



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 286 272**

(51) Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 31/22** (2006.01)

(12)

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02759464 .7**

(86) Fecha de presentación : **27.08.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1423389**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **02.06.2004**

(54) Título: **Pirazolo-piridinas para el tratamiento de infecciones por herpes.**

(30) Prioridad: **07.09.2001 US 318203 P**

(73) Titular/es: **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION  
One Franklin Plaza  
Philadelphia, Pennsylvania 19101, US**

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

(72) Inventor/es: **Johns, Brian A. y  
Gudmundsson, Kristjan**

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

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Pirazolo-piridinas para el tratamiento de infecciones por herpes.

**5 Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos nuevos, a formulaciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, y al uso de dichos compuestos en terapia. Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos para la profilaxis y el tratamiento de infecciones de virus del herpes.

10 De los virus de ADN, los del grupo del herpes son el origen de las enfermedades víricas más comunes en el hombre. El grupo incluye los tipos 1 y 2 del virus simple del herpes (HSV-1 y HSV-2), el virus de varicela zoster (VZV), el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (EBV), el virus de herpes humano de tipo 6 (HHV-6), el virus de herpes humano de tipo 7 (HHV-7) y el virus de herpes de tipo 8 (HHV-8). El HSV-1 y el HSV-2 son los agentes 15 infecciones más comunes en el hombre. La mayoría de los virus son capaces de persistir en las células neurales del hospedante; una vez infectados, los individuos corren riesgo de manifestaciones clínicas recurrentes de infección, lo cual puede suponer molestias tanto físicas como fisiológicas.

20 Los virus simples de herpes (HSV-1 y -2) son los agentes causantes del herpes labial y del herpes genital. La infección de HSV a menudo se caracteriza por lesiones extensas y debilitantes de la piel, la boca y/o los genitales. Las infecciones primarias pueden ser subclínicas, aunque tienden a ser más graves que las infecciones en individuos expuestos previamente al virus. La infección ocular por HSV puede conducir a queratitis o a cataratas, poniendo en peligro con ello la vista del hospedante. La infección en los recién nacidos, en pacientes inmunocomprometidos, o la penetración de la infección en el sistema nervioso central puede llegar a ser fatal. Tan sólo en los EE.UU., 40 millones 25 de individuos están infectados con HSV-2, número que se espera aumente hasta los 60 millones para 2007. Más del 80% de los individuos infectados con HSV-2 desconocen que son portadores del virus y que pueden propagarlo, y de los diagnosticados menos del 20% recibieron terapias orales. El resultado neto es que se trata a menos del 5% de la población infectada. Del mismo modo, de los 530 millones de individuos portadores del virus HSV-1 en todo el mundo, el 81% de población sintomática permanece sin tratamiento. No existe ninguna cura para la infección de 30 HSV, y una vez infectados, los individuos portan el virus toda la vida en un estado latente. La reactivación del virus desde el estado de latencia se produce periódicamente y puede activarse por estrés, por factores ambientales y/o por la supresión del sistema inmune del hospedante. Actualmente, el uso de análogos de nucleósidos tales como valaciclovir (VALTREX®) y aciclovir (ZOVIRAX®) es el método estándar de tratamiento de brotes del virus de herpes genital.

35 El VZV es un virus de herpes que provoca varicela y culebrilla. La varicela es la principal enfermedad que se produce en un hospedante sin inmunidad, y en los niños pequeños normalmente es una enfermedad moderada que se caracteriza por sarpullidos vesiculares y por fiebre. La culebrilla o zoster es la forma recurrente de la enfermedad, que se produce en adultos que previamente fueron sido infectados con VZV. Las manifestaciones clínicas de la culebrilla se caracterizan por neuralgia y un sarpullido cutáneo vesicular que es de distribución unilateral y dermatomal. La extensión de la inflamación puede conducir a parálisis o a convulsiones. Se puede producir un coma si se ven afectadas las meninges. El VZV es una grave preocupación en pacientes que reciben fármacos inmunosupresores con fines de un 40 trasplante o para el tratamiento de neoplasia maligna, y es una grave complicación de los pacientes de SIDA debido a su sistema inmune afectado.

45 Al igual que otros virus de herpes, la infección con CMV conduce a una asociación de por vida del virus y el hospedante. La infección congénita tras la infección de la madre durante el embarazo puede dar lugar a efectos clínicos tales como la muerte o una enfermedad grave (microcefalia, hepatoesplenomegalia, ictericia, retraso mental), a retinitis que conduzca a ceguera o, en formas menos graves, a fallos en el crecimiento, y susceptibilidad a infecciones de pecho y de oído. La infección de CMV en pacientes que se encuentran inmunocomprometidos, por ejemplo como 50 resultado de un cáncer, del tratamiento con fármacos inmunosupresores tras un trasplante o infección con el Virus de Inmunodeficiencia Humano, puede dar lugar a retinitis, neumonitis, trastornos gastrointestinales y enfermedades neurológicas. La infección de CMV también está asociada a enfermedades y a afecciones cardiovasculares que incluyen restenosis y aterosclerosis.

55 La principal enfermedad provocada por el EBV es la mononucleosis infecciosa crónica o aguda (fiebre glandular). Los ejemplos de otras enfermedades de EBV, o asociadas a EBV, incluyen la enfermedad linfoproliferativa que se da con frecuencia en personas con deficiencias inmunes celulares congénitas o adquiridas, la enfermedad linfoproliferativa ligada a X que se da en niños pequeños, los tumores de células B asociados a EBV, la enfermedad de Hodgkin, el carcinoma nasofaringeal, el linfoma de Burkitt, el linfoma que no es de Hodgkin, timomas y leucoplasia vellosa oral. 60 También se han descubierto infecciones de EBV asociadas a una variedad de tumores derivados de células epiteliales de los tractos respiratorios superior e inferior, incluyendo el pulmón. La infección de EBV también se ha asociado a otras enfermedades y afecciones, incluyendo el síndrome de fatiga crónica, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Alzheimer.

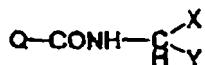
65 Se ha demostrado que el HHV-6 es una agente causante del infarto súbito en niños, y del rechazo de riñón y de la neumonía intersticial en los pacientes de trasplantes de riñón y médula ósea, respectivamente, y se puede asociar a otras enfermedades tales como la esclerosis múltiple. También existen evidencias de represión del recuento de células madre e los pacientes de trasplante de médula ósea. El HHV-7 tiene una etiología de enfermedad indeterminada.

# ES 2 286 272 T3

El virus de la hepatitis B (HBV) es un patógeno vírico de importancia mundial. Etiológicamente, el virus está asociado al carcinoma hepatocelular primario y se cree que provoca el 80% de los cánceres de hígado en todo el mundo. Los efectos clínicos de la infección con HBV varían entre el dolor de cabeza, fiebre, malestar, náusea, vómitos, anorexia y dolores abdominales. La reproducción del virus se controla normalmente mediante respuesta inmune, con 5 un proceso de recuperación que dura semanas o meses en los humanos, pero la infección puede ser más grave dando lugar a la enfermedad hepática crónica persistente descrita antes.

La Patente de los EE.UU. Nº 5.498.774 y la Patente Europea Nº 0 404 190 a nombre de Mitsudera y col., se refiere compuestos heterocíclicos condensados de fórmula general (I):

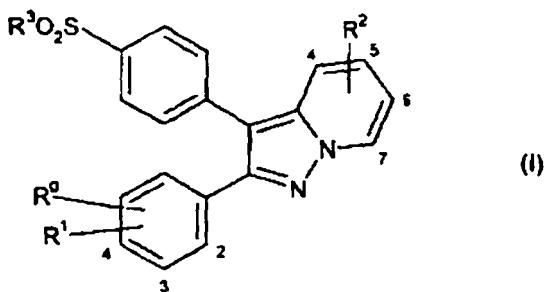
10



15 en la que Q es un grupo heterocíclico condensado que tiene un átomo de nitrógeno en el puente no sustituido o sustituido, X es un átomo de hidrógeno o un grupo unido mediante C, O, S ó N, e Y es un grupo atractor de electrones; o su sal, que es útil como producto químico agrícola.

20 El documento WO-A-00 26216 (Campbell y col., Glaxo Group Limited) se refiere a compuestos de fórmula (I)

25



30

y a derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

35 R<sup>0</sup> y R<sup>1</sup> se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más átomos de flúor;

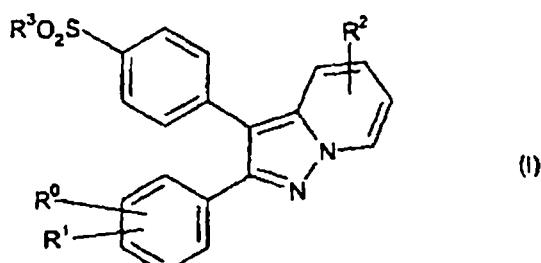
40 R<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo SC<sub>1-6</sub>, C(O)H, C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquil-C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituidos con uno o más átomos de flúor; y

45 R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> ó NH<sub>2</sub>.

Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores potentes y selectivos de COX-2 y se usan en el tratamiento de dolor, fiebre e inflamación de una variedad de afecciones y enfermedades.

El documento WO-A-00 52008 (Campbell y col., Glaxo Group Limited) se refiere a compuestos de fórmula (I)

50



55

60 y a derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

R<sup>0</sup> y R<sup>1</sup> se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más átomos de flúor;

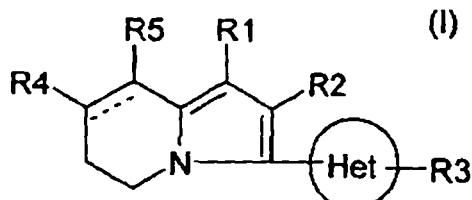
65 R<sup>2</sup> es halógeno, CN, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> ó NHSO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>;

R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> ó NH<sub>2</sub>; y

$R^4$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, fenilo sustituido con uno o más átomos o grupos (seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituidos con uno o más átomos de flúor), o forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo saturado de 4 a 8 miembros.

5 Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores potentes y selectivos de COX-2 y se usan en el tratamiento de dolor, fiebre e inflamación de una variedad de afecciones y enfermedades.

10 El documento US-B1-6.207.675 (Carry y col., Rhone-Poulenc Rorer S. A.) se refiere a derivados de pirrol de fórmula general (I) útiles para el tratamiento y la prevención de enfermedades en las que están implicados virus de la familia del herpes y/o citoquinas, en concreto TNF $\alpha$ .

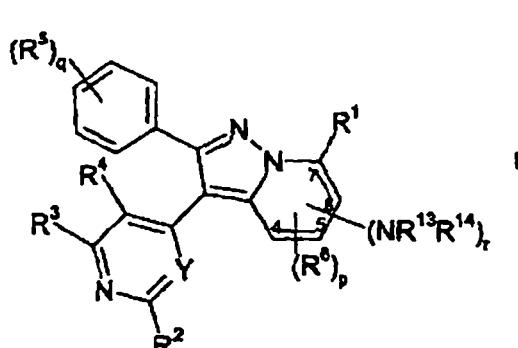


En la revista Journal of Medicinal Chemistry, vol. 42, número 5, página 779-783 (1999), Akahane y col. describen el diseño y la síntesis de una serie de 3-heteroaril-2-fenilpirazolo[1,5-a]piridinas y su evaluación farmacológica como antagonistas de receptor A1 de adenosina selectivos para el uso como diuréticos.

25 El documento WO-A-98 56377 (Adams y col., SmithKline Beecham Corporation) se refiere a compuestos de pirazol y de pirazolina sustituidos con piridilo o pirimidinilo para su uso en terapia, en concreto se refiere a un método para tratar una enfermedad mediada por CSBP/RK/p38 quinasa en un mamífero que lo necesite.

### Breve resumen de la invención

30 De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



en la que:

50  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, -OR<sup>7</sup>, -OAy, -C(O)R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>n</sub>Ay, -S(O)<sub>n</sub>Het, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, ciano, nitro y azido;

55  $R^7$  y  $R^8$  son iguales o diferentes y son seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -C(S)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -C(NH)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>C(S)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>C(NH)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>NHCOR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>NHC(NH)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>NHSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> y -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NHCOR<sup>9</sup>;

60  $R^9$  y  $R^{11}$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>OH, -R<sup>10</sup>(OR<sup>10</sup>)<sub>w</sub> en donde w es 1-10, y -R<sup>10</sup>NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>;

65 cada  $R^{10}$  es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo;

Ay es arilo;

65 Het es un grupo heteroarilo o heterocíclico de 5 ó 6 miembros;

n es 0, 1 ó 2;

# ES 2 286 272 T3

$R^2$  se selecciona del grupo que consiste en Het,  $-OR^7$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NHHet$  y  $-NHR^{10}Het$ ;

Y es N o CH;

5  $R^3$  y  $R^4$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, Ay, Het,  $-OR^7$ ,  $-OAy$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $C(O)Ay$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-CO_2Ay$ ,  $-SO_2NHR^9$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NR^7Ay$ ,  $-NHHet$ ,  $-NHR^{10}Het$ ,  $-R^{10}OR^7$ ,  $-R^{10}OAy$ ,  $-R^{10}NR^7R^8$  y  $-R^{10}NR^7Ay$ ;

10 q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada  $R^5$  es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het,  $-OR^7$ ,  $-OAy$ ,  $-OHet$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-C(O)Ay$ ,  $-C(O)Het$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-C(O)NR^7Ay$ ,  $-C(O)NHR^{10}Het$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(NH)NR^7R^8$ ,  $-C(NH)NR^7Ay$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-S(O)_nAy$ ,  $-S(O)_nHet$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-S(O)_2NR^7Ay$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NR^7Ay$ ,  $-NHHet$ ,  $-NHR^{10}Ay$ ,  $-NHR^{10}Het$ ,  $-R^{10}cycloalquilo$ ,  $-R^{10}OR^9$ ,  $-R^{10}C(O)R^9$ ,  $-R^{10}CO_2R^9$ ,  $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}SO_2R^9$ ,  $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ ,  $-R^{10}NR^7R^8$ ,  $-R^{10}NR^7Ay$ ,  $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ , ciano, azido y nitro; o dos grupos  $R^5$  adyacentes junto con los átomos a los que están enlazados forman un cicloalquilo  $C_{5-6}$  o un arilo;

15 r es 1,2 ó 3;

20  $R^{13}$  y  $R^{14}$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het,  $-C(O)R^9$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(O)NR^9R^{11}$ ,  $-C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-C(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}cycloalquilo$ ,  $-R^{10}OR^9$ ,  $-R^{10}C(O)R^9$ ,  $-R^{10}CO_2R^9$ ,  $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}SO_2R^{10}$ ,  $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}NHCOR^9$ ,  $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}NSO_2R^9$  y  $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ ;

25 p es 0, 1 ó 2, en donde  $p + r \leq 3$ ; y

30 cada  $R^6$  es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo, Het,  $-OR^7$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ , y ciano; o dos grupos  $R^6$  adyacentes junto con los átomos a los que están enlazados forman un cicloalquilo  $C_{5-6}$  o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos;

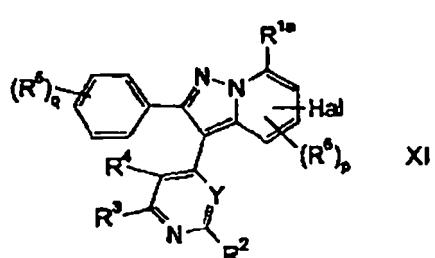
35 en donde cuando Y es CH,  $R^3$  no es  $-NR^7Ay$ ;

40 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I). En una realización concreta, la composición farmacéutica comprende además un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En una realización, la formulación farmacéutica comprende además un agente antiviral tal como aciclovir, valaciclovir o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), en donde Y es N;  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en Het,  $-OR^7$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NHHet$  y  $-NHR^{10}Het$ . El procedimiento comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto of fórmula (XI):



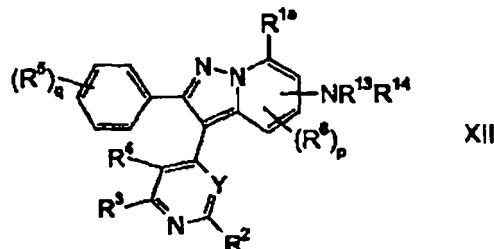
60 en la que Hal es halo; y

65  $R^{1a}$  se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo,  $-OR^7$ ,  $-OAy$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-S(O)_nAy$ ,  $-S(O)_nHet$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-R^{10}cycloalquilo$ ,  $-R^{10}OR^9$ ,  $-R^{10}NR^7R^8$ , ciano, azido y nitro;

ES 2 286 272 T3

con una amina o imina para preparar un compuesto de fórmula (XII):

5



10

15

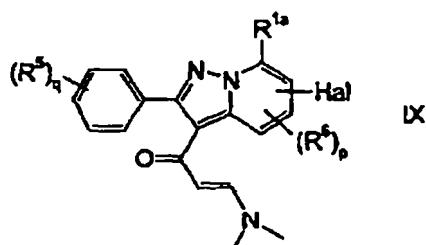
y

b) en la realización en la que R<sup>1a</sup> es H, convertir el compuesto de fórmula (XII) en un compuesto de fórmula (I).

20 En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) en donde Y es N; R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en Het, -OR<sup>7</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NHHet y -NHR<sup>10</sup>HET; R<sup>3</sup> es H y R<sup>4</sup> es H. El proceso comprende las etapas de:

25 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX):

30



35

en la que Hal es halo; y

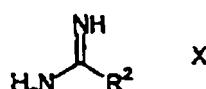
40

R<sup>1a</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, -OR<sup>7</sup>, -OAy, -C(O)R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>n</sub>Ay, -S(O)<sub>n</sub>HET, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, ciano, azido y nitro;

45

con un compuesto de fórmula (X):

50



para preparar un compuesto de fórmula (XI);

55

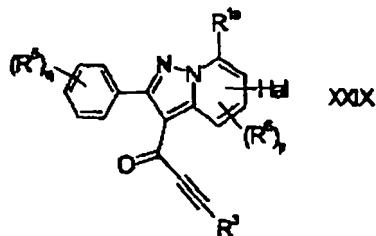
b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI) con una amina o imina para preparar un compuesto de fórmula (XII); y

60

c) en la realización en la que R<sup>1a</sup> es H, convertir el compuesto de fórmula (XII) en un compuesto de fórmula (I).

En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) en donde Y es N; R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en Het, -OR<sup>7</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NHHet y -NHR<sup>10</sup>HET; R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, Ay, Het, -C(O)R<sup>7</sup>, -C(O)Ay, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>Ay, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> en donde R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> no son H, -NR<sup>7</sup>Ay en donde R<sup>7</sup> no es H, -R<sup>10</sup>OR<sup>7</sup>, -R<sup>10</sup>OAy, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>Ay; y R<sup>4</sup> es H. El proceso comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXIX):



en la que Hal es halo; y

15  $R^{1a}$  se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo,  $-OR^7$ ,  $-OAy$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-S(O)_nAy$ ,  $-S(O)_nHet$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-R^{10}$ cicloalquilo,  $-R^{10}NR^7R^8$ , ciano, azido y nitró;

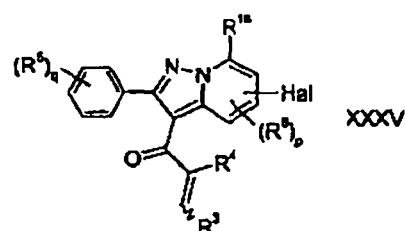
con un compuesto de fórmula (X) para preparar un compuesto de fórmula (XI);

20 b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI) con una amina o imina para preparar un compuesto de fórmula (XII); y

c) en la realización en la que  $R^{1a}$  es H, convertir el compuesto de fórmula (XII) en un compuesto de fórmula (I).

25 En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), en donde Y es N y  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en Het,  $-OR^7$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NHHet$ , y  $-NHR^{10}Het$ . El procedimiento comprende las etapas de:

30 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXXV):



en la que Hal es halo; y

45  $R^{1a}$  se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo,  $-OR^7$ ,  $-OAy$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-S(O)_nAy$ ,  $-S(O)_nHet$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-R^{10}$ cicloalquilo,  $-R^{10}OR^9$ ,  $-R^{10}NR^7R^8$ , ciano, azido y nitró;

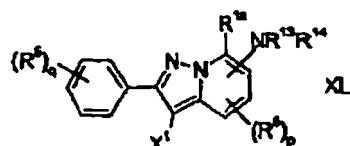
con un compuesto de fórmula (X) seguido de una aromatización oxidativa, para preparar un compuesto de fórmula (XI);

50 b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI) con una amina o imina para preparar un compuesto de fórmula (XII); y

c) en la realización en la que  $R^{1a}$  es H, convertir el compuesto de fórmula (XII) en un compuesto de fórmula (I).

55 En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (I). El procedimiento comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XL):



en la que  $X^1$  es halo; y

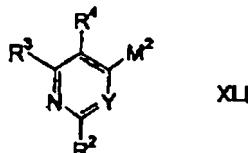
ES 2 286 272 T3

$R^{1a}$  se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, -OR<sup>7</sup>, -OAy, -C(O)R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>n</sub>Ay, -S(O)<sub>n</sub>Het, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, ciano, azido y nitro;

con un compuesto de fórmula (XLI)

5

10



en la que M<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en -B(OH)<sub>2</sub>, -B(ORA)<sub>2</sub>, -B(Ra)<sub>2</sub>, -Sn(Ra)<sub>3</sub>, haluro de Zn, ZnRa, haluro de Mg, en donde Ra es alquilo o cicloalquilo y haluro es halo;

15

para preparar un compuesto de fórmula (XII) y

c) en la realización en la que R<sup>1a</sup> es H, convertir el compuesto de fórmula (XII) en un compuesto de fórmula (I).

20 El proceso puede comprender además la etapa de convertir un compuesto de fórmula (XII) en un compuesto de fórmula (XII-D):

25

30

XII-D

The structure is a complex heterocyclic molecule. It features a central pyrimidine ring fused to a purine ring. The purine ring has substituents R<sup>1a</sup> at position 6 and (NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>r</sub> at position 2. The pyrimidine ring has substituents (R<sup>5</sup>)<sub>q</sub> at position 4, R<sup>4</sup> at position 6, and (R<sup>8</sup>)<sub>p</sub> at position 2. There is also a separate purine ring at the bottom with substituents R<sup>3</sup>, Y, R<sup>2</sup>, and R<sup>15</sup>.

en la que r es 2 ó 3.

35 La presente invención también proporciona procesos para convertir un compuesto de fórmula (XII-E):

40

45

XII-E

The structure is similar to XII-D but with different substituents. The central pyrimidine ring has substituents (R<sup>5</sup>)<sub>q</sub> at position 4, R<sup>4</sup> at position 6, and (R<sup>8</sup>)<sub>p</sub> at position 2. The purine ring at the bottom has substituents R<sup>3</sup>, Y, R<sup>2</sup>, and R<sup>15</sup>. The purine ring fused to the pyrimidine ring has substituents R<sup>1a</sup> at position 6 and (NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>r</sub> at position 2.

en la que r es 1, 2 ó 3;

50 o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en otro compuesto de fórmula (XII-E), o en una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y procesos para convertir un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en otro compuesto de fórmula (I), o en una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

55 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto radiomarcado de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable. En una realización, la presente invención proporciona un compuesto tritiado de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto biotinilado de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

60 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en terapia.

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en la profilaxis o en el tratamiento de una infección vírica de herpes en un animal tal como un mamífero, particularmente un humano.

65 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) para su uso en la profilaxis o en el tratamiento de una infección vírica de herpes en un animal tal como un mamífero, particularmente un humano.

8

# ES 2 286 272 T3

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en la profilaxis o en el tratamiento de una afección o enfermedad asociada a una infección vírica de herpes en un animal, tal como un mamífero, particularmente un humano.

5 En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) para su uso en la profilaxis o en el tratamiento de una afección o enfermedad asociada a una infección vírica de herpes en un animal, tal como un mamífero, particularmente un humano.

10 En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una infección vírica de herpes en un animal, tal como un mamífero, particularmente un humano.

15 En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una afección o enfermedad asociada a una infección vírica de herpes en un animal, tal como un mamífero, particularmente un humano.

## Descripción detallada de la invención

Tal como se usa en la presente memoria, “un compuesto de la invención” o “un compuesto de fórmula (I)” significa 20 un compuesto de fórmula (I) y las sales y solvatos del mismo farmacéuticamente aceptables. De forma similar, con respecto a los intermedios aislados tales como los compuestos de fórmulas (XI) (XII), (XII-D) y (XII-E), la expresión “un compuesto de fórmula (*número*)” significa un compuesto que tiene dicha fórmula y las sales y solvatos del mismo farmacéuticamente aceptables.

25 Tal como se usan en la presente memoria, los términos “alquilo” y “alquileno” se refieren a cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas que contienen de 1 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de “alquilo” tal como se usa en la presente memoria incluyen, pero sin limitarse a ellos, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, isobutilo, isopropilo y terc-butilo. Los ejemplos de “alquileno” tal como se usa en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno, butileno e isobutileno. “Alquilo” y “alquileno” también incluyen alquilo sustituido y alquileno sustituido. Los grupos alquilo pueden encontrarse sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en mercapto, nitro, ciano, azido y halo. Un grupo alquilo concreto es el perhaloalquilo, tal como el trifluorometilo.

35 Tal como se usa en la presente memoria, el término “cicloalquilo” se refiere a un anillo carbocíclico no aromático que tiene entre 3 y 8 átomos de carbono (a menos que se especifique lo contrario) y ningún doble enlace carbono-carbono. El término “cicloalquilo” incluye a modo de ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El término “cicloalquilo” también incluye cicloalquilo sustituido. El cicloalquilo puede encontrarse sustituido opcionalmente en cualquier carbono disponible con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en mercapto, nitro, ciano, halo y alquilo.

40 Tal como se usa en la presente memoria, el término “alquenilo” se refiere a cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas que contienen entre 2 y 8 átomos de carbono y al menos uno, y hasta un máximo de tres, dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de “alquenilo” tal como se usa en la presente memoria incluyen, sin limitarse a ellos, etenilo y propenilo. El término “alquenilo” también incluye alquenilo sustituido. Los grupos alquenilo pueden encontrarse sustituidos opcionalmente en cualquier carbono disponible con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en mercapto, nitro, ciano, halo y alquilo.

45 Tal como se usa en la presente memoria, el término “cicloalquenilo” se refiere a un anillo carbocíclico no aromático que tiene entre 3 y 8 átomos de carbono (a menos que se especifique lo contrario) y hasta 3 dobles enlaces carbono-carbono. El término “cicloalquenilo” incluye a modo de ejemplo ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo. El término “cicloalquenilo” también incluye cicloalquenilo sustituido. El cicloalquenilo puede encontrarse sustituido opcionalmente en cualquier carbono(s) disponible(s) con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en mercapto, nitro, ciano, halo y alquilo.

55 Tal como se usa en la presente memoria, el término “alquinilo” se refiere a cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas que contienen entre 2 y 8 átomos de carbono y al menos uno, y hasta un máximo de tres, triples enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de “alquinilo” tal como se usa en la presente memoria incluyen, sin limitarse a ellos, etinilo y propinilo. El término “alquinilo” también incluye alquinilo sustituido. Los grupos alquinilo pueden encontrarse sustituidos opcionalmente en cualquier carbono(s) disponible(s) con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en mercapto, nitro, ciano, halo y alquilo.

60 El término “halo” o “halógeno” se refiere a los elementos flúor, cloro, bromo y yodo.

65 El término “arilo” se refiere a grupos carbocíclicos monocíclicos y a grupos carbocíclicos bicíclicos fusionados que tienen entre 5 y 12 átomos de carbono (a menos que se especifique lo contrario), y que tiene al menos un anillo aromático. Los ejemplos de grupo arilo concretos incluyen, aunque sin limitarse a ellos, fenilo y naftilo. El término “arilo” también incluye arilo sustituido. Los grupos arilo pueden encontrarse sustituidos opcionalmente en cualquier carbono(s) disponible(s) con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo (incluyen-

do haloalquilo), alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, amino, mercapto, hidroxi, alquilhidroxi, alquilamino, cicloalquilamino, carboxi, carboxamida, sulfonamida, Het, amidina, ciano, nitro y azido. Los grupos arilo particulares de acuerdo con la invención incluyen, aunque sin limitarse a ellos, fenilo y fenilo sustituido.

5 El término “heterocíclico” (o “heterociclo”) se refiere a grupos monocíclicos saturados o a grupos insaturados no aromáticos, y a grupos bicíclicos fusionados no aromáticos, que tienen el número específico de miembros y que contienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Los ejemplos de grupos heterocíclicos concretos incluyen, aunque sin limitarse a ellos, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, pirano, oxetano, tietano, 1,4-dioxana, 1,3-dioxana, 1,3-dioxalana, piperidina, piperazina, tetrahidropirimidina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, 10 tiazolidina, oxazolidina, tetrahidrotiopirano, tetrahidrotiofeno, y otros similares. El término “heterocíclico” también incluye heterocíclico sustituido. Los grupos heterocíclicos pueden encontrarse sustituidos opcionalmente en cualquier carbono(s) o heteroátomo(s) disponible(s) con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo (incluyendo perhaloalquilo), alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, hidroxi, alcoxi, cicloalcoxi, alquilhidroxi, mercapto, amino, alquilamino, cicloalquilamino, Het, amidina, carboxi, carboxamida, sulfonamida, ciano, nitro y azido. Los grupos heterocíclicos concretos de acuerdo con la invención incluyen, aunque sin limitarse a ellos, pirrolidina, 15 piperidina, morfolina, tiomorfolina y piperazina, y las variantes sustituidas de los mismos.

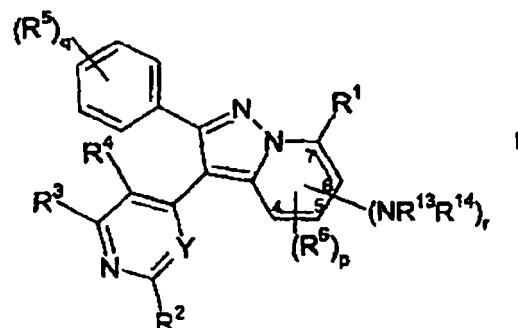
El término “heteroarilo” se refiere a grupos monocíclicos aromáticos y a grupos bicíclicos aromáticos fusionados que tienen el número especificado de miembros y que contienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

20 Los ejemplos de grupos heteroarilo concretos incluyen, aunque sin limitarse a ellos, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirazina, pirimidini, quinolina, isoquinolina, benzofurano, benzotiofeno, indol e indazol. El término “heteroarilo” también incluye heteroarilo sustituido. Los grupos heteroarilo pueden encontrarse sustituidos opcionalmente en cualquier carbono(s) o heteroátomo(s) disponible(s) con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo (incluyendo perhaloalquilo), alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, hidroxi, alcoxi, cicloalcoxi, alquilhidroxi, mercapto, amino, alquilamino, cicloalquilamino, Het, amidina, carboxi, carboxamida, sulfonamida, ciano, nitro y azido. Los grupos heteroarilo concretos de acuerdo con la invención incluyen, aunque no se limitan a ellos, piridina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol y pirimidina, y las variantes sustituidas de los mismos.

25 30 El término “miembros” (y las variantes del mismo) en el contexto de grupos heterocíclicos y heteroarilos se refiere al total de átomos, de carbono y de heteroátomos de N, O y/o S, que forman el anillo. Por tanto, un ejemplo de anillo heterocíclico de 6 miembros es la piperidina, y un ejemplo de anillo heteroarilo de 6 miembros es la piridina.

35 Tal como se usa en la presente memoria, el término “opcionalmente” significa que el(los) evento(s) posteriormente descrito(s) puede(n) ocurrir o no, e incluye tanto eventos que ocurren como que no ocurren.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):



en la que:

55  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo,  $-OR^7$ ,  $-OAy$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-S(O)_nAy$ ,  $-S(O)_nHet$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-R^{10}cycloalkilo$ ,  $-R^{10}OR^9$ ,  $-R^{10}NR^7R^8$ , ciano, nitro y azido;

60  $R^7$  y  $R^8$  son iguales o diferentes y son seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(O)NR^9R^{11}$ ,  $-C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-C(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}cycloalkilo$ ,  $-R^{10}OR^9$ ,  $-R^{10}C(O)R^9$ ,  $-R^{10}CO_2R^9$ ,  $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}SO_2R^{10}$ ,  $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}NHCOR^9$ ,  $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}NHSO_2R^9$  y  $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ ;

65  $R^9$  y  $R^{11}$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo,  $-R^{10}cycloalkilo$ ,  $-R^{10}OH$ ,  $-R^{10}(OR^{10})_w$  en donde w es 1-10, y  $-R^{10}NR^{10}R^{10}$ ;

cada  $R^{10}$  es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo;

# ES 2 286 272 T3

Ay es arilo;

Het es un grupo heteroarilo o heterocíclico de 5 ó 6 miembros;

5 n es 0, 1 ó 2;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en Het, -OR<sup>7</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NHHet y -NHR<sup>10</sup>Het;

Y es N o CH;

10 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, Ay, Het, -OR<sup>7</sup>, -OAy, -C(O)R<sup>7</sup>, C(O)Ay, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>Ay, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>Ay, -NHHet, -NHR<sup>10</sup>Het, -R<sup>10</sup>OR<sup>7</sup>, -R<sup>10</sup>OAy, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>Ay;

15 q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R<sup>5</sup> es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, -OR<sup>7</sup>, -OAy, -OHet, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)Ay, -C(O)Het, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(S)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>Ay, -C(O)NHR<sup>10</sup>Het, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(NH)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(NH)NR<sup>7</sup>Ay, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>n</sub>Ay, -S(O)<sub>n</sub>Het, -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>7</sup>Ay, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>Ay, -NHHet, -NHR<sup>10</sup>Ay, -NHR<sup>10</sup>Het, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>C(S)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>C(NH)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NHCOR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>Ay, -R<sup>10</sup>NHC(NH)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, ciano, azido y nitro; o dos grupos R<sup>5</sup> adyacentes junto con los átomos a los que están enlazados forman un cicloalquilo C<sub>5-6</sub> o un arilo;

25 r es 1, 2 ó 3;

R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, -C(O)R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -C(S)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -C(NH)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>C(S)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>C(NH)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>NHCOR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>NHC(NH)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>NHSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> y -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NHCOR<sup>9</sup>;

p es 0, 1 ó 2, en donde p + r ≤ 3; y

35 cada R<sup>6</sup> es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo, Het, -OR<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup> -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, y ciano; o dos grupos R<sup>6</sup> adyacentes junto con los átomos a los que están enlazados forman un cicloalquilo C<sub>5-6</sub> o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos;

40 en donde cuando Y es CH, R<sup>3</sup> no es -NR<sup>7</sup>Ay;

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una clase de compuestos de fórmula (I), Y es CH. En otra clase de compuestos de fórmula (I), Y es N.

45 En una realización, se definen los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> contiene un resto arilo, heterocíclico o heteroarilo (por ejemplo, R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en -OAy, -S(O)<sub>n</sub>Ay y -S(O)<sub>n</sub>Het, o de cualquier subconjunto del mismo). En otra realización, se definen los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> contiene un resto heterocíclico o heteroarilo (por ejemplo, R<sup>1</sup> es -S(O)<sub>n</sub>Het). En otra realización adicional, se definen los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> contiene un resto heterocíclico o heteroarilo, no arilo (por ejemplo, R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, -OR<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup>, ciano, azido y nitro, o cualquier subconjunto del mismo). En otra realización, R<sup>1</sup> no contiene ningún resto heteroarilo o heterocíclico pero puede contener un resto arilo (por ejemplo, R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, -OR<sup>7</sup>, -OAy, -C(O)R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>n</sub>Ay, -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, ciano, azido y nitro, o cualquier subconjunto del mismo).

En una realización, R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, -OR<sup>7</sup>, -OAy, -C(O)R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>n</sub>Ay, -S(O)<sub>n</sub>Het, -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, ciano, nitro y azido, o cualquier subconjunto del mismo. Más concretamente, R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, -OR<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>n</sub>Ay, -S(O)<sub>n</sub>Het, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup> y -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, o cualquier subconjunto del mismo. En una realización concreta, R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, -OR<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, o cualquier subconjunto del mismo.

En una realización, se definen los compuestos de fórmula (I) en la que cuando Y es CH y R<sup>1</sup> es -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, R<sup>9</sup> no es H. En otra realización, se definen los compuestos de fórmula (I) en la que cuando Y es CH, R<sup>1</sup> es -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, y R<sup>7</sup> es H, entonces R<sup>8</sup> no es alquilo.

## ES 2 286 272 T3

Los ejemplos específicos de algunos grupos R<sup>1</sup> concretos se seleccionan del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi, tiometoxi, tioetoxi, tiosopropoxi, tio-terc-butoxi, tiofenilo y -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, o cualquier subconjunto del mismo.

5 En una realización, se definen los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> contiene un resto arilo, heterocíclico o heteroarilo (por ejemplo, R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en Het, -NHHet y NHR<sup>10</sup>Het, o de cualquier subconjunto del mismo). En otra realización, se definen los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> contiene un resto heterocíclico o heteroarilo (por ejemplo, R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en Het, -NHHet y NHR<sup>10</sup>Het, o de cualquier subconjunto del mismo). En otra realización adicional, se definen los compuestos de fórmula (I) en la que 10 R<sup>2</sup> no contiene ningún resto arilo, heterocíclico o heteroarilo (por ejemplo, R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en -OR<sup>7</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup> y -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> o de cualquier subconjunto del mismo). En otra realización, R<sup>2</sup> no contiene ningún resto heteroarilo o heterocíclico pero puede contener un resto arilo (por ejemplo, R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en -OR<sup>7</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup> y -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, o de cualquier subconjunto del mismo).

15 En una realización, R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en Het, -OR<sup>7</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NHHet y -NHR<sup>10</sup>Het, o cualquier subconjunto de los mismos. Más concretamente, R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en Het, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NHR<sup>10</sup>Het y -NHHet, o cualquier subconjunto del mismo. En una realización concreta, se definen los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> es -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>. En una realización, R<sup>2</sup> es -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>.

20 En una realización, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, -C(O)R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>-cicloalquilo, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> y -R<sup>10</sup>NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, o de cualquier subconjunto del mismo. Más concretamente, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que 25 consiste en H, alquilo, cicloalquilo y -R<sup>10</sup>-cicloalquilo, o de cualquier subconjunto del mismo. En una realización, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y cicloalquilo.

El grupo -R<sup>10</sup>(OR<sup>10</sup>)<sub>w</sub> de la definición de R<sup>9</sup> y de R<sup>11</sup> se refiere a una cadena de PEG. En una realización, R<sup>9</sup> y R<sup>11</sup> son el mismo o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo y -R<sup>10</sup>-cicloalquilo, o de cualquier subconjunto del mismo. Más concretamente, R<sup>9</sup> y R<sup>11</sup> son iguales o diferentes y se 30 seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo.

En una realización, R<sup>10</sup> es alquilo o cicloalquilo; más concretamente alquilo.

Más específicamente, las realizaciones particulares de la presente invención incluyen compuestos de fórmula (I) 35 en la que R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en N-alquilo, -NH-cicloalquilo, Het, -NHHet y -NH-alquil-Het, o de cualquier subconjunto del mismo. En una realización, se definen los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> es -NH-propilo, -NH-isopropilo, -NH-ciclopropilo, -NH-butilo, -NH-isobutilo, -NH-ciclobutilo, -NH-ciclopentilo, -NH-ciclohexilo, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, pirrolidina (por ejemplo, pirrolidina enlazada mediante un N), y morfolina (por ejemplo, morfolina enlazada mediante un N), o cualquier subconjunto de los mismos.

40 En otra realización, los compuestos de fórmula (I) incluyen aquellos compuestos definidos en los que al menos uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> contiene un resto arilo, heterocíclico o heteroarilo (o en una realización, un resto heterocíclico o heteroarilo, pero excluyendo los restos arilo). Una realización concreta incluye los compuestos de fórmula (I) en la que ni R<sup>3</sup> ni R<sup>4</sup> contienen un resto arilo, heterocíclico o heteroarilo (o en una realización, ninguno contiene un resto heterocíclico 45 o heteroarilo pero contienen un resto arilo). En base a las aclaraciones presentadas anteriormente para R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, el especialista en la técnica puede determinar fácilmente la lista de grupos apropiados que definen a R<sup>3</sup> y a R<sup>4</sup>, que pueden contener o excluir restos arilo, heterocíclicos o heteroarilo.

50 En una realización, R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, alquilo, Ay, -OR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>OR<sup>7</sup> y -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, o de cualquier subconjunto del mismo. Más concretamente, R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, alquilo, -OR<sup>7</sup> y -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, o de cualquier subconjunto del mismo. En una realización, R<sup>3</sup> es H o alquilo. En una realización R<sup>3</sup> es H.

55 En una realización concreta, cuando Y es CH, R<sup>3</sup> no es -NR<sup>7</sup>Ay.

En una realización, R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, alquilo, Ay, -OR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>OR<sup>7</sup> y -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, o de cualquier subconjunto del mismo. Más concretamente, R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, alquilo, -OR<sup>7</sup> y -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, o de cualquier subconjunto del mismo. En una realización, R<sup>4</sup> es H o alquilo. En una realización R<sup>4</sup> es H.

60 En una realización, q es 0, 1 ó 2. En una realización, q es 0. En una realización, q es 1.

R<sup>5</sup> puede estar en posición orto, meta o para.

65 Otra clase de compuestos de fórmula (I) incluye aquellos compuestos definidos en los que al menos un grupo R<sup>5</sup> contiene un resto arilo, heterocíclico o heteroarilo (particularmente un resto heterocíclico o heteroarilo) y dos grupos R<sup>5</sup> adyacentes, junto con los átomos a los que están enlazados, no forman un cicloalquilo C<sub>5-6</sub> o un arilo. Otra clase de compuestos de fórmula (I) incluye aquellos compuestos definidos en los que q es 3, 4 ó 5, al menos un grupo R<sup>5</sup>

## ES 2 286 272 T3

contiene un resto arilo, heterocíclico o heteroarilo (particularmente un resto heterocíclico o heteroarilo) y dos grupos R<sup>5</sup> adyacentes, junto con los átomos a los que están enlazados, forman un cicloalquilo C<sub>5-6</sub> o un arilo. Otra clase de compuestos de fórmula (I) incluye aquellos compuestos definidos en los que ningún grupo R<sup>5</sup> contiene un resto arilo, heterocíclico o heteroarilo (o en una realización, ningún grupo R<sup>5</sup> contiene un resto heterocíclico o heteroarilo) y dos grupos R<sup>5</sup> adyacentes, junto con los átomos a los que están enlazados, no forman un cicloalquilo C<sub>5-6</sub> o un arilo. Otra clase de compuestos de fórmula (I) incluye aquellos compuestos definidos en los que q es 2, 3, 4 ó 5, ningún grupo R<sup>5</sup> contiene un resto arilo, heterocíclico o heteroarilo (o en una realización, ningún grupo R<sup>5</sup> contiene un resto heterocíclico o heteroarilo) y dos grupos R<sup>5</sup> adyacentes, junto con los átomos a los que están enlazados, forman un cicloalquilo C<sub>5-6</sub> o un arilo.

10

En base a las aclaraciones presentadas anteriormente para R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, el especialista en la técnica puede determinar fácilmente la lista de grupos apropiados que definen a R<sup>5</sup> que contienen o excluyen restos arilo, heterocíclicos o heteroarilo.

15

Cuando dos grupos R<sup>5</sup> adyacentes, junto con los átomos a los que están enlazados, forman un cicloalquilo C<sub>5-6</sub> o un arilo, normalmente q es 2, 3, 4 ó 5; más particularmente 2. Con la expresión “dos grupos R<sup>5</sup> adyacentes” se pretende indicar que los dos grupos R<sup>5</sup> están enlazados a átomos de carbono adyacentes. En dichas realizaciones, cada grupo R<sup>5</sup> puede ser igual o diferente y normalmente se selecciona del grupo que consiste en alquilo y alquenilo. En una realización, dos grupos R<sup>5</sup> adyacentes son alquilos y, junto con los átomos a los que están enlazados, forman un grupo cicloalquilo tal como:

20



25

A partir de este ejemplo, los especialistas en la técnica pueden deducir fácilmente realizaciones adicionales, incluyendo aquellas en las que dos grupos R<sup>5</sup> adyacentes, junto con los átomos a los que están enlazados, forman un grupo arilo.

30

En una realización, dos grupos R<sup>5</sup> adyacentes, junto con los átomos a los que están enlazados, no forman un cicloalquilo C<sub>5-6</sub> o arilo.

35

En una realización, cada R<sup>5</sup> es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo, alquenilo, Ay, Het, -OR<sup>7</sup>, -OAy, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>Ay, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>Ay, -NHR<sup>10</sup>Ay, ciano, nitró y azido, o cualquier subconjunto del mismo. Más concretamente, cada R<sup>5</sup> es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo, Het, -OR<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, ciano y nitró, o cualquier subconjunto del mismo. En una realización, cada R<sup>5</sup> es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo, -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, y ciano, o un subconjunto del mismo.

40

En particular, se definen realizaciones de los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en halo (por ejemplo, fluoro o cloro), alquilo (por ejemplo, metilo), O-alquilo (por ejemplo, O-metilo, O-isobutilo, y ), O-alilo, ciano, -NH-CH<sub>3</sub>, y -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, o cualquier subconjunto del mismo.

45

En una clase de compuestos de fórmula (I), p es 0, 1 ó 2. Más concretamente, p es 0 ó 1. En una realización, p es 0.

R<sup>6</sup> puede estar en la posición C-4, C-5 o C-6.

50

Una clase de compuestos de fórmula (I) incluye aquellos compuestos definidos en los que al menos un grupo R<sup>6</sup> contiene un resto arilo, heterocíclico o heteroarilo (particularmente un resto heterocíclico o heteroarilo) y dos grupos R<sup>6</sup> adyacentes, junto con los átomos a los que están enlazados, no forman un grupo cicloalquilo C<sub>5-6</sub> o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos. Otra clase de compuestos de fórmula (I) incluye aquellos compuestos definidos en los que ningún grupo R<sup>6</sup> contiene un resto arilo, heterocíclico o heteroarilo (o en una realización, ningún grupo R<sup>6</sup> contiene un resto heterocíclico o heteroarilo) y dos grupos R<sup>6</sup> adyacentes, junto con los átomos a los que están enlazados, no forman un grupo cicloalquilo C<sub>5-6</sub> o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos. Otra clase de compuestos de fórmula (I) incluye aquellos compuestos definidos en los que p es 2, ningún grupo R<sup>6</sup> contiene un resto arilo, heterocíclico o heteroarilo (o en una realización, ningún grupo R<sup>6</sup> contiene un resto heterocíclico o heteroarilo) y dos grupos R<sup>6</sup> adyacentes, junto con los átomos a los que están enlazados, no forman un grupo cicloalquilo C<sub>5-6</sub> o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos. En base a las aclaraciones presentadas anteriormente para R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, el especialista en la técnica puede determinar fácilmente la lista de grupos apropiados que definen a R<sup>6</sup> que contienen o excluyen restos arilo, heterocíclicos o heteroarilo.

65

En las realizaciones en las que dos grupos R<sup>6</sup> adyacentes, junto con los átomos a los que están enlazados, forman un grupo cicloalquilo C<sub>5-6</sub> o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos, cada R<sup>6</sup> puede ser igual o diferente y normalmente se selecciona del grupo que consiste en alquilo, -OR<sup>7</sup>, y -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>. Por ejemplo,

# ES 2 286 272 T3

en una realización dos grupos R<sup>6</sup> adyacentes son -OR<sup>7</sup>, y junto con los átomos a los que están enlazados forman un grupo heterocíclico tal como:

5



10 En otra realización, dos grupos R<sup>6</sup> adyacentes son alquilos y, junto con los átomos a los que están enlazados, forman un grupo cicloalquilo tal como:

15



A partir de estos ejemplos, los especialistas en la técnica pueden deducir fácilmente realizaciones adicionales. En una realización, dos grupos R<sup>6</sup> junto con los átomos a los que están enlazados no forman un grupo cicloalquilo C<sub>5-6</sub> o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros.

20 Más concretamente, cada R<sup>6</sup> es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo, Het, -OR<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)nR<sup>9</sup> y ciano, o cualquier subconjunto del mismo. En una realización, cada R<sup>6</sup> es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, Het, -OR<sup>7</sup> y -S(O)nR<sup>9</sup>, o cualquier subconjunto del mismo.

25 En otra realización, se definen compuestos de fórmula (I) en la que cuando Y es CH, R<sup>6</sup> es -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y R<sup>7</sup> es H, entonces R<sup>8</sup> no es alquilo.

30 En una realización, R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br, F, metilo, etilo, isopropilo, pirrolidina, morfolina, -OH, -O-alquilo, -CONH<sub>2</sub>, -CONH-alquilo, -CON(alquilo)<sub>2</sub>, -S-alquilo, -CF<sub>3</sub> y -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, o cualquier subconjunto del mismo. En una realización en particular, R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br, F, metilo, etilo, isopropilo, pirrolidina, morfolina, -OH, -O-metilo, -O-isopropilo, -CONH<sub>2</sub>, -CON(H)CH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -S-metilo, -S-etilo, -S-isopropilo, -CF<sub>3</sub> y -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, o cualquier subconjunto del mismo. En una realización en particular, R<sup>6</sup> es halo, por ejemplo, F o Cl. En una realización R<sup>6</sup> es trifluorometilo.

35

En una realización, r es 1.

El grupo amino (es decir, -(NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)r) puede estar en la posición C-4, C-5 ó C-6. En la realización en la que r es 1, el grupo amino está en la posición C-5.

40

En una realización, cada R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, -C(O)R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup> y -R<sup>10</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> y -R<sup>10</sup>NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, o cualquier subconjunto del mismo. Más concretamente, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, -C(O)R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>cicloalquilo y -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup>, o cualquier subconjunto del mismo. En una realización en particular, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y cicloalquilo, o cualquier subconjunto del mismo.

45

Los ejemplos específicos de grupos que definen a R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> se seleccionan del grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>. En una realización en particular, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> se seleccionan del grupo que consiste en H, n-butilo y ciclopentilo.

50

Debe apreciarse que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de grupos particulares definidos anteriormente en la presente memoria.

55

Los ejemplos de compuestos de fórmula (I) incluyen, aunque sin limitarse a ellos:

*N*-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-7-(etilsulfanil)-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina;

60

*N*-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-7-metilpirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina;

*N*-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-7-etoxi-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina;

65

*N*-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-7-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina;

*N*-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-7-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina;

# ES 2 286 272 T3

5        *N*-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina;

5        *N*-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-7-(etilsulfanil)-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina;

10      *N*-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-7-(isopropilsulfanil)-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina;

15      *N*-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-metoxifenil)-7-(fenilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina; y

20      *N*-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-7-(isopropilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina; y

25      las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30      Los especialistas en la técnica deben apreciar que los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse en la forma de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales convencionales formadas a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, así como las sales de amonio cuaternario. Los ejemplos más específicos de sales ácidas adecuadas incluyen la clorhídrica, bromhídrica, sulfúrica, fosfórica, nítrica, perclórica, fumárica, acética, propiónica, succínica, glicólica, fórmica, láctica, maleica, tartárica, cítrica, palmoica, malónica, hidroximaleica, fenilacética, glutámica, benzoica, salícilica, fumárica, toluenosulfónica, metanosulfónica (mesilato), naftalen-2-sulfónica, bencenosulfónica, hidroxinaftoica, yodhídrica, mállica, esteroica, tática, y otras similares. En una realización, el compuesto de fórmula (I) se encuentra en la forma de sal de mesilato. Otros ácidos tales como el oxálico, a pesar de no ser farmacéuticamente aceptables como tales, pueden ser útiles para la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de compuestos de la invención y de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los ejemplos más específicos de sales básicas adecuadas incluyen las sales de sodio, litio, potasio, magnesio, aluminio, calcio, zinc, N,N'-dibenciletilentiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaína.

35      El término "solvato" tal como se usa en la presente memoria se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (un compuesto de fórmula (I)) y un disolvente. Los disolventes, a modo de ejemplo, incluyen agua, metanol, etanol ó ácido acético.

40      Los procesos de preparación de sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I) son convencionales en la técnica. Véase, por ejemplo, Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5<sup>a</sup> Edición, Vol. 1: Principles And Practice.

45      Como resultará evidente para los especialistas en la técnica, en los procesos descritos a continuación para la preparación de compuestos de fórmula (I), determinados intermedios (que incluyen, aunque sin limitarse a ellos, los compuestos de fórmulas (XI), (XII), (XII-A), (XII-B), (XII-C) y (XII-D)), pueden encontrarse en la forma de sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto. Los términos aplicados a cualquier intermedio empleado en el proceso de preparación de compuestos de fórmula (I) tienen los mismos significados que se han presentado anteriormente con respecto a los compuestos de fórmula (I). Los procesos de preparación de sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos intermedios son conocidos en la técnica, y son análogos al proceso de preparación de sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I).

50      Determinados compuestos de fórmula (I) e intermedios usados en los procesos de preparación de compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisomeras (por ejemplo, pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos o pueden exhibir isomerismo *cis-trans*). Los estereoísómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y sus mezclas están incluidos dentro del alcance de la presente invención. La presente invención también cubre los isómeros individuales de los compuestos representados por la fórmula (I) como mezclas con sus isómeros, en los que uno o más centros quirales están invertidos. Del mismo modo, se entiende que los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas tautómeras distintas de las que se muestran en la fórmula, y éstas también se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

55      Adicionalmente la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) para su uso en terapia médica, por ejemplo, en el tratamiento o profilaxis, incluyendo la supresión de la recurrencia de síntomas, de una enfermedad vírica en un animal, por ejemplo un mamífero, tal como un humano. Los compuestos de fórmula (I) son especialmente útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedades víricas tales como las infecciones víricas de herpes. Las infecciones víricas de herpes incluyen, por ejemplo, el virus simple de herpes 1 (HSV-1), el virus simple de herpes 2 (HSV-2), el citomegalovirus (CMV) (que incluye CMV en pacientes de trasplante de órganos que han sido tratados con inmunosupresores), el virus de Epstein Barr (EBV), el virus de la varicela zoster (VZV), el virus de herpes humano 6 (HHV-6), el virus de herpes humano 7 (HHV-7), y el virus de herpes humano 8 (HHV-8). Por tanto, los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento o profilaxis de los síntomas o efectos de las infecciones de virus de herpes.

## ES 2 286 272 T3

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento o profilaxis de una afección o enfermedad asociada a una infección de virus de herpes, particularmente de afecciones o enfermedades asociadas a infecciones de virus de herpes latente en un animal, por ejemplo un mamífero, tal como un humano. Con “afecciones o enfermedades asociadas a infecciones víricas de herpes” se pretende indicar una afección o enfermedad, excluyendo la infección

5 vírica en sí misma, que es el resultado de la presencia de la infección vírica, tal como el síndrome de fatiga crónica que se asocia a la infección de EBV; y la esclerosis múltiple que se ha asociado a infecciones víricas de herpes tales como EBV y HHV-6. En la sección de antecedentes anterior se describen ejemplos adicionales de dichas afecciones o enfermedades.

10 Además de para dichas afecciones y enfermedades, los compuestos de la presente invención también pueden usarse para el tratamiento o profilaxis de enfermedades cardiovasculares y de afecciones asociadas a la infección de virus de herpes, en concreto aterosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias y restenosis, y específicamente restenosis después de una angioplastia (RFA, del inglés “restenosis following angioplastia”). La restenosis es el estrechamiento de los vasos sanguíneos que puede producirse tras una lesión en la pared del vaso, por ejemplo, una lesión causada 15 por angioplastia de globo u otras técnicas quirúrgicas y/o diagnósticas, y se caracteriza por la proliferación excesiva de células musculares lisas en las paredes del vaso sanguíneo tratado. Se cree que en muchos pacientes que padecen restenosis después de una angioplastia, la infección vírica, particularmente de CMV y/o de HHV-6, desempeña un papel fundamental en la proliferación de las células musculares lisas en el vaso coronario. La restenosis se puede producir después de una serie de técnicas quirúrgicas y/o diagnósticas, por ejemplo, cirugía de trasplantes, injerto de 20 venas, injerto de by-pass coronario y, más frecuentemente, tras una angioplastia.

Existen evidencias obtenidas con trabajos realizados tanto *in vitro* como *in vivo* que indican que la restenosis es un proceso multifactorial. Varias citoquinas y factores de crecimiento, actuando simultáneamente, estimulan la migración y la proliferación de células musculares lisas (SMC) y la producción de material de matriz extracelular, 25 que se acumulan para ocluir el vaso sanguíneo. Adicionalmente, los supresores del crecimiento actúan para inhibir la proliferación de SMCs y la producción de material de matriz extracelular.

Además, los compuestos de fórmula (I) pueden ser útiles en el tratamiento o profilaxis de los virus de la hepatitis B o de la hepatitis C, del virus del papiloma humano (HPV) y del VIH.

30 Tal como se usa en la presente memoria, el término “profilaxis” se refiere a la prevención de la infección, a la prevención de la existencia de síntomas en un sujeto infectado, a la prevención de la recurrencia de síntomas en un sujeto infectado, o a una reducción de la gravedad o de la frecuencia de los síntomas de la infección vírica, afección o enfermedad del sujeto.

35 Tal como se usa en la presente memoria, el término “tratamiento” se refiere a la eliminación parcial o total de síntomas o a la disminución de la gravedad de los síntomas de la infección vírica, afección o enfermedad del sujeto, o a la eliminación o reducción de la presencia vírica en el sujeto.

40 Tal como se usa en la presente memoria, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de un compuesto de fórmula (I) que es suficiente, en el sujeto al que se administra, para tratar o prevenir la enfermedad, afección o infección en cuestión. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de una infección de virus de herpes es una cantidad suficiente para tratar la infección de virus de herpes en el sujeto.

45 La presente invención también proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una infección vírica en un animal tal como un mamífero (por ejemplo, un humano), particularmente una infección vírica de herpes; el uso del compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección o enfermedad asociada a la infección vírica de herpes; y el uso 50 del compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de los virus de la hepatitis B o de la hepatitis C, el virus del papiloma humano o el VIH. En concreto, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis del síndrome de fatiga crónica o de la esclerosis múltiple. En una realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una 55 enfermedad cardiovascular, tal como la restenosis o la aterosclerosis.

Los compuestos de fórmula (I) son convenientemente administrados como composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones pueden presentarse, de modo conveniente, para su uso de manera convencional mezcladas con uno o más vehículos o diluyentes fisiológicamente aceptables.

60 Aunque es posible que los compuestos de la presente invención puedan administrarse terapéuticamente como producto químico en bruto, es preferible presentar el ingrediente activo como una formulación farmacéutica. La composición farmacéutica puede comprender uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables. El vehículo(s) y/o el diluyente(s) deben ser “aceptables” en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación, y no ser perjudiciales para el paciente que las recibe.

Por consiguiente, la presente invención proporciona además una formulación o composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I). En una realización, la formulación farmacéutica comprende además uno o

## ES 2 286 272 T3

más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

- Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para administración oral, parenteral (que incluye subcutánea, por ejemplo mediante inyección o mediante un comprimido de depósito, intradermal, intratecal, intramuscular, por ejemplo mediante un depósito, e intravenosa), rectal y tópica (que incluye dermal, bucal y sublingual), aunque la ruta más adecuada puede depender de, por ejemplo, la condición, la edad y el trastorno del receptor, así como de la infección vírica o enfermedad que se va a tratar. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en las técnicas farmacéuticas.
- 5 Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el compuesto(s) ("ingrediente activo") con el vehículo, que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en contacto íntimo y uniforme el ingrediente activo con vehículos líquidos o con vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto para convertirlo en la formulación deseada. Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas, tales como cápsulas (incluyendo cápsulas blandas 10 de gel), sellos o comprimidos (por ejemplo comprimidos masticables, en particular para la administración pediátrica), que contengan cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como polvo o gránulos; como solución o suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como emulsión líquida de aceite en agua o emulsión líquida 15 de agua en aceite. El ingrediente activo también se puede presentar como bolo, electuario o pasta.
- 20 Un comprimido se puede preparar por prensado o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las pastillas de comprimidos se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo que se encuentra en flujo libre, tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con otros excipientes convencionales tales como agentes aglomerantes (por ejemplo, jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón o polivinilpirrolidona), rellenos (por ejemplo, lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato cárlico 25 o sorbitol), lubricantes (por ejemplo, estearato magnésico, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice), desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de almidón) o agentes humectantes, tales como laurilsulfato sódico. Los comprimidos moldeados se puede fabricar moldeando una mezcla de polvo del compuesto humedecido con un diluyente líquido inerte en una máquina adecuada. Los comprimidos opcionalmente pueden revestirse o ranurarse y 30 pueden formularse de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo contenido en ellos. Los comprimidos se pueden revestir de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.

Alternativamente, los compuestos de la presente invención pueden incorporarse en preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, disoluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleaginosos, por ejemplo. Además, las formulaciones que contienen dichos compuestos pueden presentarse en forma de producto seco para su constitución 35 con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, tal como jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulgentes tales como lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles) tales como aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol o alcohol etílico; y conservantes tales como p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico. Tales preparaciones 40 también se pueden formular como supositorios, por ejemplo, que contienen bases convencionales para supositorios tales como manteca de cacao u otros glicéridos. Las preparaciones líquidas también pueden formularse como cápsulas blandas de gel para administración oral, por ejemplo, que contienen excipientes blandos de gel convencionales tales como polietilenglicol.

45 Las formulaciones para la administración por vía parenteral incluyen disoluciones para inyección esterilizadas acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones esterilizadas, acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

50 Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitarias o de múltiples dosis, por ejemplo viales y ampollas selladas, y pueden conservarse en un estado liofilizado que requiere sólo la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Las disoluciones y suspensiones extemporáneas para inyección se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito 55 previamente.

Las formulaciones para la administración rectal pueden presentarse como un suppositorio con los vehículos habituales, tales como manteca de cacao, grasa dura o polietilenglicol.

60 Las formulaciones adecuadas para la aplicación tópica (por ejemplo, dermal) o intranasal incluyen ungüentos, cremas, lociones, pastas, geles, formulaciones pulverizadas, aerosoles y aceites. Los vehículos adecuados para dichas formulaciones incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicol, alcoholes y combinaciones de los mismos.

65 Las formulaciones para la administración tópica en la boca, por ejemplo por vía bucal o sublingual, incluyen pastillas para chupar que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizante, tal como sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga.

## ES 2 286 272 T3

Los compuestos también pueden formularse como preparaciones de depósito. Estas formulaciones de actuación prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o por vía intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o con resinas de intercambio iónico, o como derivados muy poco solubles, por ejemplo, como una sal muy poco soluble.

Además de los ingredientes mencionados en concreto anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica con respecto al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención necesaria para usar en un tratamiento variará dependiendo de la naturaleza de la afección que se está tratando, y de la edad y la condición del paciente y, en último término, se dejará a discreción del médico o veterinario encargado del tratamiento. En general, sin embargo, las dosis empleadas para el tratamiento de un humano adulto estarán normalmente en el intervalo 0,02-5000 mg diarios, más particularmente 100-1500 mg diarios. La dosis deseada puede presentarse, convenientemente, en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo dos, tres, cuatro o más sub-dosis por día. Las formulaciones de acuerdo con la invención pueden contener entre 0,1 y 99% de ingrediente activo, convenientemente entre 30 y 95% para comprimidos y cápsulas, y 3-50% para preparaciones líquidas.

El compuesto de fórmula (I) para uso en la presente invención puede usarse en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, inhibidores de transcriptasa inversa no nucleótidos, inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósidos, inhibidores de proteasa y/o agentes antivirales. Así, la invención proporciona en un aspecto adicional el uso de una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) con otro agente terapéutico para el tratamiento de infecciones víricas. Los agentes antivirales particulares que pueden combinarse con los compuestos de la presente invención incluyen aciclovir, valaciclovir, famcyclovir, ganciclovir, docosanol, miribavir, amprenavir, lamivudine, zidovudine y abacavir, así como las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los agentes antivirales particulares para combinar con los compuestos de la presente invención incluyen aciclovir y valaciclovir. Por tanto, la presente invención en un aspecto adicional proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) y aciclovir o valaciclovir; el uso de dicha combinación para el tratamiento de infecciones víricas, y la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección vírica, y un método para tratar infecciones víricas que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) y un agente antiviral seleccionado del grupo que consiste en aciclovir y valaciclovir.

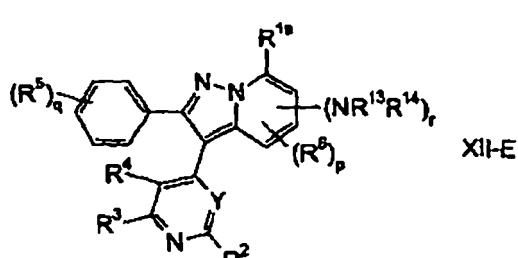
Cuando los compuestos de fórmula (I) se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos pueden administrarse secuencial o simultáneamente, por cualquier vía conveniente.

Las combinaciones mencionadas anteriormente pueden presentarse conveniente para uso en forma de una formulación farmacéutica, y de esta manera las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente opcionalmente junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable constituyen otro aspecto de la invención. Los componentes individuales de tales combinaciones pueden administrarse secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

Debe apreciarse que, cuando se combinan en la misma formulación, los dos compuestos deben ser estables y compatibles uno con el otro y con los otros componentes de la formulación, y pueden formularse para su administración. Cuando se formulan por separado, se pueden proporcionar en cualquier formulación conveniente, de una manera que sea conocida en la técnica para tales compuestos.

Cuando se usa un compuesto de fórmula (I) en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la infección vírica, la dosis de cada compuesto puede diferir de la empleada cuando se usa el compuesto solo. Las dosis apropiadas serán apreciadas fácilmente por los especialistas en la técnica.

Los compuestos de fórmula (I) se preparan usando los métodos descritos a continuación. Los siguientes métodos y esquemas describen procesos para preparar compuestos de fórmula (XII). Tal como se describe a continuación, los compuestos de fórmula (XII) se pueden transformar en compuestos de fórmula (XII-E):

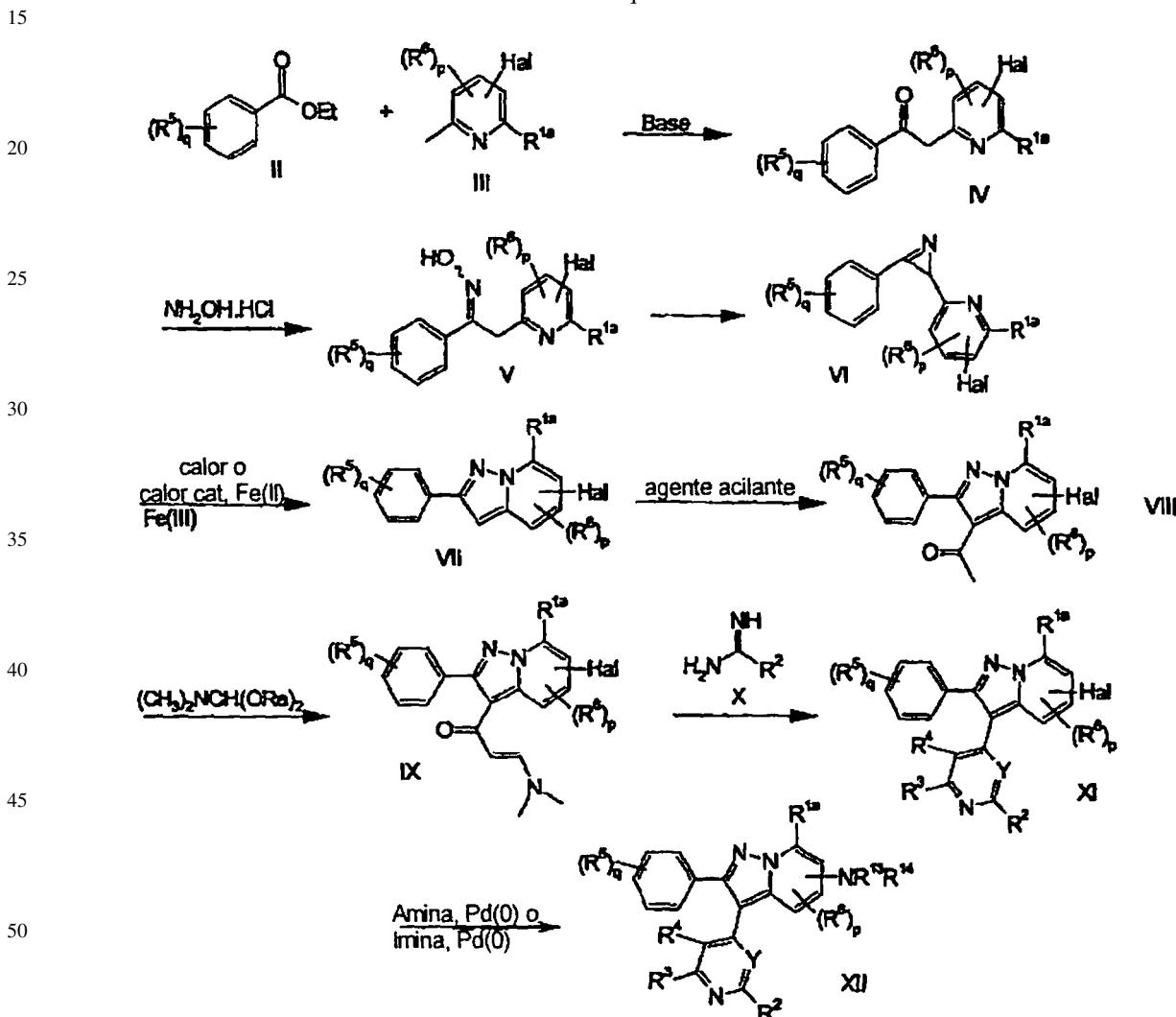


en la que r es 1, 2 ó 3;

$R^{1a}$  se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo,  $-OR^7$ ,  $-OAy$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-S(O)_nAy$ ,  $-S(O)_nHet$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-R^{10}cicloalquilo$ ,  $-R^{10}OR^9$ ,  $-R^{10}NR^7R^8$ , ciano, azido y nitro; y todas las demás variables tal como se han definido anteriormente.

- 5 Los especialistas en la técnica apreciarán que los compuestos de fórmula (XII-E) abarcan a los compuestos de fórmula (I) y son en realidad iguales a los compuestos de fórmula (I) cuando los compuestos de fórmula (XII-E) se definen con  $R^{1a} = R^1$ . Cuando se define el compuesto de fórmula (XII) o (XII-E) con  $R^{1a} = H$ , el compuesto de fórmula (XII) o (XII-E) puede transformarse en un compuesto de fórmula (I) usando los métodos descritos a continuación.
- 10 Los compuestos de fórmula (I) y (XII) en las que Y es N;  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en Het,  $-OR^7$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NHHet$  y  $-NHR^{10}Het$ ;  $R^3$  y  $R^4$  son ambos H; y r es 1, pueden prepararse convenientemente mediante el proceso descrito en el siguiente Esquema 1.

Esquema 1



55 donde:

Hal es halo;

60  $R^{1a}$  se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo,  $-OR^7$ ,  $-OAy$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-S(O)_nAy$ ,  $-S(O)_nHet$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-R^{10}cicloalquilo$ ,  $-R^{10}OR^9$ ,  $-R^{10}NR^7R^8$ , ciano, azido y nitro (es decir,  $R^{1a}$  es H o  $R^1$ );

Y es N;

65  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en Het,  $-OR^7$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NHHet$  y  $-NHR^{10}Het$ ,

$R^3$  y  $R^4$  son ambos H;

# ES 2 286 272 T3

r es 1;

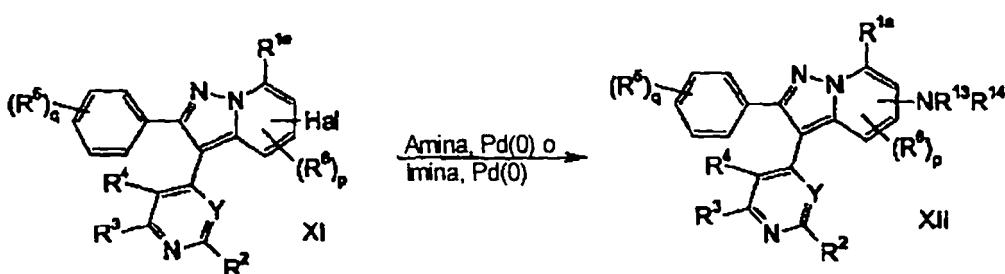
Ra es alquilo o cicloalquilo; y

5 todas las demás variables son tal como se han definido anteriormente.

Generalmente, el proceso para preparar los compuestos de fórmula (I) y (XII) en las que Y es N; R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en Het, -OR<sup>7</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NHHet y -NHR<sup>10</sup>Het; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos H; y r es 1, (habiéndose definido anteriormente todas las fórmulas y todas las variables) comprende las etapas de:

- 10 (a) hacer reaccionar un compuesto de picolina de fórmula (III) con un agente benzoilante de fórmula (II) para preparar un compuesto de fórmula (IV);
- 15 (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con una fuente de hidroxilamina para preparar un compuesto de fórmula (V);
- 20 (c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con un agente acilante o sulfonilante para preparar un compuesto de fórmula (VI);
- 25 (d) isomerizar el compuesto de fórmula (VI) para preparar un compuesto de fórmula (VII);
- 30 (e) acilar el compuesto de fórmula (VII) para preparar un compuesto de fórmula (VIII);
- (f) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) con un dialquilacetal de dimetilformamida de fórmula (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH(ORA)<sub>2</sub> para preparar un compuesto de fórmula (IX);
- 35 (g) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de fórmula (X) para preparar un compuesto de fórmula (XI);
- (h) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI) con una amina o imina para preparar un compuesto de fórmula (XII); y
- (i) en la realización en la que R<sup>1a</sup> es H, convertir el compuesto de fórmula (XII) en un compuesto de fórmula (I).

Más específicamente, los compuestos de fórmula (I) y (XII) en las que Y es N; R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en Het, -OR<sup>7</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NHHet y -NHR<sup>10</sup>Het, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos H; y r es 1, pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (XI) con una amina o imina para preparar un compuesto de fórmula (XII); y cuando R<sup>1a</sup> es H, convirtiéndolo en un compuesto de fórmula (I).



en donde todas las variables son tal como se han definido anteriormente.

Esta reacción se puede llevar a cabo mediante una adaptación de procedimientos que se pueden encontrar en la bibliografía (véase, Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1144, cuya descripción se incorpora por completo a la presente memoria a modo de referencia) en donde se trata un compuesto de fórmula (XI) con una amina, una fuente de paladio (0) o de níquel (0) y una base, opcionalmente en un disolvente adecuado. Las fuentes adecuadas de paladio (0) incluyen, aunque no son limitan a ellos, acetato de paladio (II) y tris(dibencilidenaacetona) dipaladio (0). Las bases típicas para su uso en la reacción incluyen, por ejemplo, *terc*-butóxido sódico y carbonato de cesio. Un ejemplo de disolvente adecuado es el tolueno. Las aminas adecuadas que proporcionarán el grupo amino (-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>) se encuentran disponibles comercialmente o se pueden preparar usando técnicas convencionales.

De forma alternativa, el proceso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI) con una amina para preparar un compuesto de fórmula (XII) se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XI) con una imina en presencia de una fuente de paladio (0), una base y un ligando adecuado, seguido de una hidrólisis para lugar a un

compuesto de fórmula (XII). Véase J. Wolfe, y col., *Tetrahedron Letters* 38:6367-6370 (1997), cuya descripción se incorpora por completo a la presente memoria a modo de referencia. Normalmente la imina es benzofenonaaimina, la fuente de paladio (0) es tris(dibencilidenaacetona)-dipaladio (0), la base es *terc*-butóxido sódico y el ligando es 2,2'-bis (difenilfosfino)-1,1'-binaftilo *racémico*. Los disolventes adecuados incluyen *N,N*-dimetilformamida, tolueno y otros similares.

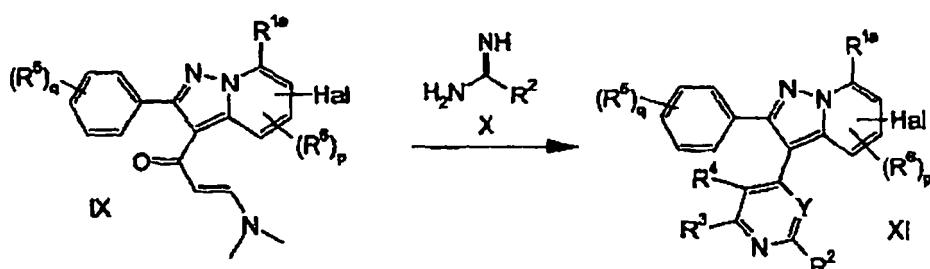
El anterior proceso para convertir el sustituyente halogenado (Hal) en el grupo amino (-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>) se lleva a cabo al final de la síntesis, sin embargo el especialista en la técnica apreciará fácilmente que la conversión del halógeno en la amina se puede producir en etapas más iniciales tanto en dicho proceso como en las siguientes rutas de síntesis. Por ejemplo, cualquier de los intermedios halogenados se puede convertir en los análogos aminados antes de proceder a la siguiente etapa de la síntesis. Por supuesto, esto eliminaría la necesidad de realizar dicha conversión como etapa final. Las diversas permutaciones de la síntesis descritas en la presente memoria, en las que la conversión del halógeno en amina se produce antes del final de la síntesis, son contempladas por la presente invención y quedan abarcadas dentro de su alcance. Por tanto, el orden de las anteriores etapas de síntesis no es crítico para obtener los compuestos de fórmula (XII).

Los compuestos de fórmula (XI) pueden prepararse convenientemente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de fórmula (X).

20

25

30



en donde todas las variables son tal como se han definido anteriormente.

35

40

45

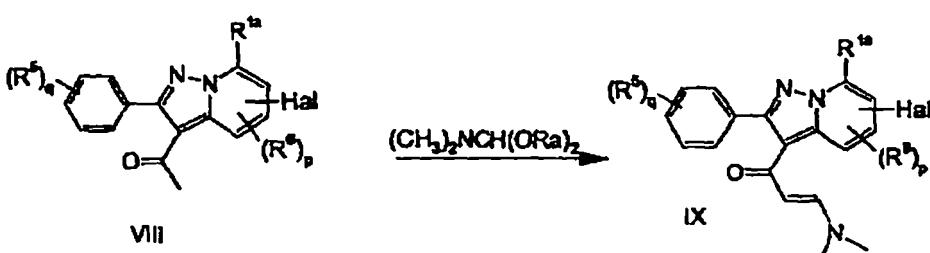
Este método puede llevarse fácilmente a cabo mezclando un compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de fórmula (X) en un disolvente adecuado, opcionalmente en presencia de una base (particularmente cuando la amidina se encuentra en forma de sal), y calentando la reacción hasta 50-150°C. Los disolventes habituales incluyen los alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida y otros similares. Normalmente la base es un alcóxido sódico, carbonato potásico o una base aminada tal como trietilamina. En una realización, el disolvente es dimetilformamida y la base es carbonato potásico, o una base aminada tal como trietilamina.

Los compuestos de fórmula (IX) se pueden preparar convenientemente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) con un dialquilacetal de dimetilformamida de fórmula (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH(OR<sub>a</sub>)<sub>2</sub>, en donde R<sub>a</sub> es alquilo o cicloalquilo.

50

55

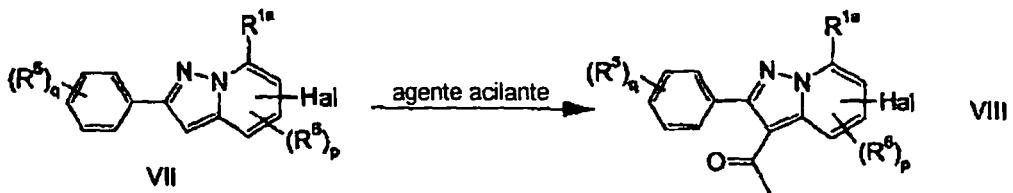
60



en donde todas las variables son tal como se han definido anteriormente.

65

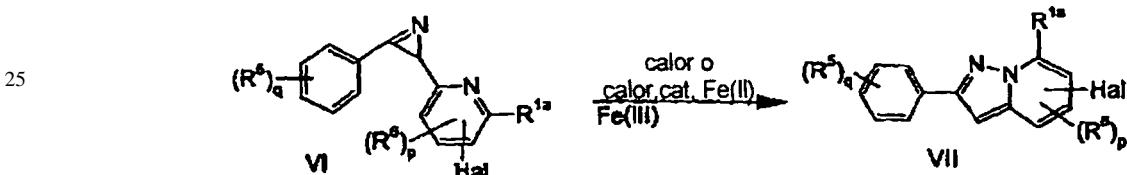
Los compuestos de dialquilacetal de dimetilformamida habituales para su uso en este método incluyen, aunque sin limitarse a ellos, dimetilacetal de dimetilformamida y di-*terc*-butílacetal de dimetilformamida. La reacción se lleva a cabo mezclando un compuesto de fórmula (VIII) con el dialquilacetal de dimetilformamida, opcionalmente con calefacción. Un compuesto de fórmula (VIII) se puede preparar convenientemente a partir de un compuesto de fórmula (VII) usando un procedimiento de acilación.



10 en donde todas las variables son tal como se han definido anteriormente.

Habitualmente la acilación se lleva a cabo tratando el compuesto de fórmula (VII) con un agente acilante, opcionalmente en presencia de un ácido o de un catalizador ácido de Lewis en un disolvente inerte con calefacción opcional. Los especialistas en la técnica determinarán con facilidad los agentes acilantes habituales. Un agente acilante particular es el anhídrido acético. Los catalizadores ácidos de Lewis también son conocidos para los especialistas en la técnica. Un catalizador ácido de Lewis particular para su uso en esta reacción es el dietileterato de trifluoruro de boro. Un disolvente adecuado es el tolueno.

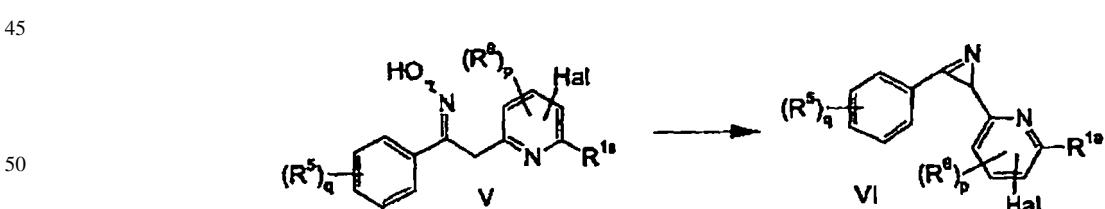
20 Un compuesto de fórmula (VII) se prepara convenientemente isomerizando un compuesto azirina de fórmula (VI).



30 en donde todas las variables son tal como se han definido anteriormente.

La isomerización de la azirina de fórmula (VI) se puede realizar calentando una disolución de la azirina de fórmula (VI) en un disolvente adecuado a una temperatura de aproximadamente 160-200°C. Los disolventes inertes adecuados incluyen, aunque no se limitan a ellos, 1-metil-2-pirrolidinona y 1,2,4-triclorobenceno. Un método más preferido para la isomerización de la azirina de fórmula (VI) en un compuesto de fórmula (VII) implica hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con cloruro ferroso ( $\text{FeCl}_2$ ) o con cloruro férrico ( $\text{FeCl}_3$ ). Habitualmente, esta reacción se realiza en un disolvente inerte con calefacción. Un disolvente adecuado para esta reacción es 1,2-dimetoxietano y otros similares.

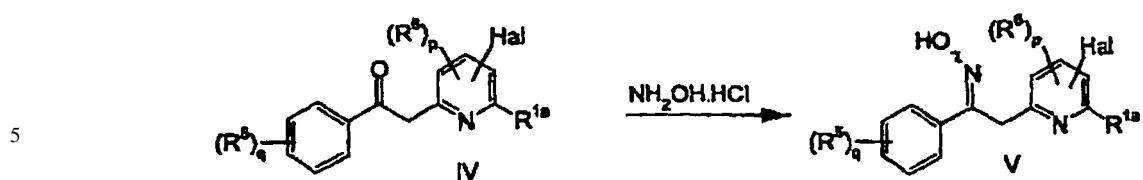
40 Normalmente, las azirinas de fórmula (VI) se preparan a partir de compuestos de oxima de fórmula (V) mediante tratamiento con agentes acilantes o sulfonilantes en presencia de una base.



55 en donde todas las variables son tal como se han definido anteriormente.

Los agentes acilantes o sulfonilantes habituales incluyen, aunque sin limitarse a ellos, anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de toluenosulfonilo, y otros similares. Las bases habituales incluyen, aunque sin limitarse a ellas, trietilamina, diisopropilamina, piridina, y otras similares. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte tal como por ejemplo cloroformo, diclorometano, tolueno, u otro similar.

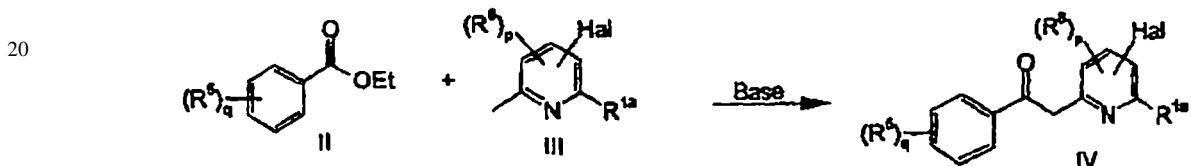
60 El compuesto de oxima de fórmula (V) se prepara fácilmente tratando el compuesto cetona de fórmula (IV) con una fuente de hidroxilamina, en un disolvente adecuado, y opcionalmente con una base.



10 en donde todas las variables son tal como se han definido anteriormente.

En una realización, la hidroxilamina es hidrocloruro de hidroxilamina y la base es una disolución acuosa de hidróxido sódico. Los disolventes adecuados incluyen alcoholes inferiores tales como metanol, etanol o isopropanol.

15 Los compuestos cetónicos de fórmula (IV) se pueden preparar tratando un compuesto picolina de fórmula (III) con un agente benzoilante de fórmula (II) en presencia de una base.



25

en donde todas las variables son tal como se han definido anteriormente.

30 Los agentes benzoilantes de fórmula (II) y los compuestos picolina de fórmula (III) se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse usando métodos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica. Un ejemplo de una picolina particular es la cloropicolina.

35 Los agentes benzoilantes de fórmula (II) incluyen ésteres de benzoilo, aunque no se limitan a ellos. Un ejemplo de una base adecuada es bis(trimetilsilil)amida de litio en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano. Las cetonas tales como las de la fórmula (IV) se pueden preparar fácilmente usando procedimientos conocidos por el especialista en la técnica y/o descritos en bibliografía (Véase, Casity, R.P.; Taylor, LT.; Wolfe, J.F. *J. Org. Chem.* 1978; 2286).

40 En otra realización de la presente invención, determinados compuestos de fórmula (I) y (XII) en las que Y es N; R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en Het, -OR<sup>7</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NHHet y -NHR<sup>10</sup>Het, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos H y r es 1, se pueden preparar convenientemente mediante el proceso descrito en el Esquema 1-A mostrado a continuación.

45

(Esquema pasa a página siguiente)

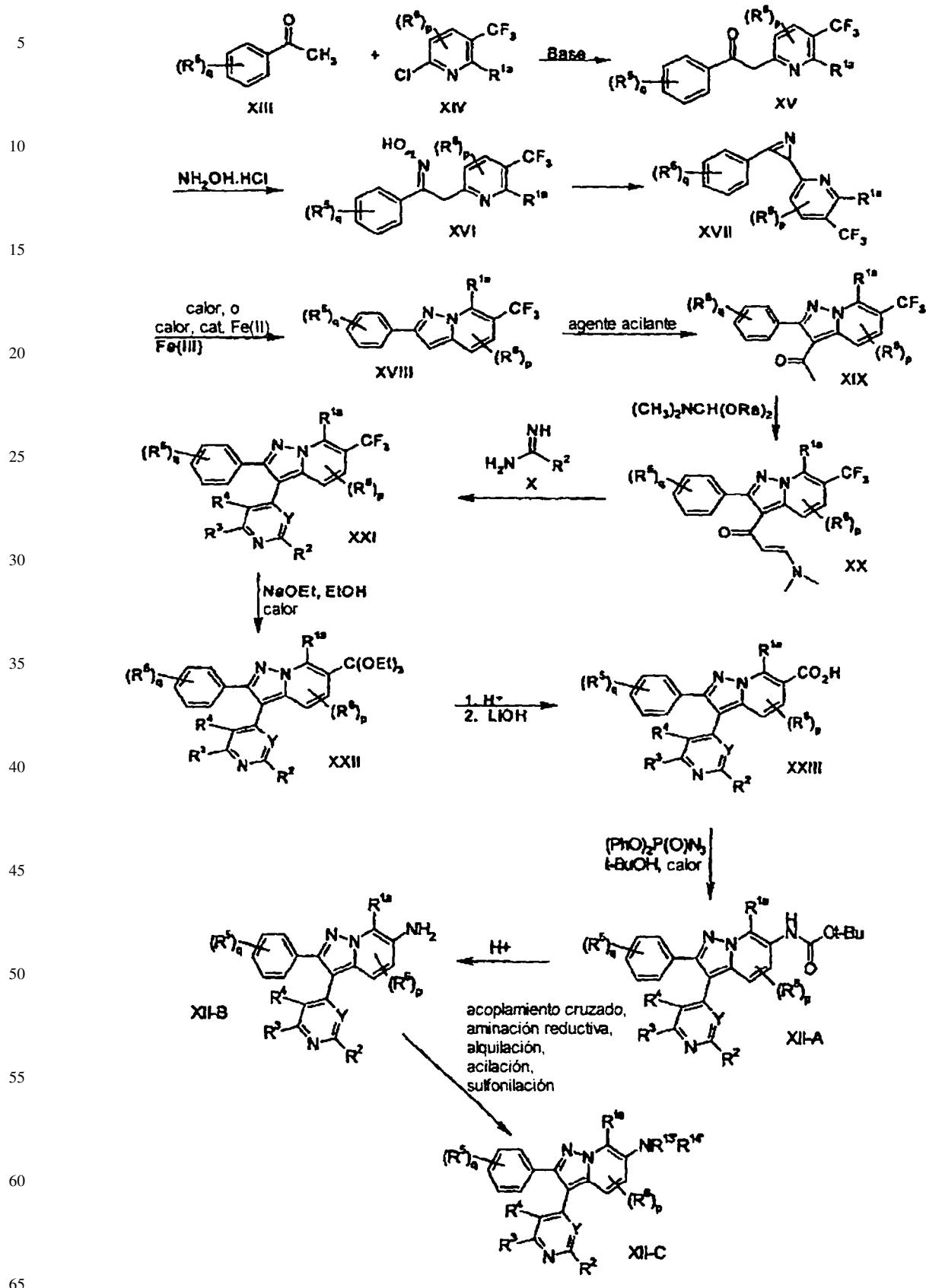
50

55

60

65

Esquema 1-A



# ES 2 286 272 T3

en donde:

R<sup>1a</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, -OR<sup>7</sup>, -OAy, -C(O)R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>n</sub>Ay, -S(O)<sub>n</sub>Het, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, ciano, azido y nitró;

5

Y es N;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en Het, -OR<sup>7</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NHHet y -NHR<sup>10</sup>Het,

10 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos H;

Ph es fenilo;

Ra es alquilo o cicloalquilo;

15 r es 1;

R<sup>13'</sup> y R<sup>14'</sup> son iguales o diferentes y se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, -C(O)R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -C(S)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -C(NH)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>C(S)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>C(NH)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>NHC(NH)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>NHSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>NHCOR<sup>9</sup> y -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NHCOR<sup>9</sup>; y

todas las demás variables son tal como se han definido anteriormente.

25

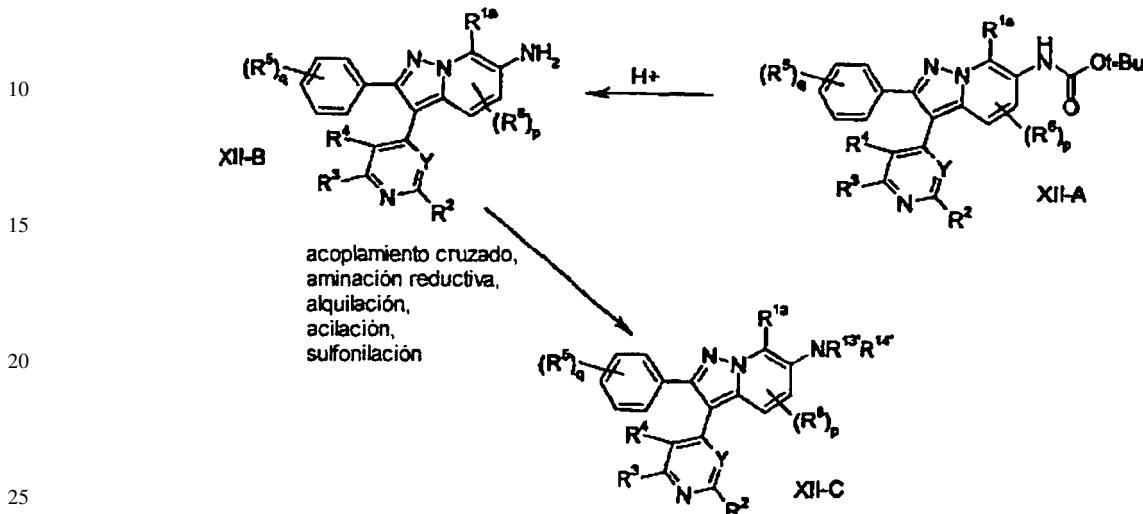
Generalmente, el proceso para preparar los compuestos de fórmula (I) y (XII) en las que Y es N; R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en Het, -OR<sup>7</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NHHet y -NHR<sup>10</sup>Het; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos H; y r es 1, (habiéndose definido anteriormente todas las fórmulas y todas las variables) comprende las etapas de:

- 30 (a) hacer reaccionar una 2-cloro-5-trifluorometilpiridina de fórmula (XIV) con una acetofenona de fórmula (XIII) para preparar un compuesto de fórmula (XV);
- (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XV) con una fuente de hidroxilamina para preparar un compuesto de fórmula (XVI);
- 35 (c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XVI) con un agente acilante o sulfonilante para preparar un compuesto de fórmula (XVII);
- (d) isomerizar el compuesto de fórmula (XVII) para preparar un compuesto de fórmula (XVIII);
- 40 (e) acilar el compuesto de fórmula (XVIII) para preparar un compuesto de fórmula (XIX);
- (f) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIX) con un dialquilacetal de dimetilformamida de fórmula (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH(ORA)<sub>2</sub> para preparar un compuesto de fórmula (XX);
- 45 (g) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XX) con un compuesto de fórmula (X) para preparar un compuesto de fórmula (XXI);
- (h) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXI) con etóxido sódico para preparar un compuesto de fórmula (XXII);
- 50 (i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXII) con un ácido, seguido de hidrólisis del éster resultante para preparar un compuesto de fórmula (XXIII);
- (j) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXIII) con azide de difenilfosforilo en terc-butanol para preparar un compuesto de fórmula (XII-A);
- 55 (k) opcionalmente descomponer el compuesto de fórmula (XII-A) para dar lugar a un compuesto de fórmula (XII-B);
- (l) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (XII-B) en un compuesto de fórmula (XII-C) usando condiciones seleccionadas del grupo que consiste en acoplamiento cruzado, aminación reductiva, alquilación, acilación y sulfonilación; y
- 60 (m) en la realización en la que R<sup>1a</sup> es H, convertir el compuesto de fórmula (XII-A), (XII-B) o (XII-C) en un compuesto de fórmula (I).

ES 2 286 272 T3

Más específicamente, determinados compuestos de fórmula (I) y (XII) en las que Y es N; R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en Het, -OR<sup>7</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -NR'R<sup>8</sup>, -NHHet; y -NHR<sup>10</sup>Het, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos H; y r es 1, se pueden preparar descomponiendo el compuesto de fórmula (XII-A) para preparar un compuesto de fórmula (XII-B), usando ácido

5



en donde todas las variables son tal como se han definido anteriormente.

30

El compuesto de fórmula (XII-A) puede convertirse además en un compuesto de fórmula (XII-B) mediante hidrólisis catalizada por ácido del carbamato de terc-butilo en un disolvente adecuado.

35

Los ácidos adecuados incluyen ácido clorhídrico y ácido trifluoroacético, y otros similares. Los disolventes adecuados incluyen dioxano, éter dietílico, tetrahidrofurano, diclorometano y otros similares.

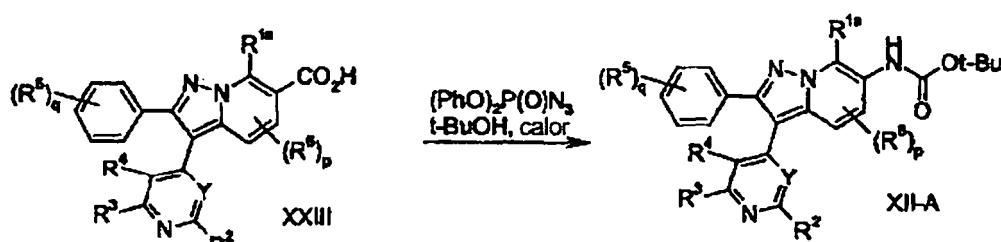
40

El compuesto de fórmula (XII-B) puede convertirse opcionalmente en otro compuesto de fórmula (XII) (es decir, un compuesto de fórmula (XII-C)), mediante acoplamiento cruzado, aminación reductiva, alquilación, acilación o sulfonilación, dependiendo del compuesto concreto de fórmula (XII) que se deseé. El especialista en la técnica será capaz de convertir con facilidad los compuestos de fórmula (XII-C) usando las técnicas generales.

Un compuesto de fórmula (XII-A) se puede preparar convenientemente mediante una isomerización de Curtius, a partir de un compuesto de fórmula (XXIII).

45

50



55

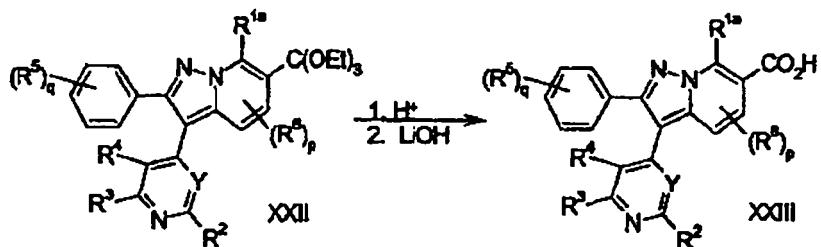
en donde todas las variables son tal como se han definido anteriormente.

60

La isomerización se puede llevar a cabo tratando un compuesto de fórmula (XXIII) con azide de difenilfosforilo en terc-butanol en presencia de una base con calefacción. Otras isomerizaciones migratorias derivadas del ácido carboxílico conocidas comúnmente por los especialistas en la técnica (tal como las reacciones de Lossen, Hofmann y Schmidt) también pueden ser útiles para esta transformación.

65

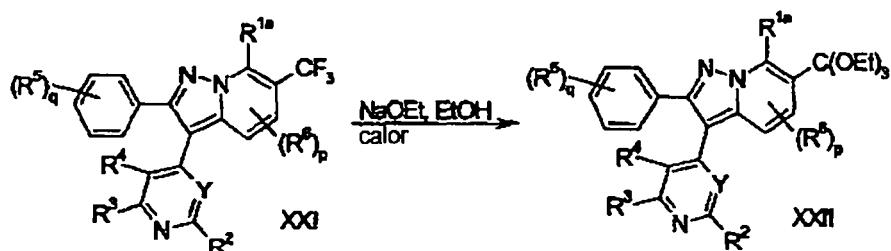
Un compuesto de fórmula (XXIII) se puede preparar convenientemente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXII) con un ácido, seguido de hidrólisis del éster resultante.



en donde todas las variables son tal como se han definido anteriormente.

15 Los ácidos adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido p-toluenosulfónico de piridinio, y otros similares. Se puede usar un disolvente apropiado tal como acetona. La hidrólisis se puede llevar a cabo usando hidróxido de litio y otros similares, en un sistema de disolventes puros o mixtos que incluye, aunque sin limitarse a ellos, disolventes tales como tetrahidrofurano, metanol y agua.

20 Se puede preparar un compuesto de fórmula (XXII) tratando un compuesto de fórmula (XXI) con una sal de alcóxido en un disolvente alcohólico.



35 en donde todas las variables son tal como se han definido anteriormente.

Las condiciones adecuadas para la anterior reacción incluyen el uso de etóxido sódico como alcóxido, y etanol como disolvente. Opcionalmente, la reacción se puede calentar hasta los 60°C.

40 Los compuestos de fórmula (XXI) se pueden preparar usando métodos análogos a los descritos en el anterior Esquema 1 para la preparación de compuestos de fórmula (XI), con la excepción de que la primera etapa (es decir, la preparación de los compuestos de fórmula (XV)) implica la condensación de una 2-cloro-5-trifluorometilpiridina de fórmula (XIV) con una acetofenona de fórmula (XIII) en condiciones básicas, en lugar de la reacción de la picolina de fórmula (III) con el agente benzoilante de fórmula (II) tal como se emplea en la síntesis del compuesto de fórmula 45 (IV), de acuerdo con el Esquema 1.

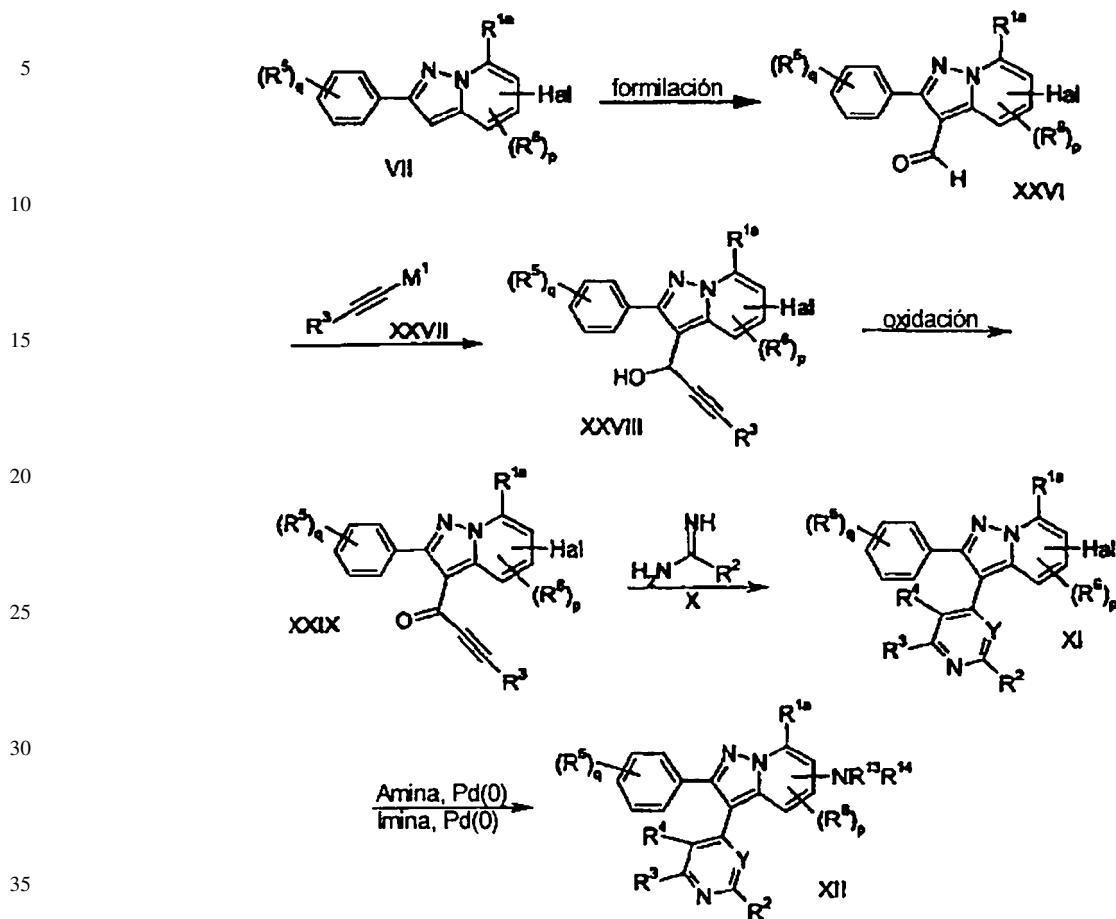
En otra realización de la presente invención, determinados compuestos de fórmula (I) y (XII) en las que Y es N; R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en Het, -OR<sup>7</sup>, -S(O)nR<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NHHet y -NHR<sup>10</sup>HET; R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, Ay, Het, -C(O)R<sup>7</sup>, -C(O)Ay, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>Ay, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>9</sup>, 50 -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> (en donde R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> no son H), -NR<sup>7</sup>Ay (en donde R<sup>7</sup> no es H), -R<sup>10</sup>OR<sup>7</sup>, -R<sup>10</sup>OAy, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>Ay; R<sup>4</sup> es H; y r es 1, pueden prepararse convenientemente mediante el proceso descrito en el siguiente Esquema 2.

55

60

65

Esquema 2



donde:

Hal es halo;

$R^{1a}$  se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo,  $-OR^7$ ,  $-OAy$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-S(O)_nAy$ ,  $-S(O)_nHet$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-R^{10}cicloalquilo$ ,  $-R^{10}OR^9$ ,  $-R^{10}NR^7R^8$ , ciano, azido y nitro;

Y es N;

$R^2$  se selecciona del grupo que consiste en Het,  $-OR^7$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NHHet$  y  $-NHR^{10}Het$ ;

$R^3$  se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, Ay, Het,  $-C(O)R^7$ ,  $-C(O)Ay$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-CO_2Ay$ ,  $-SO_2NHR^9$ ,  $-NR^7R^8$  (en donde  $R^7$  y  $R^8$  no son H),  $-NR^7Ay$  (en donde  $R^7$  no es H),  $-R^{10}OR^7$ ,  $-R^{10}OAy$ ,  $-R^{10}NR^7R^8$  y  $-R^{10}NR^7Ay$ ;

$R^4$  es H;

$M^1$  es un haluro de Li, Mg o un haluro de cerio, en donde haluro es halo; y

todas las demás variables son tal como se han definido anteriormente.

Generalmente, el proceso para preparar compuestos de fórmula (I) y (XII) en las que Y es N;  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en Het,  $-OR^7$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NHHet$  y  $-NHR^{10}Het$ ;  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, Ay, Het,  $-C(O)R^7$ ,  $-C(O)Ay$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-CO_2Ay$ ,  $-SO_2NHR^9$ ,  $-NR^7R^8$  (en donde  $R^7$  y  $R^8$  no son H),  $-NR^7Ay$  (en donde  $R^7$  no es H),  $-R^{10}OR^7$ ,  $-R^{10}OAy$ ,  $-R^{10}NR^7R^8$  y  $-R^{10}NR^7Ay$ ;  $R^4$  es H; y r es 1, (habiéndose definido todas las demás variables anteriormente) comprende las siguientes etapas:

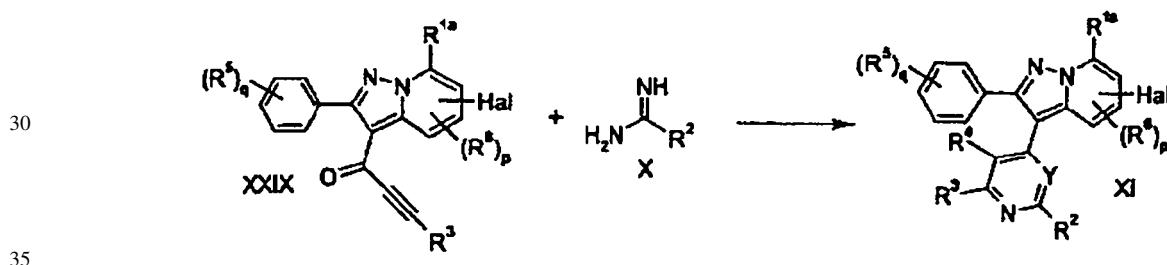
- formilar un compuesto de fórmula (VII) para preparar un compuesto de fórmula (XXVI);

- (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXVI) con un compuesto de fórmula (XXVII) para preparar un compuesto de fórmula (XXVIII);  
 5 (c) oxidar el compuesto de fórmula (XXVIII) para preparar un compuesto de fórmula (XXIX);  
 (d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXIX) con un compuesto de fórmula (X) para preparar un compuesto de fórmula (XI);  
 10 (e) reemplazar el halógeno del compuesto de fórmula (XI) con una amina o imina para preparar un compuesto de fórmula (XII); y  
 (f) en la realización en la que R<sup>1a</sup> es H, convertir el compuesto de fórmula (XII) en un compuesto de fórmula (I).

15 Más específicamente, los compuestos de fórmula (I) y (XII) en las que Y es N; R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en Het, -OR<sup>7</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NHHet y -NHR<sup>10</sup>Het, R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, Ay, Het, -C(O)R<sup>7</sup>, -C(O)Ay, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>Ay, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> (donde R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> no son H), -NR<sup>7</sup>Ay (donde R<sup>7</sup> no es H), -R<sup>10</sup>OR<sup>7</sup>, -R<sup>10</sup>OAy, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>Ay; R<sup>4</sup> es H; y r es 1, se pueden preparar reemplazando el halógeno del compuesto de fórmula (XI) con una amina nucleófila tal como se ha descrito en relación al Esquema 1.

20 Los compuestos de fórmula (XI) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXIX) con un compuesto de fórmula (X).

25



30

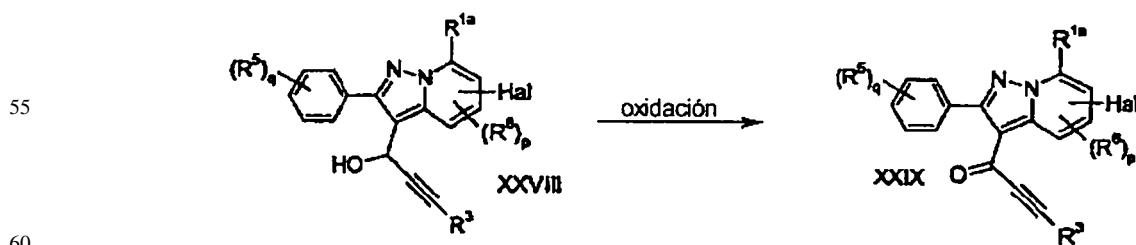
35

en donde todas las variables son tal como se han definido anteriormente.

40 Este método puede ser llevado a la práctica fácilmente mezclando un compuesto de fórmula (XXIX) con un compuesto de fórmula (X) en un disolvente adecuado, opcionalmente en presencia de una base. La reacción se puede calentar hasta 50-150°C o puede llevarse a cabo a temperatura ambiente. Los disolventes habituales incluyen, aunque no se limitan a ellos, los alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol, y otros similares. Las bases habituales incluyen, por ejemplo, alcóxido sódico, carbonato potásico o una base aminada tal como trietilamina. En otra realización, el disolvente es *N,N*-dimetilformamida y la base es carbonato potásico, o una base aminada tal como la trietilamina.

45 Se puede preparar convenientemente un compuesto de fórmula (XXIX) mediante oxidación de un compuesto de fórmula (XXVIII).

50



55

60

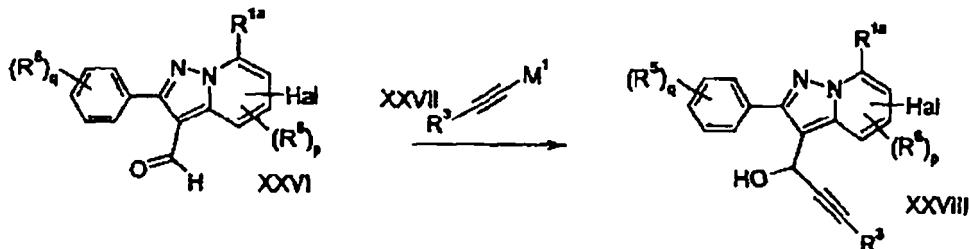
en donde todas las variables son tal como se han definido anteriormente.

65 Los agentes oxidantes adecuados incluyen, aunque no se limitan a ellos, dióxido de manganeso, y otros similares, en un disolvente inerte. Los disolventes inertes adecuados incluyen, aunque no se limitan a ellos, diclorometano, cloroformo, *N,N*-dimetilformamida, éter, y otros similares.

# ES 2 286 272 T3

Un compuesto de fórmula (XXVIII) puede prepararse de forma conveniente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXVI) con un compuesto de fórmula (XXVII).

5



10

15

en donde todas las variables son tal como se han definido anteriormente.

Los metales adecuados ( $M'$ ) en los compuestos de fórmula (XXVII) incluyen, aunque no se limitan a ellos, haluros de litio y de magnesio (II), haluros de cerio (III), y otros similares. Se puede adquirir comercialmente un compuesto de fórmula (XXVII) o puede prepararse empleando métodos conocidos por el especialista en la técnica.

Un compuesto de fórmula (XXVI) se puede preparar convenientemente a partir de compuestos de fórmula (VII) mediante un procedimiento de formilación.

25

30



35

en donde todas las variables son tal como se han definido anteriormente.

Normalmente, la formilación se lleva a cabo a través de la reacción de Vilsmeier-Haack. Los reactivos de Vilsmeier-Haack se pueden adquirir comercialmente o se pueden preparar *in situ*. Las condiciones incluyen, aunque no se limitan a ello, tratar compuestos de fórmula (VII) con una disolución premezclada de oxicloruro de fósforo en *N,N*-dimetilformamida opcionalmente calentando la reacción a 50-150°C.

Los compuestos de fórmula (VII) se preparan mediante el proceso descrito anteriormente en relación al Esquema 1.

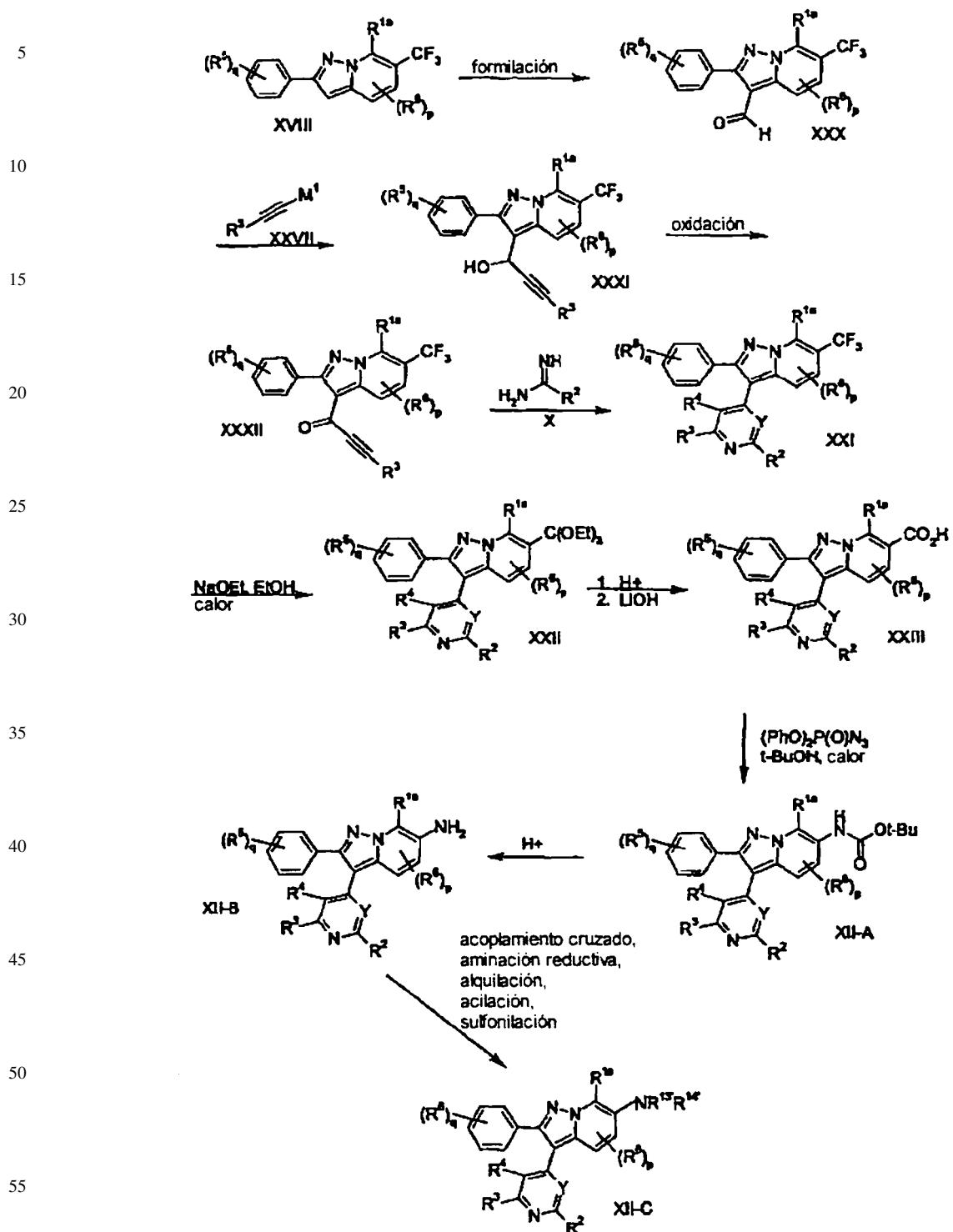
En otra realización de la presente invención, determinados compuestos de fórmula (I) y (XII) en las que Y es N;  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en Het,  $-OR^7$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NHHet$  y  $-NHR^{10}Het$ ;  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, Ay, Het,  $-C(O)R^7$ ,  $-C(O)Ay$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-CO_2Ay$ ,  $-SO_2NHR^9$ ,  $-NR^7R^8$  (en donde  $R^7$  y  $R^8$  no son H),  $-NR^7Ay$  (en donde  $R^7$  no es H),  $-R^{10}OR^7$ ,  $-R^{10}OAy$ ,  $-R^{10}NR^7R^8$  y  $-R^{10}NR^7Ay$ ;  $R^4$  es H; y r es 1, pueden prepararse convenientemente mediante un proceso general descrito en el siguiente Esquema 2-A.

55

60

65

Esquema 2-A



donde:

$\text{R}^{1a}$  se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{OAr}$ ,  $-\text{C(O)R}^9$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^9$ ,  $-\text{C(O)NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{S(O)}_n\text{R}^9$ ,  $-\text{S(O)}_n\text{Ar}$ ,  $-\text{S(O)}_n\text{Het}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{R}^{10}\text{cycloalkyl}$ ,  $-\text{R}^{10}\text{OR}^9$ ,  $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{R}^8$ , ciano, azido y nitro;

 $\text{Y}$  es N; $\text{R}^2$  se selecciona del grupo que consiste en Het,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{S(O)}_n\text{R}^9$ ,  $-\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{NHHet}$  y  $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$ ;

## ES 2 286 272 T3

$R^3$  se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, Ay, Het,  $-C(O)R^7$ ,  $-C(O)Ay$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-CO_2Ay$ ,  $-SO_2NHR^9$ ,  $-NR^7R^8$  (en donde  $R^7$  y  $R^8$  no son H),  $-NR^7Ay$  (en donde  $R^7$  no es H),  $-R^{10}OR^7$ ,  $-R^{10}OAy$ ,  $-R^{10}NR^7R^8$  y  $-R^{10}NR^7Ay$ ;

5       $R^4$  es H;

Ph es fenilo;

10      $R^{13'}$  y  $R^{14'}$  son iguales o diferentes y se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het,  $-C(O)R^9$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(O)NR^9R^{11}$ ,  $-C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-C(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}cycloalquilo$ ,  $-R^{10}OR^9$ ,  $-R^{10}C(O)R^9$ ,  $-R^{10}CO_2R^9$ ,  $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}SO_2R^{10}$ ,  $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ ,  $-R^{10}NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}NHSO_2R^9$  y  $-R^{10}NHCOR^9$ ;

15     M<sup>1</sup> es un haluro de Li, Mg o un haluro de cerio, en donde haluro es halo; y

todas las demás variables son tal como se han definido anteriormente.

20     Generalmente, el proceso para preparar compuestos de fórmula (I) y (XII) en las que Y es N; R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en Het,  $-OR^7$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NHHet$  y  $-NHR^{10}Het$ ; R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, Ay, Het,  $-C(O)R^7$ ,  $-C(O)Ay$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-CO_2Ay$ ,  $-SO_2NHR^9$ ,  $-NR^7R^8$  (en donde R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> no son H),  $-NR^7Ay$  (en donde R<sup>7</sup> no es H),  $-R^{10}OR^7$ ,  $-R^{10}OAy$ ,  $-R^{10}NR^7R^8$  y  $-R^{10}NR^7Ay$ ; R<sup>4</sup> es H; y r es 1, (habiéndose definido todas las demás variables anteriormente) comprende las siguientes etapas:

- 25     (a) formilar el compuesto de fórmula (XVIII) para preparar un compuesto de fórmula (XXX);
- (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXX) con un compuesto de fórmula (XXVII) para preparar un compuesto de fórmula (XXXI);
- 30     (c) oxidar el compuesto de fórmula (XXXI) para preparar un compuesto de fórmula (XXXII);
- (d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXXII) con un compuesto de fórmula (X) para preparar un compuesto de fórmula (XXI);
- 35     (e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXI) con etóxido sódico para preparar un compuesto de fórmula (XXII);
- (f) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXII) con un ácido, seguido de hidrólisis del éster resultante para preparar un compuesto de fórmula (XXIII);
- 40     (g) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXIII) con azide de difenilfosforilo en terc-butanol para preparar un compuesto de fórmula (XII-A);
- 45     (h) opcionalmente descomponer el compuesto de fórmula (XII-A) para preparar un compuesto de fórmula (XII-B);
- (i) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (XII-B) en un compuesto de fórmula (XII-C) usando condiciones seleccionadas del grupo que consiste en acoplamiento cruzado, aminación reductiva, alquilación, acilación y sulfonilación; y
- 50     (j) en la realización en la que R<sup>1a</sup> es H, convertir el compuesto de fórmula (XII-A), (XII-B) o (XII-C) en un compuesto de fórmula (I).

55     En concreto, determinados compuestos de fórmula (I) y (XII) en donde Y es N; R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en Het,  $-OR^7$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NHHet$  y  $-NHR^{10}Het$ ; R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, Ay, Het,  $-C(O)R^7$ ,  $-C(O)Ay$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-CO_2Ay$ ,  $-SO_2NHR^9$ ,  $-NR^7R^8$  (en donde R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> no son H),  $-NR^7Ay$  (en donde R<sup>7</sup> no es H),  $-R^{10}OR^7$ ,  $-R^{10}OAy$ ,  $-R^{10}NR^7R^8$  y  $-R^{10}NR^7Ay$ ; R<sup>4</sup> es H; y r es 1, se pueden preparar convirtiendo el compuesto de fórmula (XXI) en un compuesto de fórmula (XII-A), (XII-B), o (XII-C) usando los métodos descritos anteriormente en relación al proceso del Esquema 1-A.

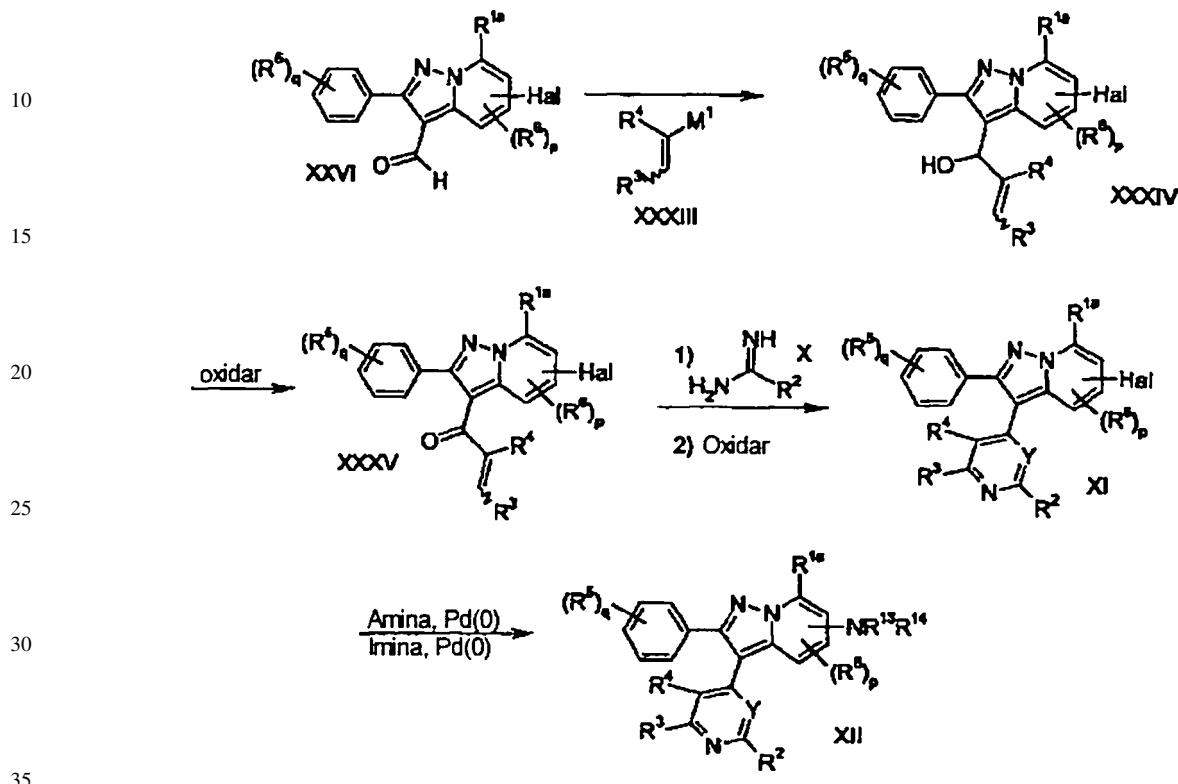
60     Los compuestos de fórmula (XXI) se pueden preparar usando una combinación de etapas de proceso que son iguales o análogas a las descritas en los Esquemas 1-A y 2. La preparación de los compuestos de fórmula (XVIII) implica la condensación de una 2-cloro-5-trifluorometilpiridina (XIV) con una acetofenona de fórmula (XIII) en condiciones básicas (de acuerdo con el procedimiento del Esquema 1-A). Tras la síntesis del compuesto de fórmula (XVIII), la preparación continúa de acuerdo con las etapas generales descritas anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (XXI) en el Esquema 2.

# ES 2 286 272 T3

Los compuestos de fórmula (I) y (XII) en las que Y es N; R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en Het, -OR<sup>7</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NHHet y -NHR<sup>10</sup>HET; y r es 1, pueden prepararse convenientemente mediante el proceso descrito en el siguiente Esquema 3.

5

Esquema 3



donde:

Hal es halo;

40 R<sup>1a</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, -OR<sup>7</sup>, -OAy, -C(O)R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>n</sub>Ay, -S(O)<sub>n</sub>HET, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, ciano, azido y nitró;

Y es N;

45 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en Het, -OR<sup>7</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NHHet y -NHR<sup>10</sup>HET;

M<sup>1</sup> es un haluro de Li, Mg o un haluro de cerio, en donde haluro es halo; y

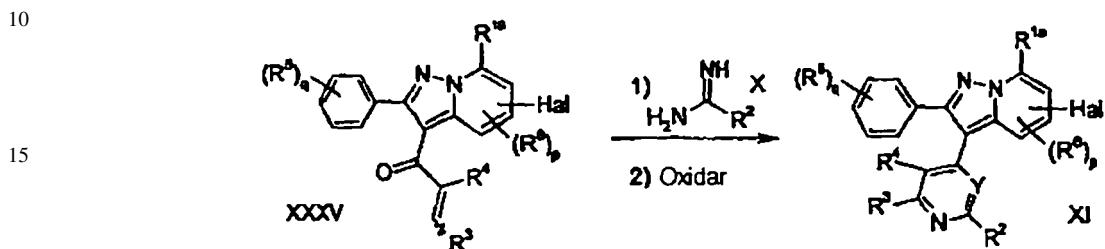
50 todas las demás variables son tal como se han definido anteriormente.

Generalmente, el proceso para preparar compuestos de fórmula (I) y (XII) en donde Y es N; R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en Het, -OR<sup>7</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NHHet y -NHR<sup>10</sup>HET; y r es 1, (habiéndose definido anteriormente todas las fórmulas y todas las variables) comprende las siguientes etapas:

- 55 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXVI) con un compuesto de fórmula (XXXIII) para preparar un compuesto de fórmula (XXXIV);
- (b) oxidar el compuesto de fórmula (XXXIV) para preparar un compuesto de fórmula (XXXV);
- 60 (c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXXV) con un compuesto de fórmula (X) seguido de una aromatización oxidativa para preparar un compuesto de fórmula (XI);
- (d) reemplazar el halógeno del compuesto de fórmula (XI) con una amina o imina para preparar un compuesto de fórmula (XII); y
- 65 (e) en la realización en la que R<sup>1a</sup> es H, convertir el compuesto de fórmula (XII) en un compuesto de fórmula (I).

Más específicamente, los compuestos de fórmula (I) y (XII) en donde Y es N; R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en Het, -OR<sup>7</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NHHet y -NHR<sup>10</sup>Het, y r es 1, se pueden preparar reemplazando el halógeno del compuesto de fórmula (XI) con un nucleófilo aminado. Los métodos para la conversión de un compuesto de fórmula (XI) en un compuesto de fórmula (XII) se han descrito anteriormente en relación con la síntesis según el 5 Esquema 1.

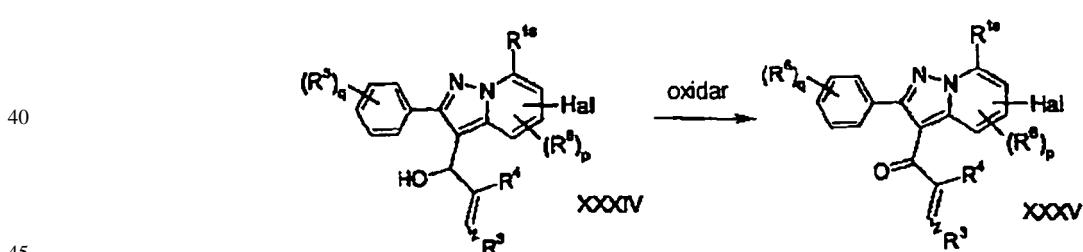
Un compuesto de fórmula (XI) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXXV) con un compuesto de fórmula (X) seguido de una aromatización oxidativa.



<sup>20</sup> en donde todas las variables son tal como se han definido anteriormente.

La condensación se lleva a cabo de forma conveniente tratando el compuesto de fórmula (XXXV) con un compuesto de fórmula (X) en un disolvente inerte, opcionalmente en presencia de una base. La reacción se puede calentar hasta 50-150°C o puede llevarse a cabo a temperatura ambiente. Los disolventes inertes adecuados incluyen alcoholes inferiores tales como, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol y otros similares. Normalmente la base es un alcóxido sódico, carbonato potásico o una base aminada tal como trietilamina. En otra realización, el disolvente es *N,N*-dimetilformamida y la base es carbonato potásico, o una base aminada tal como la trietilamina. La reacción produce un intermedio de dihidropirimidina.

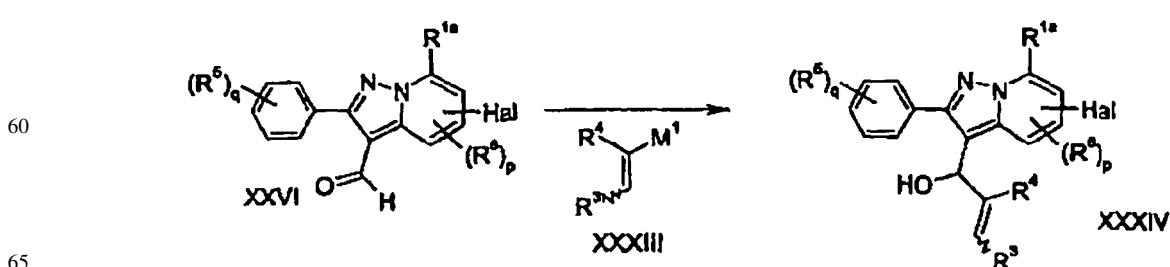
Convenientemente, en el mismo recipiente de reacción, el intermedio de dihidroxipirimidina se puede oxidar a un compuesto de fórmula (XI) mediante la adición de un agente oxidante. La reacción se puede calentar hasta 50-150°C o se puede llevar a cabo a temperatura ambiente. En una realización, el agente oxidante es oxígeno ( $O_2$ ), paladio sobre carbono, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, u otros similares. Se puede preparar convenientemente un compuesto de fórmula (XXXV) mediante oxidación de un compuesto de fórmula (XXXIV).



en donde todas las variables son tal como se han definido anteriormente

Los agentes oxidantes adecuados para la oxidación de compuestos de fórmula (XXXIV) incluyen, aunque sin limitarse a ellos, dióxido de manganeso y otros similares. Normalmente, la oxidación se lleva a cabo en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, *N,N*-dimetilformamida, éter, y otros similares.

Los compuestos de fórmula (XXXIV) se pueden preparar convenientemente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXVI) con un compuesto de fórmula (XXXIII).



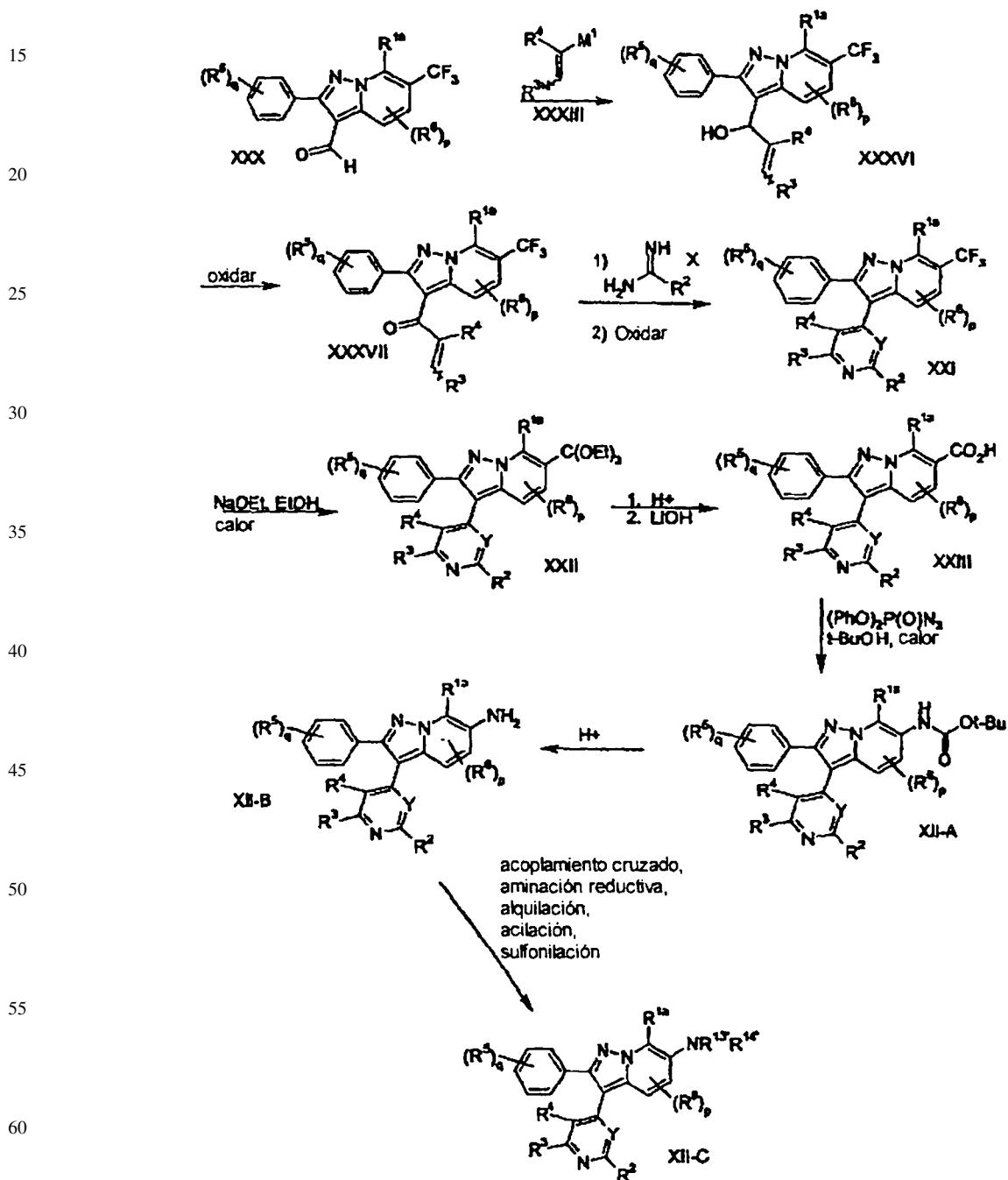
en donde  $M^1$  es un metal tal como por ejemplo, litio, haluros de magnesio(II), haluros de cerio(III), y otros similares, y todas las variables son como se ha definido anteriormente. Los compuestos de fórmula (XXXIII) se pueden adquirir comercialmente o se pueden preparar usando métodos conocidos por el especialista en la técnica. Los compuestos de fórmula (XXVI) se puede preparar usando los métodos descritos anteriormente en relación con el Esquema 2.

5

En otra realización, determinados compuestos de fórmula (I) y (XII) en donde Y es N;  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en Het,  $-OR^7$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NHHet$  y  $-NHR^{10}Het$ , y r es 1, pueden prepararse convenientemente mediante el proceso descrito en el siguiente Esquema 3-A.

10

Esquema 3-A



65

# ES 2 286 272 T3

donde:

5  $R^{1a}$  se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo,  $-OR^7$ ,  $-OAy$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-S(O)_nAy$ ,  $-S(O)_nHet$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-R^{10}cycloalkyl$ ,  $-R^{10}OR^9$ ,  $-R^{10}NR^7R^8$ , ciano, azido y nitró;

Y es N;

10  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en Het,  $-OR^7$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NHHet$  y  $-NHR^{10}Het$ ;

15  $R^{13'}$  y  $R^{14'}$  son iguales o diferentes y se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het,  $-C(O)R^9$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(O)NR^9R^{11}$ ,  $-C(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}cycloalkyl$ ,  $-R^{10}OR^9$ ,  $-R^{10}C(O)R^9$ ,  $-R^{10}CO_2R^9$ ,  $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ ,  $-C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}SO_2R^{10}$ ,  $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ ,  $-R^{10}NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}NHSO_2R^9$  y  $-R^{10}NHCOR^9$ ;

Ph es fenilo;

20  $M^1$  es un haluro de Li, Mg o un haluro de cerio, en donde haluro es halo; y

todas las demás variables son tal como se han definido anteriormente.

25 Generalmente, el proceso para preparar compuestos de fórmula (I) y (XII) en las que Y es N;  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en Het,  $-OR^7$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NHHet$  y  $-NHR^{10}Het$ ; y r es 1, (habiéndose definido anteriormente todas las fórmulas y todas las variables) comprende las siguientes etapas:

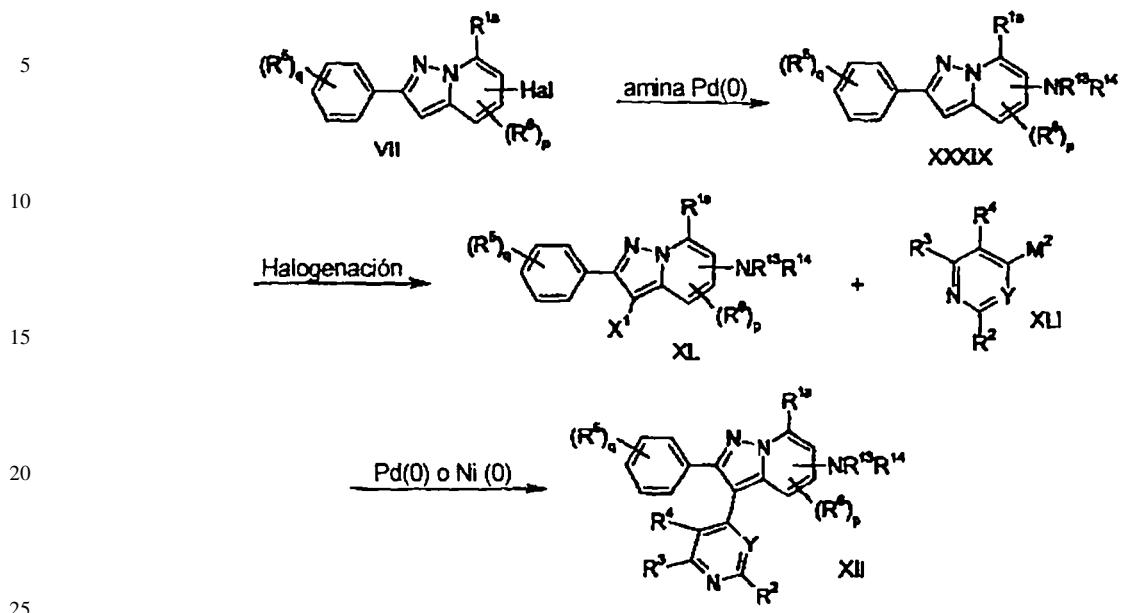
- 30 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXX) con un compuesto de fórmula (XXXIII) para preparar un compuesto de fórmula (XXXVI);
- (b) oxidar el compuesto de fórmula (XXXVI) para preparar un compuesto de fórmula (XXXVII);
- (c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXXVII) con un compuesto de fórmula (X) seguido de una aromatización oxidativa para preparar un compuesto de fórmula (XXI);
- 35 (d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXI) con etóxido sódico para preparar un compuesto de fórmula (XXII);
- (e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXII) con un ácido, seguido de hidrólisis del éster resultante para proporcionar un compuesto de fórmula (XXIII);
- 40 (f) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXIII) con azide de difenilfosforilo en terc-butanol para proporcionar un compuesto de fórmula (XII-A);
- (g) opcionalmente descomponer el compuesto de fórmula (XII-A) para dar lugar a un compuesto de fórmula (XII-B);
- 45 (h) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (XII-B) en un compuesto de fórmula (XII-C) usando condiciones seleccionadas del grupo que consiste en acoplamiento cruzado, aminación reductiva, alquilación, acilación y sulfonilación; y
- 50 (i) en la realización en la que  $R^{1a}$  es H, convertir el compuesto de fórmula (XII-A), (XII-B) o (XII-C) en un compuesto de fórmula (I).

55 La síntesis se lleva a cabo usando compuestos y reacciones que son iguales o análogos a los descritos anteriormente en relación con los Esquemas 1, 1-A, 2, 2-A y 3.

Los compuestos de fórmula (I) y (XII) en las que Y es CH y r es 1, se pueden preparar convenientemente empleando un proceso general descrito en el siguiente Esquema 4.

ES 2 286 272 T3

Esquema 4



donde:

Hal es halo;

X<sup>1</sup> es halo, más particularmente bromo o yodo;

R<sup>1a</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, -OR<sup>7</sup>, -OAy, -C(O)R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>n</sub>Ay, -S(O)<sub>n</sub>Het, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, ciano, azido y nitro;

M<sup>2</sup> es -B(OH)<sub>2</sub>, -B(ORA)<sub>2</sub>, -B(Ra)<sub>2</sub>, -Sn(Ra)<sub>3</sub>, haluro de Zn, ZnRa, haluro de Mg, en donde Ra es alquilo o cicloalquilo, y haluro es halo; y

todas las demás variables son tal como se han definido anteriormente.

Generalmente, el proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) ó (XII) en las que r es 1, (habiéndose definido anteriormente todas las fórmulas y variables), comprende las siguientes etapas:

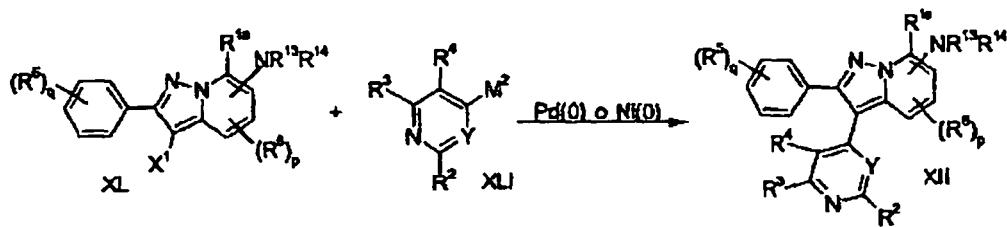
- reemplazar el halógeno del compuesto de fórmula (VII) con una amina para preparar un compuesto de fórmula (XXXIX);
- halogenar el compuesto de fórmula (XXXIX) para preparar un compuesto de fórmula (XL);
- hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XL) con un compuesto de fórmula (XLI) para preparar un compuesto de fórmula (XII); y
- en la realización en la que R<sup>1a</sup> es H, convertir el compuesto de fórmula (XII) en un compuesto de fórmula (I).

Como será evidente para el especialista en la técnica, el orden de las anteriores etapas no es crítico para el proceso de preparar compuestos de fórmula (XII), y por tanto dichas etapas pueden llevarse a cabo en cualquier orden deseado.

Más específicamente, los compuestos de fórmula (I) y (XII) en donde r es 1, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XL) con un compuesto de fórmula (XLI).

60

65

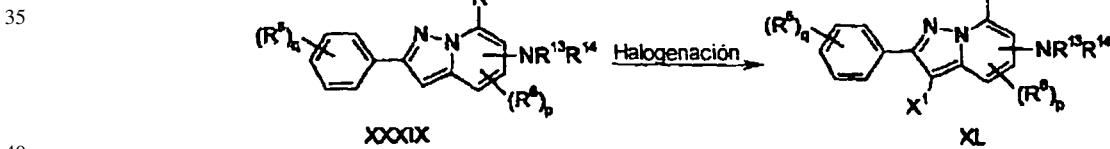


10

en donde todas las variables son tal como se han definido anteriormente.

La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador de paladio (0) o de níquel (0). Opcionalmente, la reacción se puede calentar hasta aproximadamente 50-150°C. Normalmente, la reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar cantidades equimolares de un compuesto de fórmula (XL) con un compuesto Het-metal de fórmula (XLI), pero la reacción también se puede llevar a cabo en presencia de un exceso de compuesto de fórmula (XLI). El catalizador de paladio o de níquel normalmente se encuentra presente en una concentración de 1-10% molar referido al compuesto de fórmula (XL). Los ejemplos de catalizadores de paladio adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ellos, tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0), diclorobis(trifénilfosfina)paladio (II), tris(dibencilideno acetona) dipaladio (0) y dicloruro de bis(difenilfosfinoferroceno)paladio (II). Los disolventes adecuados incluyen, aunque no se limitan a ellos, *N,N*-dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano y 1-metil-2-pirrolidinona. Cuando el compuesto Het-metal de fórmula (XLI) es un ácido o éster arilborónico, o un arilborinato, la reacción se lleva a cabo más convenientemente añadiendo una proporción equivalente o superior a la del compuesto de fórmula (XL). Los compuestos Het-metal de fórmula (XLI) se pueden obtener a partir de suministradores comerciales como compuestos aislados discretos, o se pueden generar *in situ* usando métodos conocidos por el especialista en la técnica (Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* 1999, 576, 147; Stille, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 508; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 292.)

30 Los compuestos de fórmula (XL) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XXXIX) mediante un procedimiento de halogenación.



40

en donde todas las variables son tal como se han definido anteriormente.

45 Normalmente, la reacción de halogenación se lleva a cabo sometiendo a los compuestos de fórmula (XXXIX) a un agente halogenante en un disolvente adecuado. Los agentes halogenantes adecuados incluyen, aunque no se limitan a ellos, *N*-bromosuccinimida, tribromuros de trialquilamonio, bromo, *N*-clorosuccinimida, *N*-yodosuccinimida, monocloruro de yodo, y otros similares. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano, 1-metil-2-pirrolidinona, tetracloruro de carbono, tolueno, diclorometano, éter dietílico, y otros similares.

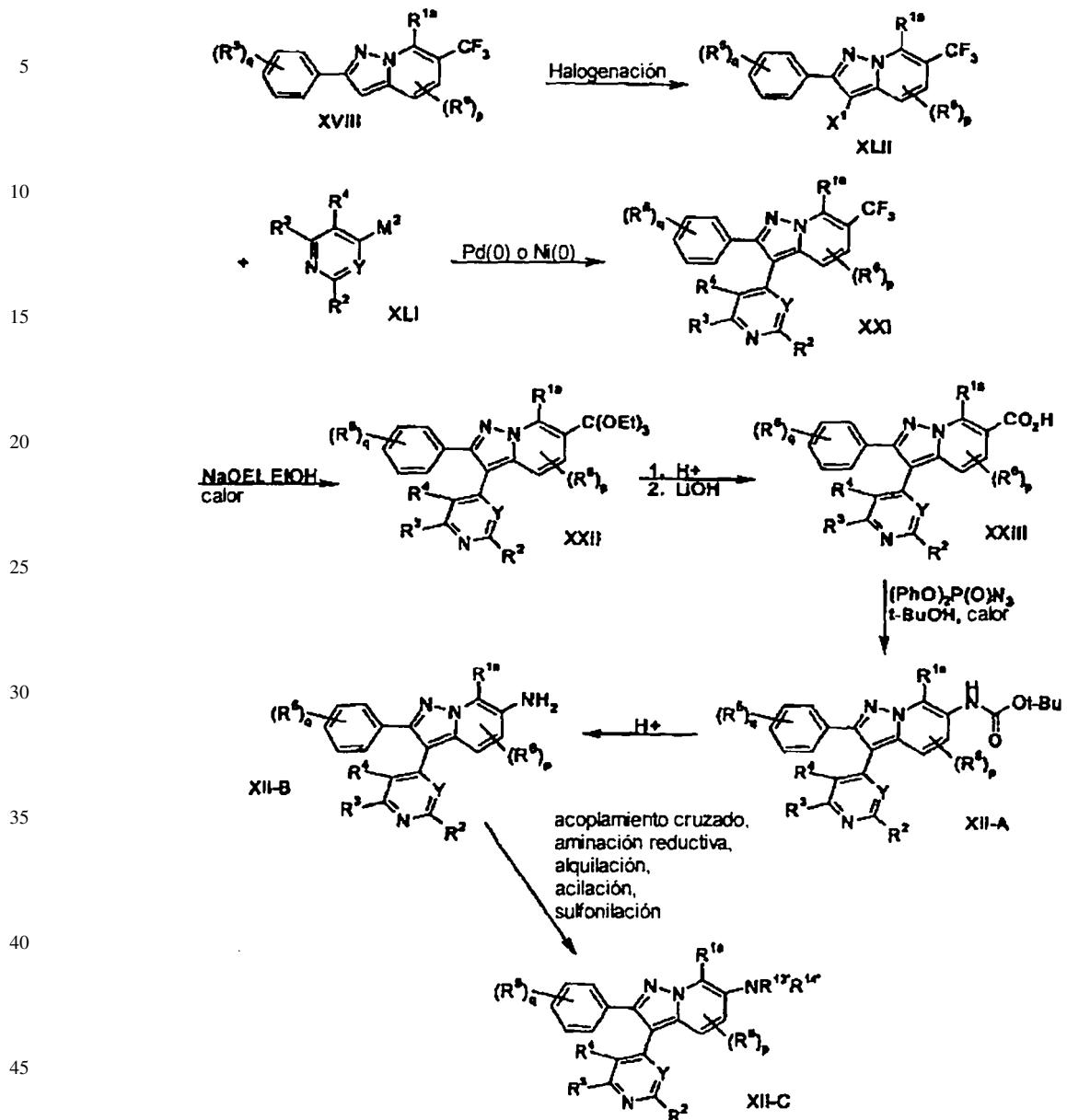
50 Los compuestos de fórmula (XXXIX) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VII) usando métodos de aminación (tal como la aminación de Buchwald) descritos anteriormente en relación a otros Esquemas.

55 En otra realización de la presente invención, se pueden preparar convenientemente determinados compuestos de fórmula (I) y (XII) en las que Y es N ó CH y r es 1 mediante el proceso descrito en el siguiente Esquema 4-A.

60

65

Esquema 4-A



donde:

X<sup>1</sup> es halo, más particularmente bromo o yodo;

R<sup>1a</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, -OR<sup>7</sup>, -OAy, -C(O)R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>n</sub>Ay, -S(O)<sub>n</sub>Het, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, ciano, azido y nitró;

Ph es fenilo;

R<sup>13'</sup> y R<sup>14'</sup> son iguales o diferentes y se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, -C(O)R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -C(S)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -C(NH)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>C(S)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>C(NH)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NHCOR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>NHC(NH)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>NHSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> y -R<sup>10</sup>NHCOR<sup>9</sup>;

M<sup>2</sup> es -B(OH)<sub>2</sub>, -B(ORA)<sub>2</sub>, -B(Ra)<sub>2</sub>, -Sn(Ra)<sub>3</sub>, haluro de Zn, ZnRa, haluro de Mg, en donde Ra es alquilo o cicloalquilo, y haluro es halo; y

todas las demás variables son tal como se han definido anteriormente.

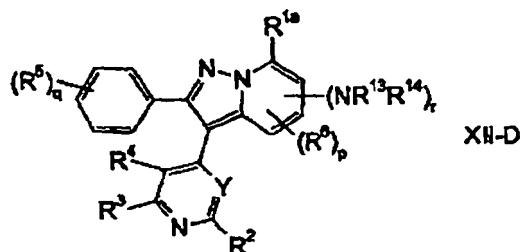
# ES 2 286 272 T3

Generalmente, el proceso para preparar dichos compuestos de fórmula (I) y (XII) en las que r es 1, (habiéndose definido anteriormente todas las fórmulas y variables), comprende las siguientes etapas:

- (a) halogenar un compuesto de fórmula (XVIII) para preparar un compuesto de fórmula (XLII);
- 5 (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XLII) con un compuesto de fórmula (XLI) para preparar un compuesto de fórmula (XXI);
- 10 (c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXI) con etóxido sódico para preparar un compuesto de fórmula (XXII);
- (d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXII) con un ácido, seguido de hidrólisis del éster resultante para preparar un compuesto de fórmula (XXIII);
- 15 (e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXIII) con azide de difenilfosforilo en terc-butanol para preparar un compuesto de fórmula (XII-A);
- (f) opcionalmente descomponer el compuesto de fórmula (XII-A) para preparar un compuesto de fórmula (XII-B);
- 20 (g) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (XII-B) en un compuesto de fórmula (XII-C) usando condiciones seleccionadas del grupo que consiste en acoplamiento cruzado, aminación reductiva, alquilación, acilación y sulfonilación; y
- 25 (h) en la realización en la que R<sup>1a</sup> es H, convertir el compuesto de fórmula (XII-A), (XII-B) o (XII-C) en un compuesto de fórmula (I).

La síntesis se lleva a cabo usando compuestos y reacciones que son iguales o análogos a los descritos anteriormente en relación con los Esquemas 1, 1-A, 2, 2-A y 4.

30 Un compuesto de fórmula (XII) (que incluye los compuestos de fórmula (XII-A), (XII-B) y (XII-C) en las que que r es 1, se puede convertir convenientemente en compuestos de fórmula (XII-D):

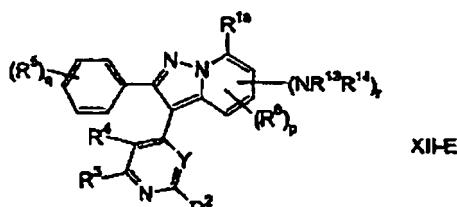


en la que r es 2 ó 3 y todas las variables son como se ha descrito anteriormente, usando procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica. Por ejemplo,

45 Un compuesto de fórmula (XII-D) en el que r es 2 ó 3, puede derivarse de otros compuestos de fórmula (XII) usando los procedimientos de halogenación descritos en la presente memoria, seguido de un acoplamiento de amina mediado por paladio (0). Adicionalmente, las isomerizaciones de ácido carboxílico tales como la isomerización de Curtius descrita anteriormente, también pueden emplearse en compuestos funcionalizados adecuadamente de fórmula (XII), que pueden ser determinados fácilmente por los especialistas en la técnica.

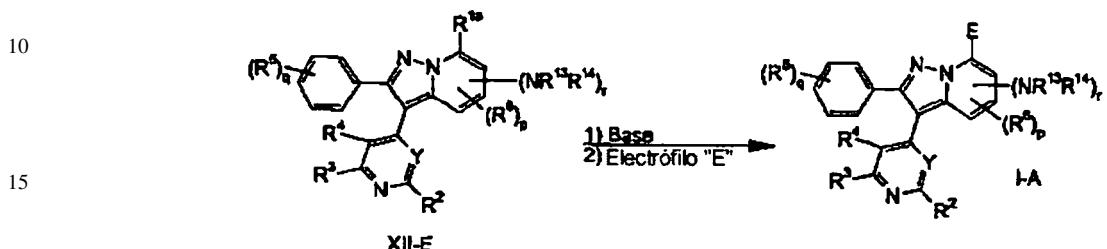
De forma similar, como será evidente para el especialista en la técnica, se pueden emplear procedimientos análogos para la conversión de un compuesto de fórmula (I) en el que r es 1 en un compuesto de fórmula (I) en el que r es 2 ó 3.

55 Para abreviar, los compuestos de fórmula (XII), (XII-A), (XII-B), (XII-C) y (XII-D) (y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos) se referirán colectivamente en la presente memoria a compuestos de fórmula (XII-E) que tienen la fórmula:



en la que r es 1, 2 ó 3 y todas las demás variables son como se ha definido anteriormente.

La anterior síntesis de los Esquemas 1, 1A, 2, 2A, 3, 3A, 4 y 4A proporciona directamente compuestos de fórmula (I), cuando se define el compuesto de fórmula (XII-E) con  $R^{1a}$  distinto de H (es decir, con  $R^{1a} = R^1$ ). En la realización en la que el compuesto de fórmula (XII-E) se define con  $R^{1a}$  como H, el compuesto de fórmula (XII-E) puede convertirse en un compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XII-E) en el que  $R^{1a}$  es H, puede convertirse en un compuesto de fórmula (I) mediante un protocolo de desprotonación/parada electrófila. Por ejemplo, la reacción de un compuesto de fórmula (XII-E) con una base, tal como n-butillitio, seguida de reacción con un agente electrofílico da lugar a un compuesto de fórmula (I-A).

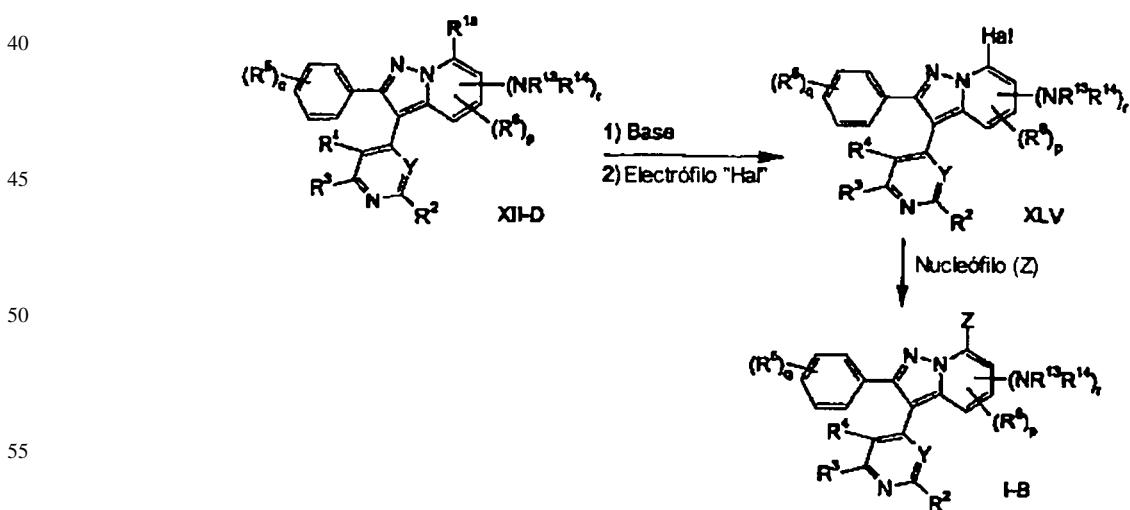


en donde  $E$  es  $R^1$  y todas las demás variables son como se han definido anteriormente en relación con cualquiera de los procesos descritos anteriormente.

Los electrófilos que se pueden usar en este proceso incluyen, aunque no son limitan a ellos: haluros de alquilo ( $E = \text{metilo, bencilo etc.}$ ); aldehídos ( $E = \text{CH(OH)R}^{10}$ ); dimetilformamida ( $E = \text{CHO}$ ); disulfuro de dialquilo ( $E = \text{SMe, SET, S-isopropilo, etc.}$ ); dióxido de carbono ( $E = \text{CO}_2\text{H}$ ); cloruro de dimetilcarbamolio ( $E = \text{C(O)NMe}_2$ ) y otros similares.

Normalmente, un compuesto de fórmula (XII-E) en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano a -78°C es tratado con una base no nucleófila. Posteriormente la reacción se detiene mediante la adición de un electrófilo. Las bases no nucleófilas adecuadas incluyen, aunque no se limitan a ellas, n-butillitio, diisopropilamida de litio, tetrametilpiperidina de litio y otros similares.

Además, un compuesto de fórmula (XII-E) en donde R<sup>1a</sup> es H, puede convertirse en un compuesto de fórmula (I), mediante un protocolo de desprotonación/parada electrófila/desplazamiento nucleófilo. Por ejemplo, la reacción de un compuesto de fórmula (XII-E) con una base tal como n-butillitio, parando la reacción con un agente halogenante electrófilo, da lugar a un compuesto de fórmula (XLV). El tratamiento del compuesto de fórmula (XLV) con un nucleófilo (Z) en un disolvente adecuado, opcionalmente con calefacción y opcionalmente en presencia de una base, da lugar al compuesto de fórmula (I-B).



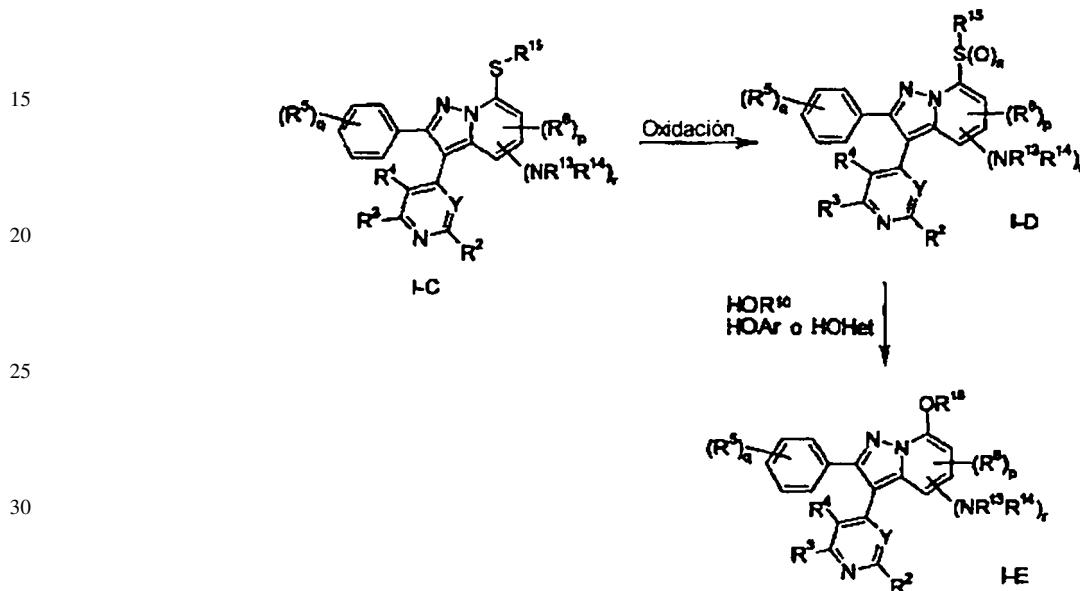
en donde Hal es halo, Z se selecciona del grupo que consiste en -OR<sup>7</sup>, -OAy, -OHet, -SR<sup>7</sup>, -SAy y -SHet, y todas las variables son como se ha definido anteriormente. Los reactivos halogenantes incluyen, aunque no se limitan a ellos: N-bromosuccinimida (Hal = bromo); N-clorosuccinimida (Hal = cloro); tetracloruro de carbono (Hal = cloro); N-yodosuccinimida (Hal = yodo) y yodo.

Los nucleófilos adecuados para su uso en la anterior reacción incluyen, aunque no se limitan a ellos, HOR<sup>7</sup>, HOAy, HO-Het, HSR<sup>7</sup>, HSAY y HS-Het. Los disolventes para su uso en esta reacción incluyen, aunque sin limitarse a ellos, tetrahidrofurano, éter dietílico y 1-metil-2-pirrolidinona. La base puede ser hidruro sódico, terc-butóxido sódico y otras similares.

# ES 2 286 272 T3

Cada uno de los anteriores procesos puede comprender además la etapa de convertir un compuesto de fórmula (XII-E) ó (I) en una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo, que sea farmacéuticamente aceptable, usando técnicas bien conocidas por los especialistas en la técnica.

- 5 Como será evidente para los especialistas en la técnica, un compuesto particular de fórmula (I) se puede convertir en otro compuesto de fórmula (I) usando técnicas convencionales. Por ejemplo, un método para convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I) comprende a) oxidar el compuesto de fórmula (I-C, en el que R<sup>1</sup> es -SR<sup>15</sup> y R<sup>15</sup> es alquilo) para preparar un compuesto de fórmula (I-D) y a continuación b) hacer reaccionar opcionalmente 10 un compuesto de fórmula (I-D) con un nucleófilo oxigenado seleccionado del grupo que consiste en HOR<sup>10</sup>, HOAy y HOHet, en donde R<sup>10</sup>, Ay y Het son como se ha definido anteriormente, para preparar un compuesto de fórmula (I-E).

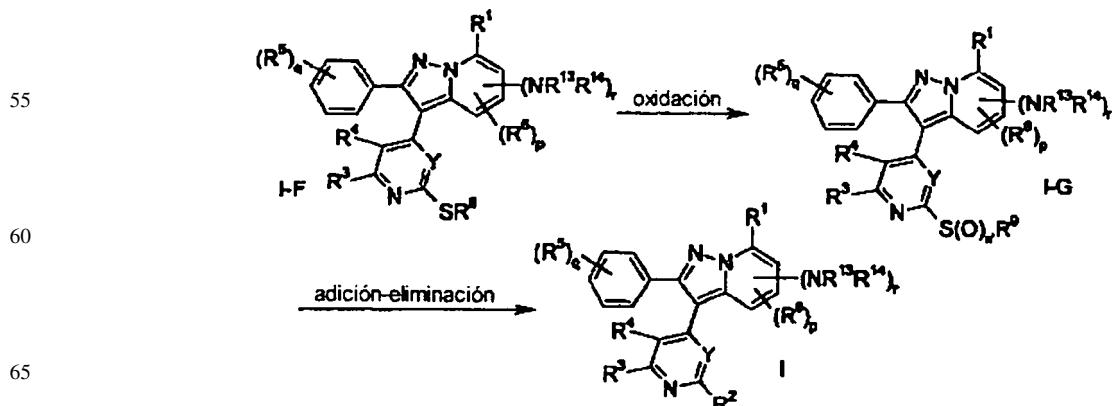


- en donde R<sup>15</sup> es alquilo, R<sup>16</sup> se selecciona del grupo que consiste en R<sup>10</sup>, Ay y Het, y todas las demás variables son como se ha definido anteriormente.

Normalmente, el agente oxidante usado en la preparación de compuestos de fórmula (I-D) es un perácido, tal como ácido m-cloroperoxibenzoico u otro similar, opcionalmente con una base tal como bicarbonato sódico. Los disolventes adecuados para la oxidación incluyen, aunque no se limitan a ellos, diclorometano, cloroformo y otros similares.

El tratamiento del sulfóxido con un alcóxido (por ejemplo, etóxido sódico) da lugar a un compuesto de fórmula (I-E). Los disolventes típicos para el desplazamiento nucleófilo incluyen alcoholes, aunque no se limitan a ellos.

- 45 En otro ejemplo, determinados compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en otros compuestos de fórmula (I) mediante a) la oxidación del compuesto de fórmula (I-F) para preparar un compuesto de fórmula (I-G) y a continuación b) hacer reaccionar opcionalmente un compuesto de fórmula (I-G) con un nucleófilo oxigenado o aminado de fórmula R<sup>2</sup>, en donde R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, Het unido mediante N, -NHHet y NHR<sup>10</sup>HET, para preparar un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, Het 50 unido mediante N, -NHHet y -NHR<sup>10</sup>HET, y todas las demás variables son como se ha definido anteriormente.



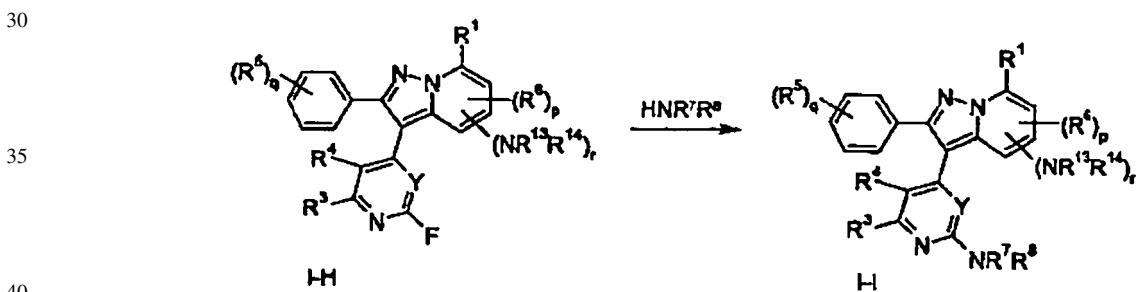
# ES 2 286 272 T3

Más específicamente, un compuesto de fórmula (I-G) se puede preparar convenientemente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I-F) (es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> es -S(O)nR<sup>9</sup> con n igual a 0), con un agente oxidante en un disolvente inerte, opcionalmente en presencia de una base. Normalmente, el agente oxidante es un perácido tal como el ácido m-cloroperbenzoico u otros similares, opcionalmente con una base tal como bicarbonato sódico. El control cuidadoso de la estequiometría entre el agente oxidante y el sustrato permite controlar la distribución de productos entre sulfóxido (n=1) y sulfona (n=2). Los disolventes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ellos, díclorometano, cloroformo y otros similares. Los compuestos de fórmula (I-F) se preparan empleando métodos descritos anteriormente en los que R<sup>2</sup>=SR<sup>9</sup>.

10 Se puede convertir un compuesto de fórmula (I-G) en un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, Het unido mediante N, -NHHet y NHR<sup>10</sup>HET, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I-G) con un nucleófilo oxigenado o aminado de fórmula R<sup>2</sup>, en donde R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, Het unido mediante N, -NHHet y -NHR<sup>10</sup>HET. La reacción se puede llevar a cabo sin disolvente o con un disolvente adecuado, y se puede calentar hasta 50-150°C. Normalmente, el disolvente es un alcohol inferior tal como metanol, etanol, isopropanol y otros similares, o un disolvente tal como la N,N-dimetilformamida o el tetrahidrofurano, y otros similares. Opcionalmente se puede usar una base para facilitar la reacción. Normalmente la base puede ser carbonato potásico, o una base aminada tal como trietilamina.

20 Como será evidente para el especialista en la técnica, el anterior método de conversión es aplicable a compuestos de fórmula (XII-E) (por ejemplo, compuestos en los que R<sup>1a</sup> es H) en los que R<sup>2</sup> es -SR<sup>9</sup> para formar otros compuestos de fórmula (XII-E) en la que R<sup>2</sup> es -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, Het unido mediante N, -NHHet y -NHR<sup>10</sup>HET. Dicho compuesto de fórmula (XII-E) se puede convertir adicionalmente en un compuesto de fórmula (I) usando los métodos descritos anteriormente.

25 Otro método particularmente útil para convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I) comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I-H) (es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> es fluoro) con una amina, y opcionalmente calentar la mezcla hasta 50-150°C para preparar un compuesto de fórmula (I-I) (es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> es -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>).



en donde todas las demás variables son como se han definido anteriormente en relación con cualquiera de los procesos descritos anteriormente.

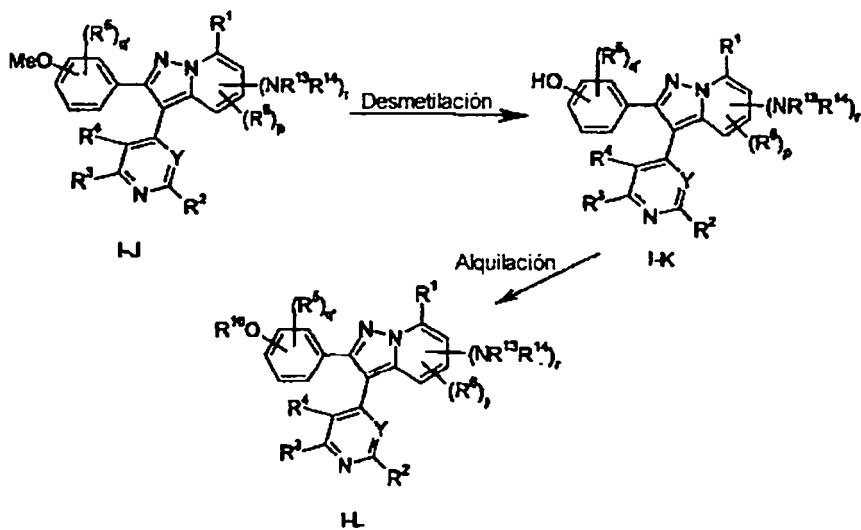
Este procedimiento se puede llevar a cabo mezclando un compuesto de fórmula (I-H) en una amina, o en un disolvente adecuado con un exceso de amina, para producir un compuesto de fórmula (I-I). Normalmente, el disolvente es un alcohol inferior tal como metanol, etanol, isopropanol y otros similares. Otros disolventes adecuados pueden incluir N,N-dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidina y otros similares.

50 Como será evidente para el especialista en la técnica, este método para reemplazar R<sup>2</sup> = fluoro por una amina en los compuestos de fórmula (I) para formar otros compuestos de fórmula (I) es aplicable a las secuencias análogas correspondientes a compuestos de fórmula (XII-E) (por ejemplo compuestos en los que R<sup>1a</sup> es H). Los compuestos recién formados de fórmula (XII-E) se pueden convertir finalmente en compuestos de fórmula (I) usando métodos descritos en la presente memoria.

55 A modo de ejemplo adicional, un compuesto de fórmula (I-J) (es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que q es 1 ó más y al menos un R<sup>5</sup> es O-metilo) puede convertirse en un compuesto de fórmula (I-K) (es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que q es 1 ó más y al menos un R<sup>5</sup> es OH) usando técnicas de desmetilación convencionales. Adicionalmente, un compuesto de fórmula (I-K) se puede convertir opcionalmente en un compuesto de fórmula (I-L) (es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que q es 1 ó más y al menos un R<sup>5</sup> es OR<sup>10</sup>). Por ejemplo, las anteriores conversiones se representan esquemáticamente de la siguiente forma:

ES 2 286 272 T3

5



10

15

20

en donde q' es 1, 2, 3 ó 4; Me es metilo y todas las demás variables son como se ha definido anteriormente.

La reacción de desmetilación se puede llevar a cabo tratando un compuesto de fórmula (I-J) en un disolvente adecuado con un ácido de Lewis a una temperatura de entre -78°C y temperatura ambiente, para producir un compuesto de fórmula (I-K). Normalmente, el disolvente es un disolvente inerte tal como diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, tolueno y otros similares. El ácido de Lewis puede ser tribromuro de boro, yoduro de trimetilsililo y otros similares.

Opcionalmente, el compuesto de fórmula (I-K) puede ser convertido adicionalmente en un compuesto de fórmula (I-L) mediante una reacción de alquilación. La reacción de alquilación se puede llevar a cabo tratando un compuesto de fórmula (I-K) en un disolvente adecuado con un haluro de alquilo de fórmula R<sup>10</sup>-halo en la que R<sup>10</sup> es tal como se ha definido anteriormente, para formar otro compuesto de fórmula (I-L). Normalmente la reacción se lleva a cabo en presencia de una base y opcionalmente calentando hasta 50-200°C. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y otros similares. Normalmente, la base es carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico u otras similares. Adicionalmente, como será evidente para el especialista en la técnica, la reacción de alquilación se puede llevar a cabo en las condiciones de Mitsunobu.

En base a la anterior descripción y a los Ejemplos contenidos en la presente memoria, el especialista en la técnica puede convertir fácilmente un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo, que sea farmacéuticamente aceptable, en otro compuesto de fórmula (I), o en una sal, solvato o derivado funcional del mismo, que sea farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona compuestos radiomarcados de fórmula (I) y compuestos biotinilados de fórmula (I). Los compuestos radiomarcados de fórmula (I) y los compuestos biotinilados de fórmula (I) se pueden preparar usando técnicas convencionales. Por ejemplo, los compuestos radiomarcados de fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con gas tritio en presencia de un catalizador apropiado para producir compuestos radiomarcados de fórmula (I). En una realización particular, el compuesto de fórmula (I) está tritiado.

Los compuestos radiomarcados de fórmula (I) y los compuestos biotinilados de fórmula (I) son útiles en los ensayos de identificación de compuestos para el tratamiento o profilaxis de infecciones víricas tales como las infecciones víricas de herpes. Por consiguiente, la presente invención proporciona un método de ensayo para identificar compuestos que tienen actividad para el tratamiento o la profilaxis de infecciones víricas tales como las infecciones víricas de herpes, método que comprende las etapas de unir específicamente el compuesto radiomarcado de fórmula (I) o el compuesto biotinilado de fórmula (I) a la proteína diana. Más específicamente, los métodos de ensayo adecuados incluirán ensayos de unión competitiva. Los compuestos radiomarcados de fórmula (I) y los compuestos biotinilados de fórmula (I) se pueden emplear en ensayos según los métodos convencionales de la técnica.

Los siguientes ejemplos son realizaciones ilustrativas de la invención, sin limitar el alcance de la invención de ningún modo. Los reactivos están disponibles en el mercado o se preparan de acuerdo con procedimientos de la bibliografía. Los números de los ejemplos se refieren a los compuestos indicados en las tablas indicadas anteriormente. Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y de <sup>13</sup>C se obtuvieron en espectrómetros de RMN Varian Unity Plus a 300 ó 400 MHz, y a 75 ó 100 MHz, respectivamente. Los RMN de <sup>19</sup>F se registraron a 282 MHz. Los espectros de masas se obtuvieron en espectrómetros de masas Micromass Platform o ZMD de Micromass Ltd. Altrincham, R.U., usando Ionización Química Atmosférica (APCI) o Ionización por Electronebulización (ESI). Se usó cromatografía analítica de capa fina para verificar la pureza de algunos intermedios que no podían aislarse o que eran demasiado inestables para una caracterización completa, y para seguir el progreso de las reacciones. Salvo indicación en contrario, esto se hizo utilizando gel de sílice (Merck Silica Gel 60 F254). A menos que se indique otra cosa, la cromatografía en columna

para la purificación de algunos compuestos usaba Gel de Sílice Merck 60 (malla 230-400) y el sistema de disolventes indicado a presión. Todos los compuestos se caracterizaron en sus formas base libres, a no ser que se especifique lo contrario. En alguna ocasión, donde se indica, se formaron las correspondientes sales de hidrocloruro para generar sólidos.

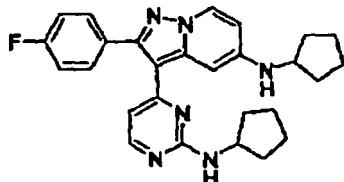
5

### Ejemplo 1

#### *N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina*

10

15



##### a) 2-(4-Cloro-2-piridinil)-1-(4-fluorofenil)etanona

20

Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (80 mL, 1,0 M en tetrahidrofurano, 80 mmol) a una disolución fría (0°C) de 4-cloro-2-picolina (5,0 g, 39 mmol) y 4-fluorobenzoato de etilo (6,6 g, 39 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) gota a gota mediante un embudo de equilibrio de presión lo largo de 30 minutos. Tras completar la adición, se retiró el baño frío y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió metanol a la reacción, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. El precipitado fue recogido mediante filtración y secado para dar lugar a 2-(4-cloro-2-piridinil)-1-(4-fluorofenil)etanona (9,6 g, 99%) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,90 (m, 3H), 7,11 (t, 2H), 6,56 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,14 (m, 2H); RMN de <sup>19</sup>F (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -115,67; EM m/z 250 (M+1).

30

##### b) Oxima de 2-(4-cloro-2-piridinil)-1-(4-fluorofenil)etanona

35

Se añadió hidrocloruro de hidroxilamina (13,5 g, 190 mmol) a una disolución de 2-(4-cloro-2-piridinil)-1-(4-fluorofenil)etanona (9,6 g, 38 mmol) en metanol (200 mL) seguido de la adición de una disolución de hidróxido sódico (7,8 g, 190 mmol en 50 mL de agua). La disolución resultante se calentó a reflujo durante 2 horas y a continuación se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se concentró la mezcla y se añadió agua a la suspensión resultante. Se formó un precipitado blanco, que se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó (sulfato de magnesio) para dar lugar a oxima de 2-(4-cloro-2-piridinil)-1-(4-fluorofenil)etanona (8,45 g, 84%) en forma de sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,56 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 4,29 (s, 2H); RMN de <sup>19</sup>F (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -113,44; EM m/z 265 (M+1).

40

##### c) 5-Cloro-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridina

45

Se añadió anhídrido trifluoroacético (6,3 g, 30 mmol) a una disolución de oxima de 2-(4-cloro-2-piridinil)-1-(4-fluorofenil)etanona (8,0 g, 30 mmol) en 1,2-dimetoxietano (50 mL) a 0°C, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C durante la adición. Tras completar la adición, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. A continuación la disolución se enfrió hasta 4°C y se añadió una disolución de trietilamina (8,4 mL, 60 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 mL) a lo largo de un periodo de 0,5 horas. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. A dicha mezcla se añadió cloruro de hierro (II) (40 mg) y se calentó la reacción a 75°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (300 mL). La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo. La fracción orgánica combinada fue secada (sulfato magnésico), filtrada y concentrada hasta obtener un residuo sólido. Este residuo se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo-hexano 1:1) para dar lugar a 5-cloro-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridina (4,2 g, 57%) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,36 (d, 1H), 7,93 (q, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,15 (t, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,69 (s, 1H); RMN de <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): δ -113,30; EM m/z 247 (M+1).

55

##### d) 5-Cloro-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehído

60

Se añadió oxicloruro fosforoso (0,6 mL, 6,4 mmol) a N,N-dimetilformamida (10 mL) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió 5-cloro-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridina (1,0 g, 4,1 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua-hielo y se neutralizó a pH 7 con hidróxido amónico acuoso. La suspensión resultante se extrajo con diclorometano (3 x 40 mL). La fracción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (sulfato amónico), se filtró y se concentró hasta obtener, tras recristalización en acetonitrilo, 5-cloro-2-(4-fluorofenil)pirazolo [1,5-a]piridin-3-carbaldehído (0,95 g, 85%) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,07 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,78 (q, 2H), 7,22 (t, 2H), 7,07 (dd, 1H); EM m/z 275 (M+1).

65

e) *1-[5-Cloro-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-2-butin-1-ona*

Se añadió bromuro de etinilmagnesio (16 mL, 0,5 M en tetrahidrofurano, 8,0 mmol) a una disolución de 5-cloro-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehído (0,93 g, 3,4 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) a -78°C. Se dejó que la mezcla se calentase hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua a la reacción y la mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo fue secada (sulfato magnésico), filtrada y concentrada para obtener un residuo sólido. Dicho residuo se disolvió en diclorometano (50 mL) y se añadió dióxido de manganeso (5 g). Dicha suspensión se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El dióxido de manganeso se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró hasta obtener un sólido. Dicho sólido se purificó mediante cromatografía flash (diclorometano) para dar lugar a 1-[5-cloro-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-2-butin-1-ona (0,63 g, 62% para las dos etapas) en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,52 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,69 (q, 2H), 7,18 (t, 2H), 7,07 (dd, 1H), 3,00 (s, 1H); RMN de  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -111,69; EM m/z 299 (M+1).

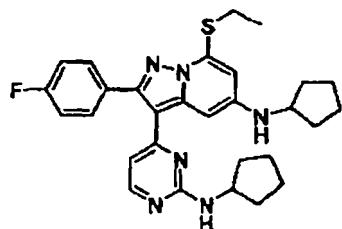
f) *4-[5-Cloro-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinamina*

Se añadió hidrocloruro de ciclopentilguanidina (0,67 g, 4,1 mmol) a una disolución de 1-[5-cloro-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-2-butin-1-ona (0,61 g, 2,0 mmol) en N,N-dimetilformamida, seguido de carbonato potásico anhídrico (0,57 g, 4,1 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 12 horas. Despues de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (sulfato magnésico), se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo:hexano 1:1) para dar lugar, después de recristalización en acetonitrilo, a 4-[5-cloro-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinamina (0,6 g, 74%) en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,54 (s ancho, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,60 (q, 2H), 7,16 (t, 2H), 6,88 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,22 (d, 1H), 4,40 (m, 1H), 1,4-2,2 (m, 8H); RMN de  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -112,5; EM m/z 408 (M+1).

g) *N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina*

A una disolución de 4-[5-cloro-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinamina (0,1 g, 0,25 mmol) en ciclopentilamina (5 mL) se le añadió 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (46 mg, 0,08 mmol), carbonato de cesio (120 mg, 0,38 mmol) y acetato de paladio (II) (11 mg, 0,05 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 24 horas, momento en el cual se determinó que la reacción se había completado mediante cromatografía de capa fina. La disolución se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. Se separaron las fases, y la fase acuosa volvió a extraerse con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (sulfato magnésico), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (hexanos-acetato de etilo al 1:1) para dar lugar a *N*-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina (78 mg, 70%) en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,16 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,58 (q, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,12 (t, 2H), 6,24 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 1,5-2,2 (m, 16H); RMN de  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -113,7; EM m/z 457 (M+1).

## Ejemplo 2

*N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-7-(etilsulfanil)-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina*

A una disolución de *N*-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina (0,11 g, 0,24 mmol) en tetrahidrofurano anhídrico (5 mL) a -78°C se le añadió n-butillitio (0,75 mL de disolución 1,6 M en hexanos, 1,2 mmol). La disolución resultante se agitó a -78°C durante 10 minutos, y a continuación se añadió disulfuro de etilo (0,15 mL, 0,24 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y a continuación se detuvo la reacción mediante la adición de agua. A la mezcla de reacción se añadió agua y acetato de etilo. Se separaron las fases, y la fase acuosa volvió a extraerse con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (sulfato magnésico), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (hexanos-acetato de etilo al 1:1) para dar lugar a *N*-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-7-(etilsulfanil)-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina (50 mg, 40%) en forma de un sólido. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,99 (d, 1H), 7,64 (q, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,13 (t, 2H), 6,24 (d, 1H), 6,17 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,12 (q, 2H), 2,0-2,1 (m, 4H), 1,5-2,0 (m, 12H), 1,46 (t, 3H); RMN de  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -113,9; EM m/z 518 (M+1).

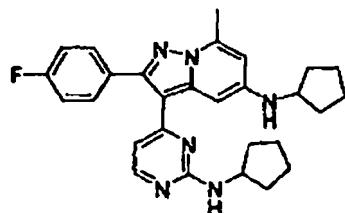
# ES 2 286 272 T3

## Ejemplo 3

### N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-5-amina

5

10



A una disolución de *N*-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina (0,08 g, 0,18 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 mL) a -78°C se le añadió n-butillitio (0,55 mL de disolución 1,6 M en hexanos, 0,9 mmol). La disolución resultante se agitó a -78°C durante 10 minutos, y a continuación se añadió yodometano (0,06 mL, 0,96 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y a continuación se detuvo la reacción mediante la adición de agua. A la mezcla de reacción se añadió agua y acetato de etilo. Se separaron las fases, y la fase acuosa volvió a extraerse con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (sulfato magnésico), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (hexanos-acetato de etilo al 1:1) para dar lugar a *N*-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-7-metilpirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina (30 mg, 40%) en forma de un sólido. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,98 (d, 1H), 7,62 (q, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,15 (t, 2H), 6,22 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,94 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,0-2,1 (m, 4H), 1,4-1,9 (m, 12H); RMN de <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): δ -114,0; EM m/z 472 (M±1).

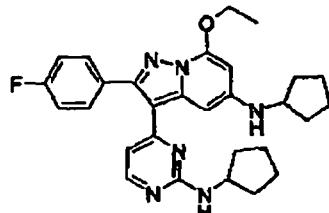
20  
25

## Ejemplo 4

### N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-7-etoxy-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina

30

35



40 A una disolución de *N*-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-7-(etilsulfanil)-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina (0,05 g, 0,1 mmol) en diclorometano (5 mL) se le añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (57-86%, 70 mg, 0,4 mmol) en diclorometano. Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. La fase orgánica se extrajo con carbonato potásico acuoso, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró para obtener un sólido. A dicho sólido se le añadió una disolución de etóxido sódico (5 mL, 3 M en etanol) y la disolución resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla resultante se concentró hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía flash (hexanos-acetato de etilo 1:1) para dar lugar a *N*-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-7-etoxy-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina (20 mg, 40%) en forma de un sólido. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,96 (d, 1H), 7,60 (q, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,13 (t, 2H), 6,20 (d, 1H), 5,64 (d, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,40 (q, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 2,0-2,1 (m, 4H), 1,5-1,9 (m, 12H), 1,30 (t, 3H); RMN de <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): δ -113,92; EM m/z 502 (M+1).

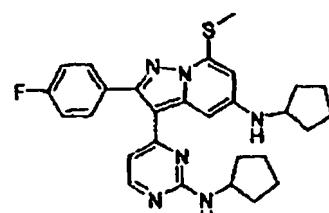
45  
50

## Ejemplo 5

### N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-7-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina

60

65



De un modo similar al descrito en el Ejemplo 2, a partir de *N*-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina (97 mg, 0,22 mmol) y disulfuro de metilo se obtuvo *N*-ciclopentil-

# ES 2 286 272 T3

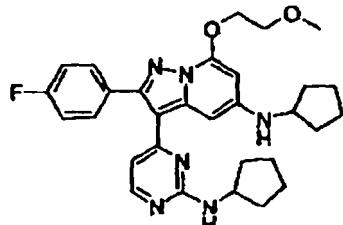
3-[2-(ciclopentilamin)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-7-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina (100 mg, 90%) en forma de un sólido. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,98 (d, 1 H), 7,65 (q, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,15 (t, 2H), 6,23 (d, 1H), 6,05 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,0-2,1 (m, 4H), 1,5-1,9 (m, 12H); RMN de  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -113,8; EM  $m/z$  504 (M+1).

5

## Ejemplo 6

*N*-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-7-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina

10



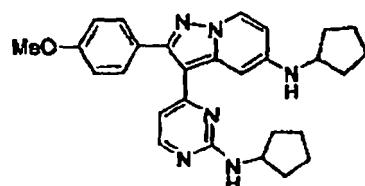
15

De un modo similar al descrito en el Ejemplo 4, a partir de *N*-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-7-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina (90 mg, 0,18 mmol) y metoxietanol se obtuvo *N*-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-7-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina (20 mg, 21% para las 2 etapas) en forma de un sólido. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,95 (d, 1H), 7,62 (q, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,13 (t, 2H), 6,20 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,46 (t, 2H), 4,10 (d, 1H), 3,93 (t, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,0-2,1 (m, 4H), 1,5-1,9 (m, 12H); RMN de  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -113,85; EM  $m/z$  532 (M+1).

20

## Ejemplo 7

30 *N*-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-metoxifenil)-pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina



35

### a) 2-(4-Cloro-2-piridinil)-1-(4-metoxifenil)etanona

Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (157 mL, 1,0 M en tetrahidrofurano, 157 mmol) a una disolución fría (0°C) de 4-cloro-2-picolina (10 g, 78,4 mmol) y 4-metoxibenzoato de etilo (14,1 g, 78,4 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) gota a gota mediante un embudo de equilibrio de presión lo largo de media hora. Tras completar la adición, se retiró el baño de hielo y se calentó la disolución resultante a 45°C durante 15 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y la disolución fue concentrada. Se añadió metanol para detener la reacción, dando como resultado la formación de un precipitado amarillo. Se recuperó el precipitado mediante filtración y se secó para dar lugar al producto como una mezcla de tautómeros de enol y de cetona. EM  $m/z$  262 (M+1).

40

### b) Oxima de 2-(4-cloro-2-piridinil)-1-(4-metoxifenil)-etanona

Se añadió hidrocloruro de hidroxilamina (27,2 g, 392 mmol) a una disolución de 2-(4-cloro-2-piridinil)-1-(4-metoxifenil)etanona en metanol (200 mL) seguido de la adición de una disolución de hidróxido sódico (15,7 g, 392 mmol en 50 mL de agua). La suspensión resultante se calentó a reflugio durante 1 hora y a continuación se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se concentró la mezcla y se añadió agua a la suspensión resultante. Se formó un precipitado blanco, que se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para dar lugar a oxima de 2-(4-cloro-2-piridinil)-1-(4-metoxifenil)etanona (11,8 g) en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,47 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 6,91 (d, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,84 (s, 3H); EM  $m/z$  277 (M+1).

45

### c) 5-Cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]piridina

Se añadió anhídrido trifluoroacético (6,3 mL, 44,8 mmol) a una disolución de oxima de 2-(4-cloro-2-piridinil)-1-(4-metoxifenil)etanona (11,8 g, 42,6 mmol) en 1,2-dimetoxietano (200 mL) a 0°C, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C durante la adición. Tras completar la adición, la reacción se calentó hasta 15°C. A continuación la disolución se enfrió hasta 4°C y se añadió una disolución de trietilamina (12,5 mL, 89,5 mmol) en 1,2-dimetoxietano (15 mL) a lo largo de un período de 0,5 horas. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A dicha mezcla se añadió cloruro de hierro (II) (0,11 g, 0,85 mmol) y se calentó

## ES 2 286 272 T3

la reacción a 75°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (300 mL). La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró para obtener un sólido. Dicho sólido se recristalizó en metanol para dar lugar a 5-cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]piridina (6,64 g, 60%) en forma de agujas blancas. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,35 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,85 (s, 3H); EM m/z 259 (M+1).

5 d) *1-[5-(Cloro)-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]etanona*

A una disolución de 5-cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]piridina (3,0 g, 11,6 mmol) en tolueno (100 mL) a temperatura ambiente se le añadió anhídrido acético (1,6 mL, 17,4 mmol). A continuación se añadió gota a gota dietileterato de trifluoruro de boro (1,8 mL, 13,9 mmol) y la disolución resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la reacción se detuvo mediante la adición gota a gota de bicarbonato sódico acuoso saturado. La reacción se extrajo con acetato de etilo, y la fase de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtro y se concentró. El residuo se purificó mediante recristalización en acetato de etilo-hexanos para dar lugar a 1-[5-(cloro)-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]etanona (2,31 g, 66%). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,44 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 6,97 (dd, 1 H), 3,85 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); EM m/z 301 (M+1).

20 e) *1-[5-(Ciclopentilamino)-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]etanona*

A una disolución de 1-[5-(cloro)-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]etanona (1,77 g, 5,88 mmol) en tolueno (60 mL) se le añadió sucesivamente 2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo *racémico* (220 mg, 0,35 mmol), carbonato de cesio (2,88 g, 8,83 mmol), ciclopentilamina (2,9 mL, 29,4 mmol) y acetato de paladio (II) (53 mg, 0,24 mmol). La mezcla resultante se agitó a 95°C durante 3 días, momento en el cual se determinó que la reacción se había completado mediante cromatografía de capa fina. La disolución se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió éter dietílico y agua a la mezcla de reacción. Se separaron las fases, y la fase acuosa volvió a extraerse con éter dietílico. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (sulfato magnésico), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (hexanos:acetato de etilo 3:2) para dar lugar a 1-[5-(ciclopentilamino)-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]etanona (1,14 g, 56%) en forma de un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,19 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,35 (dd, 1H), 4,15 (s ancho, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,21-2,15 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,79-1,54 (m, 6H); EM m/z 350 (M+1).

f) *1-[5-(Ciclopentilamino)-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-3-(dimetilamino)-2-propen-1-ona*

35 Se calentó a reflujo durante 5 días una disolución de 1-[5-(ciclopentilamino)-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]etanona (1,14 g, 3,26 mmol) en dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (25 mL). Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. El residuo resultante se cristalizó en acetato de etilo para dar lugar a 1-[5-(ciclopentilamino)-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-3-(dimetilamino)-2-propen-1-ona (1,05 g, 80%) en forma de sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,11 (d, 1 H), 7,56 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,22 (dd, 1 H), 5,07 (d, 1 H), 4,11 (d, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,0-2,3 (ancho, 6H), 2,12 (m, 2H), 1,74-1,48 (m, 6H); EM m/z 405 (M+1).

45 g) *N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-metoxifenil)-pirazolo-[1,5-*a*]piridin-5-amina*

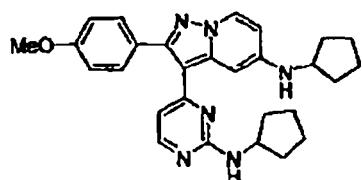
A una disolución de 1-[5-(ciclopentilamino)-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]-piridin-3-il]-3-(dimetilamino)-2-propen-1-ona (1,05 g, 2,60 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadió hidrocloruro de *N*-ciclopentilguanidina (1,27 g, 7,79 mmol; preparado modificando un procedimiento de Bannard, R. A. B. y col., *Can. J. Chem.* 1958, 36, 1541-1549), seguido de carbonato potásico (0,54 g, 3,89 mmol). La disolución resultante se calentó a reflujo durante 15 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (sulfato magnésico), se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo:hexano 4:6) para dar lugar a *N*-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-metoxifenil)-pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina (1,06 g, 87%) en forma de un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,15 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,26 (d, 1H), 6,22 (dd, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,09 (d, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,10-2,01 (m, 4H), 1,76-1,52 (m, 12H); EM m/z 469 (M+1).

## Ejemplo 8

N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-metoxifenil)-pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina (Una síntesis alternativa)

5

10



a) 5-Cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehído

15

Se añadió oxicloruro de fósforo (0,54 mL, 7,8 mmol) a *N,N*-dimetilformamida (20 mL) a 0°C. Tras completar la adición, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Entonces se añadió 5-cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo-[1,5-a]piridina (1,0 g, 3,86 mmol) y la disolución resultante se agitó durante 2 horas. Se añadió agua, seguida de diclorometano. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvo un compuesto cristalino blanco, 5-cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbaldehído (0,9 g, 81%). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,12 (s, 1 H), 8,52 (d, 1H), 8,47 (d, 1 H), 7,76 (d, 2H), 7,11-7,06 (m, 3H), 3,93(s, 3H); EM m/z 287 (M+1).

b) 1-[5-Cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-2-propin-1-ol

25

Se añadió gota a gota bromuro de etinilmagnesio (7,5 mL, 0,5 M en tetrahidrofuran, 3,77 mmol) a una suspensión fría (-78°C) de 5-cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo-[1,5-a]piridin-3-carbaldehído (0,90 g, 3,14 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL). La mezcla de reacción se agitó durante a -78°C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 4 horas. La disolución resultante se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. La filtración y la concentración dieron lugar a 1-[5-cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo-[1,5-a]piridin-3-il]-2-propin-1-ol (1,05 g, 100%) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,40 (d, 1H), 8,05 (s, 1 H), 7,72 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,80 (dd, 1 H), 5,78 (s, 1 H), 3,91 (s, 3H), 2,74 (s, 1 H), 2,53 (s, 1H); EM m/z 313 (M+1).

c) 1-[5-Cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-2-propin-1-ona

A una disolución de 1-[5-cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-2-propin-1-ol (1,05 g, 3,14 mmol) en cloruro de etilo (100 mL) se le añade dióxido de manganeso (6,82 g, 78,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró para dar lugar a 1-[5-cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-2-propin-1-ona (0,99 g, 100%) en forma de sólido amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,50 (d, 1 H), 8,46 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,04 (dd, 1H), 6,98 (d, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,99 (s, 1H); EM m/z 295 (M+1).

d) 4-[5-Cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidin-amina

45

Secuencialmente se añadió etilato de sodio (0,7 mL, 2,09 mmol, 21% en etanol) y hidrocloruro de ciclopentilguanidina (0,47 g, 2,88 mmol) a etanol (30 mL). Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 1-[5-cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-2-propin-1-ona (0,5 g, 1,61 mmol), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se detuvo mediante la adición de agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. La filtración y la concentración dieron lugar a un sólido. Dicho sólido se recristalizó en metanol para dar lugar a 4-[5-cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinamina (0,45 g, 66%) en forma de un sólido amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,59 (b, 1H), 8,42 (d, 1 H), 8,05 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,91 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 5,34 (s ancho, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,86-1,60 (m, 6H); EM m/z 420 (M+1).

e) N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-metoxifenil)-pirazolo [1,5-a]piridin-5-amina

El tratamiento de 4-[5-cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinamina con ciclopentilamina en condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 7 da lugar al compuesto deseado, *N*-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-metoxifenil)-pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina.

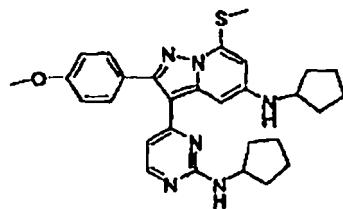
65

## Ejemplo 9

N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina

5

10



15 Se trató una disolución de *N*-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina (0,05 g, 0,11 mmol) con n-butil-litio y disulfuro de metilo tal como se describe en el Ejemplo 2 para dar lugar a *N*-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina (40 mg, 71%) en forma de una espuma amarilla. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,95 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 6,97, (d, 2H), 6,28 (d, 1H), 6,04 (d, 1H), 5,20 (d, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,15 (m, 1H) 3,93 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,0-2,1 (4H), 1,5-1,9 (m, 12H); EM  $m/z$  516 (M+).

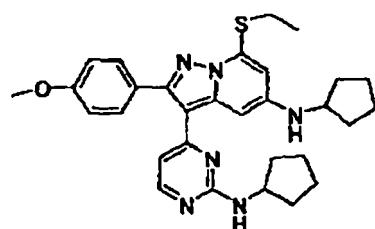
20

## Ejemplo 10

N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-7-(etilsulfanil)-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina

25

30



35

40

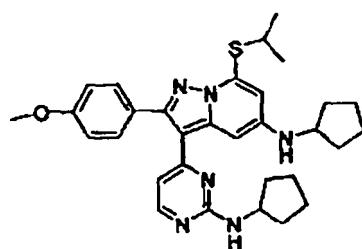
Se trató una disolución de *N*-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina (0,05 g, 0,11 mmol) con n-butil-litio y disulfuro de etilo tal como se describe en el Ejemplo 2 para dar lugar a *N*-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-7-(etilsulfanil)-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina (40 mg) en forma de una espuma amarilla. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,97 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,37 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,29 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,07 (d, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,14 (q, 2H), 2,0-2,1 (m, 4H), 1,5-1,9 (m, 12H), 1,46 (t, 3H); EM  $m/z$  530 (M+).

45

## Ejemplo 11

50

55



60

Se trató una disolución de *N*-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina (0,05 g, 0,11 mmol) con n-butil-litio y disulfuro de isopropilo tal como se describe en el Ejemplo 2 para dar lugar a *N*-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-7-(isopropylsulfanil)-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina (35 mg, 60%) en forma de una espuma amarilla. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,97 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,40 (m, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,30 (m, 2H), 5,10 (d, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,0-2,1 (m, 5H), 1,5-1,9 (m, 12H), 1,43 (d, 6H); EM  $m/z$  544 (M+).

65

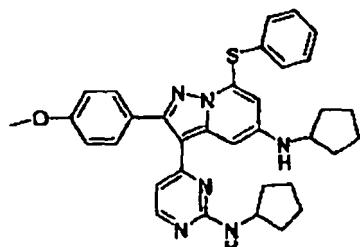
## Ejemplo 12

*N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-metoxifenil)-7-(fenilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina*

5

10

15



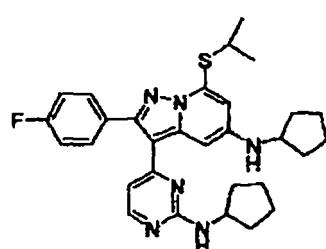
## Ejemplo 13

*N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-7-(isopropilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina*

25

30

35



Se trató *N*-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina (60 mg, 0,13 mmol) con n-butil-litio y disulfuro de isopropilo tal como se ha descrito en el Ejemplo 2 para dar lugar a *N*-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-7-(isopropilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina (50 mg, 72%) en forma de un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,99 (d, 1H), 7,62 (q, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,11 (t, 2H), 6,30 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,10 (d, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,90 (m, 2H), 2,0-2,1 (m, 4H), 1,5-1,9 (m, 12H); RMN de <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): δ -113,90; EM m/z 532 (M+1).

45

## Ejemplo 14

*Actividad biológica*

En el siguiente ejemplo, "MEM" significa Media Esencial Mínima; "FBS" significa Suero Bovino Fetal; "NP40" e "Igepal" son detergentes; "MOI" significa Multiplicidad de Infección; "NaOH" significa hidróxido sódico; "MgCl<sub>2</sub>" significa cloruro de magnesio; "dATP" significa trifosfato de desoxiadenosina 5'; "dUTP" significa trifosfato de desoxiuridina 5'; "dCTP" significa trifosfato de desoxicitidina 5'; "dTTP" significa trifosfato de desoxiguanosina 5'; "GuSCN" significa tiocianato de guanidinio; "EDTA" significa ácido etilendiamintetraacético; "TE" significa Tris-EDTA; "SCC" significa cloruro sódico/citrato sódico; "APE" significa una disolución de acetato de amonio, fosfato de amonio, EDTA; "PBS" significa disolución salina tamponada de fosfato; y "HRP" significa peroxidasa de rábano.

a) *Cultivo de Tejido e infección de HSV*

Se mantuvieron células Vero 76 en MEM con sales de Earle, L-glutamina, FBS al 8% (Hyclone, A-1111-L) y 100 unidades/mL de Penicilina-100 µg/mL de Estreptomicina. Para las condiciones de ensayo, se redujo el FBS al 2%. Las células se cultivaron en placas de cultivo de tejido de 96 pocillos con una densidad de 5 x 10<sup>4</sup> células/pocillo tras ser incubadas durante 45 minutos a 37°C en presencia de HSV-1 o de HSV-2 (MOI = 0,001). Se añadieron los compuestos de ensayo a los pocillos y las placas se incubaron a 37°C durante 40-48 horas. Los lisados celulares se prepararon del siguiente modo: se eliminó el medio y se reemplazó con 150 µL/pocillo de NaOH 0,2 N con un 1% de Igepal CA 630 ó NP-40. Las placas se incubaron hasta 14 días a temperatura ambiente en una cámara humidificada para evitar la evaporación.

# ES 2 286 272 T3

## (b) Preparación de la detección de ADN

Para la sonda de detección, se utilizó un fragmento PCR de 710 pb de la secuencia UL-15 de HSV purificado en gel y marcado con digoxigenina. Las condiciones de PCR incluyeron cebadores 0,5  $\mu$ M, dTTP 180  $\mu$ M, dUTP-digoxigenina 20  $\mu$ M (Boehringer Mannheim 1558706), dATP, dCTP y dGTP, todos 200  $\mu$ M, 1X Tampón II de PCR (Perkin Elmer), MgCl<sub>2</sub> 2,5 mM, 0,025 unidades/ $\mu$ L de polimerasa AmpliTaq Gold (Perkin Elmer), y 5 ng de ADN de HSV purificado en gel por cada 100  $\mu$ L. Las condiciones de extensión fueron 10 minutos a 95°C, seguidos de 30 ciclos de 95°C durante 1 minuto, 55°C durante 30 segundos y 72°C durante 2 minutos. La amplificación se completó con una incubación de 10 minutos a 72°C. Los cebadores se seleccionaron para amplificar una sonda de 278 pb que abarca una sección del marco de lectura abierto de UL15 de HSV1 (nucleótidos 249-977). Los transcritos de cada sencilla se purificaron con kits Promega M13 Wizard. El producto final se mezcló 1:1 con una mezcla de GuSCN 6 M, EDTA 100 mM y 200  $\mu$ g/mL de ADN de esperma de arenque, y se almacenó a 4°C.

## (c) Preparación de placas de captura

El plásmido de ADN capturado (región UL13 de HSV en pUC) se linealizó cortando con Xba I, se desnaturizó durante 15 minutos a 95°C y se diluyó inmediatamente en Disolución Cubriendo de ADN Reacti-Bind (Pierce, 17250, diluido 1:1 con tampón TE, pH 8) a 1 ng/ $\mu$ L. Se añadieron 75  $\mu$ L/pocillo a placas de 96 pocillos blancas de Corning (Nº 3922 ó 9690) y se incubaron a temperatura ambiente durante al menos 4 horas antes de lavar dos veces con 300  $\mu$ L/pocillo de 0,2X SSC/0,05% Tween-20 (SSC/tampón T). Las placas se incubaron a continuación durante la noche a temperatura ambiente con 150  $\mu$ L/pocillo de NaOH 0,2 N, IGEPAL al 1% y 10  $\mu$ g/mL de ADN de esperma de arenque.

## (d) Hibridación

Se combinaron veintisiete (27)  $\mu$ L de lisato celular con 45  $\mu$ L de disolución hibridación (concentración final: GuSCN 3M, EDTA 50 mM, 100  $\mu$ g/ml de ADN de esperma de salmón, 5X disolución de Denhardt, 0,25X APE y 5 ng de la sonda de detección marcada con digoxigenina). APE es acetato-NH<sub>4</sub> 1,5 M, fosfato amónico monobásico 0,15 M y EDTA 5 mM ajustado a pH 6,0. Se añadió aceite mineral (50  $\mu$ L) para evitar la evaporación. Las placas de hibridación se incubaron a 95°C durante 10 minutos para desnaturizar el ADN, a continuación se incubaron a 42°C durante la noche. Los pocillos se lavaron 6x con 300  $\mu$ L/pocillo de SSC/tampón T, y a continuación se incubaron con 75  $\mu$ L/pocillo de anticuerpo conjugado a HRP anti-digoxigenina (Boehringer Mannheim 1207733, 1:5000 en TE) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los pocillos se lavaron 6X con 300  $\mu$ L/pocillo de PBS/Tween-20 al 0,05% antes de añadir 75  $\mu$ L/pocillo de sustrato LBA SuperSignal (Pierce). Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos y se midió la quimioluminiscencia en un lector Wallac Victor.

## e) Resultados

Se obtuvieron los siguientes resultados para el HSV-1.

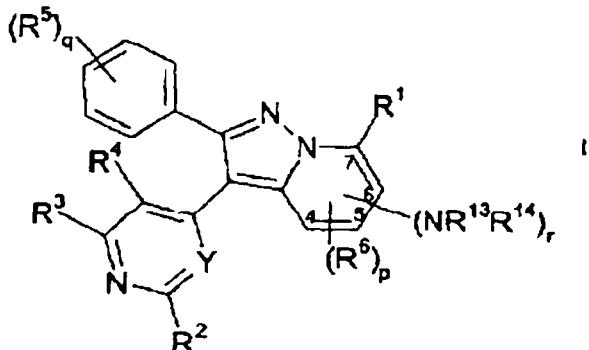
Ejemplo Nº	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
2	0,074
3	0,322
4	0,160
5	0,13
6	0,082
9	0,135
10	0,046
11	0,175
12	2,0
13	0,26

Los resultados demuestran que los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y la profilaxis de las infecciones víricas de herpes.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

5



10

15

20

en la que:

$R^1$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo,  $-OR^7$ ,  $-OAy$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-S(O)_nAy$ ,  $-S(O)_nHet$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-R^{10}cycloalquilo$ ,  $-R^{10}OR^9$ ,  $-R^{10}NR^7R^8$ , ciano, nitro y azido;

25

$R^7$  y  $R^8$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(O)NR^9R^{11}$ ,  $-C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-C(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}cycloalquilo$ ,  $-R^{10}OR^9$ ,  $-R^{10}C(O)R^9$ ,  $-R^{10}CO_2R^9$ ,  $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}SO_2R^{10}$ ,  $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}NHCOR^9$ ,  $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}NSO_2R^9$  y  $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ ;

30

$R^9$  y  $R^{11}$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo,  $-R^{10}cycloalquilo$ ,  $-R^{10}OH$ ,  $-R^{10}(OR^{10})_w$  en donde w es 1-10, y  $-R^{10}NR^{10}R^{10}$ ;

35

cada  $R^{10}$  es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo;

Ay es arilo;

40

Het es un grupo heteroarilo o heterocíclico de 5 ó 6 miembros;

n es 0, 1 ó 2;

45

$R^2$  se selecciona del grupo que consiste en Het,  $-OR^7$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NHHet$  y  $-NHR^{10}Het$ ;

46

Y es N o CH;

50

$R^3$  y  $R^4$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, Ay, Het,  $-OR^7$ ,  $-OAy$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $C(O)Ay$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-CO_2Ay$ ,  $-SO_2NHR^9$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NR^7Ay$ ,  $-NHHet$ ,  $-NHR^{10}Het$ ,  $-R^{10}OR^7$ ,  $-R^{10}OAy$ ,  $-R^{10}NR^7R^8$  y  $-R^{10}NR^7Ay$ ;

55

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

56

cada  $R^5$  es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het,  $-OR^7$ ,  $-OAy$ ,  $-OHet$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-C(O)Ay$ ,  $-C(O)Het$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-C(O)NR^7Ay$ ,  $-C(O)NHR^{10}Het$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(NH)NR^7R^8$ ,  $-C(NH)NR^7Ay$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-S(O)_nAy$ ,  $-S(O)_nHet$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-S(O)_2NR^7Ay$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NR^7Ay$ ,  $-NHHet$ ,  $-NHR^{10}Ay$ ,  $-NHR^{10}Het$ ,  $-R^{10}cycloalquilo$ ,  $-R^{10}OR^9$ ,  $-R^{10}C(O)R^9$ ,  $-R^{10}CO_2R^9$ ,  $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}SO_2R^9$ ,  $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ ,  $-R^{10}NR^7R^8$ ,  $-R^{10}NR^7Ay$ ,  $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ , ciano, azido y nitro; o

60

dos grupos  $R^5$  adyacentes junto con los átomos a los que están enlazados forman un cicloalquilo  $C_{5-6}$  o un arilo;

r es 1, 2 ó 3;

65

$R^{13}$  y  $R^{14}$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het,  $-C(O)R^9$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(O)NR^9R^{11}$ ,  $-C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-C(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}cycloalquilo$ ,  $-R^{10}OR^9$ ,  $-R^{10}C(O)R^9$ ,  $-R^{10}CO_2R^9$ ,  $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$

# ES 2 286 272 T3

(NH)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>NHCOR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>NHC(NH)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>NHSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> y -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NHCOR<sup>9</sup>;

p es 0, 1 ó 2, en donde p + r ≤ 3; y

5 cada R<sup>6</sup> es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo consiste en halo, alquilo, Het, -OR<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup> -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, y ciano; o dos grupos R<sup>6</sup> adyacentes junto con los átomos a los que están enlazados forman un cicloalquilo C<sub>5-6</sub> o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos;

10 en donde cuando Y es CH, R<sup>3</sup> no es -NR<sup>7</sup>Ay;

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, -OR<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>.

3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en Het, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y NHHet.

20 4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que Y es N.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que Y es CH.

25 6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halo, alquilo, Ay, -OR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>OR<sup>7</sup> y -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos H.

30 8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que q es 0, 1 ó 2.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que cada R<sup>5</sup> es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo, alquenilo, Ay, Het, -OR<sup>7</sup>, -OAy, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>Ay, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>Ay, -NHR<sup>10</sup>Ay, ciano, nitro y azido.

35 10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que cada R<sup>5</sup> es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo, -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y ciano.

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que p es 0 ó 1.

40 12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que r es 1.

13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que cada R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, -C(O)R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup> y -R<sup>10</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>.

14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que cada R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y cicloalquilo.

50 15. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-7-(etilsulfanil)-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina;

55 N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-5-amina;

N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-7-etoxy-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina;

60 N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-7-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina;

N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-7-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina;

65 N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-metoxifenil)-7-(metilsulfanil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina;

# ES 2 286 272 T3

*N*-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-7-(etilsulfanil)-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina;

5      *N*-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-7-(isopropilsulfanil)-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina;

10     *N*-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-metoxifenil)-7-(fenilsulfanil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina; y

las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15     16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15.

20     17. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, que además comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

25     18. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, que además comprende un agente antiviral seleccionado del grupo que consiste en acyclovir, valacyclovir y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

29     19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para su uso en terapia.

30     20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para su uso en la profilaxis o en el tratamiento de una infección vírica de herpes en un animal.

35     21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para su uso en la profilaxis o en el tratamiento de una afección o enfermedad asociada a una infección vírica de herpes en un animal.

40     22. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una infección vírica de herpes en un animal.

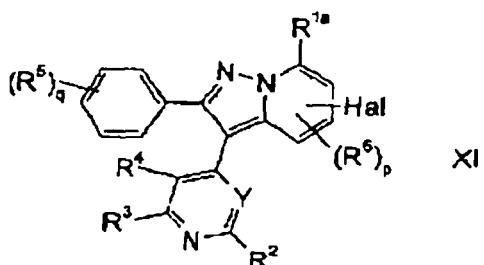
45     23. El uso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que dicha infección vírica de herpes se selecciona del grupo que consiste en el virus simple de herpes 1, el virus simple de herpes 2, el citomegalovirus, el virus de Epstein Barr, el virus de la varicela zoster, el virus de herpes humano 6, el virus de herpes humano 7 y el virus de herpes humano 8.

50     24. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una afección o enfermedad asociada a una infección vírica de herpes en un animal.

55     25. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para su uso en la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una infección vírica de herpes en un animal.

60     26. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que Y es N; R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en Het, -OR<sup>7</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NHR<sup>10</sup>Het y -NHR<sup>10</sup>Het, que comprende las etapas de:

50     a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI):

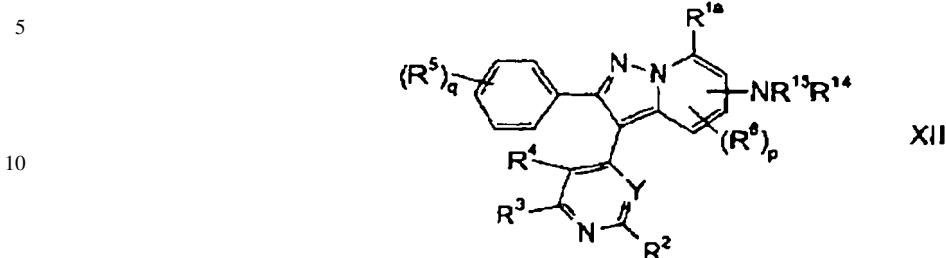


65     en la que Hal es halo; y

66     R<sup>1a</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, -OR<sup>7</sup>, -OAy, -C(O)R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>n</sub>Ay, -S(O)<sub>n</sub>Het, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, ciano, nitró y azido;

ES 2 286 272 T3

con una amina o imina para preparar un compuesto de fórmula (XII):

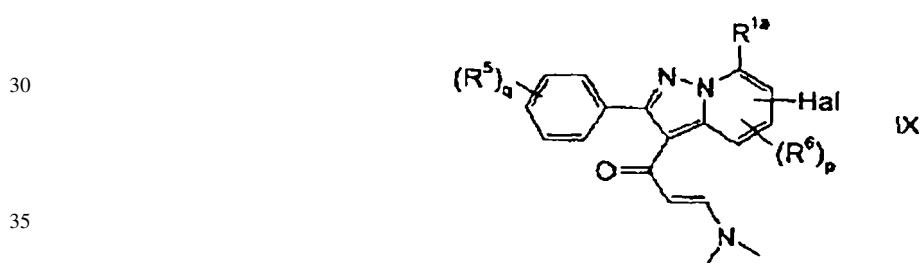


y

b) en la realización en la que R<sup>1a</sup> es H, convertir el compuesto de fórmula (XII) en un compuesto de fórmula (I).

20 27. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que Y es N; R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en Het, -OR<sup>7</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NHHet y -NHR<sup>10</sup>HET; R<sup>3</sup> es H y R<sup>4</sup> es H, comprendiendo dicho proceso las etapas de:

25 a) hacer reaccionar un compuesto of fórmula (IX):



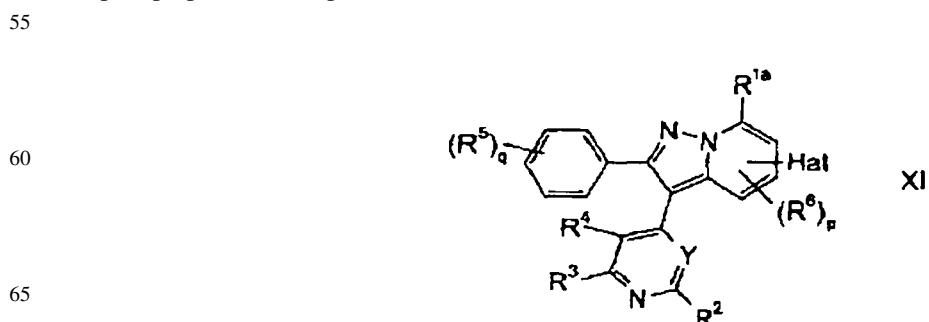
40 en la que Hal es halo; y

R<sup>1a</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, -OR<sup>7</sup>, -OAy, -C(O)R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>n</sub>Ay, -S(O)<sub>n</sub>HET, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, ciano, nitro y azido;

45 con un compuesto de fórmula (X):



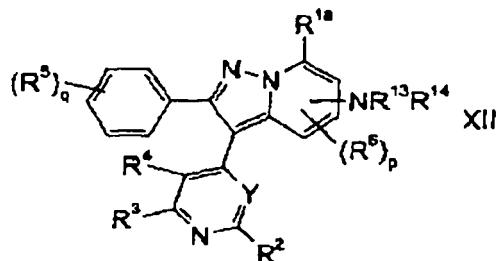
para preparar un compuesto de fórmula (XI):



ES 2 286 272 T3

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI) con una amina o imina para preparar un compuesto de fórmula (XII):

5



10

15 y

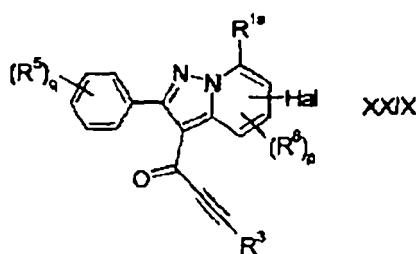
c) en la realización en la que R<sup>1a</sup> es H, convertir el compuesto de fórmula (XII) en un compuesto de fórmula (I).

20 28. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que Y es N; R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en Het, -OR<sup>7</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NHHet y -NHR<sup>10</sup>HET; R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, Ay, Het, -C(O)R<sup>7</sup>, -C(O)Ay, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>Ay, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>9</sup> -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> en donde R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> no son H, -NR<sup>7</sup>Ay en donde R<sup>7</sup> no es H, -R<sup>10</sup>OR<sup>7</sup>, -R<sup>10</sup>OAy, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>Ay; y R<sup>4</sup> es H;

25 comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto of fórmula (XXIX):

30



35

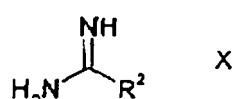
40 en la que Hal es halo; y

R<sup>1a</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, -OR<sup>7</sup>, -OAY, -C(O)R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>n</sub>Ay, -S(O)<sub>n</sub>HET, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, ciano, nitro y azido;

45

con un compuesto de fórmula (X):

50

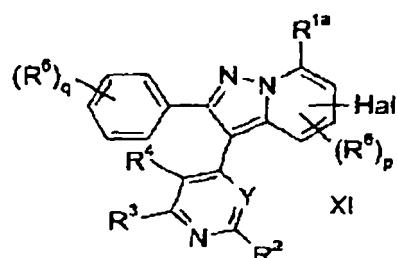


para preparar un compuesto de fórmula (XI):

55

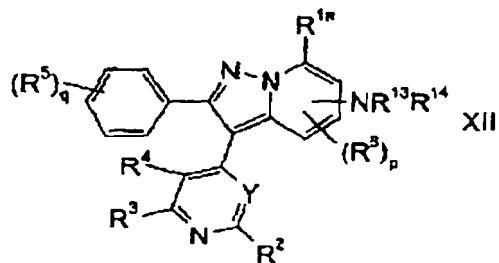
60

65



ES 2 286 272 T3

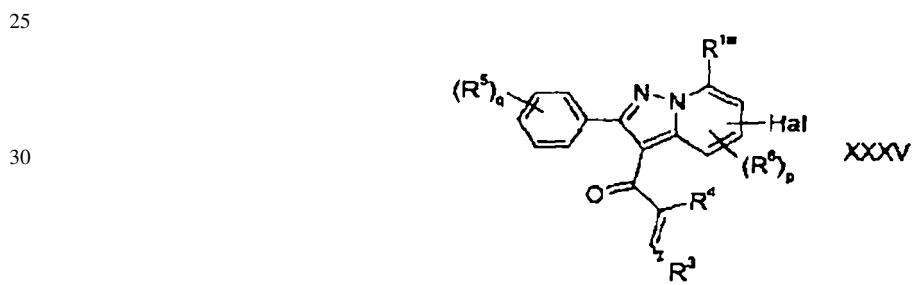
b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI) con una amina o imina para preparar un compuesto de fórmula (XII):



c) en la realización en la que R<sup>1a</sup> es H, convertir el compuesto de fórmula (XII) en un compuesto de fórmula (I).

20 29. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde Y es N y R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en Het, -OR<sup>7</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NHHet y -NHR<sup>10</sup>HET, comprendiendo dicho proceso las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto of fórmula (XXXV):



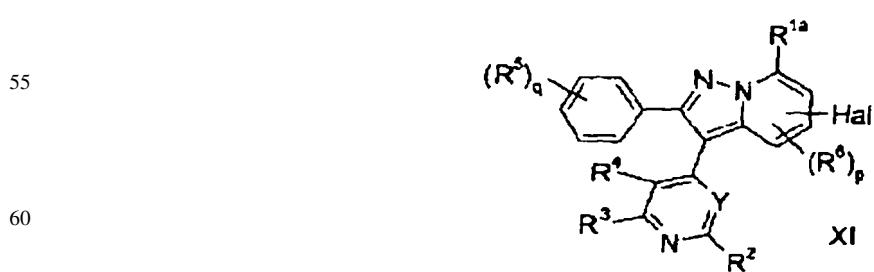
en la que Hal es halo; y

40 R<sup>1a</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, -OR<sup>7</sup>, -OAy, -C(O)R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>n</sub>Ay, -S(O)<sub>n</sub>HET, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, ciano, nitro y azido;

con un compuesto de fórmula (X):

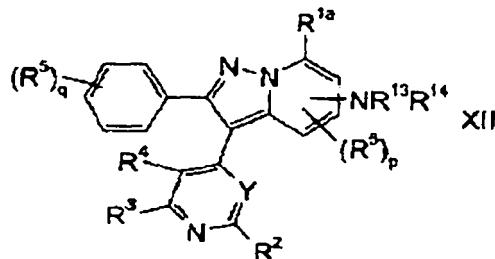


50 seguido de una aromatización oxidativa, para preparar un compuesto de fórmula (XI):



ES 2 286 272 T3

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI) con una amina o imina para preparar un compuesto de fórmula (XII):



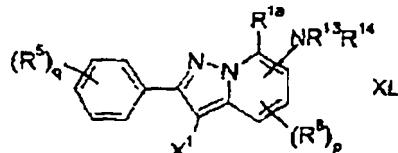
10

15 y

c) en la realización en la que R<sup>1a</sup> es H, convertir el compuesto de fórmula (XII) en un compuesto de fórmula (I).

20 30. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, comprendiendo dicho proceso las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto of fórmula (XL):

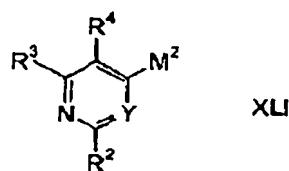


30

en la que X<sup>1</sup> es halo; y

35 en la que R<sup>1a</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, -OR<sup>7</sup>, -OAy, -C(O)R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>n</sub>Ay, -S(O)<sub>n</sub>Het, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, ciano, nitro y azido;

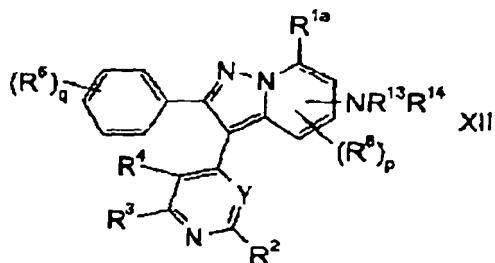
con un compuesto de fórmula (XLI)



45

en la que M<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en -B(OH)<sub>2</sub>, -B(ORa)<sub>2</sub>, -B(Ra)<sub>2</sub>, -Sn(Ra)<sub>3</sub>, haluro de Zn, ZnRa, haluro de Mg, en donde Ra es alquilo o cicloalquilo y haluro es halo;

50 para preparar un compuesto de fórmula (XII):



60

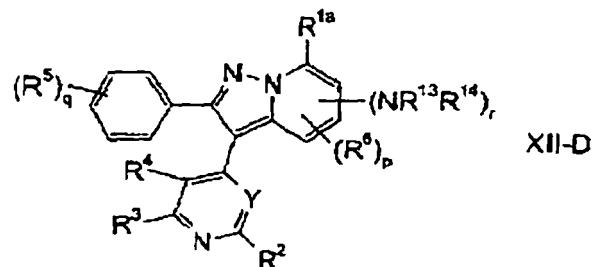
y

65 c) en la realización en la que R<sup>1a</sup> es H, convertir el compuesto de fórmula (XII) en un compuesto de fórmula (I).

ES 2 286 272 T3

31. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26-30, que además comprende la etapa de convertir un compuesto de fórmula (XII) en un compuesto de fórmula (XII-D):

5



10

15

en la que r es 2 ó 3.

32. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26-31, que además comprende la etapa de convertir un compuesto de fórmula (I) en una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

20

33. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26-32, que además comprende la etapa de convertir un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéutica o fisiológicamente aceptables del mismo, en otro compuesto de fórmula (I), o en una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

25

30

35

40

45

50

55

60

65