



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 298 616**

51 Int. Cl.:
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03799022 .3**
86 Fecha de presentación : **24.09.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1551828**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **13.07.2005**

54 Título: **Derivados de pirazol.**

30 Prioridad: **07.10.2002 GB 0223232**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2008

73 Titular/es: **PFIZER Inc.**
235 East 42nd Street
New York, New York 10017, US

72 Inventor/es: **Price, David Anthony;**
Selby, Matthew Duncan y
Stupple, Paul Anthony

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 298 616 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazol.

5 Esta invención se refiere a derivados de pirazol, a su uso en medicina, a composiciones que los contienen, a procedimientos para su preparación y a intermedios usados en tales procedimientos.

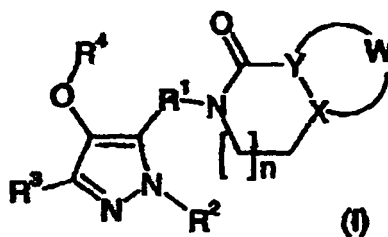
10 La transcriptasa inversa está implicada en el ciclo vital infeccioso del virus de inmunodeficiencia humana (HIV). Los compuestos que interfieren con la función de esta enzima han demostrado su utilidad en el tratamiento de afecciones causadas por HIV y los retrovirus genéticamente afines, tales como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Hay una necesidad constante de proporcionar nuevos y mejores moduladores, en especial inhibidores, de la transcriptasa inversa de HIV puesto que el virus es capaz de mutar, haciéndose resistente a los efectos de moduladores conocidos.

15 En la patente U.S. n.º. 3.303.200, la actividad antiviral se atribuye a una clase de derivados de N(hidroxiethyl)pirazol. Se describen varios pirazoles como inhibidores de la transcriptasa inversa entre los que están incluidas: una clase de N-fenilpirazoles (J. Med. Chem., 2000, 43, 1034); una clase de arilpirazoles unidos por C y S (documento WO 02/04424), y una clase de arilpirazoles unidos por O y S, estando la unión de arilo por O y S adyacente al átomo de nitrógeno (WO 02/30907).

20

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)

25



35

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, en la que W-X-Y define un anillo de fenilo o piridilo que opcionalmente está sustituido por -CN;

40 R¹ es alquileo C₁₋₆;

R² es H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₃₋₆, alquino C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, ciclo-alqueno C₃₋₇, fenilo, bencilo, R⁸ o R⁹, pudiendo estar los mencionados alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo y bencilo opcionalmente sustituidos por halo, -OR⁵, -OR¹⁰, -CN, -CO₂R⁷, -CONR⁵R⁵, -CONR⁵R⁵, -C(=NR⁵)NR⁵OR⁵, -CONR⁵NR⁵R⁵, -NR⁶R⁶, -NR⁵R¹⁰, -NR⁵COR⁵, -NR⁵COR⁸, -NR⁵COR¹⁰, -NR⁵CO₂R⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -NR⁵SO₂NR⁵R⁵, -R⁸ o R⁹;

45 R³ es H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, bencilo, halo, -CN, -OR⁷, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, R⁸ o R⁹, estando los mencionados alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo y bencilo opcionalmente sustituidos por halo, -CN, -OR⁵, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -OCONR⁵R⁵, -NR⁵CO₂R⁵, -NR⁶R⁶, -NR⁵COR⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, R⁸ o R⁹;

50 R⁴ es fenilo, naftilo o piridilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por R⁸, halo, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆, -CONR⁵R⁵, OR¹¹, SO_xR⁶, O-(alquilen C₁₋₆)-CONR⁵R⁵, O-(alquilen C₁₋₆)-NR⁵R⁵ o -O(alquilen C₁₋₆)-OR⁶;

55

60 cada R⁵ es, independientemente, H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇, o, cuando dos grupos R⁵ están unidos al mismo átomo de nitrógeno, esos dos grupos junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homo-piperazinilo o morfolinilo, estando tales grupos azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo y morfolinilo opcionalmente sustituidos por alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

cada grupo R⁶ es, independientemente, H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

65 R⁷ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

R⁸ es un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene (i) de 1 a 4 heteroátomos(s) de nitrógeno, o (ii) 1 o 2 heteroátomo(s) de nitrógeno y 1 heteroátomo de oxígeno o azufre, o (iii) 1 o 2 heteroátomo(s) de oxígeno o

ES 2 298 616 T3

azufre, estando el mencionado grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por halo, oxo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR₅R₅, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquilen C₁₋₆)-NR⁵R⁵, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

R⁹ es un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 4 a 7 miembros, que contiene (i) 1 o heteroátomos(s) de nitrógeno, o (ii) 1 heteroátomo de nitrógeno y 1 heteroátomo de oxígeno o 1 o 2 heteroátomos de azufre, o (iii) 1 heteroátomo de oxígeno o azufre, estando el mencionado grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por oxo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, -SO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -COOR⁵, -CO-(alquilen C₁₋₆)-OR⁵ o -COR⁵ y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono que no es adyacente a un heteroátomo por halo, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵, -NR⁵COOR⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵ o -CN;

R¹⁰ es alquilo C₁₋₆ sustituido por R⁸, R⁹, -OR⁵, -CONR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵ o -NR⁵R⁵;

R¹¹ es fenilo opcionalmente sustituido por halo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR₅R₅, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquilen C₁₋₆)-NR⁵R⁵, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇; y

x y n son independientemente 0, 1 o 2.

En las definiciones anteriores halo significa flúor, cloro, bromo o yodo. A no ser que se indique lo contrario, los grupos alquilo, alquenoilo, alquinilo, alquilenilo y alcoxi que contienen el número requerido de átomos de carbono pueden ser de cadena no ramificada o ramificada. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo y t-butilo. Los ejemplos de alquenoilo incluyen etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, propen-3-ilo, 1-buten-1-ilo, 1-buten-2-ilo, 1-buten-3-ilo, 1-buten-4-ilo, 2-buten-1-ilo, 2-buten-2-ilo, 2-metilpropen-1-ilo o 2-metilpropen-3-ilo. Los ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, propin-1-ilo, propin-3-ilo, 1-butin-1-ilo, 1-butin-3-ilo, 1-butin-4-ilo, 2-butin-1-ilo. Los ejemplos de alquilenilo incluyen metileno, 1,1-etileno, 1,2-etileno, 1,1-propileno, 1,2-propileno, 2,2-propileno y 1,3-propileno. Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n.-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, s-butoxi y t-butoxi. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Cuando un grupo heterocíclico R⁸ o R⁹ está unido a un heteroátomo de oxígeno, azufre o nitrógeno, el grupo heterocíclico R⁸ o R⁹ debe estar unido a través de un átomo de carbono de anillo.

Entre las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) están incluidas las sales de adición de ácido y de base.

Las sales de adición de ácido adecuadas se forman de ácidos que forman sales no tóxicas y entre los ejemplos de ellas están incluidas las sales hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, hidrogenofosfato, acetato, fumarato, pamoato, aspartato, besilato, carbonato, bicarbonato, camsilato, D- y L-lactato, D- y L-tartrato, esilato, mesilato, malonato, orotato, gluceptato, metilsulfato, estearato, glucoronato, 2-napsilato, tosilato, hibenzato, nicotinato, isetionato, matato, maleato, citrato, gluconato, succinato, sacarato, benzoato, esilato y pamoato.

Las sales de base adecuadas se forman de bases que forman sales no tóxicas y son ejemplos de ellas las sales sódicas, potásicas, de aluminio, cálcicas, magnésicas, de zinc, de colina, diolamina, olamina, arginina, glicina, trome-tamina, benzatina, lisina, meglumina y dietilamina.

Para revisiones de sales adecuadas véanse Berge y otros, *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19, 1977 y Bighley y otros, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Marcel Dekker Inc., New York, 1996, vol. 13, págs. 453-497. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen sus hidratos.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden modificar para obtener sus derivados farmacéuticamente aceptables en cualquiera de los grupos funcionales del compuesto. Se describen ejemplos de tales derivados en: *Drugs of Today*, vol. 19, n.º 9, 1983, págs. 499-538; *Topics in Chemistry*, capítulo 31, págs. 306-316; y en *Design of Prodrugs* por H. Bundgaard, Elsevier, 1985, capítulo 1 (documentos cuyas descripciones se incorporan por referencia a esta memoria) y entre ellos están incluidos: ésteres, ésteres carbonato, hemiésteres, ésteres fosfato, nitroésteres, ésteres sulfato, sulfóxidos, amidas, sulfonamidas, carbamatos, compuestos azo, fosfamidas, glicósidos, éteres, acetales y cetales.

La invención abarca todos los isómeros de los compuestos de fórmula (I) y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, incluidas todas las formas geométricas, tautómeras y ópticas y mezclas de ellas (por ejemplo, mezclas racémicas).

La separación de diastereoisómeros se puede lograr por técnicas convencionales, por ejemplo, por cristalización fraccionada, cromatografía o cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) de una mezcla estereoisómera de compuestos. También se puede preparar un enantiómero individual de un compuesto a partir de un correspondiente intermedio ópticamente puro o por resolución, como puede ser por HPLC, de la modificación racémica correspondiente usando un soporte quiral adecuado, o por cristalización fraccionada de las sales diastereoisómeras formadas por reacción de la modificación racémica correspondiente con un ácido o una base ópticamente activa adecuada, como sea apropiado.

ES 2 298 616 T3

El compuesto de fórmula (I) y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables pueden tener la capacidad de cristalizar en más de una forma, una característica conocida como polimorfismo, y todas esas formas polimórficas (“polimorfos”) están abarcadas en el ámbito de la invención. Generalmente, el polimorfismo puede presentarse como respuesta a cambios de temperatura o presión o de ambos, pero también puede resultar de variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos se pueden distinguir por varias características físicas y, típicamente, para distinguir polimorfos se usan los diagramas de difracción de rayos X, el comportamiento en la solubilidad y el punto de fusión de los compuestos.

Los compuestos de fórmula (I), sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, sus isómeros y sus polimorfos se denominan en lo que sigue compuestos de la invención.

Son compuestos preferidos de la invención los compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Preferiblemente, R¹ es metileno, etileno o propileno. Preferiblemente, R¹ es metileno.

Preferiblemente, R² es H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₃₋₆, fenilo, bencilo o R⁹, fenilo, bencilo o alquilo C₁₋₆ que opcionalmente está sustituido por halo, -OR⁵, -OR¹⁰, -CN, -CO₂R⁷, -OCONR⁵R⁵, -CONR⁵R⁵, -C(=NR⁵)NR⁵OR⁵, -CONR⁵NR⁵R⁵, -NR⁶R⁶, -NR⁵R¹², -NR⁵COR⁵, -NR⁵COR⁸, -NR⁵COR¹², -NR⁵CO₂R⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, R⁸ o R⁹.

Preferiblemente, R² es H, alquilo C₁₋₆, fenilo o bencilo, estando el mencionado alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por halo, -OR⁵, -OR¹⁰ o -CN.

Preferiblemente, R² es H o alquilo C₁₋₆.

Preferiblemente, R² es H.

Preferiblemente, R³ es H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇, estando el mencionado alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por halo, -CN, -OR⁵, CO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -OCONR⁵R⁵, -NR⁵CO₂R⁵, -NR⁶R⁶, -NR⁵COR⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, R⁸ o R⁹.

Preferiblemente, R³ es H o alquilo C₁₋₆.

Preferiblemente, R³ es H o alquilo C₁₋₄.

Preferiblemente, R³ es metilo o etilo.

Preferiblemente, R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido por R⁸, halo, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o alcoxi C₁₋₆.

Preferiblemente, R⁴ es fenilo sustituido por R³, halo, -CN, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.

Preferiblemente, R⁴ es fenilo sustituido por halo o -CN.

Preferiblemente, R⁴ es fenilo sustituido por cloro o -CN.

Preferiblemente, R⁴ es 3,5-dicianofenilo o 3-cloro-5-cianofenilo.

Preferiblemente, R⁸ es pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por halo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquilen C₁₋₆)-NR⁵R⁵, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇.

Preferiblemente, R⁸ es imidazolilo, pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo o pirimidinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por halo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquilen C₁₋₆)-NR⁵R⁵, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇.

Preferiblemente, R⁸ es imidazolilo, pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo o pirimidinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por -OR⁵, -NR⁵R⁵ o alquilo C₁₋₆.

Preferiblemente, R⁸ es imidazolilo, pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo o pirimidinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por -OH, -NH₂ o metilo.

Preferiblemente, R⁹ es azetidino, tetrahidropirrolilo, piperidinilo, azepino, oxetano, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxepino, morfolino, piperazinilo o diazepino, estando cada uno opcionalmente sustituido por oxo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, -SO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -COOR⁵, -CO-(alquilen C₁₋₆)-OR⁵ o -COR⁵ y opcionalmente sustituido sobre un átomo de carbono que no es adyacente a un heteroátomo por halo, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵,

ES 2 298 616 T3

-NR⁵COOR⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵ o -CN. Preferiblemente, R⁹ es azetidino, piperidino, tetrahydrofurano, piperazino o morfolino, estando cada uno opcionalmente sustituido por oxo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, -SO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -COOR⁵, -CO-(alquilen C₁₋₆)-OR⁵ y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono que no es adyacente a un heteroátomo por halo, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵, -NR⁵COOR⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵ o -CN.

5 Preferiblemente, R⁹ es azetidino, piperidino, tetrahydrofurano, piperazino o morfolino, estando cada uno opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆, -SO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -COOR⁵, -CO-(alquilen C₁₋₆)-OR⁵ o -COR⁵ y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono que no es adyacente a un heteroátomo por -OR⁵ o -NR⁵COR⁵. Preferiblemente, R⁹ es azetidino, piperidino, tetrahydrofurano, piperazino o morfolino, estando cada uno opcionalmente
10 sustituido por -CH₃, -SO₂CH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -COCH₂OCH₃ o -COCH₃ y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono que no es adyacente a un heteroátomo por -OCH₃ o -NHCOOCH₃.

Preferiblemente, R¹⁰ es alquilo C₁₋₄ sustituido por R⁸, R⁹, -OR⁵, -CONR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵ o -NR⁵R⁵.

15 Preferiblemente, R¹⁰ es alquilo C₁₋₄ sustituido por R⁹, -OR⁵, -NR⁵COR⁵ o -NR⁵R⁵.

Preferiblemente, R¹⁰ es alquilo C₁₋₂ sustituido por tetrahydrofurano, -OCH₃, -NHCOCH₃ o -NH₂.

20 Preferiblemente, R¹¹ es fenilo sustituido por halo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquilen C₁₋₆)-NR⁵R⁵, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇.

Preferiblemente, R¹¹ es fenilo sustituido por halo, -CN, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵ o -OR⁵.

25 Preferiblemente, R¹¹ es fenilo sustituido por flúor, -CN, -CONH₂, -SO₂NH₂ o -OCH₃.

Preferiblemente, n es 0 o 1.

Preferiblemente, n es 0.

30 Entre los grupos preferidos de compuestos de acuerdo con esta invención están incluidas todas las combinaciones de las definiciones preferidas de los sustituyentes individuales dados antes.

Son compuestos preferidos de la invención:

35 3-cloro-5-[3-metil-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-iloxi]-benzoniitrilo

5-[3-metil-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-iloxi]-isofalto nitrilo

40 y sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención pueden tener ventajas sobre los de la técnica anterior en cuanto a varias propiedades útiles o combinaciones de ellas, tales como potencia, duración de la acción, farmacocinética, espectro de actividad, perfil de efectos secundarios, solubilidad, estabilidad química, etc.

Los compuestos de la invención se pueden preparar por cualquier procedimiento conocido en la técnica para la preparación de compuestos de análoga estructura. Los compuestos de la invención se pueden preparar por los procedimientos descritos seguidamente, o por los procedimientos descritos en los Ejemplos, o por procedimientos similares a cualesquiera de ambos. La invención abarca también uno cualquiera o varios de estos procedimientos para preparar los compuestos de la invención, además de cualesquier intermedios nuevos usados al efecto.

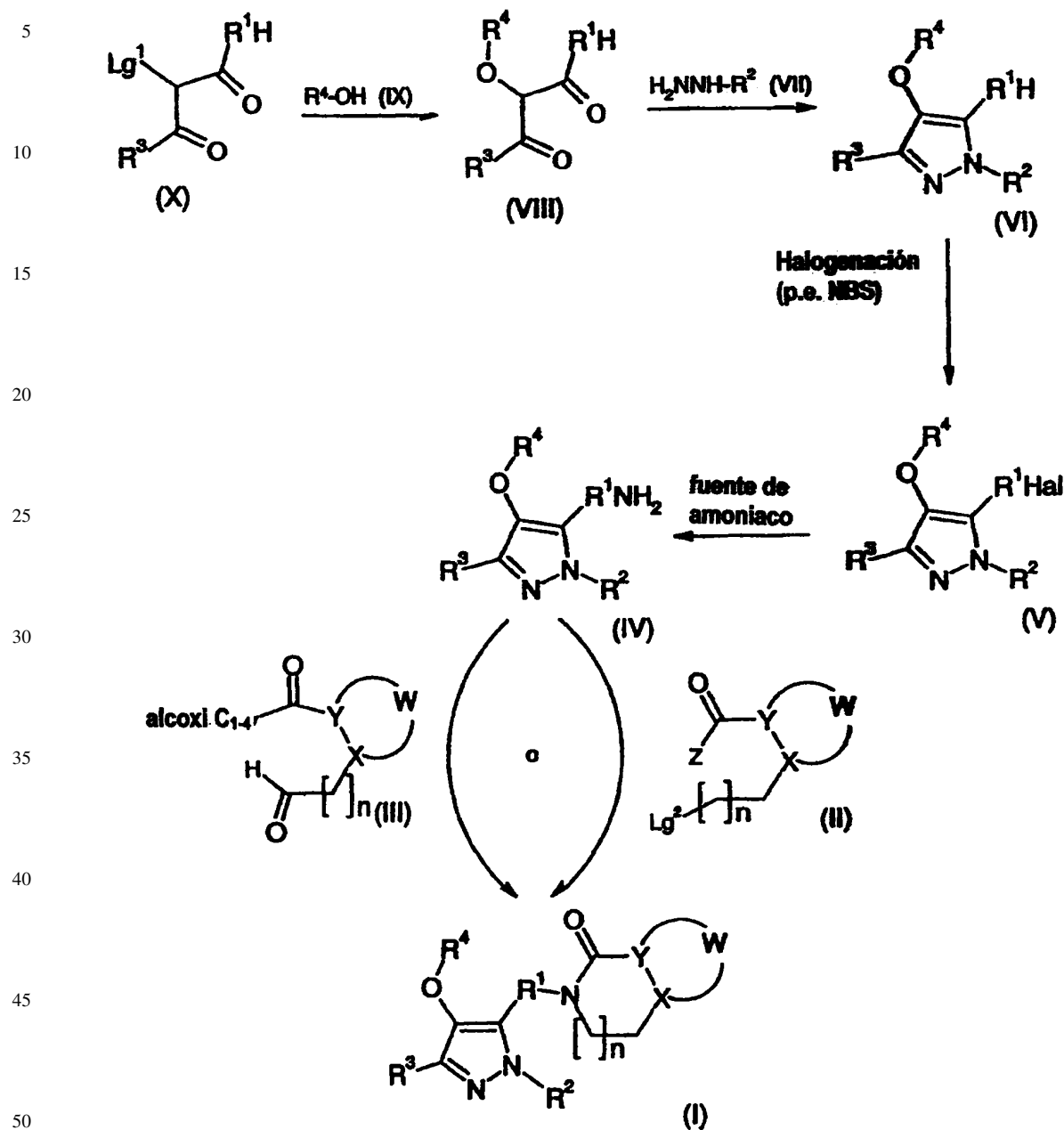
55 En los procedimientos siguientes, W, X, Y, R¹ a R⁴ y n son lo definido antes para un compuesto de fórmula (I), a no ser que se indique lo contrario; Z es H o alcoxi C₁₋₄ (por ejemplo, metoxi); THF es tetrahydrofurano; DCM es diclorometano; DMF es N,N-dimetilformamida y Ac es acilo.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 1 que sigue.

60 De acuerdo con el Esquema 1, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (II) con una amina de fórmula (IV) en condiciones convencionales. Para aldehídos de la fórmula (II), esto es, en la que Z es H, las condiciones de reacción son las de aminación reductora/alquilación en presencia de un agente reductor. Para ésteres de la fórmula (II), esto es, en la que Z es alcoxi C₁₋₄ (por ejemplo, metoxi), las condiciones de reacción son las de alquilación/condensación en presencia de una base.

65

Esquema 1



55 Convenientemente, la aminación reductora/alquilación se efectúa usando un agente reductor hidruro, tal como borohidruro (por ejemplo, $Na(OAc)_3BH$ o $NaCNBH_3$); opcionalmente, un agente activante tal como ácido acético o acetato sódico; en presencia de un disolvente tal como un éter (por ejemplo THF) o un haloalcano (por ejemplo DCM) y a entre la temperatura ambiente y temperatura elevada, como puede ser a temperatura ambiente.

60 Convenientemente, la alquilación/condensación se realiza usando una base de un metal alcalino, tal como un carbonato de un metal alcalino (por ejemplo, carbonato sódico, potásico o de cesio), en presencia de un disolvente tal como un disolvente aprótico polar (por ejemplo acetonitrilo o DMF), y a temperatura ambiente o elevada, por ejemplo a temperatura ambiente o hasta $40^\circ C$.

65 Las aminas de fórmula (IV) se pueden preparar por reacción del correspondiente haluro de fórmula (V) con una fuente de amoniaco en condiciones convencionales. Convenientemente, la reacción se efectúa en presencia de un disolvente, tal como un alcohol (por ejemplo, etanol o isopropanol), disolvente que está saturado con amoniaco; y a una temperatura desde una temperatura reducida a temperatura ambiente a temperatura elevada, como puede ser a temperatura reducida (por ejemplo a $0^\circ C$).

ES 2 298 616 T3

Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar por halogenación de un compuesto de fórmula (VI) usando una fuente de halógeno, tal como un halógeno molecular (por ejemplo, bromo) o una N-halo-succinimida (por ejemplo, N-bromo-succinimida) en condiciones convencionales. Convenientemente, la halogenación se realiza en presencia de un disolvente, tal como un haloalcano (por ejemplo, tetracloruro de carbono o 1,1,1-tricloroetano), opcionalmente un catalizador de iniciación por radicales, tal como luz ultravioleta o AIBN, y a una temperatura desde la ambiente a elevada, como puede ser a reflujo.

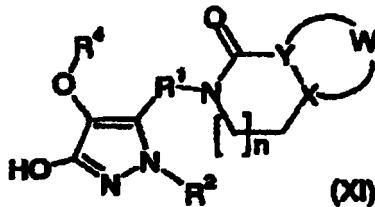
Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con una hidrazina de fórmula (VII), o una sal o hidrato de tal hidrazina. Convenientemente, la reacción se realiza en un disolvente, tal como un disolvente prótico (por ejemplo, ácido acético), a una temperatura de la ambiente a elevada, como puede ser a temperatura ambiente; y, opcionalmente, en presencia de un ácido (por ejemplo ácido acético) o una base tal como una amina terciaria (por ejemplo, trietilamina).

Los compuestos de fórmula (VIII) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (X) con un alcohol de fórmula (IX). Convenientemente, la reacción se efectúa en presencia de un disolvente, tal como un disolvente polar (por ejemplo acetona), una base, tal como una base inorgánica, preferiblemente un carbonato metálico (por ejemplo, carbonato de potasio o cesio), opcionalmente un catalizador nucleófilo, tal como yoduro sódico o yoduro de tetrabutilaminio, a una temperatura desde la ambiente a elevada, como puede ser a temperatura elevada (por ejemplo, a reflujo).

Los cetoésteres de fórmula (IX) son asequibles comercialmente, conocidos en la bibliografía, o se pueden preparar por procedimientos convencionales (por ejemplo, cuando Lg^1 es Cl, por cloración de los correspondientes cetoésteres, por ejemplo, usando cloruro de sulfonilo).

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar también por reacción de un compuesto de fórmula (III) con una amina de fórmula (IV) en condiciones convencionales. Convenientemente, la reacción se efectúa en presencia de un agente reductor en condiciones de aminación reductora/alquilación, tales como las descritas antes para la preparación de un compuesto de fórmula (I) por reacción de un compuesto de fórmula (III) con una amina de fórmula (IV).

Los compuestos de la fórmula (I) en la que R^3 es halo se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (XI)



en condiciones convencionales. Convenientemente, la reacción se realiza con un haluro de ácido inorgánico, tal como un cloruro de un ácido inorgánico (por ejemplo, $POCl_3$), opcionalmente en presencia de un disolvente, tal como un disolvente aprótico polar (por ejemplo, N,N-dimetilformamida) y a temperatura de baja a la temperatura ambiente, por ejemplo a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (XI) se pueden preparar, *mutatis mutandis*, usando las vías descritas antes.

Los expertos en la técnica apreciarán que, en muchos casos, los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en otros compuestos de fórmula (I) por transformaciones de grupos funcionales, incluidas, por ejemplo, las siguientes interconversiones.

Los compuestos de la fórmula (I) en la que R^2 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (I) en la que R^2 es H por reacción con un agente de alquilación. Entre los agentes de alquilación adecuados están incluidos bromoacetonitrilo, 4-cloroacetato de etilo, bromoacetato de metilo e hidrocloreto de cloroetilamina. Convenientemente, la alquilación se efectúa en presencia de un disolvente adecuado tal como un alcohol (por ejemplo, etanol) o un disolvente aprótico polar (por ejemplo N,N-dimetilformamida), una base tal como un hidruro metálico (por ejemplo hidruro sódico) o un alcóxido metálico (por ejemplo, etóxido sódico), a temperatura de la ambiente hasta temperatura elevada, como puede ser a reflujo.

Los compuestos de la fórmula (I) en la que R^2 o R^3 contiene un grupo hidroxilo se pueden preparar por reducción del correspondiente compuesto de la fórmula (I) en la que R^2 o R^3 contiene un grupo éster. Convenientemente, la reducción se realiza con un agente hidruro metálico, tal como hidruro de aluminio-litio, en un disolvente tal como un éter (por ejemplo, dietil éter) y a temperatura reducida, tal como de $-78^\circ C$ a $0^\circ C$.

ES 2 298 616 T3

Los compuestos de la fórmula (I) en la que R² o R³ está sustituido por un heterociclo de fórmula R⁸ y R⁹ pueden prepararse por reacciones estándar de formación de heterociclos, bien conocidas por los expertos (véase, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry*, 3ª edición, por Gerry March, o *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A.R. Katritzky, C.W. Rees, E.F.V. Scriven, volúmenes.1-11).

Los compuestos de la fórmula (I) en la que R³ es -CO₂H se pueden preparar por hidrólisis de un compuesto correspondiente de la fórmula (I) en la que R³ es -CO₂R⁵. Convenientemente, la reacción se realiza en presencia de un disolvente, tal como un alcohol (por ejemplo, etanol acuoso) o un éter (por ejemplo, 1,4-dioxano acuoso) y en presencia de una base, tal como un hidróxido metálico (por ejemplo, hidróxido sódico). El experto apreciará que un ácido así se puede convertir en una amida primaria por reacción con amoníaco y un agente de acoplamiento adecuado, tal como una carbodiimida (por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida) y que tal amida primaria se puede convertir luego en un nitrilo por deshidratación con un agente de deshidratación adecuado, tal como cloruro de fosforilo.

Los compuestos de la fórmula (I) en la que R³ es alquilo C₁₋₆ se pueden convertir en compuestos de la fórmula (I) en la que R³ es alquilo C₁₋₆ sustituido por halo (tal como bromo) por halogenación, usando un agente de halogenación adecuado. Convenientemente, la reacción se realiza en presencia de un disolvente, tal como un haloalcano (por ejemplo diclorometano) y a temperatura ambiente. Entre los agentes de halogenación adecuados están incluidos halógenos (por ejemplo bromo) o N-halosuccinimidas (por ejemplo, N-bromosuccinimida).

Los compuestos de la fórmula (I) que contiene un grupo -OH, -NH o -NH₂ se pueden preparar por desprotección del correspondiente compuesto que presenta un grupo -OP¹, -NP¹ o -NHP¹, respectivamente, siendo P¹ un grupo protector adecuado. Los expertos en la técnica identificarán grupos protectores adecuados; véase por ejemplo, *Protecting Groups in Organic Síntesis* (2ª edición), por Teodora W. Green y Peter G.M. Wuts, 1991, John Wiley and Sons. Tales compuestos que presentan un grupo -OP¹, -NP¹ o -NHP¹ se pueden preparar, *mutatis mutandis*, usando vías descritas antes.

Los compuestos de las fórmulas (II), (III), (VII) y (IX) están disponibles comercialmente y son conocidos en la bibliografía, o se pueden preparar por procedimientos bien conocidos por los expertos, como los descritos en las Preparaciones que se consideran posteriormente.

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos pero, generalmente se administran mezclados con un excipiente, diluyente o vehículo seleccionado a la vista de la vía de administración que se pretende y la práctica farmacéutica habitual.

Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral, bucal o sublingual en forma de comprimidos, cápsulas, multipartículas, geles, películas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener agentes colorantes o saborizantes, para aplicaciones de liberación inmediata, demorada, modificada, sostenida, pulsada o controlada. Los compuestos de la invención se pueden administrar también como formas de dosificación que se dispersan o disuelven rápidamente o en forma de una dispersión de alta energía o como partículas revestidas. Las formulaciones adecuadas de los compuestos de la invención, si se desea, pueden estar en forma revestida o no revestida.

Tales formulaciones sólidas, por ejemplo, comprimidos, pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato cálcico dibásico, glicina y almidón (preferiblemente de maíz, patata o tapioca), desintegrantes tales como glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica y ciertos silicatos complejos, y aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, pueden incluir agentes lubricantes tales como estearato magnésico, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

Ejemplo general

Una formulación del comprimido puede contener típicamente de 0,01 mg a 500 mg de compuesto activo mientras que los pesos del comprimido pueden variar de 50 mg a 1000 mg. Seguidamente se ilustra un ejemplo de formulación para un comprimido de 10 mg:

Ingrediente	% p/p
Compuesto de la invención	10,000*
Lactosa	64,125
Almidón	21,375
Croscarmelosa sódica	3,000
Estearato magnésico	1,500

* Cantidad ajustada de acuerdo con la actividad del fármaco

ES 2 298 616 T3

Los comprimidos se fabrican por un procedimiento estándar, por ejemplo, por compresión directa o mediante un procedimiento de granulación en húmedo o en seco. Los núcleos de los comprimidos pueden revestirse con revestimientos apropiados.

5 Las composiciones sólidas de tipo similar se pueden emplear también como rellenos de cápsulas de gelatina o HPMC. Entre los excipientes preferidos a este respecto están incluidos lactosa, almidón, celulosa, azúcar de leche o polietilenglicoles de alto peso molecular. Para suspensiones acuosas y/o elixires, los compuestos de la invención se pueden combinar con varios agentes edulcorantes o saborizantes, materias coloreadoras o colorantes, con agentes emulsivos y/o suspensivos y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y combinaciones de ellos.

15 Los compuestos de la invención se pueden administrar también parenteralmente, por ejemplo, intravenosamente, intraarterialmente, intraperitonealmente, intratecalmente, intraventricularmente, intrauretralmente, intraesternalmente, intracranalmente, intramuscularmente o subcutáneamente, o se pueden administrar por infusión o por técnicas de inyección sin aguja. Para la administración parenteral se usan óptimamente en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, con bastantes sales o glucosa para que la solución sea isotónica con la sangre. Las soluciones acuosas se deben tamponar adecuadamente (preferiblemente a pH de 3 a 9), si es necesario. La preparación de formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se realiza fácilmente por técnicas galénicas estándar, bien conocidas por los expertos en la técnica.

20 Para administración oral y parenteral a pacientes humanos, el nivel de dosificación diario de los compuestos de la invención usualmente será de 0,01 a 30 mg/kg, preferiblemente de 0,01 a 5 mg/kg (en dosis individuales o divididas).

25 Los comprimidos o cápsulas de los compuestos de la invención pueden contener de 1 a 500 mg de compuesto activo para administrar uno, dos o más a la vez, según convenga. En cualquier caso, el médico determinará la dosificación real que será la más adecuada para cualquier paciente individual y que variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente individual. Las dosificaciones anteriores son a modo de ejemplo de un caso medio. Obviamente, puede haber casos individuales en los que convengan intervalos de dosificación más altos o más bajos, y tales dosificaciones están en el ámbito de esta invención. La persona experta apreciará que, en el tratamiento de ciertas dolencias, los compuestos de la invención se pueden administrar como dosis individual según sea necesario o se desee.

30 Los compuestos de la invención se pueden administrar también intranasalmente o por inhalación y se suministran convenientemente en forma de inhalador de polvo seco o de proyección de aerosol desde un recipiente a presión, una bomba, un dispersor, atomizador o nebulizador, con uso o sin uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorofluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A [marca comercial] o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA [marca comercial]), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la unidad de dosificación puede predeterminarse mediante una válvula para suministrar una cantidad medida. El recipiente a presión, la bomba, el dispersor, atomizador o nebulizador puede contener además una solución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo, usando una mezcla de etanol y propulsor como disolvente que adicionalmente puede contener un lubricante, por ejemplo, trioleato de sorbitano. Se pueden formular cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para uso en un inhalador como nebulizador para que contengan una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

45 Alternativamente, los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de un supositorio o pesario, o se pueden aplicar tópicamente en forma de gel, hidrogel, loción, solución, crema, ungüento o polvo fino. Los compuestos de la invención se pueden administrar también dérmica o transdérmicamente, por ejemplo, usando un parche para la piel. También se pueden administrar por las vías pulmonar o rectal.

50 También se pueden administrar por vía ocular. Para uso oftálmico, los compuestos se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina isotónica estéril, de pH ajustado o, preferiblemente, como soluciones en solución salina isotónica estéril, de pH ajustado, opcionalmente en combinación con un conservante tal como cloruro de bencilalconio. Alternativamente, se pueden formular en un ungüento tal como vaselina.

55 Para aplicación tópica a la piel, los compuestos de la invención se pueden formular como un ungüento adecuado que contiene el compuesto activo en suspensión o solución en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes materiales: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, un compuesto de polioxietileno-polioxipropileno, cera emulsiva y agua. Alternativamente, se pueden formular como solución o crema adecuada, en suspensión o solución en, por ejemplo, una mezcla de uno o más de los siguientes materiales: aceite mineral, monoestearato de sorbitano, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

60 Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con una ciclodextrina. Es conocido que las ciclodextrinas forman complejos de inclusión y no inclusión con moléculas de fármaco. La formación de un complejo de fármaco-ciclodextrina puede modificar la solubilidad, la velocidad de disolución, la biodisponibilidad y/o la propiedad de estabilidad de una molécula de fármaco. Generalmente, los complejos de fármaco-ciclodextrina son útiles para la mayoría de formas de administración y vías de administración. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina se puede usar como aditivo coadyuvante, por ejemplo, como vehículo, diluyente

ES 2 298 616 T3

o agente solubilizante. Muy comúnmente se usan α -, β - y γ -ciclodextrinas y se describen ejemplos adecuados en los documentos WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

Se podrá apreciar que todas las referencias a tratamiento incluyen los tratamientos curativo, paliativo y profiláctico.

Se prefiere la administración oral.

Están incluidas en el ámbito de la invención realizaciones que comprenden la coadministración de un componente de la invención con uno o más agentes terapéuticos adicionales, y composiciones que contienen un compuesto de la invención junto con otro u otros agentes terapéuticos adicionales. Tal terapia de combinación es especialmente útil para la prevención y/o tratamiento de la infección por HIV y retrovirus afines que pueden evolucionar a cepas resistentes a cualquier monoterapia. Alternativamente, pueden ser deseables agentes terapéuticos adicionales para tratar enfermedades y dolencias que pueden derivar de o acompañar a la enfermedad que se está tratando con el compuesto de la invención. Por ejemplo, en el tratamiento de una infección por HIV o retroviral afín, pueden ser deseables para tratar adicionalmente infecciones oportunistas, neoplasmas y otras dolencias que pueden presentarse como resultado de un estado inmunocomprometido del paciente que se está tratando.

Entre las combinaciones preferidas de la invención está incluido el tratamiento simultáneo o secuencial con un compuesto de la invención y uno o más de los siguientes:

- (a) inhibidores de transcriptasa inversa tales como abacavir, adefovir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina y zidovudina;
- (b) inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos tales como capavirina, delavirdina, efavirenz y nevirapina;
- (c) inhibidores de HIV proteasa tales como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir;
- (d) antagonistas de CCR5 tales como TAK-779 o UK-427.857;
- (e) antagonistas de CXCR4 tales como AMD-31 00;
- (f) inhibidores de integrasa tales como L-870.810 o S-1360;
- (g) inhibidores de fusión viral tales como T-20;
- (h) fármacos de investigación tales como trizivir, KNI-272, amprenavir, GW-33908, FTC, PMPA, MKC-442, MSC-204, MSH-372, DMP450, PNU-140690, ABT-378, KNI-764, DPC-083, TMC-120 o TMC-125;
- (i) agentes antifúngicos tales como fluconazol, itraconazol o voriconazol, o
- (j) agentes antibacterianos tales como azitromicina.

La actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de transcriptasa inversa se puede medir usando el siguiente ensayo.

Inhibición de la enzima de transcriptasa inversa de HIV-1

Usando transcriptasa inversa de HIV-1 recombinante purificada (RT, EC, 2.7.7.49) obtenida por expresión en *Escherichia Coli*, se establece un sistema de ensayo en placas de 96 pocillos para ensayar un gran número de muestras usando el ensayo de enzimas Poly(rA)-oligo(dT)Reverse Transcriptase [3H]-SPA (Amersham NK9020) o el sistema (NEN-SPM 103) de ensayo de enzimas de placa rápida [3-H] y siguiendo las recomendaciones del fabricante. Los compuestos se disuelven en DMSO del 100% y se diluyen con el tampón apropiado a una concentración en DMSO final de 5%. La actividad inhibidora es expresada como inhibición porcentual en relación al control de DMSO. La concentración a la que el compuesto inhibe la transcriptasa inversa en un 50% se expresa como la IC₅₀ del compuesto.

Los compuestos de los Ejemplos 1 y 4, cuando se ensayaron de acuerdo con el procedimiento anterior, tenían valores de IC₅₀ de 76 y 505 nanomolares, respectivamente.

Así, la invención proporciona:

- (i) un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato de él farmacéuticamente aceptable;
- (ii) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato de él farmacéuticamente aceptable;
- (iii) una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato de él farmacéuticamente aceptable, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable;

ES 2 298 616 T3

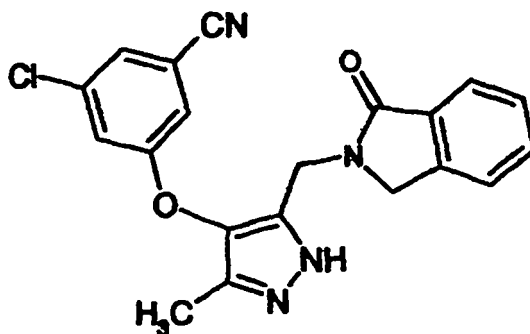
- (iv) un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato de él farmacéuticamente aceptable para uso como medicamento;
- (v) un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato de él farmacéuticamente aceptable para uso como inhibidor o modulador de la transcriptasa inversa;
- (vi) un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato de él farmacéuticamente para uso en el tratamiento de una infección por HIV o retroviral genéticamente relacionada, o un síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) resultante;
- (vii) un uso del compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o composición de él farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento que tiene actividad inhibidora o moduladora de la transcriptasa inversa;
- (viii) el uso del compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o composición de él farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por HIV, o una infección retroviral genéticamente relacionada o un síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Los Ejemplos siguientes ilustran la preparación de los compuestos de fórmula (I). La síntesis de ciertos intermedios usados en esta memoria se describe en la sección de Preparaciones que sigue a los Ejemplos.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR), RMN ¹H, eran consistentes en todos los casos con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se dan en partes por millón campo abajo de tetrametilsilano usando abreviaturas convencionales para la designación de los picos principales: por ejemplo, singlete, s; doblete, d; triplete, t; cuatriplete, q; multiplete, m; ancho, anc. Se han usado las siguientes abreviaturas: HRMS, espectrometría de masas de alta resolución; HPLC, cromatografía de líquidos de alta prestación; nOe, efecto nuclear Overhauser; p.f., punto de fusión; CDCl₃, deuterocloroformo; DMSO-d₆, deuterodimetilsulfóxido; CD₃OD, deuterometanol. Cuando se ha usado la cromatografía en capa delgada (TLC), se refiere a TLC con gel de sílice usando placas de gel de sílice 60 F₂₅₄, R_f es la distancia recorrida por un compuesto dividida por la distancia recorrida por el frente de disolvente en una placa de TLC.

Ejemplo 1

3-cloro-5-[3-metil-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-iloxi]-benzonitrilo



Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (93 mg, 0,44 mmol) a una solución de la amina de la Preparación 13 (107 mg, 0,4 mmol), 2-formilbenzoato de metilo (Maybridge) (67 mg, 0,41 mmol) y ácido acético (23 μ l, 0,4 mmol) en diclorometano (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con solución de bicarbonato sódico (10 ml). Esta solución acuosa se sometió a extracción con diclorometano (2 x 10 ml) y la combinación de las soluciones orgánicas se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol: amoniaco 0,88 (100:0:0 a 95:5:0,5), obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,03 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 7,01 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,40 (m, 4H).

LRMS: m/z ES+ 401 [M+Na]⁺.

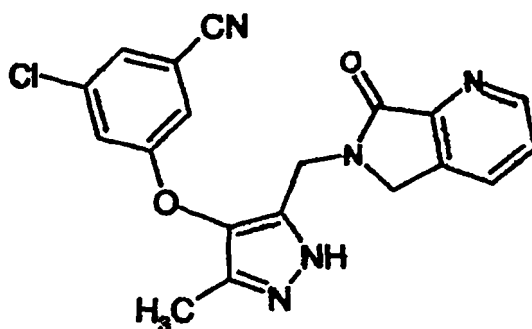
Microanálisis: hallado C 61,55; H 4,07; N 14,21.

Requerido para C₂₀H₁₅ClN₄O₂·0,5H₂O: C 61,94; H 4,16; N 14,45%.

ES 2 298 616 T3

Ejemplo 2

3-cloro-5-[3-metil-5-(7-oxo-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-ilmetil)-1H-pirazol-4-iloxi]-benzonitrilo



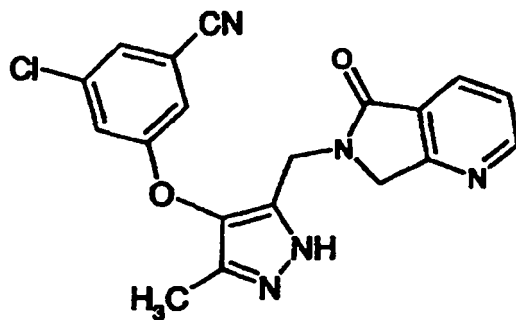
Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (65 mg, 0,3 mmol) y seguidamente ácido acético (17 μ l, 0,3 mmol) la amina de la Preparación 13 (75 mg, 0,29 mmol) y el aldehído de la Preparación 16 (60 mg, 3,1 mmol) en diclorometano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (100:0:0 a 90:10:1), obteniéndose el compuesto del título como un sólido (50 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,03 (s, 3H), 4,27 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,59 (m, 1H), 12,7 (s anc, 1H)..

LRMS: m/z APCI 380 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

3-cloro-5-[3-metil-5-(5-oxo-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-ilmetil)-1H-pirazol-4-iloxi]-benzonitrilo



Se añadió carbonato sódico (100 mg, 0,91 mmol) y seguidamente el bromuro de la Preparación 15 (107 mg, 0,38 mmol) a una solución de la amina de la Preparación 13 (100 mg, 0,38 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El análisis por TLC reveló que quedaba material de partida, por lo que se añadió más bromuro (940 mg, 0,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 días más. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se evaporó azeotrópicamente con tolueno, luego se disolvió en acetato de etilo (50 ml). Esta solución se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (20 ml), luego se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (100:0:0 a 90:10:1). El producto se recrystalizó en acetonitrilo, obteniéndose el compuesto del título (20 mg). p.f. 225-227°C

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,03 (s, 3H), 4,29 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 12,69 (s anc, 1H)..

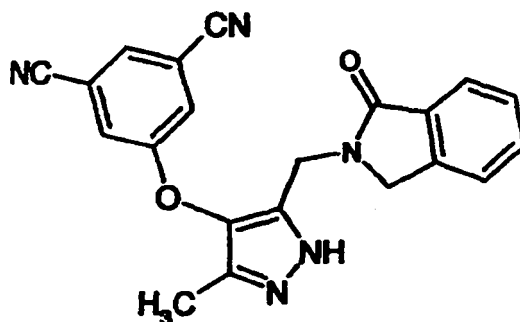
Microanálisis: hallado C 59,00; H 3,61; N 18,19.

Requerido para C₁₉H₁₄ClN₅O₂·0,5H₂O: C 58,69; H 3,89 N 18,01%.

ES 2 298 616 T3

Ejemplo 4

5-[3-metil-5-(1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-iloxi]-isofaltonitrilo



Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (110 mg, 0,52 mmol) a una solución de ácido acético (30 μ l, 0,47 mmol), la amina de la Preparación 13 (120 mg, 0,47 mmol) y 2-formilbenzoato de metilo (Maybridge) (81 mg, 0,5 mmol) en diclorometano (5 ml) y tetrahidrofurano (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (40 ml) y se lavó con solución de carbonato sódico (10 ml). Esta solución acuosa se sometió a extracción con diclorometano (20 ml) y la combinación de las soluciones orgánicas se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (100:0:0 a 95:5:0,5) y el producto se recrystalizó en acetato de etilo y acetonitrilo, obteniéndose el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,02 (s, 3H), 4,23 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 7,36-7,63 (m, 7H), 12,75 (s anc, 1H).

LRMS: m/z ES+ 392 [M+Na]⁺.

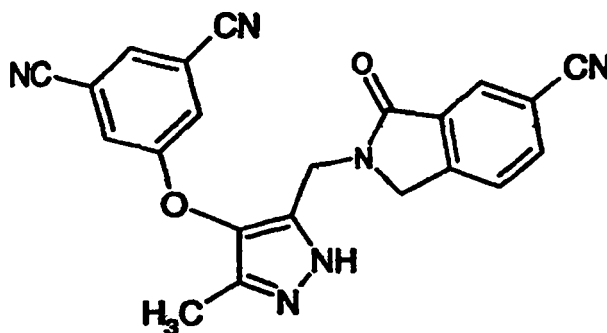
p.f. 247-248°C

Microanálisis: hallado C 67,69; H 4,05; N 18,77.

Requerido para C₂₁H₁₅N₅O₂·0,5H₂O: C 67,63; H 4,16; N 18,78%.

Ejemplo 5

5-[5-(6-ciano-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-3-metil-1H-pirazol-4-iloxi]-isofaltonitrilo



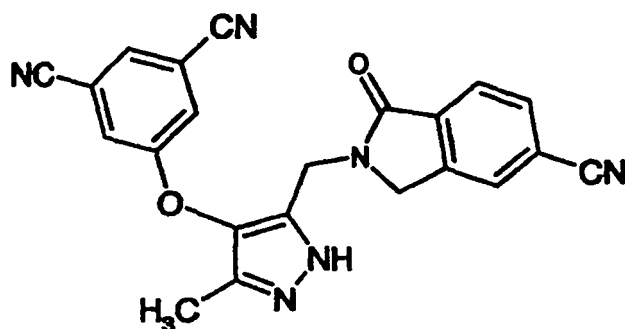
Se añadió carbonato sódico (301 mg, 2,84 mmol) a una suspensión de la amina de la Preparación 14 (300 mg, 1,18 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se agitó a 40°C durante 30 min. Se añadió el éster metílico del ácido 2-bromometil-5-cianobenzoico (WO 0234745, línea 12, pág.49) y la mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml). El precipitado resultante se separó por filtración y se secó, obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (160 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,00 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 7,50 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,00 (d, 1H).

Microanálisis: hallado C 65,38; H 3,62; N 20,64.

Requerido para C₂₂H₁₄N₆O₂·0,5H₂O: C 65,50; H 3,75; N 20,83%.

Ejemplo 6

5-[5-(5-ciano-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-3-metil-1H-pirazol-4-iloxi]-isofaltonitrilo

Se añadió carbonato sódico (401 mg, 3,78 mmol) a la amina de la Preparación 14 (400 mg, 1,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) y seguidamente el éster 2-bromometil-4-cianobenzoato metílico (EP 685478, ejemplo de referencia 21) (340 mg, 1,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego se calentó la mezcla de reacción a 40°C durante otras 3 horas; se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml). Se separaron las capas, la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía usando un cartucho Bond Elut Si y diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (100:0:0 a 90:10:1) como eluyente. El producto se trituró luego con acetonitrilo caliente, se separó por filtración el sólido y se secó, obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (48,5 mg).

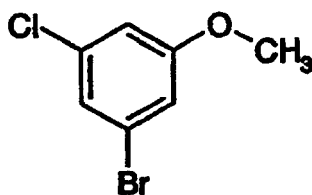
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,02 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 12,75 (s anc, 1H).

LRMS: m/z ES -393 [M-H]⁻.

Microanálisis: hallado C 65,55; H 3,57; N 21,03.

Requerido para C₂₂H₁₄N₆O₂·0,5H₂O: C 65,50; H 3,75; N 20,83%.

Preparación 1

1-bromo-3-cloro-5-metoxibenceno

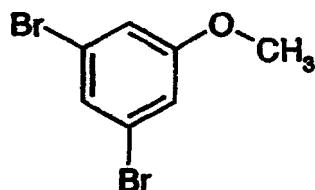
Se añadió a gotas metóxido sódico (solución 4,5 M en metanol, 2,20 ml, 10,0 mmol) a una solución en agitación de 1-fluoro-3-cloro-5-bromobenceno (1,00 g, 4,77 mmol) en metanol (28 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 días y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó a presión reducida y el aceite amarillo resultante se disolvió en diclorometano (30 ml). La solución de diclorometano se lavó con agua (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano, obteniéndose el compuesto del título como un aceite incoloro (302 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,77 (s, 3H), 6,82 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,09 (s, 1H).

Microanálisis: hallado C 37,94; H 2,75.

Requerido para C₇H₅BrClO: C 37,96; H 2,73%.

Preparación 2

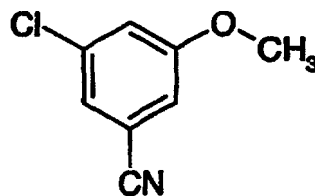
1,3-dibromo-5-metoxibenceno

Se añadió a gotas metóxido sódico (solución 4,5 M en metanol, 8,80 ml, 41,0 mmol) a una solución de 3,5-dibromofluorobenceno (5,00 g, 19,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (95 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y luego se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter y se lavó con agua (3 x 300 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (5,13 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,79 (s, 3H), 7,00 (s, 2H), 7,26 (s, 1H).

LRMS: m/z TS+266 [M+H]⁺.

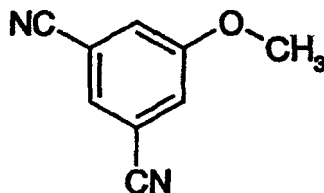
Preparación 3

3-cloro-5-metoxibenzonitrilo

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (174 mg, 0,15 mmol) en una porción a una solución en agitación del bromuro de la Preparación 1 (500 mg, 2,26 mmol) y cianuro de zinc (146 mg, 1,24 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 14 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en ciclohexano (5:95), obteniéndose el compuesto del título como un aceite amarillo (380 mg).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,82 (s, 3H), 7,04 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,23 (s, 1H).

Preparación 4

3,5-dicianometoxibenceno

Se añadió en una porción tris(dibencilidenaetona)dipaladio(0) (6,53 g, 7,15 mmol) a una solución en agitación del bromuro de la Preparación 2 (38,0 g, 143 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (9,3 g, 16,8 mmol) y cianuro de zinc (20,0 g, 172 mmol) en N,N-dimetilformamida (300 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 14 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (1500 ml) y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo (3 x 500 ml). Se combinaron las capas orgánicas y la combinación se filtró, el filtrado se lavó con agua (500 ml), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se trituró con tolueno (1000 ml), obteniéndose el compuesto del título (18,0 g) como un sólido pardo.

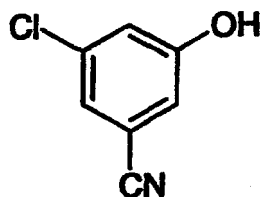
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,83 (s, 3H), 7,31 (s, 2H), 7,48 (s, 1H).

ES 2 298 616 T3

Preparación 5

3-cloro-5-hidroxibenzonitrilo

5



10

15 Se añadió a gotas tricloruro de boro (solución 1,0 M en diclorometano, 26,0 ml, 26,0 mmol) a una solución en agitación del nitrilo de la Preparación 3 (1,80 g, 10,0 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (4,36 g, 11,0 mmol) en diclorometano (50 ml) a -78°C . La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió hielo y diclorometano (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (3 x 40 ml) y salmuera (40 ml), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo en ciclohexano (20:80), obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (900 mg).

20

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,12 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 10,65 (s, 1H).

25

Microanálisis: hallado C 54,76; H 2,81; N 8,94.

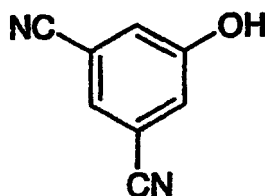
Requerido para $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClNO}$: C 54,75; H 2,63; N 9,12%.

Preparación 6

30

3,5-dicianohidroxicbenzo

35



40

45 Se añadió el éter de la Preparación 14 (9,60 g, 60,7 mmol) en porciones a una suspensión en agitación de tricloruro de aluminio (32,4 g, 243 mmol) en diclorometano (250 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La suspensión se agitó a 45°C durante 6 días, luego se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo (450 ml). Se añadió a gotas ácido clorhídrico concentrado (450 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. El sólido formado se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó sobre pentóxido de fósforo, obteniéndose el compuesto del título como un sólido pardo (7,83 g).

45

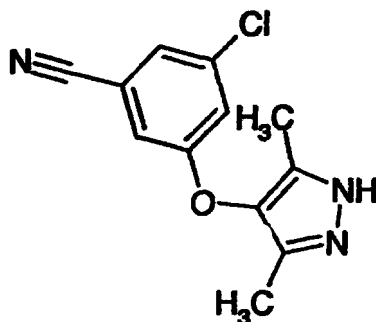
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,36 (m, 2H), 7,56 (m, 1H).

50

Preparación 7

3-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-5-clorobenceno

55



60

65

ES 2 298 616 T3

Se calentó a reflujo durante 2 horas una mezcla de 3-cloro-2,4-pentanodiona (6,73 g, 50,0 mmol), el fenol de la Preparación 5 (7,67 g, 50,0 mmol), carbonato de cesio (18,0 g, 55,4 mmol) y acetona (40 ml). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió N,N-dimetilformamida (6 ml) y acetona (30 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se separó por filtración y se disolvió en ácido clorhídrico acuoso 1 M (150 ml). La solución acuosa se sometió a extracción con diclorometano (3 x 100 ml), se combinaron las fases orgánicas y la combinación se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose un sólido marrón (5,5 g).

Este se puso en suspensión en ácido acético (22 ml), se añadió hidrato de hidrazina (1,1 ml, 22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de diclorometano:acetato de etilo (100:0 a 85:15), obteniéndose el compuesto del título (4,8 g).

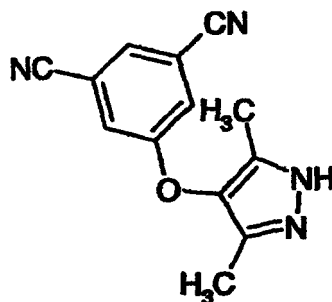
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,09 (s, 6H), 7,02 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,25 (m, 1H).

Microanálisis: hallado C 57,86; H 4,03; N 16,78.

Requerido para C₁₂H₁₀ClN₃O: C 58,19; H 4,07; N 16,97%.

Preparación 8

5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-isofaltonitrilo



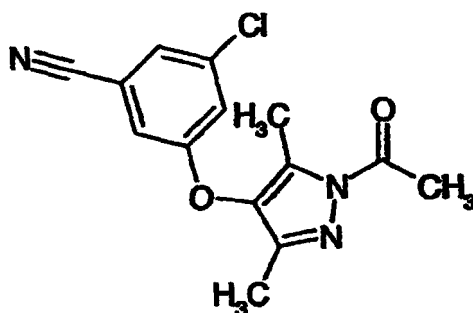
Se mezcló el fenol de la Preparación 6 (2 g, 13,8 mmol) con 3-cloro-2,4-pentanodiona (2 ml 16,7 mmol) y carbonato de cesio (4,51 g, 13,8 mmol) en acetona (50 ml) y se calentó a 65°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 ml). La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se sometió a extracción con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se combinaron las soluciones orgánicas y la combinación se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó a presión reducida. El aceite residual amarillo se disolvió en ácido acético (30 ml) y se añadió hidrazina (1 ml, 20,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y luego se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con solución de carbonato sódico al 10% (30 ml), agua (30 ml), salmuera (30 ml) y luego se secó sobre sulfato magnésico. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se trituró con dietil éter, obteniéndose el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (1,8 g).

p.f. 182-185°C. LMRS: m/z TS + 239 [M+H]⁺.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,16 (s, 6H), 7,40 (s, 2H), 7,59 (s, 1H).

Preparación 9

3-[(1-acetil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)oxi]-5-clorobenzonitrilo



ES 2 298 616 T3

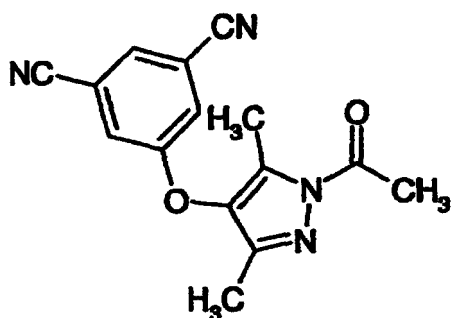
Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite, 840 mg, 21,0 mmol) a una solución en agitación de cloruro de acetilo (1,50 ml, 21,0 mmol) y el pirazol de la Preparación 7 (4,80 g, 19,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min y luego se añadió agua (200 ml). La mezcla acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo (3 x 120 ml). Se combinaron las fases orgánicas y la combinación se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó a presión reducida, quedando un sólido amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando diclorometano como eluyente, obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (5,00 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,06 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 6,99 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,29 (m, 1H).

LRMS: m/z TS + 290 [M+H]⁺.

Preparación 10

5-*[1-acetil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-iloxi]-isofalonnitrilo*



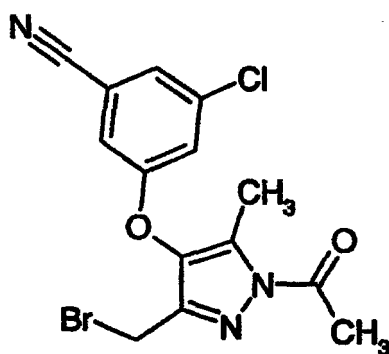
El pirazol de la Preparación 8 (1,75 g, 7,35 mmol) se disolvió en N,N.-dimetilformamida (15 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de acetilo (0,78 ml, 11,03 mmol) y luego hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 441 mg, 11,03 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min y luego se añadió solución saturada de cloruro amónico (10 ml). La mezcla de reacción se sometió a extracción con acetato de etilo (3 x 50 ml), se combinaron las capas orgánicas y la combinación se lavó con agua (50 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con éter, obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (1,5 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,06 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 7,33 (s, 2H), 7,56 (s, 1H).

LRMS: m/z TS + 281,2 [M+H]⁺.

Preparación 11

3-*[[1-acetil-3-(bromometil)-5-etil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-clorobenzonitrilo*



Se añadió N-bromosuccinimida (4,60 g, 25,6 mmol) a una solución en agitación del pirazol de la Preparación 9 (5,00 g, 17,3 mmol) y azobisisobutironitrilo (20 mg) en 1,1,1-tricloroetano (70 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió una segunda porción de N-bromosuccinimida (2,0 g, 11,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó a presión reducida y el aceite amarillo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando como eluyente pentano en diclorometano (25:75), obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (2,30 g).

ES 2 298 616 T3

p.f. 122-123°C.

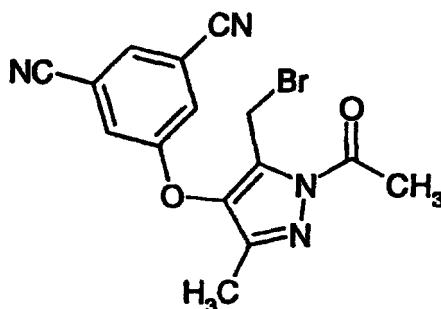
R ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,10 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 4,73 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,39 (s, 1H).

5

Preparación 12

5-[1-acetil-5-bromometil-3-metil-1H-pirazol-4-iloxi]-isofaltonitrilo

10



15

20

25

Una solución del pirazol de la Preparación 10 (1,45 g, 5,18 mmol) y N-bromosuccinimida (1,38 g, 7,76 mmol) en tetracloruro de carbono (50 ml) se purgó con nitrógeno durante 20 min. Se añadió 2,2-azobis(isobutylonitrilo) (catalítico) y la mezcla se calentó a 95°C durante 1 hora. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en pentano (20:80), obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (1,7 g).

30

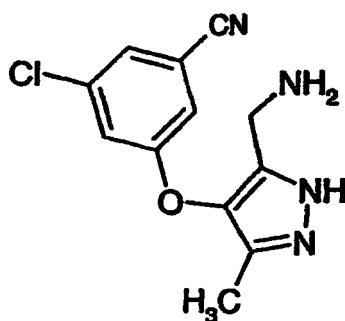
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,06 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 4,67 (s, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,63 (s, 1H).

35

Preparación 13

3-(5-aminometil-3-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-5-clorobenzonitrilo

40



45

50

55

Se añadió el bromuro de la Preparación 11 (300 mg, 0,80 mmol) a una solución saturada de amoníaco en isopropanol (50 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se dejó que se calentara lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el aceite amarillo resultante se disolvió en diclorometano (50 ml). El diclorometano se lavó con solución acuosa 1 M de carbonato sódico (20 ml), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título (220 mg) como una espuma blanca.

60

¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,14 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,31 (s, 1H).⁷LRMS (termoproyección): m/z 263 [M+H⁺]

65

ES 2 298 616 T3

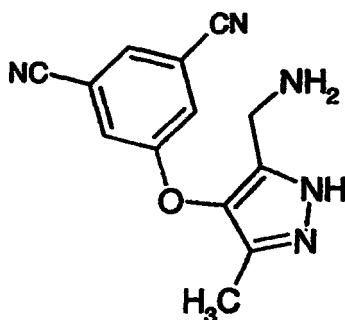
Preparación 14

5-(5-aminometil-3-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-isofaltonitrilo

5

10

15



20

25

El bromuro de la Preparación 12 (1 g, 2,8 mmol) se añadió a una solución recientemente preparada de isopropanol (100 ml) saturado con amoníaco y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre solución acuosa al 10% de carbonato potásico y diclorometano. La fase acuosa se sometió a extracción con diclorometano y luego con acetato de etilo. Se combinaron las soluciones orgánicas y la combinación se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida: El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (93:7:1) como eluyente, obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco. (316 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,98 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 7,72 (s, 2H), 8,08 (s, 1H). LRMS: m/z ES + 254 [M+H]⁺.

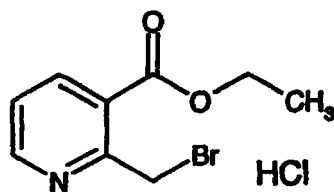
30

Preparación 15

Hidrocloruro del éster etílico del ácido 2-bromometil-piridin-3-carboxílico

35

40



45

Se calentó a reflujo durante 6 horas una mezcla de 2-metilnicotinato de etilo (5,0 g, 30,3 mmol), N-bromosuccinimida (7,5 g, 42,1 mmol) y peróxido de benzoílo (0,5 g) en tetracloruro de carbono (100 ml), luego se dejó que se enfriara. La mezcla resultante se filtró, el sólido se lavó con tetracloruro de carbono y la combinación de los filtrados se lavó con solución de hidróxido sódico al 4%, agua y ácido clorhídrico al 2%, luego se secó sobre sulfato sódico. La solución se trató luego con ácido clorhídrico etéreo y el precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con éter y se secó, obteniéndose el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (4,5 g).

50

RMN ¹H (60 MHz, DMSO-d₆): δ 1,40 (t, 3H), 4,42 (q, 2H), 5,02-5,22 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,80 (m, 1H), 10,20 (s, 1H).

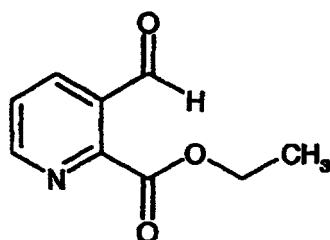
Preparación 16

55

Éster etílico del ácido 3-formil-piridin-2-carboxílico

60

65



ES 2 298 616 T3

Se añadió trietilamina (1,4 ml, 10 mmol) a una solución de 2-bromopiridin-3-carbaldehído (Synthesis 1999; (2); 306) (1,5 g, 8,0 mmol), tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0) (470 g, 0,4 mmol) en etanol (50 ml) y esta mezcla se calentó a 100°C bajo atmósfera de monóxido de carbono en un recipiente cerrado durante 16 horas. La mezcla de reacción enfriada se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y ácido clorhídrico 2 N (20 ml). Se separaron las capas y la fase acuosa se sometió a extracción con más acetato de etilo (50 ml), se combinaron las soluciones orgánicas y la combinación se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de pentano:acetato de etilo (66:34 a 50:50), obteniéndose el compuesto del título (130 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,48 (t, 3H), 4,53 (q, 2H), 7,61 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 10,60 (s, 1H).

15

20

25

30

35

40

45

50

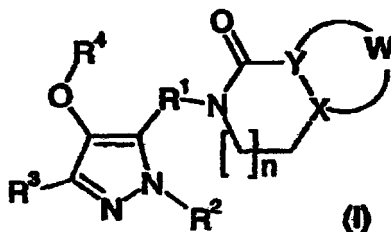
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, en la que W-X-Y define un anillo de fenilo o piridilo que opcionalmente está sustituido por -CN;

R¹ es alquileo C₁₋₆;

R² es H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₃₋₆, alquino C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, ciclo-alqueno C₃₋₇, fenilo, bencilo, R⁸ o R⁹, pudiendo estar los mencionados alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo y bencilo opcionalmente sustituidos por halo, -OR⁵, -OR¹⁰, -CN, -CO₂R⁷, -OCONR⁵R⁵, -CONR⁵R⁵, -C(=NR⁵)NR⁵OR⁵, -CONR⁵NR⁵R⁵, -NR⁶R⁶, -NR⁵R¹⁰, -NR⁵COR⁵, -NR⁵COR⁸, -NR⁵COR¹⁰, -NR⁵CO₂R⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -NR⁵SO₂NR⁵R⁵, -R⁸ o R⁹;

R³ es H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, bencilo, halo, -CN, -OR⁷, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, R⁸ o R⁹, estando los mencionados alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo y bencilo opcionalmente sustituidos por halo, -CN, -OR⁵, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -OCONR⁵R⁵, -NR⁵CO₂R⁵, -NR⁶R⁶, -NR⁵COR⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, R⁸ o R⁹;

R⁴ es fenilo, naftilo o piridilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por R⁸, halo, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆, -CONR⁵R⁵, OR¹¹, SO_xR⁶, O-(alquilen C₁₋₆)-CONR⁵R⁵, O-(alquilen C₁₋₆)-NR⁵R⁵ o -O(alquilen C₁₋₆)-OR⁶;

cada R⁵ es, independientemente, H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇, o, cuando dos grupos R⁵ están unidos al mismo átomo de nitrógeno, esos dos grupos junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homo-piperazinilo o morfolinilo, estando tales grupos azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo y morfolinilo opcionalmente sustituidos por alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

cada grupo R⁶ es, independientemente, H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

R⁷ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

R⁸ es un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene (i) de 1 a 4 heteroátomos(s) de nitrógeno, o (ii) 1 o 2 heteroátomo(s) de nitrógeno y 1 heteroátomo de oxígeno o azufre, o (iii) 1 o 2 heteroátomo(s) de oxígeno o azufre, estando el mencionado grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por halo, oxo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquilen C₁₋₆)-NR⁵R⁵, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

R⁹ es un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 4 a 7 miembros, que contiene (i) 1 o 2 heteroátomos(s) de nitrógeno, o (ii) 1 heteroátomo de nitrógeno y 1 heteroátomo de oxígeno o 1 heteroátomo de azufre, o (iii) 1 heteroátomo de oxígeno o azufre, estando el mencionado grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por oxo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, -SO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -COOR⁵, -CO-(alquilen C₁₋₆)-OR⁵ o -COR⁵ y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono que no es adyacente a un heteroátomo por halo, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵, -NR⁵COOR⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵ o -CN;

R¹⁰ es alquilo C₁₋₆ sustituido por R⁸, R⁹, -OR⁵, -CONR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵ o -NR⁵R⁵;

R¹¹ es fenilo opcionalmente sustituido por halo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquilen C₁₋₆)-NR⁵R⁵, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇; y

x y n son independientemente 0, 1 o 2.

ES 2 298 616 T3

2. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato de él farmacéuticamente aceptable junto con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, que incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales.

4. Un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato de él farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, para uso como medicamento.

5. Un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato de él farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, para uso como inhibidor o modulador de la transcriptasa inversa.

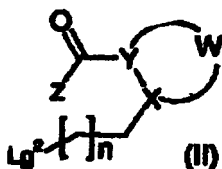
6. Un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato de él farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, para uso en el tratamiento de una infección por HIV o una infección retroviral genéticamente relacionada, o un síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) resultante.

7. Uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato de él farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, para la fabricación de un medicamento que tiene actividad inhibidora o moduladora de la transcriptasa inversa.

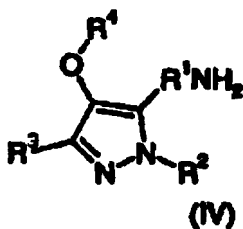
8. Uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato de él farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por HIV o una infección retroviral genéticamente relacionada, o un síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) resultante.

9. Un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato de él farmacéuticamente aceptable, que comprende:

(A) reacción de un compuesto de fórmula (II)

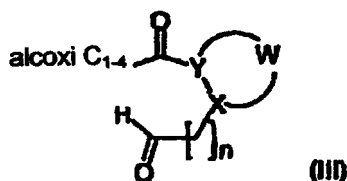


con una amina de fórmula (IV)



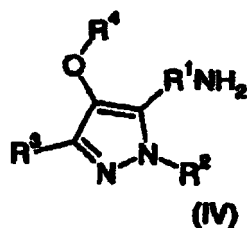
en condiciones convencionales;

(B) reacción de un compuesto de fórmula (III)



con una amina de fórmula (IV)

5



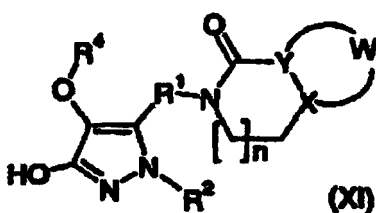
10

en condiciones convencionales;

15

(C) para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) en la que R³ es halo, por halogenación de un compuesto de fórmula (XI)

20



25

en condiciones convencionales;

30

(D) interconversión de un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I); o

35

(E) desproteger un derivado protegido del compuesto de fórmula (I), y opcionalmente, convertir un compuesto de fórmula (I) preparado por uno cualquiera de los procedimientos (A) a (E) en una sal o solvato de él farmacéuticamente aceptable.

40

45

50

55

60

65