235 mg).

Rendimiento: 81%

Espectro  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,18 (t, 6H); 1,27 (d, 6H); 1,44 (s, 6H); 2,38 (s, 6H); 2,87 (m, 2H); 3,45 (m, 4H); 3,88 (m, 2H); 4,36 (s, 2H); 4,93 (m, 1H); 7,04 (s, 1H); 7,11 (s, 2H); 7,81 (s, 1H); 8,9 (s br, 1H); 9,7 (s, 1H).

MS-ESI: 532  $[\text{M}+\text{H}]^+$

El material de partida Bb1 se preparó como sigue:



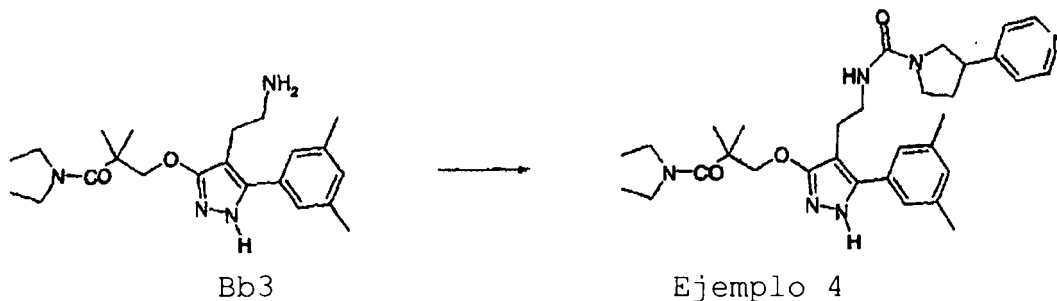
Una mezcla de 8 (14,48 g; 80 mmol) y bromuro de oxalilo (43,2 g; 200 mmol) que contenía una gota de DMF se calentó a  $50^\circ\text{C}$  durante 2 h y se enfrió luego. El exceso de bromuro de oxalilo se evaporó y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar el producto bruto 9 que se recogió directamente en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml) y se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió diisopropiletilamina (14 ml; 80 mmol), seguido por una solución de pirrolidina (3,3 ml; 40 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml). La mezcla se dejó calentar a la temperatura ambiente durante una noche y se diluyó luego con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lavó con HCl acuoso (2 N), NaOH acuosa (1 N), agua, salmuera y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El residuo se purificó por cromatografía súbita eluyendo con mezclas crecientemente polares de EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 a 10% EtOAc) para dar Bb1 como un sólido blanco (6,5 g).

Rendimiento: 70%

Espectro  $^1\text{H}$  NMR (DMSO  $d_6$ ): 1,19 (m, 6H); 1,42 (s, 6H); 3,41 (m, 4H); 3,65 (s, 2H). MS-ESI: 237  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 4

3-[2,2-Dimetil-3-oxo-3-(*N,N*-dietilamino)propil]-4-[2-(3-piridin-4-ilpirrolidin-1-carboxamido)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-1*H*-pirazol



Una solución de Bb3 (150 mg; 0,39 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió diisopropiletilamina (135  $\mu\text{l}$ ; 0,78 mmol) seguida por una solución de cloroformiato de 4-nitrofenilo (83 mg; 0,41 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml). La mezcla se agitó durante 3 h, en cuyo momento se añadió una solución de 4-(3-pirrolidil)-piridina (70 mg; 0,47 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) y la mezcla se dejó calentar a la temperatura ambiente durante una noche. Se purificó directamente la mezcla por cromatografía súbita eluyendo con mezclas crecientemente polares de MeOH/EtOAc (0 a 10% MeOH) para dar el Ejemplo 4 como un sólido beige (138 mg).

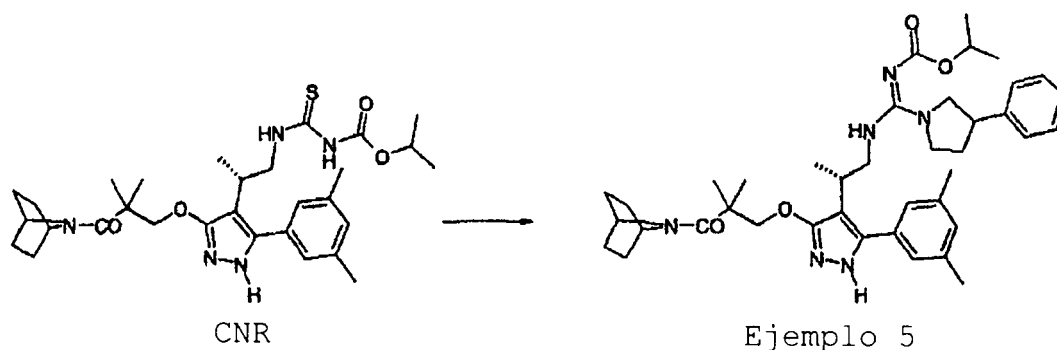
Rendimiento: 63%

Espectro  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 1,05 (m, 6H); 1,32 (s, 6H); 1,89 (m, 1H); 2,2 (m, 1H); 2,31 (s, 6H); 2,57 (m, 2H); 3,1-3,4 (m, 10H); 3,64 (m, 1H); 4,17 (s, 2H); 6,22 (t, 1H); 6,99 (s, 1H); 7,22 (s, 2H); 7,27 (d, 2H); 8,48 (d, 2H); 11,9 (br s, 1H).

MS-ESI: 561  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 5

3-[2,2-Dimetil-3-oxo-3-(azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-propil]-4-[1*S*-metil-2-(*N'*-isopropoxycarbonil-3-pirid-4-il-pirrolidin-1-ilcarboximidamido)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-1*H*-pirazol



Una solución de CNR (141 mg; 0,25 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadieron EDCI (72 mg; 0,37 mmol) y diisopropiletilamina (65  $\mu\text{l}$ ; 0,37 mmol) seguidos por 4-(3-pirrolidil)-piridina (46 mg; 0,31 mmol) y la mezcla se dejó calentar a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la fase orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, con salmuera, y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El residuo se purificó por cromatografía súbita eluyendo con mezclas crecientemente polares de EtOAc/ $\text{CH}_2\text{CH}_3$  (0 a 100% EtOAc) para dar Ejemplo 5 como un sólido beige (128 mg).

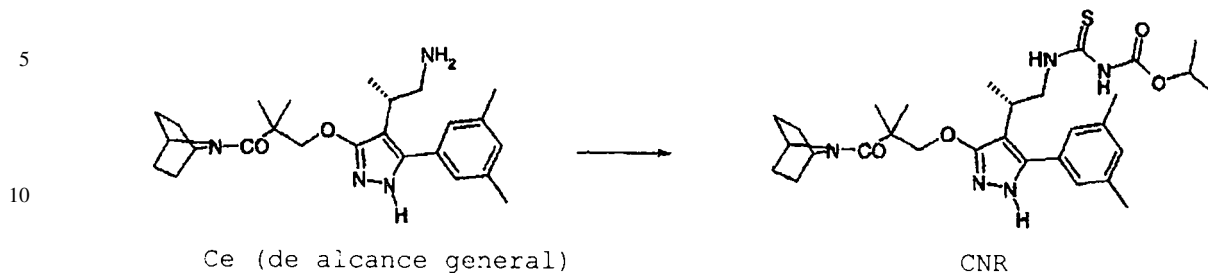
Rendimiento: 78%

Espectro  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 1,05 (m, 6H); 1,12 (m, 3H); 1,28 (s, 6H); 1,42 (m, 4H); 1,62 (m, 4H); 1,91 (m, 1H); 2,2 (m, 1H); 2,30 (s, 6H); 2,95 (m, 1H); 3,2-3,7 (m, 7H); 4,17 (s, 2H); 4,56 (m, 3H); 7,01 (s, 1H); 7,04 (s, 1H); 7,06 (s, 1H); 7,2 (s br, 1H); 7,27 (dd, 2H); 8,49 (dd, 2H); 11,79 (s, 1H).

MS-ESI: 684  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## ES 2 286 493 T3

El material de partida CNR se preparó como sigue:



15 Una solución de Ce (150 mg; 0,35 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió una solución de 11 (77 mg; 0,53 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml) y la mezcla se dejó calentar a la temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se trató con agua, se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El residuo se purificó por cromatografía súbita eluyendo con  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0-20%  $\text{EtOAc}$ ) para dar CNR como una goma (141 mg).

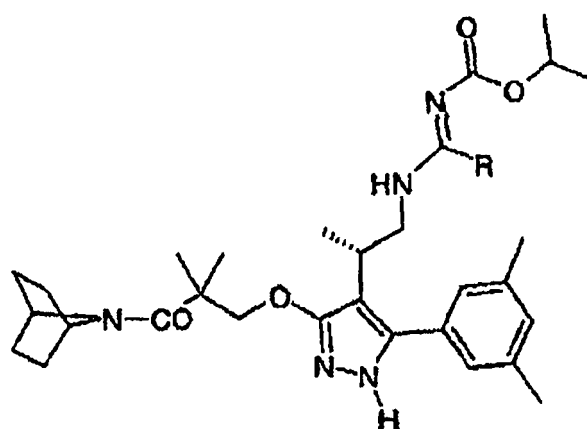
20 Rendimiento: 70%

Espectro  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 1,22 (d, 3H); 1,8 (m, 6H); 1,27 (m, 6H); 1,41 (m, 4H); 1,61 (m, 4H); 2,29 (s, 6H); 3,06 (q, 1H); 3,65 (m, 1H); 3,84 (m, 1H); 4,19 (m, 2H); 4,58 (s, 2H); 4,79 (m, 1H); 7,02 (s, 1H); 7,04 (s, 2H); 9,84 (s, 1H); 11,8 (s br, 1H).

25 MS-ESI: 570  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplos 5.1-5.2

30 Los ejemplos siguientes se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 5:



50 La tabla muestra el grupo R con relación a la estructura anterior, las condiciones de reacción y las características para cada ejemplo, correspondientes a la descripción de la preparación del Ejemplo 5 dada anteriormente:

Ejemplo 5.1

55

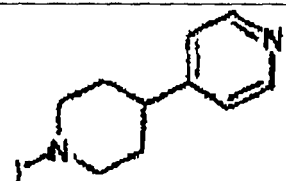
| R                   | CNR mg;<br>mmol | Amina mg;<br>mmol | EDCI mg;<br>mmol | DIEA $\mu\text{l}$ ;<br>mmol | Masa mg;<br>rendimiento | MS-ESI                         |
|---------------------|-----------------|-------------------|------------------|------------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| <p>60</p> <p>65</p> | 170; 0,3        | 68; 0,4           | 87; 0,45         | 80; 0,45                     | 180; 85%                | 705<br>$[\text{M}+\text{H}]^+$ |

## ES 2 286 493 T3

Cromatografía: EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0 a 100% EtOAc) y luego MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0 a 5% MeOH)

Espectro <sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>): 0,9-1,2 (m, 14H); 1,28 (m, 6H); 1,43 (m, 4H); 1,5 (m, 2H); 1,6 (m, 6H); 2,31 (s, 6H); 2,7 (m, 2H); 2,95 (m, 1H); 3,2-3,7 (m, 5H); 3,75 (m, 2H); 3,83 (m, 2H); 4,16 (s, 2H); 4,57 (m, 3H); 7,02 (s, 1H); 7,04 (s, 2H); 7,46 (s br, 1H); 11,80 (s, 1H).

### Ejemplo 5.2

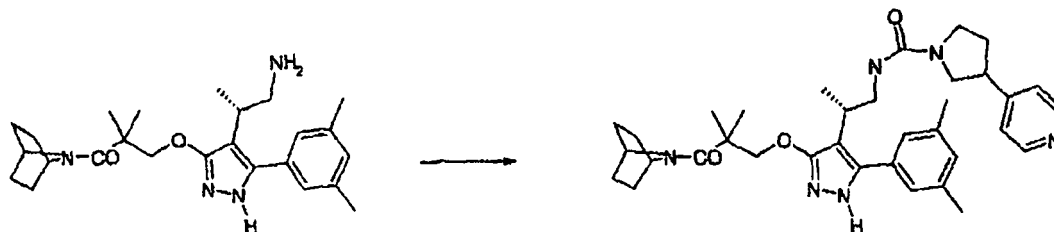
| R                                                                                 | CNR mg;<br>mmol | Amina<br>mg;<br>mmol | EDCI<br>mg;<br>mmol | DIEA<br>μl;<br>mmol | Masa mg;<br>rendimiento | MS-ESI                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|---------------------------|
|  | 170; 0,3        | 65; 0,4              | 87; 0,45            | 80; 0,45            | 172; 81%                | 698<br>[M+H] <sup>+</sup> |

Cromatografía: EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0 a 100% EtOAc) y luego MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0 a 5% MeOH)

Espectro <sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>): 1,07 (m, 6H); 1,11 (m, 3H); 1,28 (m, 6H); 1,42 (m, 4H); 1,5 (m, 2H); 1,62 (m, 4H); 1,72 (m, 2H); 2,30 (s, 6H); 2,7 (m, 1H); 2,9 (m, 2H); 2,95 (m, 1H); 3,2-3,4 (m, 2H); 3,85 (m, 2H); 4,17 (m, 2H); 4,57 (m, 3H); 7,01 (s, 1H); 7,06 (s, 2H); 7,18 (d, 2H); 7,5 (s br, 1H); 8,45 (d, 2H); 11,81 (s, 1H).

### Ejemplo 6

3-[2,2-Dimetil-3-oxo-3-(azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-propoxi]-4-[1S-metil-2-(3-piridin-4-ilpirrolidin-1-carboxamido)etil]-5-(3,5-dimetilfenil)-1H-pirazol



Ce (de alcance general)

Ejemplo 6

Una solución de Ce (170 mg; 0,4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se enfrió a 0°C y se añadió DIEA (140 μl, 0,8 mmol). Se añadió una solución de clorofornio de 4-nitrofenilo (85 mg; 0,42 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) y la mezcla se dejó en agitación durante 30 min. Se añadió 4-(3-pirrolidil)-piridina (71 mg; 0,48 mmol) y la mezcla se dejó calentar a la temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se purificó directamente por cromatografía súbita eluyendo con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0-10% MeOH) para dar el Ejemplo 6 como un polvo amarillo claro (212 mg).

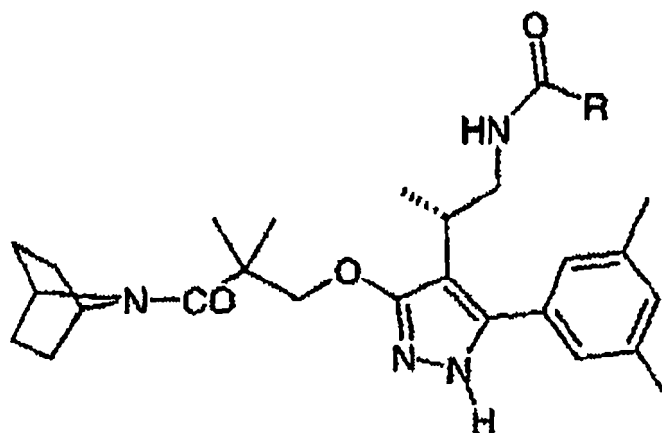
Rendimiento: 88%

Espectro <sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>): 1,11 (m, 3H); 1,28 (m, 6H); 1,42 (m, 4H); 1,62 (m, 4H); 1,95 (m, 1H); 2,22 (m, 1H); 2,29 (s, 6H); 2,93 (m, 1H); 3,2-3,7 (m, 6H); 3,67 (m, 1H); 4,17 (s, 2H); 4,58 (s, 2H); 6,21 (m, 1H); 7,00 (s, 1H); 7,14 (s, 2H); 7,26 (m, 2H); 8,47 (m, 2H); 11,79 (s, 1H).

MS-ESI: 599 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplos 6.1-6.2

Los ejemplos siguientes se prepararon de una manera similar al Ejemplo 6,



La tabla muestra el grupo R con relación a la estructura anterior, las condiciones de reacción y las características para cada ejemplo, correspondientes a la descripción de la preparación del Ejemplo 6 dada anteriormente:

## Ejemplo 6.1

| R | Ce mg;<br>mmol | DIEA $\mu$ l;<br>mol | 4-NPC mg;<br>mmol | Amina mg;<br>mmol | Masa mg;<br>rendimiento | MS-ESI                 |
|---|----------------|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------------|------------------------|
|   | 170; 0,4       | 140; 0,8             | 90; 0,42          | 71; 0,48          | 226; 94%                | 599 [M+H] <sup>+</sup> |

Cromatografía: MeOH/EtOAc (0 a 5% MeOH)

Espectro <sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>): 1,11 (m, 3H); 1,28 (m, 6H); 1,42 (m, 4H); 1,62 (m, 4H); 1,99 (m, 1H); 2,20 (m, 1H); 2,29 (s, 6H); 2,93 (m, 1H); 3,2-3,5 (m, 6H); 3,68 (m, 1H); 4,17 (s, 2H); 4,58 (s, 2H); 6,15 (m, 1H); 7,00 (s, 1H); 7,14 (m, 2H); 7,24 (m, 1H); 7,29 (m, 1H); 7,72 (m, 1H); 8,49 (m, 1H); 11,74 (s, 1H).

## Ejemplo 6.2

| R | Ce mg;<br>mmol | DIEA $\mu$ l;<br>mmol | 4-NPC<br>mg;<br>mmol | Amina mg;<br>mmol | Masa mg;<br>rendimiento | MS-ESI                    |
|---|----------------|-----------------------|----------------------|-------------------|-------------------------|---------------------------|
|   | 110;<br>0,26   | 90; 0,52              | 55; 0,27             | 52; 0,28          | 131; 81%                | 620<br>[M+H] <sup>+</sup> |

Cromatografía: EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0 a 100% EtOAc)

Espectro <sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>): 0,9 (m, 2H); 1,07 (m, 3H); 1,14 (m, 4H); 1,28 (m, 6H); 1,4-1,7 (m, 12H); 2,30 (s, 6H); 2,9 (m, 1H); 3,2-3,4 (m, 6H); 3,82 (m, 2H); 3,96 (m, 2H); 4,17 (m, 2H); 4,58 (m, 2H); 6,45 (m, 1H); 6,99 (s, 1H); 7,14 (s, 2H); 11,81 (s, 1H).

*Usos terapéuticos*

Los compuestos de fórmula (I) se proporcionan como medicamentos para antagonizar la actividad de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en un paciente, v.g., en los hombres y/o las mujeres. A este fin, puede proporcionarse un compuesto de fórmula (I) como parte de una formulación farmacéutica que incluye también un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable (v.g. agua). La formulación puede encontrarse en la forma de tabletas, cápsulas, gránulos, polvos, jarabes, emulsiones (v.g. emulsiones lipídicas), supositorios, ungüentos, cremas, gotas, suspensiones (v.g. suspensiones acuosas o aceitosas) o soluciones (v.g. soluciones acuosas o aceitosas). En caso deseado, la formulación puede incluir una o más sustancias adicionales seleccionadas independientemente de agentes estabilizadores, agentes humectantes, agentes emulsionantes, tampones, lactosa, ácido siálico, estearato de magnesio, terra alba, sacarosa, almidón de maíz, talco, gelatina, agar, pectina, aceite de cacahuete, aceite de oliva, manteca de cacao y etilenglicol.

El compuesto se administra preferiblemente por vía oral a un paciente, pero son posibles otras rutas de administración, tales como administración parenteral o rectal. Para administración intravenosa, subcutánea o intramuscular, el paciente puede recibir una dosis diaria de  $0,1 \text{ mg kg}^{-1}$  a  $30 \text{ mg kg}^{-1}$  (preferiblemente,  $5 \text{ mg kg}^{-1}$  a  $20 \text{ mg kg}^{-1}$ ) del compuesto, administrándose el compuesto 1 a 4 veces al día. La dosis intravenosa, subcutánea e intramuscular puede administrarse por medio de una inyección de bolus. Alternativamente, la dosis intravenosa puede administrarse por infusión continua a lo largo de un periodo de tiempo. Alternativamente, el paciente puede recibir una dosis diaria oral que es aproximadamente equivalente a la dosis diaria parenteral, administrándose la composición 1 a 4 veces al día. Una formulación farmacéutica adecuada es una apropiada para administración oral en forma de dosis unitarias, por ejemplo como una tableta o cápsula, que contiene entre 10 mg y 1 g (preferiblemente, 100 mg y 1 g) del compuesto de la invención.

Para favorecer la formulación pueden utilizarse tampones, co-disolventes farmacéuticamente aceptables (v.g. polietilenglicol, propilenglicol, glicerol o EtOH) o tampones agentes complejantes tales como hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina.

Un aspecto de la invención hace referencia al uso de los compuestos de acuerdo con la invención para reducir la secreción de LH y/o FSH por la glándula hipófisis de un paciente. A este respecto, la reducción puede ser por vía de una reducción en la biosíntesis de la LH y FSH y/o una reducción en la liberación de LH y FSH por la glándula hipófisis. Así, los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse para tratamiento terapéutico y/o prevención de una afección relacionada con hormonas sexuales en el paciente. Por "prevención" se entiende la reducción del riesgo de contraer la afección por el paciente. Por "tratamiento" se entiende la erradicación de la afección o reducción de su gravedad en el paciente. Ejemplos de afecciones relacionadas con hormonas sexuales son: cáncer dependiente de hormonas sexuales, hipertrofia prostática benigna, mioma del útero, endometriosis, enfermedad de ovario poliquístico, fibroides uterinos, prostatia, mioma uterino, hirsutismo y pubertad precoz. Ejemplos de cánceres dependientes de hormonas sexuales son: cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de mama y adenoma gonadotrófico de hipófisis.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con otros fármacos y terapias utilizadas para tratar/prevenir afecciones relacionadas con hormonas sexuales.

Si se formulan como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito en esta memoria, y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado. Se contempla el uso secuencial cuando es inadecuada una formulación de combinación.

En el campo de la oncología médica, ejemplos de tales combinaciones incluyen combinaciones con las categorías de agente terapéutico siguientes:

- (i) agentes anti-angiogénicos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina  $\alpha\mu\beta3$ , angios-tatina, endostatina, razoxina, talidomida) y con inclusión de inhibidores de la tirosina-quinasa receptora (RTKs) del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (por ejemplo los descritos en los números de publicación de las solicitudes de patente internacional WO-97/22596, WO-97/30035, WO-97/32856 y WO-98/13354);
- (ii) agentes citostáticos tales como anti-estrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxife-no, yodoxifeno), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasas (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol, exemestano), anti-progestógenos, anti-andrógenos (por ejemplo flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), inhibidores de la testosterona- $5\alpha$ -dihidro-reductasa (por ejemplo finasterida), agentes anti-invasivos (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasas tales como marimastat e inhibidores de la función receptora del activador de uroquinasa-plasminógeno) e inhibidores de la función de factores de crecimiento, (tales factores de crecimiento incluyen por ejemplo factor de creci-miento epidérmico (EGF), factor de crecimiento derivado de las plaquetas y factor de crecimiento de los hepatocitos, incluyendo tales inhibidores anticuerpos de factores de crecimiento, anticuerpos receptores de factores de crecimiento, inhibidores de tirosina-quinasa e inhibidores de serina/treonina-quinasa);
- (iii) modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo interferón);

(iv) anticuerpos (por ejemplo edrecolomab); y

(v) fármacos anti-proliferativos/anti-neoplásicos y combinaciones de los mismos, como se utilizan en oncología médica, tales como anti-metabolitos (por ejemplo anti-folatos tales como metotrexato, fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo, análogos de purina y adenosina, citosina-arabinosido); antibióticos anti-tumorales (por ejemplo antraciclinas tales como doxorubicina (daunomicina, epirubicina e idarrubicina; mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina); derivados de platino (por ejemplo cisplatino, carboplatino); agentes alquilantes (por ejemplo mostazas nitrogenadas, melfalán, clorambucil, busulfán, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotepa); agentes anti-mitóticos (por ejemplo alcaloides de vinca tales como vincristina y taxoides como taxol y taxotere); enzimas (por ejemplo asparaginasa); inhibidores de la timidilato-sintasa (por ejemplo raltitrexed); inhibidores de topoisomerasas (por ejemplo epipodofilotoxinas tales como etoposido y teniposido, amsacrina, topotecán, irinotecán).

Los compuestos de la invención pueden utilizarse también en combinación con cirugía o radioterapia.

## Ensayos

La aptitud de los compuestos de acuerdo con la invención para actuar como antagonistas de la GnRH puede determinarse utilizando los ensayos *in vitro* siguientes.

### *Ensayos de Fijación que Utilizan el Receptor de GnRH de Hipófisis de Rata*

El ensayo se realiza como sigue:

1. Se incuban membranas plasmáticas brutas preparadas a partir de tejidos de hipófisis de rata en un tampón Tris.HCl (pH 7,5, 50 mM) que contiene sero-albúmina bovina (0,1 %); [I-125]D-t-Bu-Ser6-Pro9-etil-amida-GnRH, y el compuesto de prueba. La incubación se realiza a 4°C durante 90 minutos a 2 horas.
2. Se filtra rápidamente y se lava repetidas veces a través de un filtro de fibra de vidrio.
3. Se determina la radiactividad de los radio-ligandos fijados a la membrana utilizando un contador gamma.

A partir de estos datos, puede determinarse el valor  $CI_{50}$  del compuesto de prueba como la concentración del compuesto requerida para inhibir la fijación de radio-ligando a los receptores de GnRH en un 50%. Los compuestos de acuerdo con la invención tienen actividad a una concentración comprendida entre 1 nM y 5  $\mu$ M.

### *Ensayo de Fijación que Utiliza el Receptor de GnRH Humano*

Las membranas brutas preparadas a partir de células CHO que expresan receptores de GnRH humano son fuentes para el receptor de GnRH. La actividad de fijación de los compuestos de acuerdo con la invención puede determinarse como un valor  $CI_{50}$  que es la concentración de compuesto requerida para inhibir la fijación específica de [<sup>125</sup>I]-buserelina a los receptores de GnRH en un 50%. En este caso se utiliza [<sup>125</sup>I]-buserelina (un análogo peptídico de GnRH) como un ligando radiomarcado del receptor.

### *Ensayo Para Determinar la Inhibición de la Liberación de LH*

El ensayo de liberación de LH puede utilizarse para demostrar la actividad antagonista de los compuestos, como se demuestra por una reducción en la liberación de LH inducida por GnRH.

### *Preparación de Glándulas Hipófisis*

Las glándulas hipófisis obtenidas de ratas se preparan como sigue. Las ratas adecuadas son ratas Wistar macho (150-200 g) que se han mantenido a una temperatura constante (v.g. 25°C) en un ciclo de 12 horas luz/12 horas oscuridad. Las ratas se sacrifican por decapitación antes de extirpar asépticamente las glándulas hipófisis a tubos que contienen Solución Salina Equilibrada de Hank (HBSS). Las glándulas se procesan ulteriormente como sigue:

1. Centrifugación a 250 x g durante 5 minutos;
2. Aspiración de la solución de HBSS;
3. Transferencia de las glándulas a una cápsula Petri antes de desmenuzarlas con un escalpelo;
4. Transferencia del tejido desmenuzado a un tubo de centrífuga por suspensión del tejido 3 veces sucesivas en partes alícuotas de 10 ml de HBSS que contiene 0,2% de collagenasa y 0,2% de hialuronidasa;
5. Dispersión de las células por agitación suave de la suspensión de tejido mientras el tubo se mantiene en un baño de agua a 37°C;

## ES 2 286 493 T3

6. Aspiración 20 a 30 veces utilizando una pipeta, dejando sedimentar los fragmentos de pituitaria no digeridos durante 3 a 5 minutos;
7. Aspiración de las células suspendidas seguida por centrifugación a  $1.200 \times g$  durante 5 minutos;
8. Re-suspensión de las células en medio de cultivo de DMEM que contiene 0,37% de  $\text{NaHCO}_3$ , 10% de suero de caballo, 2,5% de suero bovino fetal, 1% de aminoácidos no esenciales, 1% de glutamina y 0,1% de gentamicina;
9. Tratamiento de los fragmentos de hipófisis no digeridos 3 veces con partes alícuotas de 30 ml de la colagenasa y hialuronidasa;
10. Reunión de las suspensiones de células y dilución a una concentración de  $3 \times 10^5$  células/ml;
11. Colocación de 1,0 ml de esta suspensión en sendas bandejas de 24 pocillos, manteniéndose las células en una atmósfera humidificada con 5%  $\text{CO}_2$  y 95% aire a  $37^\circ\text{C}$  durante 3 a 4 días.

### *Ensayo de los Compuestos*

El compuesto de prueba se disuelve en DMSO a una concentración final de 0,5% en el medio de incubación.

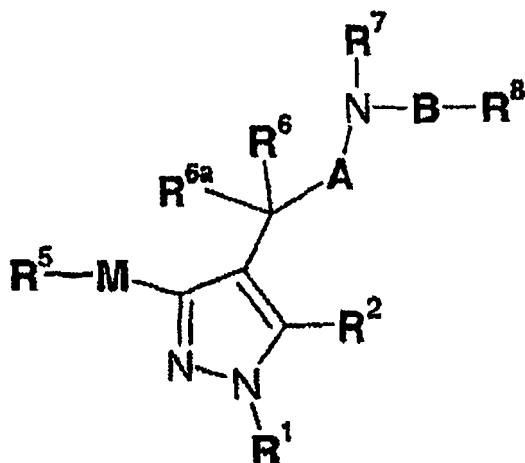
1,5 horas antes del ensayo, las células se lavan 3 veces con DMEM que contiene 0,37% de  $\text{NaHCO}_3$ , 10% de suero de caballo, 2,5% de suero bovino fetal, 1% de aminoácidos no esenciales (100 X), 1% de glutamina (100 X), 1% penicilina/estreptomicina (10.000 unidades de cada una por ml) y HEPES 25 mM a pH 7,4. Inmediatamente antes del ensayo, las células se lavan de nuevo dos veces en este medio.

A continuación de esto, se añade a dos pocillos 1 ml de medio fresco que contiene el compuesto de ensayo y GnRH 2 nM. Para otros compuestos de prueba (en el caso en que se desee someter a la prueba más de un compuesto), se añaden éstos a otros pocillos duplicados respectivos. La incubación se realiza luego a  $37^\circ\text{C}$  durante 3 horas.

A continuación de la incubación, se analiza cada pocillo por retirada del medio del pocillo y centrifugación del medio a  $2.000 \times g$  durante 15 minutos a fin de eliminar cualquier material celular. Se retira el sobrenadante y se ensaya respecto a contenido de LH utilizando un radio-inmunoensayo con anticuerpo doble. La comparación con un control adecuado (sin compuesto de prueba) se utiliza para determinar si el compuesto de prueba reduce la liberación de LH. Los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen actividad a una concentración comprendida entre 1 nM y  $5 \mu\text{M}$ .

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),

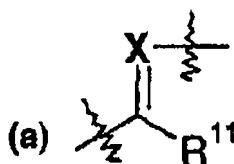


Fórmula (I)

en donde

A representa un enlace directo o alquileo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido;

B es un grupo de fórmula (II):



Fórmula (II)

en donde

en la posición (a) la fórmula (II) está unida al átomo de nitrógeno y el grupo X está unido a R<sup>8</sup>;

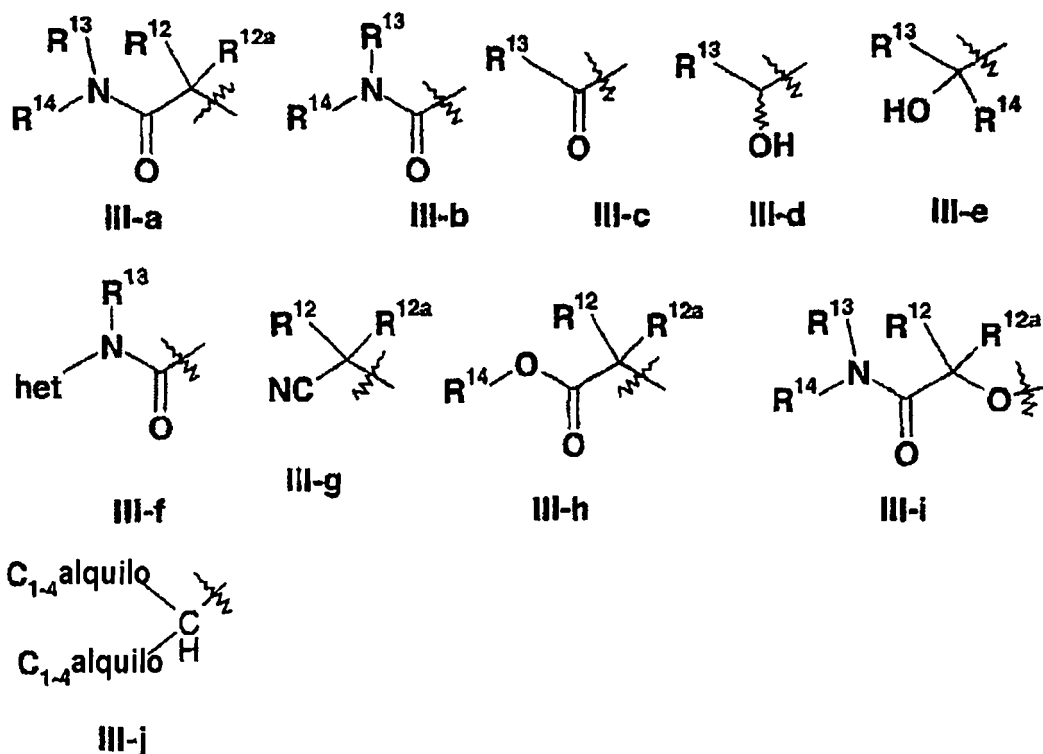
M es -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-O-;

R<sup>1</sup> representa hidrógeno; alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido; o (CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-R<sup>a</sup>, en donde R<sup>a</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y b es cero o un número entero de 1 a 6;

R<sup>2</sup> representa una estructura de anillos aromáticos mono- o bicíclica opcionalmente sustituida en la cual los sustituyentes opcionales se seleccionan de ciano, NR<sup>3</sup>R<sup>3a</sup>, alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido o halo;

R<sup>3</sup> y R<sup>3a</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno; alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

R<sup>5</sup> se selecciona de un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S; o un grupo de fórmula III-a, III-b, III-c; III-d; III-e; III-f; III-g, III-h, III-i o: III-j;



en donde

het representa un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S;

$R^6$  y  $R^{6a}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido; o  $R^6$  y  $R^{6a}$  representan juntos carbonilo;

$R^7$  representa hidrógeno o alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido;

o



forman juntos un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros que contiene de 1 a 3 hetero-átomos adicionales seleccionados independientemente de O, N y S, y  $R^{6a}$  representa hidrógeno y alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido;

X y  $R^8$  se seleccionan de:

(i) X representa N y  $R^8$  se selecciona de:

ciano, hidrógeno, hidroxilo,  $-O-R^b$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-C(O)O-R^b$ ,  $-CONR^bR^c$  o  $NH-C(O)-R^b$ , donde  $R^b$  y  $R^c$  se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido opcionalmente con hidroxilo, amino, N-alquilamino  $C_{1-4}$ , N,N-di-alquilamino  $C_{1-4}$ , HO-alquilo  $C_{2-4}-NH-$  o HO-alquilo  $C_{2-4}-N(\text{alquilo } C_{1-4})-$ ;

(ii) X representa CH y  $R^8$  representa  $NO_2$ ; y

(iii)  $X-R^8$  representa  $-O-$ ;

$R^{11}$  es un grupo de la fórmula:  $N(R^9R^{10})$  en donde  $R^9$  representa hidrógeno, arilo, un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido, y  $R^{10}$  representa hidrógeno o alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido; o la estructura  $N(R^9R^{10})$  representa un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O, N y S;

$R^{12}$  y  $R^{12a}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido; o  $R^{12}$  y  $R^{12a}$  junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

5  $R^{13}$  y  $R^{14}$  se seleccionan de:

(i)  $R^{13}$  se selecciona de hidrógeno; alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido;  $-R^d$ -Ar, donde  $R^d$  representa alquileo  $C_{1-8}$  y Ar representa arilo opcionalmente sustituido; y anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O, N y S; y  $R^{14}$  se selecciona de hidrógeno; alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

(ii) donde  $R^5$  representa un grupo de fórmula III-a, III-b o III-i, entonces el grupo  $NR^{13}(-R^{14})$  representa un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O, N y S; o

(iii) donde  $R^5$  representa la estructura III-e, entonces el grupo



representa un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S;

o una sal, profármaco o solvato del mismo,

en donde un pro-fármaco es un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I) que contiene un grupo carboxi o hidroxil, seleccionado de:

(i) para un grupo carboxi, alcoxi  $C_{1-6}$ -metil-ésteres, alcanoiloxi  $C_{1-6}$ -metil-ésteres, ftalidil-ésteres, cicloalcoxi  $C_{3-8}$ -carboniloxi-alquil  $C_{1-6}$ -ésteres, 1,3-dioxolen-2-onilmetil-ésteres y alcoxi  $C_{1-6}$ -carbonil-oxietil-ésteres; y

(ii) para un grupo hidroxil, ésteres fosfato,  $\alpha$ -aciloxialquil-éteres, y ésteres hidrolizables *in vivo* formados a partir de alcanoil, benzoil, fenilacetil y benzoil y fenilacetil sustituidos, alcocarbonil, dialquilcarbamoil y  $N$ -(dialquilaminoetil)- $N$ -alquilcarbamoil, dialquilaminoacetil y carboxiacetil.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^9$  representa hidrógeno, arilo opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido, y

$R^{10}$  representa hidrógeno o alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido en donde los sustituyentes opcionales en arilo, el anillo heterocíclico y alquilo  $C_{1-8}$  se seleccionan de: hidroxil, amino, nitro, ciano, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S,  $-O-R^b$ ,  $C(O)NR^bR^c$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-NR^cC(O)-R^b$ ,  $-C(O)NR^bR^c$ ,  $-NR^cS(O_{0-2})R^b$ ,  $-S(O_{0-2})R^b$ , en donde  $R^b$  y  $R^c$  son como se define en la reivindicación 1.

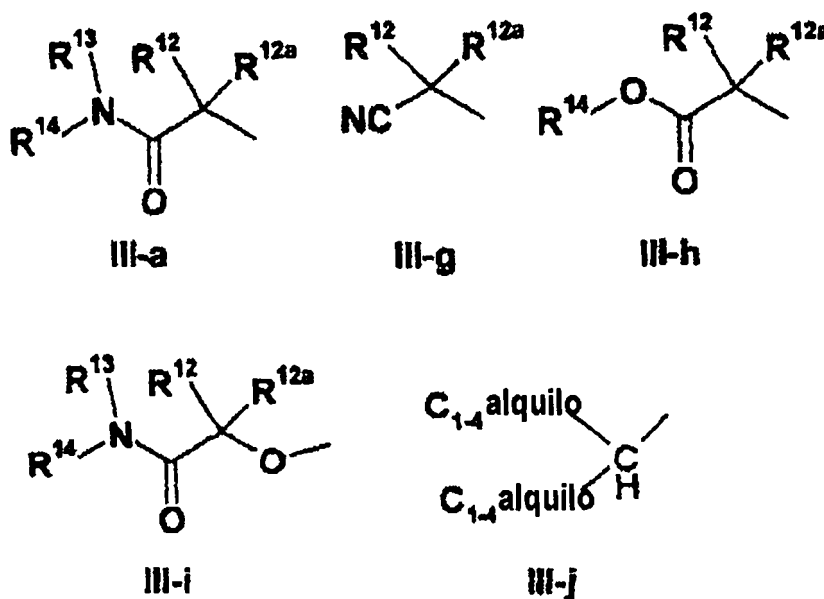
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde  $R^9$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con piridilo, tienilo, piperidinilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, imidazolinilo, benzotriazolilo, bencimidazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, oxazolilo, furanilo, pirrolilo, 1,3-dioxolanilo o 2-azetidinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la estructura  $N(R^9R^{10})$  representa un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O, N y S.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de  $R^{15}$  en donde  $R^{15}$  se selecciona de arilo opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido,

en donde los sustituyentes opcionales en arilo, un anillo heterocíclico o alquilo  $C_{1-4}$  se seleccionan de: hidroxil, amino, nitro, ciano, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S,  $-O-R^b$ ,  $C(O)NR^bR^c$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-NR^c=C(O)-R^b$ ,  $-C(O)NR^bR^c$ ,  $-NR^cS(O_{0-2})R^b$ ,  $-S(O_{0-2})R^b$ , en donde  $R^b$  y  $R^c$  son como se define en la reivindicación 1.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde  $R^5$  se selecciona de un grupo de fórmulas III-a, III-g, III-h, III-i o III-j:



7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde X y  $R^8$  se seleccionan de:

(a) X representa N y  $R^8$  representa ciano o  $-C(O)O-R^b$ ;

o

(b) X representa N y  $R^8$  representa hidrógeno.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde  $R^2$  se selecciona de una estructura de anillos aromáticos monocíclica opcionalmente sustituida en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de ciano,  $NR^eR^f$ , alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido, alcoxi  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido o halo, en donde  $R^e$  y  $R^f$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , o arilo.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde  $R^1$  es hidrógeno.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) es:

3-[2,2-dimetil-3-oxo-3-(azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)propil]-4-(1S-metil-2-(N'-isopropoxycarbonil-3-pirid-4-il-pirrolidin-1-il-carboximidamido)-etil)-5-(3,5-di-metil-fenil)-1N-pirazol;

o una sal, pro-fármaco o solvato del mismo.

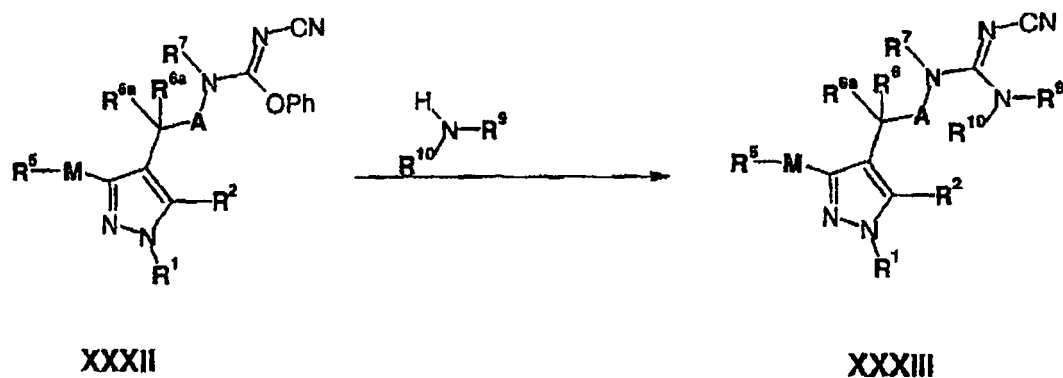
11. Un compuesto, o sal, pro-fármaco o solvato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso como medicamento.

12. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto, o sal, pro-fármaco o solvato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

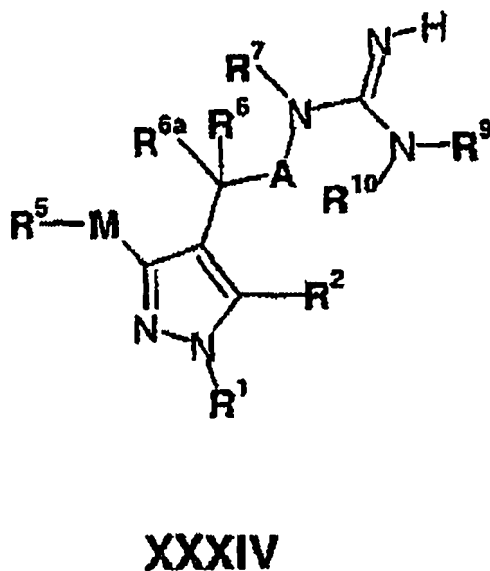
13. Uso de un compuesto, o sal, pro-fármaco o solvato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la fabricación de un medicamento para administración a un paciente, para tratar y/o prevenir terapéuticamente una afección relacionada con las hormonas sexuales en el paciente.

14. Un proceso de producción de un compuesto, o sal, pro-fármaco o solvato del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el proceso comprende un paso de reacción seleccionado de uno cualquiera de los pasos (a) a (f):

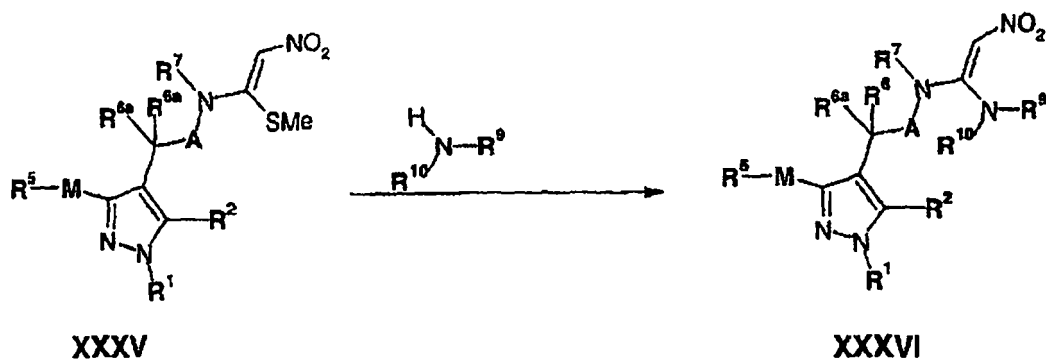
(a) para compuestos en donde X es N y R<sup>8</sup> es CN, reacción de un compuesto de fórmula XXXII como sigue



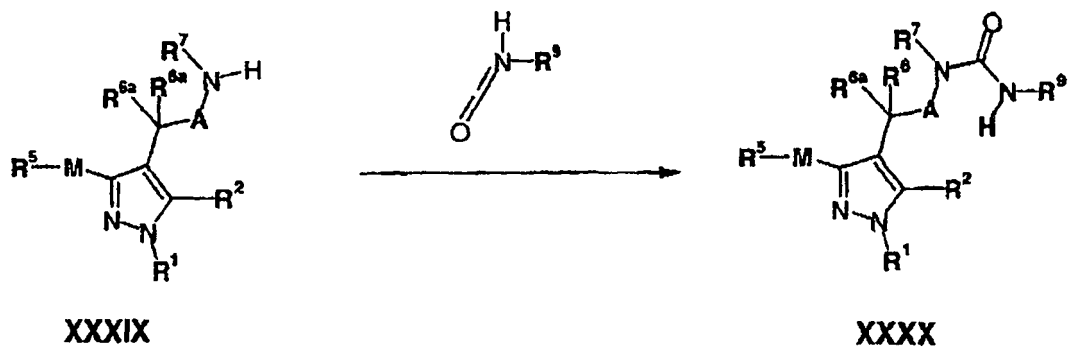
(b) para compuestos en donde X es N y R<sup>8</sup> es hidrógeno, escisión del grupo ciano del compuesto de fórmula XXXIII en presencia de ácido para producir un compuesto de fórmula XXXIV



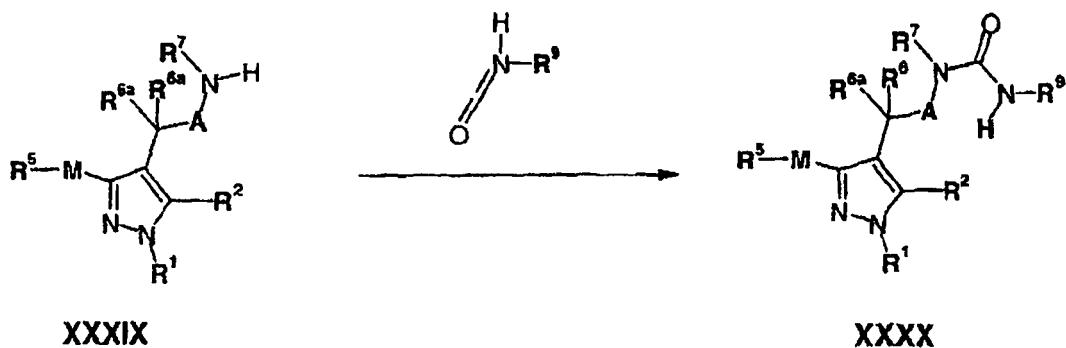
(c) para compuestos en donde X es CH y R<sup>8</sup> es NO<sub>2</sub>, reacción de un compuesto de fórmula XXXV como sigue



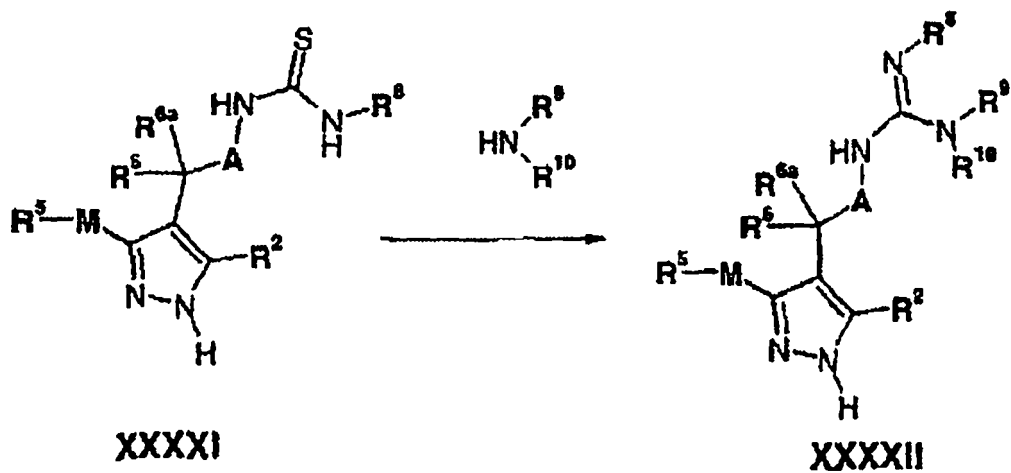
(d) para compuestos en donde  $X-R^8$  es O, reacción de un compuesto de fórmula XXXVII como sigue



(e) para compuestos en donde  $X-R^8$  es O, reacción de un compuesto de fórmula XXXIX como sigue



(f) para formar un compuesto en donde X es nitrógeno, reacción de un compuesto de la fórmula XXXXI como sigue:



y después de ello, en caso necesario:

- i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I);
- ii) eliminar cualesquiera grupos protectores;
- iii) formar una sal, pro-fármaco o solvato.