



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 298 615**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03798295 .6**

86 Fecha de presentación : **15.09.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1556381**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **27.07.2005**

54 Título: **Pirazol amidas para el tratamiento de infecciones VIH.**

30 Prioridad: **26.09.2002 GB 0222375**
08.10.2002 GB 0223357

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2008

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

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

72 Inventor/es: **Jones, Lyn Howard;**
Mowbray, Charles Eric;
Price, David Anthony;
Selby, Matthew Duncan y
Stupple, Paul Anthony

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 298 615 T3

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

DESCRIPCIÓN

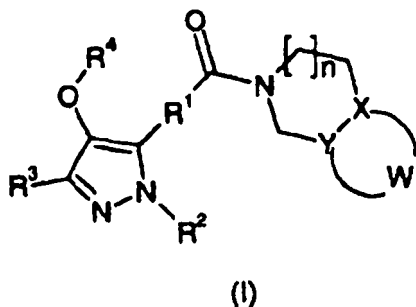
Pirazol amidas para el tratamiento de infecciones VIH.

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

10 La transcriptasa inversa está implicada en el ciclo de vida infeccioso del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Los compuestos que interfieren en la función de esta enzima han demostrado una utilidad en el tratamiento de las condiciones causadas por el VIH y los retrovirus relacionados genéticamente, tales como el Síndrome de la InmunoDeficiencia Adquirida (SIDA). Existe una necesidad constante por proporcionar nuevos y mejores moduladores, especialmente inhibidores, de la transcriptasa inversa del VIH, pues el virus es capaz de mutar, volviéndose resistente a los efectos de los moduladores conocidos.

15 La actividad antivírica está atribuida a una clase de derivados de *N*-(hidroxiethyl)pirazol en la patente estadounidense n.º: 3.303.200. Hay un número de pirazoles revelados como inhibidores de la transcriptasa inversa, incluyendo una clase de *N*-fenilpirazoles (*J. Med. Chem.*, 2000, 43, 1034); una clase de aril(pirazoles) ligados a C y S (WO02/04424); y una clase de aril(pirazoles) ligados a O y S, siendo el enlace del arilo con O y S adyacente al átomo de nitrógeno (WO02/30907).

20 Según la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

40 W-X-Y define un anillo aromático de cinco o seis miembros que contiene de 0 a 3 átomos de nitrógeno, en el que X es C o N, e Y es C, o cuando X es C, también puede ser N; estando dicho anillo opcionalmente sustituido por halo, oxo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, OR¹¹, -NR⁵R⁵, -(alquilen(C₁-C₆))-NR⁵R⁵, R⁷, R¹¹ o CF₃;

45 R¹ es alquilen(C₁-C₆);

R² es H, alquilo(C₁-C₆), alqueno(C₃-C₆), alquino(C₃-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalqueno(C₃-C₇), fenilo, bencilo, R⁸ o R⁹, estando dichos alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo y bencilo opcionalmente sustituidos por halo, -OR⁵, -OR¹⁰, -CN, -CO₂R⁷, -OCONR⁵R⁵, -CONR⁵R⁵, -C(=NR⁵)NR⁵OR⁵, -CONR⁵NR⁵R⁵, -NR⁶R⁶, -NR⁵R¹⁰, -NR⁵COR⁵, -NR⁵COR⁸, -NR⁵COR¹⁰, -NR⁵CO₂R⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -NR⁵SO₂NR⁵R⁵, R⁸ o R⁹;

55 R₃ es H, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, bencilo, halo, -CN, -OR⁷, -CO₂R⁴, -CONR⁵R⁵, R⁸ o R⁹, estando dichos alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo y bencilo opcionalmente sustituidos por halo, -CN, -OR⁵, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -OCONR⁵R⁵, -NR⁵CO₂R⁵, -NR⁶R⁶, -NR⁵COR⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, R⁸ o R⁹;

60 R⁴ es fenilo, naftilo o piridilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por R⁸, halo, -CN, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), alcoxilo(C₁-C₆), -CONR⁵R⁵, OR¹¹, SO_xR⁶, O-(alquilen(C₁-C₆))-CONR⁵R⁵, O-(alquilen(C₁-C₆))-NR⁵R⁵ o O-(alquilen(C₁-C₆))-OR⁶;

65 Cada R⁵ es independientemente bien H, alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₇), o cuando dos grupos R⁵ están enlazados al mismo átomo de nitrógeno, esos dos grupos tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan azetidino, pirrolidino, piperidino, homopiperidino, piperazino, homopiperazino o morfolino, estando dichos azetidino, pirrolidino, piperidino, homopiperidino, piperazino, homopiperazino y morfolino opcionalmente sustituidos por alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₇);

ES 2 298 615 T3

Cada R⁶ es independientemente bien H, alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₇);

R⁷ es alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₇);

5 R⁸ es un grupo heterocíclico aromático de cinco o seis miembros que contiene (i) de 1 a 4 heteroátomos de nitrógeno o (ii) 1 ó 2 heteroátomos de nitrógeno y 1 heteroátomo de oxígeno ó 1 heteroátomo de azufre o (iii) 1 ó 2 heteroátomos de oxígeno o de azufre, estando dicho grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por halo, oxo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquilen(C₁-C₆))-NR⁵R⁵, alquilo(C₁-C₆), fluoro(alquilo(C₁-C₆)) o cicloalquilo(C₃-C₇);

10 R⁹ es un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de cuatro a siete miembros que contiene (i) de 1 ó 2 heteroátomos de nitrógeno o (ii) 1 heteroátomo de nitrógeno y 1 heteroátomo de oxígeno ó 1 heteroátomo de azufre o (iii) 1 heteroátomo de oxígeno o de azufre, estando dicho grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por oxo, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), -SO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -COOR⁵, -CO-(alquilen(C₁-C₆))-OR⁵ o -COR⁵ y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono que no es adyacente a ningún heteroátomo por halo, -OR⁶, -NR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵, -NR⁵COOR⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵ o -CN;

R¹⁰ es alquilo(C₁-C₆) sustituido por R⁸, R⁹, -OR⁵, -CONR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵ o -NR⁵R⁵;

20 R¹¹ es fenilo opcionalmente sustituido por halo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquilen(C₁-C₆))-NR⁵R⁵, alquilo(C₁-C₆), halo(alquilo(C₁-C₆)) o cicloalquilo(C₃-C₇); y

x y n son independientemente 0, 1 ó 2.

25 En las definiciones anteriores, halo significa flúor, cloro, bromo o yodo. A no ser que se establezca lo contrario, los grupos alquilo, alqueno, alquino, alqueno y alcoxilo que contienen el número necesario de átomos de carbono pueden ser cadenas ramificadas o no ramificadas. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *sec*-butilo y *t*-butilo. Los ejemplos de alqueno incluyen etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, propen-3-ilo, 1-buten-1-ilo, 1-buten-2-ilo, 1-buten-3-ilo, 1-buten-4-ilo, 2-buten-1-ilo, 2-buten-2-ilo, 2-metilopropen-1-ilo o 2-metilopropen-3-ilo. Los ejemplos de alquino incluyen etinilo, propin-1-ilo, propin-3-ilo, 1-butin-1-ilo, 1-butin-3-ilo, 1-butin-4-ilo, 2-butin-1-ilo. Los ejemplos de alqueno incluyen metileno, 1,1-etileno, 1,2-etileno, 1,1-propileno, 1,2-propileno, 2,2-propileno y 1,3-propileno. Los ejemplos de alcoxilo incluyen metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, *i*-propoxilo, *n*-butoxilo, *i*-butoxilo, *sec*-butoxilo y *t*-butoxilo. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Cuando se toman juntos R¹ y R² forman, junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono del anillo de pirazol al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros. Cuando un grupo heterocíclico R⁸ o R⁹ está unido a un heteroátomo de oxígeno, azufre o nitrógeno, el grupo heterocíclico R⁸ o R⁹ debe estar enlazado a través de un átomo de carbono del anillo. Además, cuando un grupo heterocíclico R⁹ está unido a un heteroátomo de oxígeno, azufre o nitrógeno, el grupo heterocíclico R⁹ debe estar enlazado a través de un átomo de carbono del anillo que no sea adyacente a ningún heteroátomo del anillo.

40 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales básicas y las sales de adición ácida de las mismas.

45 Las sales de adición ácida adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas, y los ejemplos son sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, hidrógeno-fosfato, acetato, fumarato, pamoato, aspartato, besilato, carbonato, bicarbonato, camsilato, D- y L-lactato, D- y L-tartrato, esilato, mesilato, malonato, orotato, gluceptato, metilsulfato, estearato, glucuronato, 2-napsilato, tosilato, hibenzato, nicotinato, isetionato, malato, maleato, citrato, gluconato, succinato, sacarato, benzoato, esilato y pamoato.

Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas, y los ejemplos son sales de sodio, potasio, aluminio, calcio, magnesio, cinc, colina, diolamina, olamina, arginina, glicina, trometamina, benzatina, lisina, meglumina y dietilamina.

55 Para revisar las sales adecuadas, véase Berge *et al*, *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19, 1977 y Bighley *et al*, "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", Marcel Dekker Inc, Nueva York, 1996, Vol. 13, pp. 453-497.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen los hidratos de los mismos.

60 Es posible modificar los compuestos de fórmula (I) para proporcionar derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos en cualquiera de los grupos funcionales del compuesto. En: "Drugs of Today", Volumen 19, Número 9, 1983, pp. 499-538; "Topics in Chemistry", Capítulo 31, pp. 306-316; y "Design of Prodrugs" por H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Capítulo 1 (estando las revelaciones de los documentos incorporadas en la presente memoria por referencia), se describen ejemplos de tales derivados, e incluyen ésteres, ésteres de carbonatos, hemi-ésteres, ésteres de fosfatos, nitro-ésteres, ésteres de sulfatos, sulfóxidos, amidas, sulfonamidas, carbamatos, compuestos azo, fosfamidas, glicósidos, éteres, acetales y cetales.

ES 2 298 615 T3

La invención engloba todos los isómeros del compuesto de fórmula (I) y las sales o los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo todas las formas geométricas, tautoméricas y ópticas, así como las mezclas de las mismas (p. ej., mezclas racémicas).

5 La separación de los diastereoisómeros puede conseguirse mediante técnicas convencionales, p. ej., mediante cristalización fraccionada, cromatografía o cromatografía en fase líquida de alta resolución (CLAR) de una mezcla este-
reoisomérica de los compuestos. También se puede preparar un enantiómero individual de un compuesto a partir del
producto intermedio ópticamente puro correspondiente o mediante resolución, tal como mediante CLAR del racemato
10 correspondiente usando un soporte quirál adecuado, o mediante cristalización fraccionada de las sales diastereoiso-
méricas formadas mediante la reacción del racemato correspondiente con una base o un ácido ópticamente activo
adecuado, según lo apropiado.

El compuesto de fórmula (I) y las sales o los solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo pueden tener la
capacidad de cristalizarse en más de una forma, una característica conocida como poliformismo, y la totalidad de tales
15 forma polimórficas (“polimorfos”) está englobada en el ámbito de la invención. El polimorfismo puede producirse
generalmente como respuesta a cambios de temperatura o de presión, o de ambas, y también puede ser el resultado
de variaciones en el procedimiento de cristalización. Los polimorfos se pueden distinguir por diversas características
físicas, usándose comúnmente los patrones de difracción de los rayos X, la solubilidad y el punto de fusión del
compuesto para distinguir los polimorfos.

20 Los compuestos de fórmula (I), las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, los isómeros
de los mismos y los polimorfos de los mismos son, en lo sucesivo en la presente memoria, denominados como los
compuestos de la invención.

25 Los compuestos preferidos de la invención son los compuestos de fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéu-
ticamente aceptables de los mismos.

Preferiblemente, W-X-Y define un anillo aromático de cinco o seis miembros que contiene de 0 a 2 átomos de
nitrógeno, en el que X es C o N, e Y es C, o cuando X es C, también puede ser N; estando dicho anillo opcionalmente
30 sustituido por halo, oxo, -CN, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquilen(C₁-C₈))-NR⁵R⁵, R⁷ o CF₃.

Preferiblemente, W-X-Y define un anillo aromático de cinco o seis miembros que contiene de 0 a 2 átomos de
nitrógeno, en el que X es C o N, e Y es C, o cuando X es C, también puede ser N; estando dicho anillo opcionalmente
sustituido por oxo, -CN, -alcoxilo(C₁-C₆), -NH₂, -N(alquil(C₁-C₆))(alquilo(C₁-C₆)), alquilo(C₁-C₆) o CF₃.

35 Preferiblemente, W-X-Y define un anillo aromático de cinco o seis miembros que contiene de 0 a 2 átomos de
nitrógeno, en el que X es C o N, e Y es C, o cuando X es C, también puede ser N; estando dicho anillo opcionalmente
sustituido por oxo, -CN, -alcoxilo(C₁-C₂), -NH₂, -N(alquil(C₁-C₂))(alquilo(C₁-C₂)), alquilo(C₁-C₂), o CF₃.

40 Preferiblemente, W-X-Y define un anillo de fenilo, piridinilo, pirimidinilo o imidazolilo, estando dicho anillo
opcionalmente sustituido por -CN, metoxilo, -NH₂, metilo o CF₃.

Preferiblemente, R¹ es metileno o etileno.

45 Preferiblemente, R¹ es metileno.

Preferiblemente, R² es H, alquilo(C₁-C₆), alqueno(C₃-C₆), fenilo, bencilo o R⁹, estando dichos fenilo, bencilo o
alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituidos por halo, -OR⁶, -OR¹⁰, -CN, -CO₂R⁷, -OCONR⁵R⁵, -CONR⁵R⁵, -C(=NR⁶)
NR⁵OR⁵, -CONR⁵NR⁵R⁵, -NR⁶R⁶, -NR⁵R¹², -NR⁵COR⁵, -NR⁵COR⁸, -NR⁵COR¹², -NR⁵CO₂R⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵,
50 -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, R⁸ o R⁹.

Preferiblemente, R² es H, alquilo(C₁-C₆), fenilo o bencilo, estando dicho alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido
por halo, -OR⁵, -OR¹⁰ o -CN.

55 Preferiblemente, R² es H, alquilo(C₁-C₃), fenilo o bencilo.

Preferiblemente, R² es H.

Preferiblemente, R³ es H, alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₇), estando dicho alquilo(C₁-C₆) opcionalmente susti-
60 tuido por halo, -CN, -OR⁵, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -OCONR⁵R⁵, -NR⁵CO₂R⁵, -NR⁶R⁶, -NR⁵COR⁵, -SO₂NR⁵R⁵,
-NR⁵CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, R⁸ o R⁹.

Preferiblemente, R³ es H o alquilo(C₁-C₆).

65 Preferiblemente, R³ es H o alquilo(C₁-C₄).

Preferiblemente, R³ es metilo o etilo.

ES 2 298 615 T3

Preferiblemente, R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido por R⁸, halo, -CN, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇) o alcoxilo(C₁-C₆).

Preferiblemente, R⁴ es fenilo sustituido por R⁸, halo, -CN, alquilo(C₁-C₆) o alcoxilo(C₁-C₆).

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

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

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

Preferiblemente, R⁸ es pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por halo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquilen(C₁-C₆))-NR⁵R⁵, alquilo(C₁-C₆), fluoro(alquilo(C₁-C₆)) o cicloalquilo(C₃-C₇).

Preferiblemente, R⁸ es imidazolilo, pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo o pirimidinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por halo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁶, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquilen(C₁-C₆))-NR⁵R⁵, alquilo(C₁-C₆), fluoro(alquilo(C₁-C₆)) o cicloalquilo(C₃-C₇).

Preferiblemente, R⁸ es imidazolilo, pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo o pirimidinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por -OR⁵, -NR⁵R⁵ o alquilo(C₁-C₆).

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

Preferiblemente, R⁹ es azetidino, tetrahidropirrolilo, piperidinilo, azepinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, oxepinilo, morfolinilo, piperazinilo o diazepinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por oxo, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), -SO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -COOR⁵, -CO-(alquilen(C₁-C₆))-OR⁵ o -COR⁵ y opcionalmente sustituido en el átomo de carbono que no es adyacente a ningún heteroátomo por halo, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵, -NR⁵COOR⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵ o -CN.

Preferiblemente, R⁹ es azetidino, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piperazinilo o morfolinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por oxo, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), -SO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -COOR⁵, -CO-(alquilen(C₁-C₆))-OR⁵ o -COR⁵ y opcionalmente sustituido en el átomo de carbono que no es adyacente a ningún heteroátomo por halo, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵, -NR⁵COOR⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵ o -CN.

Preferiblemente, R⁹ es azetidino, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piperazinilo o morfolinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por alquilo(C₁-C₆), -SO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -COOR⁵, -CO-(alquilen(C₁-C₆))-OR⁵ o -COR⁵ y opcionalmente sustituido en el átomo de carbono que no es adyacente a ningún heteroátomo por -OR⁵ o -NR⁵COR⁶.

Preferiblemente, R⁹ es azetidino, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piperazinilo o morfolinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por -CH₃, -SO₂CH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -COCH₂OCH₃ o -COCH₃ y opcionalmente sustituido en el átomo de carbono que no es adyacente a ningún heteroátomo por -OCH₃ o -NHCOCH₃.

Preferiblemente, R¹⁰ es alquilo(C₁-C₄) sustituido por R⁸, R⁹, -OR⁵, -CONR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵ o -NR⁵R⁵.

Preferiblemente, R¹⁰ es alquilo(C₁-C₄) sustituido por R⁹, -OR⁵, -NR⁵COR⁵ o -NR⁵R⁵.

Preferiblemente, R¹⁰ es alquilo(C₁-C₂) sustituido por tetrahidrofuranilo, -OCH₃, -NHCOCH₃ o -NH₂.

Preferiblemente, R¹¹ es fenilo sustituido por halo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁶R⁶, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁶, -NR⁵R⁵, -(alquilen(C₁-C₆))-NR⁵R⁵, alquilo(C₁-C₆), halo(alquilo(C₁-C₈)) o cicloalquilo(C₃-C₇).

Preferiblemente, R¹¹ es fenilo sustituido por halo, -CN, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁶R⁶ o -OR⁵.

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

Preferiblemente, n es 0 ó 1.

Preferiblemente, n es 1.

Los grupos preferidos de los compuestos según la invención incluyen todas las combinaciones de las definiciones preferidas para los sustituyentes individuales anteriormente ofrecidos.

ES 2 298 615 T3

Los compuestos preferidos de la invención son:

2-[4-(3,5-Dicloro-fenoxi)-5-metil-2*H*-pirazol-3-il]-1-(3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-etanona;

5 el compuesto del ejemplo 17;

y las sales o los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos;

10 Los compuestos de la invención pueden presentar ventajas frente a aquéllos de la técnica anterior con respecto al número de propiedades útiles o de combinaciones de las mismas, tales como la potencia, la duración de la acción, la farmacocinética, el espectro de actividad, el perfil de efectos secundarios, la solubilidad, la estabilidad química, etcétera.

15 Los compuestos de la invención pueden ser preparados mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica para la preparación de compuestos de estructura análoga. Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante procedimientos descritos en los procedimientos que figuran a continuación o mediante procedimientos específicos descritos en los ejemplos, o mediante procedimientos similares a cualquiera de los dos. La invención también engloba uno cualquiera o más de estos procedimientos para preparar los compuestos de la invención, además de cualquier producto intermedio nuevo usado en los mismos.

20 En los siguientes procedimientos, R¹, R², R³ y R⁴ son según lo definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I), a no ser que se establezca lo contrario; WSCDI es clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; AIBN es azobisisobutironitrilo; DCC es 1,3-diciclohexilcarbodiimida; HBTU es hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; HOAT es 1-hidroxi-7-azabenzotriazol; HOBt es hidrato de 1-hidroxibenzotriazol; PyBOP[®] es hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidin)fosfonio; PyBrOP[®] es hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidin-fosfonio; el reactivo de Mukaiyama es yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio; KHMDS es bis(trimetilsilil)amida de potasio; LHMDs es bis(trimetilsilil)amida de litio; NaHMDS es bis(trimetilsilil)amida de sodio; base de Hünig es *N*-etil-diisopropilamina; Et₃N es trietilamina; NMM es *N*-metilmorfolina; DMA es *N,N'*-dimetilacetamida; MeOH es metanol; EtOH es etanol; EtOAc es acetato de etilo; THF es tetrahidrofurano; DMSO es dimetilsulfóxido; y DCM es diclorometano.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados según el esquema 1 que figura a continuación.

35 Según el esquema 1, es posible preparar los compuestos de fórmula (I) mediante la reacción de un ácido de fórmula (III) o un derivado activado del mismo con una amina de fórmula (II) en condiciones convencionales de acoplamiento de ácidos/aminas.

40 Lo conveniente es efectuar el acoplamiento en presencia de un agente activador tal como uno entre WSCDI o DCC, junto con uno entre HOBt o HOAT; PyBOP[®]; PyBrOP[®]; HBTU; o reactivo de Mukaiyama; opcionalmente, una base tal como una amina terciaria (p. ej., NMM, Et₃N o base de Hünig); un disolvente, tal como un éter (p. ej., THF), un haloalcano (p. ej., DCM) o un disolvente aprótico polar (p. ej., EtOAc o DMA); y de la temperatura ambiente a una temperatura elevada, tal como a la temperatura ambiente.

45 Alternativamente, el acoplamiento se efectúa en presencia de un agente activador tal como un haluro de ácido (p. ej., (COCl)₂); opcionalmente, una base tal como una amina terciaria (p. ej., NMM, Et₃N o base de Hünig); opcionalmente un catalizador, tal como 4-dimetilpiridina; un disolvente, tal como un éter (p. ej., THF) o un haloalcano (p. ej., DCM); y de la temperatura ambiente a una temperatura elevada, tal como a la temperatura ambiente.

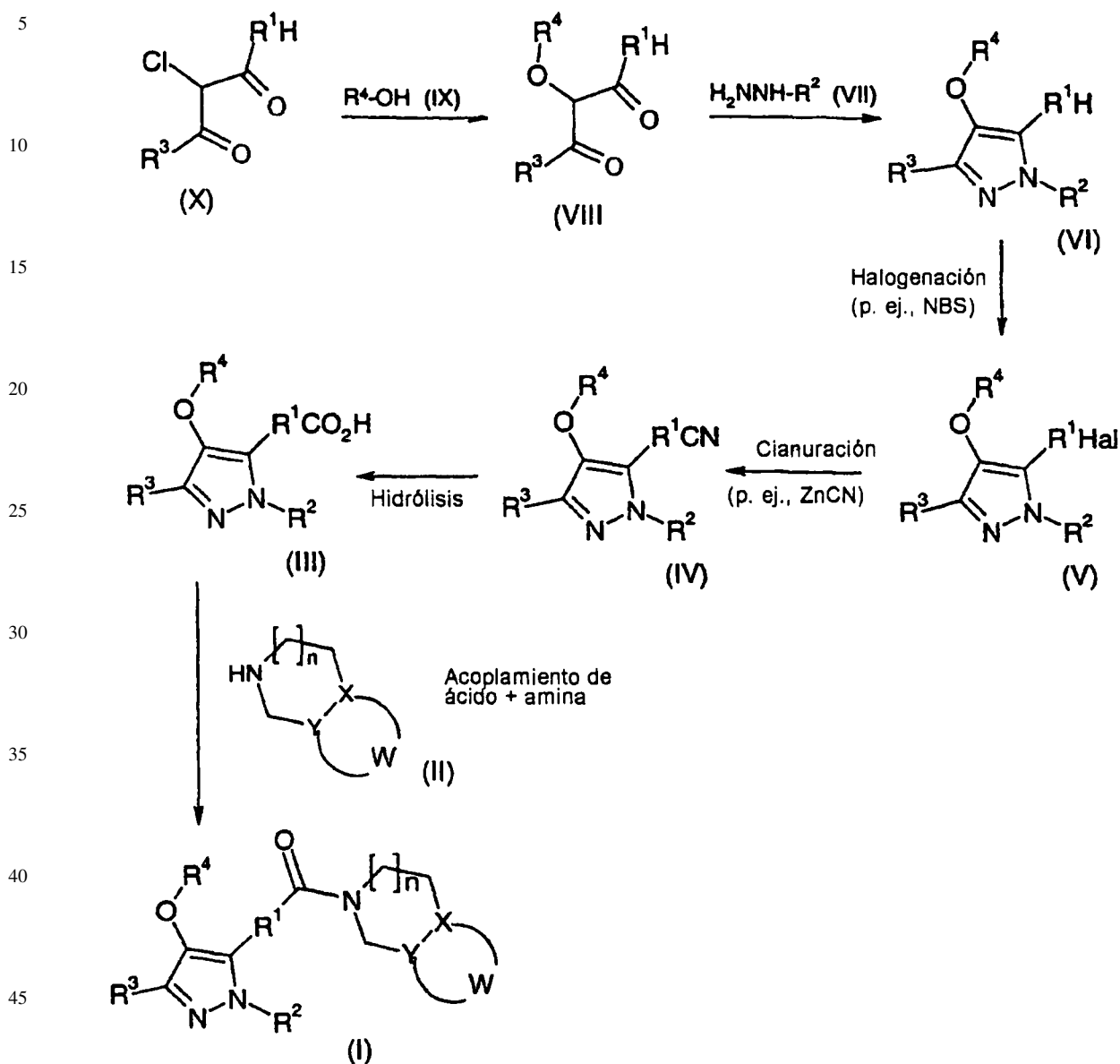
50 Los ácidos de fórmula (III) se pueden preparar mediante la hidrólisis del correspondiente nitrilo de fórmula (IV) en condiciones convencionales. Lo conveniente es efectuar la hidrólisis en presencia de un ácido, tal como un ácido inorgánico (p. ej., HCl); un disolvente, tal como un éter (p. ej., dioxano); y a una temperatura de la temperatura ambiente a una temperatura elevada, tal como a una temperatura elevada (p. ej., bajo reflujo).

55

60

65

Esquema 1



50 Los nitrilos de fórmula (IV) se pueden preparar mediante la cianuración de un compuesto de fórmula (V) usando una fuente de cianuro, tal como un cianuro metálico (p. ej., cianuro de sodio, potasio, cobre o cinc) en condiciones convencionales. Lo conveniente es efectuar la cianuración en presencia de un disolvente, tal como un éter (p. ej., THF), un nitrilo (p. ej., acetonitrilo) o agua; y de la temperatura ambiente a una temperatura elevada, tal como bajo reflujo.

55 Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar mediante la halogenación de un compuesto de fórmula (VI) usando una fuente de halógenos, tal como halógeno molecular (p. ej., bromo) o una *N*-halo-succinimida (p. ej., *N*-bromo-succinimida), en condiciones convencionales. Lo conveniente es efectuar la halogenación en presencia de un disolvente, tal como un haloalcano (p. ej., tetracloruro de carbono o 1,1,1-tricloroetano); opcionalmente, un catalizador de iniciación de radicales, tal como luz ultravioleta o AIBN; y de la temperatura ambiente a una temperatura elevada, tal como bajo reflujo.

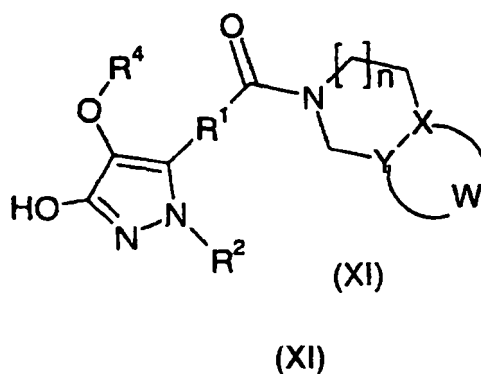
65 Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con una hidrazina de fórmula (VII), o una sal o un hidrato de la misma. Lo conveniente es efectuar la reacción con un disolvente, tal como un disolvente prótico (p. ej., ácido acético); de la temperatura ambiente a una temperatura elevada, tal como a la temperatura ambiente; y opcionalmente, en presencia de un ácido (p. ej., ácido acético) o una base, tal como una amina terciaria (p. ej., trietilamina).

ES 2 298 615 T3

Los compuestos de fórmula (VIII) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (X) con un alcohol de fórmula (IX). Lo conveniente es efectuar la reacción en presencia de un disolvente, tal como un disolvente polar (p. ej., acetona); una base, tal como una base inorgánica, preferiblemente, un carbonato metálico (p. ej., carbonato de potasio o de cesio); opcionalmente, un catalizador nucleófilo, tal como yoduro de sodio o yoduro de tetrabutilamonio; y de la temperatura ambiente a una temperatura elevada, tal como a una temperatura elevada (p. ej., bajo reflujo).

Los clorocetoésteres de fórmula (X) bien se encuentran disponibles comercialmente, son conocidos en la bibliografía o se pueden preparar mediante procedimientos convencionales (p. ej., la cloración de los correspondientes cetoésteres, por ejemplo, usando cloruro de sulfonilo)

Se pueden preparar los compuestos de fórmula (I), en los que R^3 es halo, a partir de un compuesto de fórmula (XI)



30

en condiciones convencionales. Lo conveniente es efectuar la reacción mediante un haluro de ácido inorgánico, tal como un cloruro de ácido inorgánico (p. ej., $POCl_3$); opcionalmente, en presencia de un disolvente, tal como un disolvente aprótico polar (p. ej., *N,N*-dimetilformamida); y de una temperatura reducida a la temperatura ambiente, tal como a la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (XI) se pueden preparar usando las rutas anteriormente descritas por analogía.

Los expertos en la técnica entenderán que, en muchos casos, los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en otros compuestos de fórmula (I) mediante transformaciones del grupo funcional, incluyendo, por ejemplo, las siguientes interconversiones.

Los compuestos de fórmula (I) en los que R^2 está opcionalmente sustituido por alquilo (C_1-C_6) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) en los que R^2 sea H mediante la reacción con un agente alquilante. Los agentes alquilantes adecuados incluyen bromoacetnitrilo, 4-cloroacetoacetato de etilo, bromoacetato de metilo y clorhidrato de cloroetilamina. Lo conveniente es efectuar la alquilación en presencia de un disolvente adecuado, tal como un alcohol (p. ej., etanol) o un disolvente aprótico polar (p. ej., *N,N*-dimetilformamida); una base, tal como un hidruro metálico (p. ej., hidruro de sodio) o un alcóxido metálico (p. ej., etóxido de sodio); y de la temperatura ambiente a una temperatura elevada, tal como bajo reflujo.

Los compuestos de fórmula (I) en los que R^2 o R^3 contiene un grupo hidroxilo se pueden preparar a partir del compuesto correspondiente de fórmula (I) en el que R^2 o R^3 contenga un grupo éster mediante reducción. Lo conveniente es efectuar la reducción mediante un agente de hidruro metálico, tal como hidruro de litio y aluminio; en un disolvente, tal como un éter (p. ej., éter de dietilo); y a una temperatura reducida, tal como de $-78^\circ C$ a $0^\circ C$.

Los compuestos de fórmula (I) en los que R^2 o R^3 está sustituido por un heterociclo de fórmula R^8 y R^9 se pueden preparar mediante reacciones estándar de formación de heterociclos conocidas por el experto (véase, por ejemplo, "Advanced Organic Chemistry", 3ª edición, por Gerry March; o "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, Volúmenes 1-11);

Los compuestos de fórmula (I) en los que R^3 es $-CO_2H$ se pueden preparar mediante la hidrólisis del correspondiente compuesto de fórmula (I) en el que R^3 sea $-CO_2R^5$. Lo conveniente es efectuar la reacción en presencia de un disolvente, tal como un alcohol (p. ej., etanol acuoso) o un éter (p. ej., 1,4-dioxano acuoso); y en presencia de una base, tal como un hidróxido metálico (p. ej., hidróxido de sodio). El técnico experto entenderá que es posible convertir tal ácido en una amida primaria mediante la reacción con amoníaco y un agente de acoplamiento adecuado, tal como una carbodiimida, p. ej., dicitclohexilcarbodiimida, y que se puede convertir tal amida primaria en un nitrilo mediante la deshidratación con un agente deshidratante adecuado, tal como cloruro de fosforilo.

ES 2 298 615 T3

Los compuestos de fórmula (I) en los que R³ es alquilo(C₁-C₆) se pueden convertir en compuestos de fórmula (I) en los que R³ sea alquilo(C₁-C₆) sustituido por halo (tal como bromo), mediante halogenación, usando un agente halogenante adecuado. Lo conveniente es efectuar la reacción en presencia de un disolvente, tal como un haloalcano (p. ej., diclorometano) y a temperatura ambiente. Los agentes halogenantes adecuados incluyen halógenos (p. ej., bromo) o N-halosuccinimidas (p. ej., N-bromosuccinimida).

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo -OH, -NH- o -NH₂ se pueden preparar mediante la desprotección del correspondiente compuesto que lleve un grupo -OP¹, -NP¹- o -NHP¹, respectivamente, siendo el grupo P¹ un grupo protector adecuado. Los ejemplos de grupos protectores adecuados serán evidentes para el experto; véase, por ejemplo, "Protecting groups in Organic Synthesis" (Segunda edición), por Theodora W. Green y Peter G. M. Wuts, 1991, John Wiley and Sons. Tales compuestos que llevan un grupo -OP¹, -NP¹- o -NHP¹ se pueden preparar usando las rutas anteriormente descritas por analogía.

Los compuestos de fórmulas (II), (VII) y (IX) bien se encuentran comercialmente disponibles, son conocidos en la bibliografía o se pueden preparar fácilmente mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, tal como aquéllos descritos en el apartado de Preparaciones que figura a continuación en la presente memoria.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados solos, pero generalmente, serán administrados en mezcla con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente adecuado seleccionado con respecto a la ruta de administración pretendida y la práctica farmacéutica estándar.

Por ejemplo, es posible administrar los compuestos de la invención oral, bucal o sublingualmente en forma de comprimidos, cápsulas, multiparticulados, geles, películas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener agentes aromatizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata, retardada, modificada, sostenida, pulsada o controlada. También se pueden administrar los compuestos de la invención como formas de dosificación de rápida dispersión o rápida disolución, o en forma de una dispersión de alta energía o como partículas revestidas. Las formulaciones adecuadas de los compuestos de la invención pueden estar en forma revestida o sin revestir, según se desee.

Tales composiciones farmacéuticas sólidas, por ejemplo, comprimidos, pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, glicina y almidón (preferiblemente, almidón de maíz, patata o tapioca), desintegrantes, tales como glicolato de almidón de sodio, croscarmellosa sódica, y ciertos silicatos complejos y aglutinantes de granulación, tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y acacia. Además, pueden estar incluidos agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

Ejemplo general

Una formulación del comprimido comúnmente podría contener de 0,01 mg a 500 mg de compuesto activo, mientras que los pesos de la carga del comprimido pueden variar de 50 mg a 1.000 mg. A continuación, se ilustra un ejemplo de una formulación para un comprimido de 10 mg:

Ingrediente	% p/p
Compuesto de la invención	10,000*
Lactosa	64,125
Almidón	21,375
Croscarmellosa sódica	3,000
Estearato de magnesio	1,500
* Cantidad ajustada conforme a la actividad del fármaco	

Los comprimidos se fabrican mediante un procedimiento estándar, por ejemplo, la compresión directa o un procedimiento de granulación en húmedo o en seco. Los núcleos de los comprimidos pueden estar revestidos con cubiertas apropiadas.

También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina o HPMC. Los excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar de leche o polietilenglicoles de elevado peso molecular. Para suspensiones acuosas y/o elixires, se pueden combinar los compuestos de la inven-

ción con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materia colorante o tintes, con agentes emulsionantes y/o de suspensión y con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, así como combinaciones de los mismos.

5 También es posible administrar los compuestos de la invención parenteralmente, por ejemplo, intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraneal, intramuscular o subcutáneamente, o es posible administrarlos mediante técnicas de infusión o inyección sin aguja. Para tal administración parenteral, se usan mejor en forma de solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o glucosa para que la disolución se vuelva isotónica con la sangre. Las soluciones acuosas podrían ser
10 adecuadamente tamponadas (preferiblemente, hasta un pH de 3 a 9), si fuera necesario. La preparación de formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se consiguen fácilmente mediante técnicas farmacéuticas estándar conocidas por los expertos en la técnica.

15 Para una administración oral y parenteral a pacientes humanos, el nivel de dosificación diaria de los compuestos de la invención será habitualmente de 0,01 a 30 mg/kg; preferiblemente, de 0,01 a 5 mg/kg (en dosis únicas o divididas).

De ese modo, los comprimidos o las cápsulas del compuesto de la invención pueden contener de 1 a 500 mg de compuesto activo para una administración única, o dos o más a la vez, según lo apropiado. En cualquier caso, será el médico quien determine la dosis real que sea más adecuada para cualquier paciente, y variará con la edad, el peso y la
20 respuesta del paciente en concreto. Las dosis anteriores son ejemplos del caso medio. Por supuesto, pueden darse casos individuales dignos de intervalos posológicos más elevados o más bajos, y tales casos pertenecen al ámbito de esta invención. El experto entenderá que, en el tratamiento de determinadas condiciones, se pueden tomar los compuestos de la invención como una dosis única según se necesite o se desee.

25 Los compuestos de la invención también pueden ser administrados intranasalmente o por inhalación, y se administran convenientemente en forma de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverizado en aerosol desde un recipiente presurizado, una bomba, un pulverizador, un atomizador o un nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, p. ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A [marca comercial]) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA [marca
30 comercial]), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, se puede determinar la dosis unitaria proporcionando una válvula que administre una cantidad medida. El recipiente presurizado, la bomba, el pulverizador, el atomizador o el nebulizador pueden contener una solución o una suspensión del compuesto activo, p. ej., usando una mezcla de etanol y el propelente como disolvente, que puede contener además un lubricante, p. ej., triolato de sorbitán. Se pueden formular las cápsulas y los cartuchos (fabricados, por ejemplo, de gelatina) para su uso
35 en un inhalador o un insuflador para que contengan una mezcla de polvo de un compuesto de la invención y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

Alternativamente, se pueden administrar los compuestos de la invención en forma de un supositorio o un óvulo, o pueden ser aplicados tópicamente en forma de gel, hidrogel, loción, solución, crema, pomada o polvos. También es
40 posible administrar los compuestos de la invención dérmica o transdérmicamente, por ejemplo, mediante el uso de un parche cutáneo. También pueden ser administrados por vía pulmonar o rectal.

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

Para una aplicación tópica en la piel, los compuestos de la invención se pueden formular como una pomada adecuada que contenga el compuesto activo suspendido o disuelto en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los
50 siguientes: aceite mineral, vaselina neutra líquida, vaselina neutra blanca, propilenglicol, compuesto de polioxietileno y polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, se pueden formular como una loción o una crema adecuada, suspendida o disuelta en, por ejemplo, una mezcla de uno o más de los siguientes: aceite mineral, monoesteartato de sorbitán, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de cetilésteres, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.
55

También se pueden usar los compuestos de la invención en combinación con una ciclodextrina. Se sabe que las ciclodextrinas forman complejos de inclusión y no inclusión con moléculas farmacológicas. La formación de un complejo de fármaco-ciclodextrina puede modificar propiedades como la solubilidad, la velocidad de disolución, la biodisponibilidad y/o la estabilidad de una molécula farmacológica. En general, los complejos de fármaco-ciclodextrina son
60 útiles para la mayoría de las formas posológicas y vías de administración. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, se puede usar la ciclodextrina como un aditivo auxiliar, p. ej., como un vehículo, diluyente o solubilizador. Las alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas son las más comúnmente usadas, y en los documentos W091/11172, W094/02518 y W098/55148, se describen ejemplos adecuados.

65 Se entenderá que todas las referencias de la presente memoria referentes al tratamiento incluyen tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

Se prefiere la administración oral.

ES 2 298 615 T3

Dentro del ámbito de la invención, hay realizaciones que comprenden la co-administración de un compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como las composiciones que contienen un compuesto de la invención junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Tal terapia de combinación se usa especialmente para la prevención y/o el tratamiento de la infección por VIH y retrovirus relacionados que pueden evolucionar rápidamente en cepas resistentes a cualquier monoterapia. Alternativamente, se pueden desear otros agentes terapéuticos para tratar enfermedades y condiciones que resulten de o acompañen a la enfermedad que esté siendo tratada con el compuesto de la invención. Por ejemplo, en el tratamiento de una infección por VIH o retrovírica relacionada, puede ser deseable tratar además infecciones oportunistas, neoplasmas y otras condiciones que se produzcan como resultado del estado inmunocomprometido del paciente que esté siendo tratado.

Las combinaciones preferidas de la invención incluyen el tratamiento simultáneo o consecutivo con un compuesto de la invención, y uno o más:

- (a) inhibidores de la transcriptasa inversa, tales como abacavir, adefovir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina y zidovudina;
- (b) inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, tales como capavirina, delavirdina, efavirenz, y nevirapina;
- (c) inhibidores de la proteasa del VIH, tales como indinivir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir;
- (d) antagonistas de los CCR5, tales como TAK-779 o UK-427,857;
- (e) antagonistas de los CXCR4, tales como AMD-3100;
- (f) inhibidores de la integrasa, tales como L-870, 810 o S-1360;
- (g) inhibidores de la fusión vírica, tales como T-20;
- (h) fármacos en investigación, tales como trizivir, KNI-272, amprenavir, GW-33908, FTC, PMPA, MKC-442, MSC-204, MSH-372, DMP450, PNU-140690, ABT-378, KNI-764, DPC-083, TMC-120 o TMC-125;
- (i) agentes fungicidas, tales como fluconazol, itraconazol o voriconazol; o
- (j) agentes antibacterianos, tales como azitromicina.

La actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de la transcriptasa inversa puede medirse usando el siguiente análisis.

Inhibición de la enzima transcriptasa inversa del VIH-1

Usando transcriptasa inversa del VIH-1 recombinante purificada (RT, EC: 2.7.7.49) obtenida mediante la expresión en *Escherichia coli*, se establece un sistema de análisis de placas de 96 pozos para analizar un gran número de muestras usando bien el sistema de análisis enzimático [3H]-SPA de la transcriptasa inversa Poli(rA)-oligo(dT) (Amersham NK9020) o el sistema de análisis enzimático [3H]-FlashPlate (NEN-SMP 103), y siguiendo las recomendaciones del fabricante. Se disuelven los compuestos en DMSO al 100% y se diluyen con el tampón apropiado hasta una concentración final de DMSO del 5%. La actividad inhibidora se expresa en porcentaje de inhibición en comparación con el control de DMSO. La concentración a la que el compuesto inhibe la transcriptasa inversa en un 50% se expresa como la CI_{50} del compuesto.

Los compuestos de los ejemplos 8 y 17, cuando se analizaron según el procedimiento anterior, tenían valores de CI_{50} de 10 y 64 nanomolar respectivamente.

Por lo tanto, la invención proporciona:

- (i) un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (ii) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (iii) una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable;
- (iv) un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento;
- (v) un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un inhibidor o modulador de la transcriptasa inversa;

ES 2 298 615 T3

(vi) un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección por VIH o retroviral genéticamente relacionada, o un síndrome de inmunodeficiencia adquirida resultante (SIDA);

(vii) un uso del compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento que tenga actividad inhibitoria o moduladora de la transcriptasa inversa;

(viii) el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por VIH o retroviral genéticamente relacionada, o un síndrome de inmunodeficiencia adquirida resultante (SIDA); y

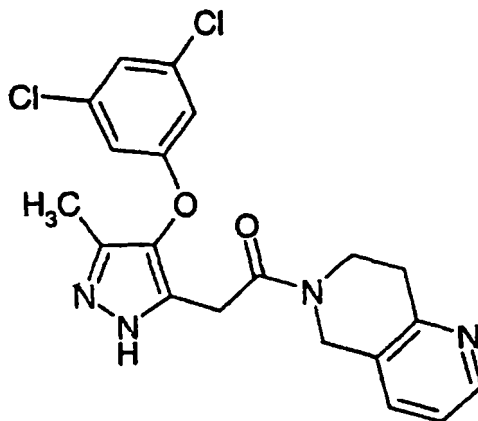
(x) ciertos productos intermedios nuevos revelados en la presente memoria.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de fórmula (I). En el apartado de Preparaciones que sigue a los ejemplos, se describen las síntesis de ciertos productos intermedios usados allí.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (^1H -RMN) fueron, en todos los casos, coincidentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se dan en partes por millón campo abajo del tetrametilsilano, usando las abreviaturas convencionales para las denominaciones de los picos máximos: p. ej., s: singlete; d: doblete; t: triplete; c: cuarteto; m: multiplete; br: ancho. Se han usado las siguientes abreviaturas: EMAR, Espectrometría de Masas de Alta Resolución; CLAR: Cromatografía en fase Líquida de Alta Resolución; nOe: Efecto nuclear de Overhauser; p. f.: punto de fusión; CDCl_3 : deuterocloroformo; D_6 -DMSO, deuterodimetilsulfóxido; CD_3OD : deuterometanol. Cuando se usa la cromatografía de capa fina (CCF), se refiere a CCF sobre gel de sílice, usando placas para gel de sílice 60 F_{254} ; R_f es la distancia recorrida por un compuesto dividida entre la distancia recorrida por el frente de disolvente sobre una placa de CCF.

Ejemplo 1

2-[4-(3,5-Dicloro-fenoxi)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-1-(7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il)-etanona

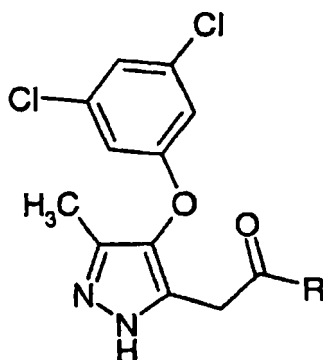


Se añadió una solución del ácido de la preparación 5 (50 mg; 0,17 mmoles) en trietilamina al 3,75% en *N,N*-dimetilacetamida (0,83 ml) a una solución de 5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridina (38 mg; 0,25 mmoles) (véase el documento US5.037.834, Ejemplo O) en trietilamina al 3,75% en *N,N*-dimetilacetamida (1 ml), y se añadió una solución de hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (94,75 mg; 0,25 mmoles) en trietilamina al 3,75% en *N,N*-dimetilacetamida (1 ml). Se calentó la mezcla a 50°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó el disolvente bajo una presión reducida y se dividió el residuo entre solución de carbonato potásico al 10% (2 ml) y diclorometano (6 ml). Se purificó la capa orgánica mediante cromatografía sobre un cartucho Biotage[®], usando metanol en diclorometano (gradiente de 0:100 a 20:80) para proporcionar el *compuesto del título* (53 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2,15 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,80 (s, 2H), 7,00 (s, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 8,45 (s, 1 H). CL/EM: m/z ES⁻ 415 [M-H]⁻.

Ejemplos 2-7

Los compuestos de la tabla 1, de fórmula general:



fueron preparados mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1, usando el ácido de la preparación 5 y la amina apropiada.

TABLA 1

N.º de Ejemplo	Grupo R
2 (véase el ejemplo 18d del documento W098/30560 para la amina inicial)	
3 (véase el ejemplo 11c del documento W098/30560 para la amina inicial)	
4 (véase el ejemplo 53c del documento W097/23462 para la amina inicial)	
5 (véase <i>Heterocycles</i> 1976, 5 (1), 127 para la amina inicial)	
6 (véase la preparación 23 para la amina inicial)	
7 (véase <i>Synth. Commun.</i> 1995, 25 (20), 3255 para la amina inicial)	

ES 2 298 615 T3

Ejemplo 2

H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 2,10 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 3,80 (m, 4H), 4,60 (s, 2H), 6,80 (m, 2H), 6,90 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H).

CL/EM: m/z ES⁺ 439 [M+H]⁺.

Masa exacta: 418,0824; 420,0797.

Ejemplo 3

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD, rotámeros): δ 2,10 (m, 3H), 2,85 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,68; 4,78 (2xs, 2H), 6,87 (m, 3H), 8,48; 8,54 (2xs, 1H), 8,91 (s, 1H).

CL/EM: m/z ES⁺ 418,2; 419,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD, rotámeros): δ 2,10 (m, 3H), 2,50 (m, 2H), 3,80 (m, 4H), 4,05; 4,07 (2xs, 3H), 4,55; 4,70 (2xs, 2H), 8,55; 8,60 (2xs, 1H).

CL/EM: m/z ES⁺ 448,2; 450,1 [M+Na]⁺

Ejemplo 5

H-RMN (400 MHz, CD₃OD, rotámeros): δ 2,10 (m, 3H), 2,65 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 4,82 (m, 2H), 4,54; 4,70 (2xs, 2H), 6,81 (m, 3H), 8,77 (s, 1H).

CL/EM: m/z ES⁺ 406,3; 408,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD, rotámeros): δ 2,05; 2,08 (2xs, 3H), 2,75 (m, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 4,50; 4,65 (2xs, 2H), 6,89 (m, 4H), 7,52 (dd, 1 H).

CL/EM: m/z ES⁺ 447; 449 [M+Na]⁺.

Ejemplo 7

H-RMN (400 MHz, CD₃OD, rotámeros): δ 2,05; 2,08 (2xs, 3H), 2,80 (m, 2H), 4,75 (m, 4H), 4,60; 4,77 (2xs, 2H), 6,85 (m, 3H), 7,23 (dd, 1 H), 7,52 (dd, 1 H).

CL/EM: m/z ES⁺ 441; 443 [M+Na]⁺.

ES 2 298 615 T3

Ejemplo 8

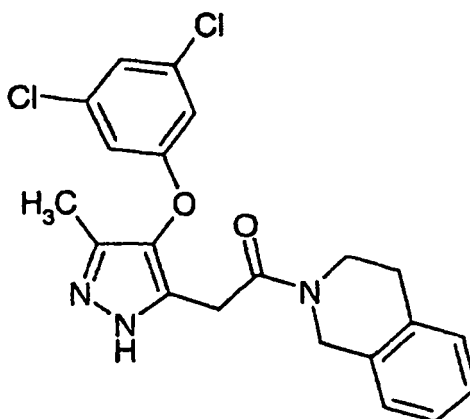
2-[4-(3,5-Dicloro-fenoxi)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-1-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etanona

5

10

15

20



25

Se agitó una mezcla del ácido de la preparación 5 (100 mg; 0,33 mmoles), clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (56 mg; 0,33 mmoles), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (45 mg; 0,33 mmoles), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (63 mg; 0,33 mmoles) y trietilamina (92 μ l; 0,66 mmoles) en diclorometano (5 ml) durante 18 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (5 ml) y se lavó con agua (5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo una presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando metanol en acetato de etilo como eluyente (0:100 a 10:90) para proporcionar el *compuesto del título* como una goma amarilla (62 mg).

30

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2,10 (d, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 4,62 (d, 2H), 6,80 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,18 (m, 2H).

35

EMAR: M/Z APCI+ 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 9

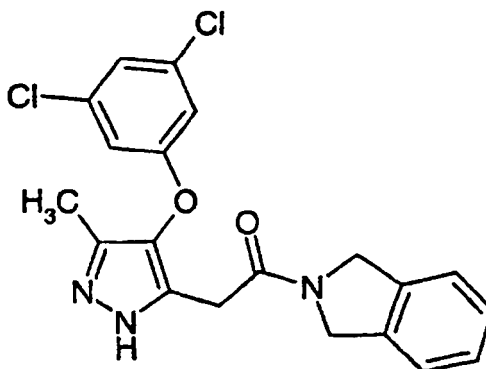
2-[4-(3,5-Dicloro-fenoxi)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-1-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona

40

45

50

55



60

Se añadió trietilamina (59 μ l; 0,43 mmoles) a una solución del ácido de la preparación 5 (120 mg; 0,38 mmoles), 2,3-dihidro-1H-isoindol (51 mg; 0,43 mmoles), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (57 mg; 0,43 mmoles) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (81 mg; 0,43 mmoles) en diclorometano (5 ml), y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se lavó con ácido clorhídrico 1N (5 ml). Se evaporó la solución de diclorometano bajo una presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando metanol en diclorometano (5:95) para proporcionar el *compuesto del título* como una espuma beige (90 mg).

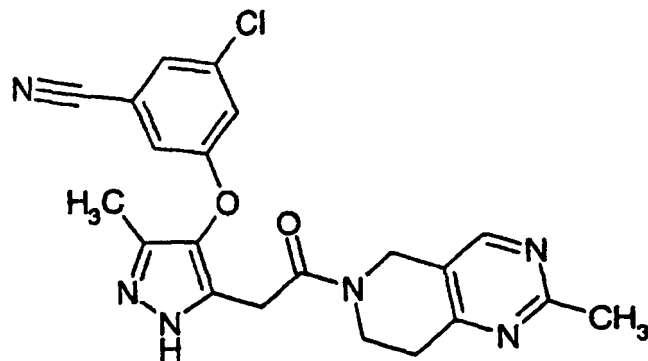
65

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2,18 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 4,78 (m, 4H), 6,81 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,21 (m, 4H).

EMAR: m/z ES+ 424 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Ejemplo 10

3-Cloro-5-[3-metil-5-[2-(2-metil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-2-oxo-etil]-1H-pirazol-4-iloxi]-benzo-nitrilo



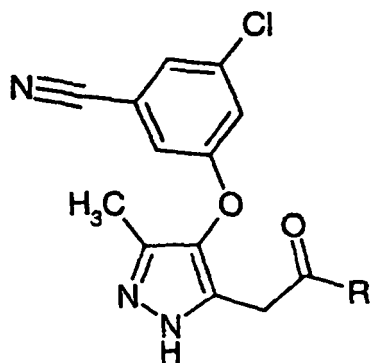
Se añadió el ácido carboxílico de la preparación 13 (57 mg; 0,19 mmoles) a 2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina (29,4 mg; 1,9 mmoles) (véase el ejemplo 17b del documento W098/30560), hidrato de 1-hidroxibenzo-triazol (26 mg; 0,19 mmoles) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en diclorometano (5 ml) que contenía trietilamina (79 μ l; 0,57 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se diluyó con diclorometano (3 ml), y se lavó con agua (5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo una presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre un cartucho Biotage®, usando metanol en diclorometano como eluyente (97,5:2,5 a 95:5) siguiendo con una mayor purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice usando metanol en diclorometano (0:100 a 5:95) para proporcionar el *compuesto del título* como un vidrio (33,2 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2,16 (d, 3H), 2,79 (m, 3H), 3,00 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,79 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 8,52 (d, 1H).

EMAR: M/Z APCI $^+$ 423 $[M+H]^+$.

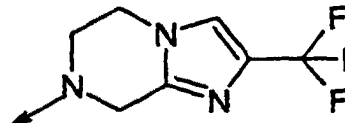
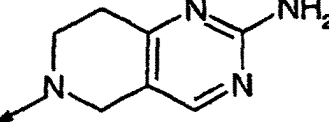
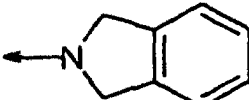
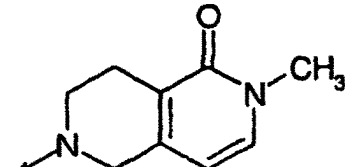
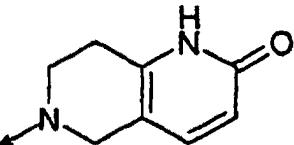
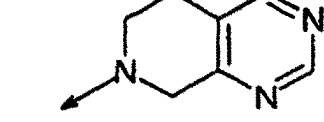
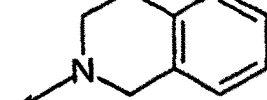
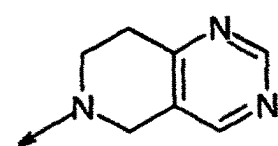
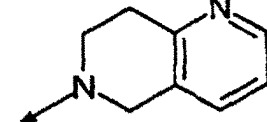
Ejemplos 11-19

Se prepararon los compuestos de la tabla 2, de fórmula general:



mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 8, usando el ácido de la preparación 13 y la amina apropiada.

TABLA 2

N.º de Ejemplo	Grupo R
5 11 (véase la preparación 25 para la amina inicial)	
10 12 (véase el ejemplo N del documento US5.037.834 para la amina inicial)	
15 20 13 Isoindolina, Aldrich	
25 14 (véase la preparación 27 para la amina inicial)	
30 35 15 (véase la preparación 29 para la amina inicial)	
40 16 (véase el ejemplo 18d del documento WO98/30560 para la amina inicial)	
45 17 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina, Aldrich	
50 18 (véase el ejemplo 11c del documento WO98/30560 para la amina inicial)	
55 60 19 (véase el ejemplo O del documento US5.037.834 para la amina inicial)	

ES 2 298 615 T3

Ejemplo 11

H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,16 (d, 3H), 3,78 (s, 1H), 4,04 (m, 4H), 4,80 (s, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,25 (m, 1H).

MH⁺ 465.

Ejemplo 12

H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,06 (m, 3H), 2,90 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 8,15 (d, 1H).

EMAR: *M/Z* APCI⁺ 424 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,2 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,25 (m, 5H).

EMAR: *M/Z* APCI⁺ 393 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,21 (d, 3H), 2,65 (m, 2H), 3,58 (m, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 4,43 (d, 2H), 5,94 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,30 (m, 1H).

EMAR: *M/Z* APCI⁺ 438 [M+H]⁺.

Ejemplo 15

H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 2,10 (d, 3H), 2,58 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 4,30 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 6,40 (t, 1H), 7,24 (m, 4H).

EMAR: *M/Z* APCI⁺ 424 [M+H]⁺.

Ejemplo 16

H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,09 (d, 3H), 2,90 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,74 (d, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,00 (m, 1H).

EMAR: *M/Z* APCI⁺ 409 [M+H]⁺.

Ejemplo 17

H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 2,10 (d, 3H), 2,75 (m, 2H), 3,74 (m, 4H), 4,59 (m, 2H), 7,10 (m, 7H).

EMAR: *M/Z* APCI⁺ 407 [M+H]⁺.

Ejemplo 18

H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,13 (d, 3H), 3,02 (m, 2H), 3,90 (m, 4H), 4,76 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,01 (d, 1H).

EMAR: *M/Z* APCI⁺ 409 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

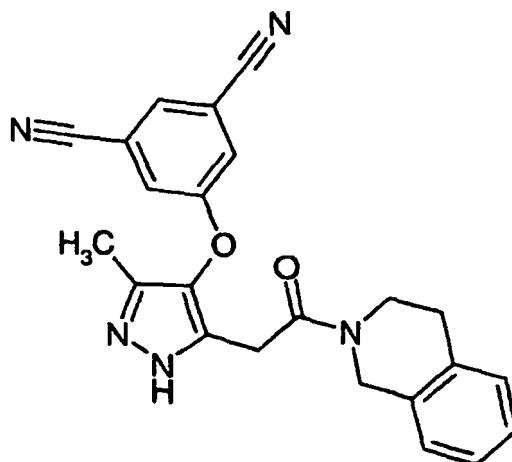
H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,12 (d, 3H), 3,12 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 4,74 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,33 (m, 3H), 8,50 (m, 1H).

CL/EM: *m/z* APCI⁺ 404 [M+H]⁺.

ES 2 298 615 T3

Ejemplo 20

5-{5-[2-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oxo-etil]-3-metil-1H-pirazol-4-iloxi}-isofaltonitrilo



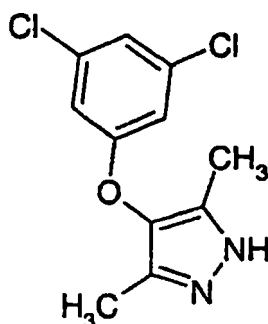
Se añadió trietilamina (42 μ l; 0,3 mmoles) a una suspensión del ácido de la preparación 21 (75 mg; 0,27 mmoles), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (40 mg; 0,3 mmoles), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (58 mg; 0,3 mmoles) y clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (51 mg; 0,3 mmoles) en *N,N*- dimetilformamida (2,5 ml), y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se evaporó el disolvente bajo una presión reducida con la eliminación de las trazas finales de *N,N*-dimetilformamida con una mezcla azeotrópica de tolueno. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando metanol en diclorometano (gradiente de 2:98 a 5:95). Se purificó en mayor profundidad el material aislado mediante cromatografía sobre gel de sílice usando pentano en acetato de etilo como eluyente (25:75 luego 20:80, luego 0:100) para proporcionar el *compuesto del título* (75 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2,20 (m, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,80 (d, 2H), 4,60 (s, 2H), 7,25 (m, 7H).

EMAR: M/Z ES^+ 398,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 1

4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dimetil-1H-pirazol



Se calentó a reflujo durante 18 horas una mezcla de 3-cloro-2,4-pentanodiona (5,00 g; 37,0 mmoles), 3,5-dicloro-fenol (6,03 g; 37,0 mmoles), carbonato de cesio (12,0 g; 37,0 mmoles) y acetona (40 ml). Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente, se eliminó el sólido mediante filtración y se evaporó el filtrado bajo una presión reducida. Se disolvió el residuo en etanol (30 ml), y se añadió hidrato de hidrazina (1,85 g; 37,0 mmoles), y se calentó la mezcla a 60°C durante 30 minutos. Se concentró la mezcla bajo una presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en pentano (30:70) para proporcionar el *compuesto del título* como un sólido amarillo (3,0 g).

p. f.: 85-87°C.

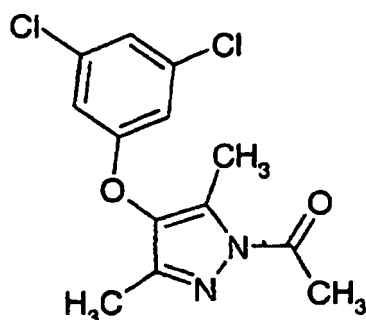
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2,14 (s, 6H), 5,24 (s, 1H), 6,81 (s, 2H), 7,02 (s, 1H).

EMAR: m/z TS^+ 257 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ES 2 298 615 T3

Preparación 2

1-Acetil-4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dimetil-1H-pirazol



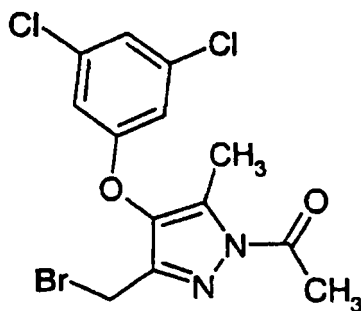
Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 684 mg; 17,1 mmoles) a una solución agitada de cloruro de acetilo (1,21 ml; 17,1 mmoles) y el pirazol de la preparación 1 (4,0 g; 15,6 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la reacción a 0°C durante 1 hora, y luego se añadió agua (100 ml). Se extrajo la solución acuosa con éter de dietilo (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron bajo una presión reducida para dejar un sólido amarillo. Se purificó el producto crudo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando éter de dietilo en pentano (10:90) como eluyente para proporcionar el *compuesto del título* como un sólido blanco (3,0 g).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,11 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 6,78 (s, 2H), 7,03 (s, 1H).

EMAR: *m/z* TS+ 299 [M+H⁺].

Preparación 3

1-Acetil-3-(bromometil)-4-(3,5-diclorofenoxi)-5-metil-1H-pirazol



Se añadió *N*-Bromosuccinimida (2,70 g; 15,0 mmoles) a una solución agitada del pirazol de la preparación 2 (3,0 g; 10,0 mmoles) en 1,1,1-tricloroetano (40 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla a 80°C durante 1 hora, y entonces se añadió azobisisobutironitrilo (2 mg) y se calentó la mezcla durante a 3 horas más. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y se eliminó mediante filtración el sólido formado. Se evaporó el filtrado bajo una presión reducida, y se disolvió el aceite amarillo resultante en acetato de etilo (100 ml). Se lavó la solución de acetato de etilo con solución acuosa de carbonato de sodio 1M (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó bajo una presión reducida para proporcionar un sólido amarillo. Se purificó el producto crudo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo en pentano (10:90) como eluyente para proporcionar un sólido amarillo que se lavó con éter de dietilo enfriado con hielo (20 ml) para proporcionar el *compuesto del título* como un sólido blanco (2,3 g).

p. f.: 111-113°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,10 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 4,73 (s, 2H), 6,86 (s, 2H), 7,11 (s, 1H).

EMAR: *m/z* TS+ 379 [M+H⁺].

ES 2 298 615 T3

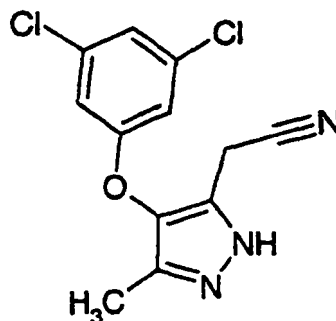
Preparación 4

[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il]acetonitrilo

5

10

15



20

25

Se añadió en una porción el bromometil-pirazol de la preparación 3 (1,00 g; 2,60 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) a una solución de cianuro de sodio (284 mg; 5,20 mmoles) en agua (10 ml) a temperatura ambiente. Se calentó la reacción a 80°C durante 14 horas y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente bajo una presión reducida y se dividió el residuo entre diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con agua (50 ml), salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente bajo una presión reducida para proporcionar un sólido marrón. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando pentano en acetato de etilo como eluyente (50:50) para proporcionar el *compuesto del título* como un sólido amarillo (500 mg).

30

p. f.: 150-152°C.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,17 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 6,77 (s, 2H), 7,02 (s, 1H).

EMAR: *m/z* TS+ 282 [M+H]⁺.

35

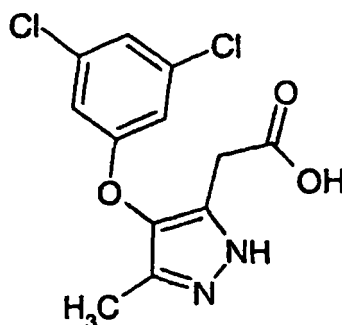
Preparación 5

Ácido [4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il]acético

40

45

50



55

60

Se agitó a 100°C durante 14 horas el nitrilo de la preparación 4 (400 mg; 1,41 mmoles) en ácido clorhídrico concentrado (20ml). Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se evaporó el disolvente bajo una presión reducida. Se dividió el residuo entre diclorometano (50 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1N (50 ml). Se lavó la capa de diclorometano con ácido clorhídrico acuoso 1N (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente bajo una presión reducida para proporcionar el *compuesto del título* como un sólido amarillo pálido (400 mg).

65

p. f.: 156-158°C.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 2,02 (s, 3H), 4,89 (s, 2H), 6,82 (s, 2H), 7,02 (s, 1H).

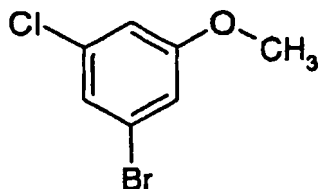
EMAR: *m/z* TS+ 303 [M+H]⁺.

ES 2 298 615 T3

Preparación 6

1-Bromo-3-cloro-5-metoxibenceno

5



10

15

Se añadió metóxido de sodio en gotas (solución 4,5M en metanol, 2,20 ml; 10,0 mmoles) a una solución agitada de 1-fluoro-3-cloro-5-bromobenceno (1,00 g; 4,77 mmoles) en metanol (28 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla a reflujo durante 3 días y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla bajo una presión reducida y se disolvió el aceite amarillo resultante en diclorometano (30 ml). Se lavó la solución de diclorometano con agua (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó bajo una presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano para proporcionar el *compuesto del título* como un aceite incoloro (302 mg).

20

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3,77 (s, 3H), 6,82 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,09 (s, 1H).

25

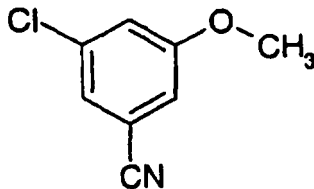
Microanálisis: Encontrado: C: 37,94; H: 2,75. $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrClO}$ requiere: C: 37,96; H: 2,73%.

Preparación 7

30

3-Cloro-5-metoxibenzonitrilo

35



40

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina) de paladio (174 mg; 0,15 mmoles) en una porción a una solución agitada del bromuro de la preparación 6 (500 mg; 2,26 mmoles) y cianuro de cinc (146 mg; 1,24 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se calentó la reacción a 100°C durante 14 horas y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente bajo una presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo en ciclohexano como eluyente (5:95) para proporcionar el *compuesto del título* como un aceite amarillo (380 mg).

45

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3,82 (s, 3H); 7,04 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,23 (s, 1H).

50

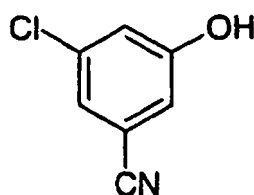
Microanálisis: Encontrado: C: 57,50; H: 3,63; N: 8,16. $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClNO}$ requiere: C: 57,33; H: 3,61; N: 8,36%.

Preparación 8

55

3-Cloro-5-hidroxibenzonitrilo

60



65

ES 2 298 615 T3

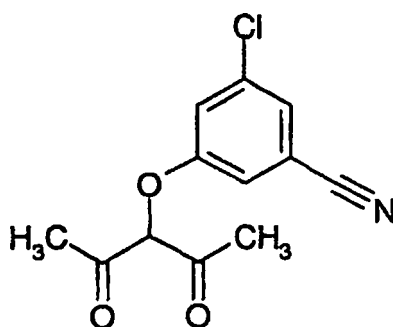
Se añadió tricloruro de boro (solución 1,0M en diclorometano; 26,0 ml; 26,0 mmoles) en gotas a una solución agitada del nitrilo de la preparación 7 (1,80 g; 10,0 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (4,36 g; 11,0 mmoles) en diclorometano (50 ml) a -78°C . Se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C , y se añadieron hielo y diclorometano (100 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (3 x 40 ml) y salmuera (40 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo una presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo en ciclohexano como eluyente (20:80) para proporcionar el *compuesto del título* como un sólido blanco (900 mg).

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

Microanálisis: Encontrado: C: 54,76; H: 2,81; N: 8,94. $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClNO}$ requiere; C: 54,75; H: 2,63; N: 9,12%.

Preparación 9

3-(1-Acetil-2-oxopropoxi)-5-clorobenzonitrilo



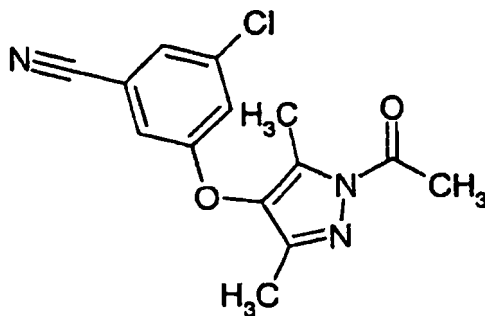
Se calentó a reflujo durante 2 horas una mezcla de 3-cloro-2,4-pentanodiona (6,73 g; 50,0 mmoles), el fenol de la preparación 8 (7,67 g; 50,0 mmoles), carbonato de cesio (18,0 g; 55,4 mmoles) y acetona (40 ml). Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente, se añadieron *N,N*-dimetilformamida (6 ml) y acetona (30 ml), y se calentó la reacción a 70°C durante 12 horas más. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se eliminó el sólido mediante filtración, para disolverlo en ácido clorhídrico acuoso 1M (150 ml). Se extrajo la solución acuosa con diclorometano (3 x 100 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo una presión reducida para proporcionar el *compuesto del título* como un sólido marrón (5,5 g).

p. f.: $105-108^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2,04 (s, 6H), 7,13 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 14,40 (s, 1H).

Preparación 10

3-((1-Acetil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo



Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 840 mg; 21,0 mmoles) a una solución agitada de cloruro de acetilo (1,50 ml; 21,0 mmoles) y el pirazol de la preparación 9 (4,80 g; 19,4 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la reacción a 0°C durante 15 minutos y luego se añadió agua (200 ml). Se extrajo la mezcla acuosa con acetato de etilo (3 x 120 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron bajo una presión

ES 2 298 615 T3

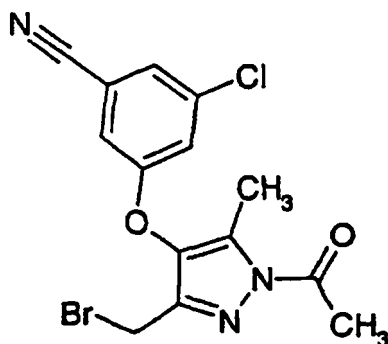
reducida para proporcionar un sólido amarillo. Se purificó el producto crudo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando diclorometano como eluyente para proporcionar el *compuesto del título* como un sólido blanco (5,00 g).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2,06 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 6,99 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,29 (m, 1H).

EMAR: m/z TS+ 290 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 11

3-[[1-Acetil-3-(bromometil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-clorobenzonitrilo



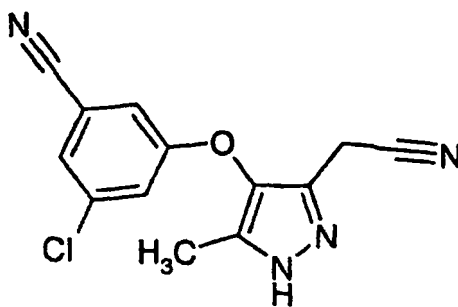
Se añadió *N*-Bromosuccinimida (4,60 g; 25,6 mmoles) a una solución agitada del pirazol de la preparación 10 (5,00 g; 17,3 mmoles) en 1,1,1-tricloroetano (70 ml) y azobisisobutironitrilo (20 mg) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se calentó la reacción a 80°C durante 3 horas, y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió una segunda porción de la *N*-bromosuccinimida (2,0 g; 11,2 mmoles), y se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 4 horas. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y se evaporó bajo una presión reducida, y se purificó el aceite amarillo resultante mediante cromatografía sobre gel de sílice usando pentano en diclorometano como eluyente (25:75) para proporcionar el *compuesto del título* como un sólido blanco (2,30 g).

p. f.: 122-123°C.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2,10 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 4,73 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,39 (s, 1H).

Preparación 12

3-Cloro-5-(3-cianometil-5-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzonitrilo



Se añadió cianuro sódico en gotas (450 mg; 9,2 mmoles) en agua (5 ml) a una solución agitada del bromuro de la preparación 11 (1,7 g; 4,6 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) a 0°C. Se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo una presión reducida y se diluyó el residuo con acetato de etilo (30 ml), para lavarlo con salmuera (2 x 15 ml), secarlo sobre sulfato de magnesio, filtrarlo y evaporarlo bajo una presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo en pentano como eluyente (0:100 a 50:50) para proporcionar el *compuesto del título* como un sólido naranja pálido (0,8 g).

p. f.: 170-172°C.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2,10 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,33 (m, 1H).

ES 2 298 615 T3

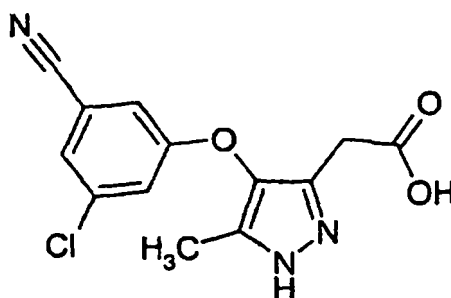
Preparación 13

Ácido [4-(3-Cloro-5-ciano-5-fenoxi)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-acético

5

10

15



20

Se calentó el compuesto de cianometilo de la preparación 12 (340 mg; 1,25 mmoles) en ácido clorhídrico 4N a 80°C durante 18 horas. Se evaporó la mezcla bajo una presión reducida. Se disolvió el residuo en diclorometano y se añadió gel de sílice. Se evaporó el disolvente bajo una presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando metanol en diclorometano como eluyente (0:100 a 20:80) para proporcionar el *compuesto del título* (50 mg).

p. f.: 175-178°C.

25

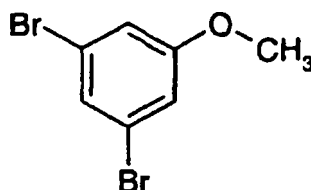
¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 2,10 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,43 (m, 1H).

Preparación 14

30

1,3-Dibromo-5-metoxibenceno

35



40

Se añadió metóxido de sodio en gotas (solución 4,5M en metanol, 8,80 ml; 41,0 mmoles) a una solución agitada de 3,5-dibromofluorobenceno (5,00 g; 19,0 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (95 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se calentó la reacción hasta la temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y luego se evaporó bajo una presión reducida. Se disolvió el residuo en dietiléter y se lavó con agua (3 x 300 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo una presión reducida para proporcionar el *compuesto del título* como un sólido blanco (5,13 g).

45

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

EMAR: *m/z* TS+ 266 [M+H]⁺.

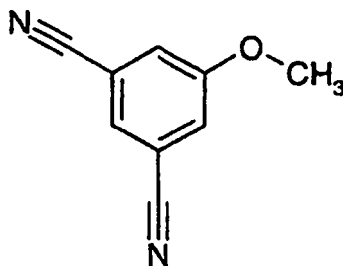
50

Preparación 15

55

3,5-Dicianometoxibenceno

60



65

Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (6,53 g; 7,15 mmoles) en una porción a una solución agitada del bromuro de la preparación 1 (38,0 g; 143 mmoles), 1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno (9,3 g; 16,8 mmoles) y cianuro de

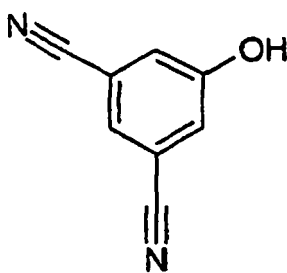
ES 2 298 615 T3

cinc (20,0 g; 172 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (300 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se calentó la reacción a 100°C durante 14 horas y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua (1.500 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 500 ml). Se filtraron los orgánicos combinados, y se lavó el filtrado con agua (500 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo una presión reducida. Se trituró el sólido resultante con tolueno (1.000 ml) para proporcionar el *compuesto del título* (18,0 g) como un sólido color habano.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3,83 (3H, s), 7,31 (2H, s), 7,48 (1H, s).

Preparación 16

3, 5-Dicianohidroxibenceno

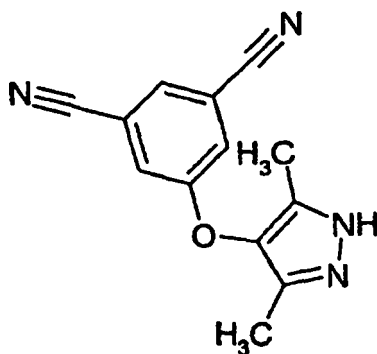


Se añadió en porciones el éter de la preparación 15 (9,60 g; 60,7 mmoles) a una suspensión agitada de tricloruro de aluminio (32,4 g; 243 mmoles) en diclorometano (250 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la suspensión a 45°C durante 6 días, luego se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió sobre hielo (450 ml). Se añadió ácido clorhídrico concentrado (450 ml) en gotas y se agitó la suspensión resultante durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se aisló el sólido formado mediante filtración, se lavó con agua y se secó sobre pentóxido de fósforo para proporcionar el *compuesto del título* como un sólido color habano (7,83 g) [que contenía aproximadamente material inicial al 11% según $\text{H}^1\text{-RMN}$ y microanálisis].

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,36 (m, 2H), 7,56 (m, 1H).

Preparación 17

5-(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-iloxi)-isofalonnitrilo



Se mezcló el fenol de la preparación 16 (2 g; 13,8 mmoles) con 3-cloro-2,4-pentanodiona (2 ml; 16,7 mmoles) y carbonato de cesio (4,51 g; 13,8 mmoles), y se calentó a 65°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 ml). Se diluyó la mezcla con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron bajo una presión reducida. Se disolvió el aceite amarillo residual en ácido acético (30 ml), y se añadió hidrazina (1 ml, 20,7 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se evaporó bajo una presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con solución de carbonato sódico al 10% (30 ml), agua (30 ml), salmuera (30 ml), y entonces se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente bajo una presión reducida y se trituró el residuo con dietiléter para proporcionar el *compuesto del título* como sólido amarillo pálido (1,8 g).

ES 2 298 615 T3

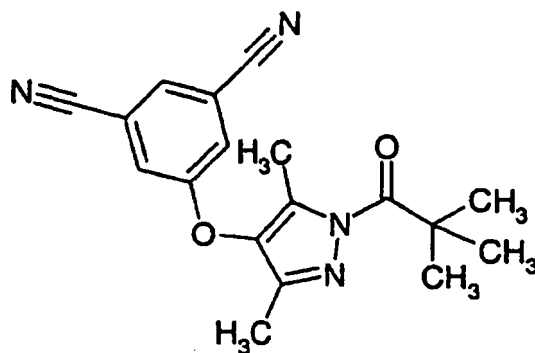
p. f.: 182-185°C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2,16 (s, 6H), 7,40 (s, 2H), 7,59 (s, 1H).

EMAR: m/z TS+ 239 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 18

5- $[1-(2,2\text{-Dimetil-propionil})-3,5\text{-dimetil-1H-pirazol-4-iloxi}]\text{-isofaltonitrilo}$

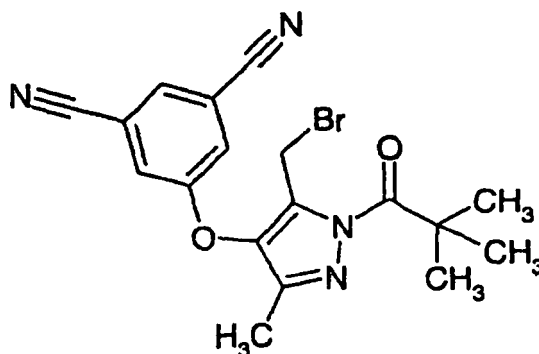


Se disolvió el pirazol de la preparación 17 (10 g; 41,7 mmoles) en *N,N*- dimetilformamida (60 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloruro de 2,2-dimetil-propionilo (7,6 ml; 62,6 mmoles) y luego, hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 2,5 g; 62,5 mmoles). Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos, y entonces se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (50 ml). Se dividió la mezcla de reacción entre agua (200 ml) y acetato de etilo (200 ml). Se lavó la fase acuosa con acetato de etilo (200 ml), y las capas orgánicas combinadas, con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron bajo una presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando diclorometano como eluyente para proporcionar el *compuesto del título* como un sólido blanco (14 g).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,56 (s, 9H), 2,09 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 7,39 (s, 2H), 7,61 (s, 1H).

Preparación 19

5- $[5\text{-Bromometil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-1H-pirazol-4-iloxi}]\text{isofaltonitrilo}$



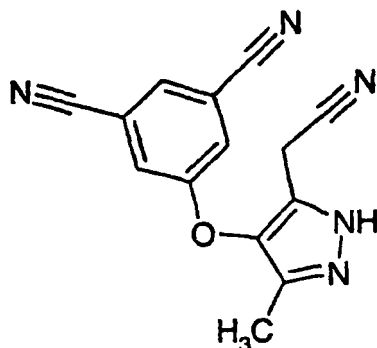
Se purgó una solución del pirazol de la preparación 18 (5 g; 15,5 mmoles) y *N*-bromosuccinimida (3 g; 17,08 mmoles) en tetracloruro de carbono (100 ml) con nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió 2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo) (123 mg; 0,78 moles), y se calentó la mezcla a 85°C durante 3 horas. Se evaporó el disolvente bajo una presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando diclorometano en pentano (50:50) como eluyente para proporcionar el *compuesto del título* como un sólido marrón (5,7 g).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,54 (d, 9H), 2,08 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,68 (s, 1H).

ES 2 298 615 T3

Preparación 20

5-(5-Cianometil-3-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-isofalonnitrilo



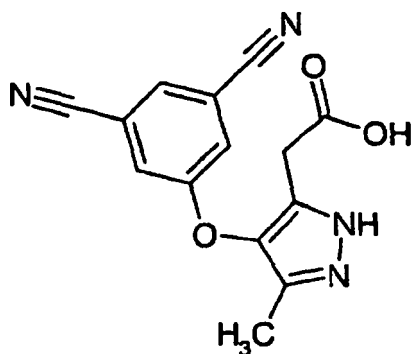
Se añadió el bromuro de la preparación 19 (1,5 g; 3,7 mmoles) en tetrahidrofurano (45 ml) a una solución de cianuro sódico (400 mg; 8,2 mmoles) en agua (7 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo una presión reducida (hasta aproximadamente 20 ml), y se extrajo el residuo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavaron las capas combinadas de acetato de etilo con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron bajo una presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo en pentano como eluyente (50:50 a 40:60) para proporcionar el *compuesto del título* como un sólido blanco (500 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,05 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 7,72 (m, 2H), 8,12 (m, 1H).

EMAR: m/z ES $^+$ 286 [M+Na] $^+$.

Preparación 21

Ácido [4-(3,5-diciano-fenoxi)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-acético



Se añadió ácido clorhídrico 6N (6 ml) a una suspensión del nitrilo de la preparación 20 en 1,4-dioxano (6 ml). Se calentó la mezcla a 80°C durante 4 horas, luego se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y entonces se calentó a 80°C durante 3 horas. Se evaporó la mezcla de reacción bajo una presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando metanol en diclorometano como eluyente (gradiente de 5:95 a 10:90) para proporcionar el *compuesto del título* como un sólido amarillo (75 mg).

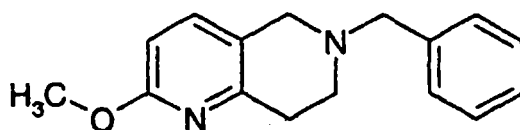
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,00 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 7,68 (m, 2H), 8,08 (m, 1H).

EMAR: m/z APCI 283 [M+H] $^+$.

ES 2 298 615 T3

Preparación 22

6-Bencil-2-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridina



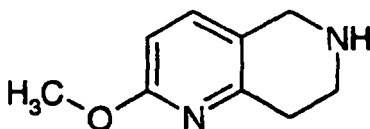
Se añadió sodio (2,49 g; 0,11 moles) en porciones a metanol (70 ml), y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió *N,N*-dimetilformamida (35 ml), y se añadió la solución a 6-bencil-2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridina (2,8 g; 10,9 mmoles) (véase el ejemplo 33b del documento W098/30560 de referencia). Se calentó la mezcla a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 5 días, y entonces se evaporó bajo una presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando metanol en diclorometano (gradiente de 0:100 a 4:96), y se secó el material obtenido al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (2,54 g).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,83 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,51 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,33 (m, 5H).

CL/EM: *m/z* TS+ 255 [M+H]⁺

Preparación 23

2-Metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-[6,1]naftiridina



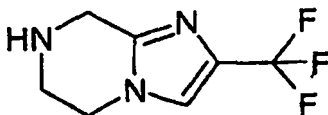
Se mezcló el compuesto de *N*-bencilo de la preparación 22 (2,33 g; 9,16 mmoles) con paladio al 20% sobre carbono (800 mg) en metanol (60 ml) y trietilamina (2 ml). Se hidrogenó la mezcla a 344,75 kPa durante 2 días, y entonces se filtró a través de Arbocel®. Se evaporó el filtrado bajo una presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando metanol en diclorometano que contenía solución de hidróxido de amonio como eluyente (gradiente de 0:100:0 a 10:90:1). Se secó el material obtenido al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (1,14 g).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,82 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 6,54 (d, 1H), 7,21 (d, 1H).

CL/EM: *m/z* TS+ 165 [M+H]⁺.

Preparación 24

2-Trifluorometil-imidazo[1,2-*a*]pirazina



Se calentó 2-Aminopirazina (12,5 g; 0,13 moles) y 3-bromo-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona (27,6 g; 0,14 moles) en etanol (150 ml) a reflujo durante 24 horas. Se añadió otra porción más de 3-bromo-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona (2,51 g; 14 mmoles), y se calentó la mezcla a reflujo durante 18 horas. Se evaporó el disolvente bajo una presión reducida y se disolvió el residuo en agua (30 ml). Se añadió hidrógeno-carbonato de sodio sólido para llevar el pH hasta 8, y se extrajo la solución con diclorometano (x 3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron bajo una presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía a media presión sobre gel de sílice usando metanol en diclorometano como eluyente (gradiente de 2:98 a 4:96). Se purificó en mayor profundidad el material aislado mediante cromatografía sobre gel de sílice usando

ES 2 298 615 T3

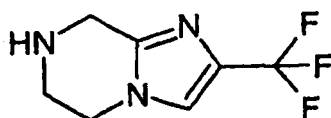
metanol en diclorometano como eluyente (2:98). Se recrystalizó el material aislado desde acetato de etilo/hexano para proporcionar el *compuesto del título* como un sólido marrón anaranjado (3 g).

Encontrado; C: 44,81; H: 2,04; N: 22,15; C₇H₄F₃N₃ requiere; C: 44,93; H: 2,15; N: 22,46%.

EMAR: *m/z* TS+ 188 [M+H]⁺.

Preparación 25

Clorhidrato de 2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirazina

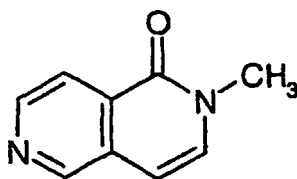


Se hidrogenó el compuesto de la preparación 24 (4,15 g; 22,2 mmoles), ácido acético glacial (5,72 ml; 0,11 moles) y rodio al 5% sobre alúmina (900 mg) en etanol anhidro (80 ml) a 344,75 kPa y 50°C durante 6 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el filtrado bajo una presión reducida. Se disolvió el residuo en etanol (50 ml) y se añadió ácido clorhídrico 1N (50 ml). Se evaporó el disolvente bajo una presión reducida y se secó el residuo con una mezcla azeotrópica de tolueno. Se recrystalizó el material resultante desde etanol/hexano para proporcionar el *compuesto del título* (4,26 g).

MH+ 192.

Preparación 26

2-Metil-2H-[2,6]naftiridin-1-ona

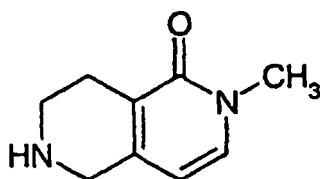


Se añadió hidruro de sodio en porciones (60% en aceite mineral, 328 mg; 8,2 mmoles) a una suspensión de 2H-[2,6]naftiridin-1-ona (1 g; 2,05 mmoles) (véase la referencia *J. Het. Chem.* 1981, 18 (7), 1349) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (25 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió yodometano (510 μ l; 8,2 mmoles) y se agitó la mezcla durante 18 horas. Se evaporó la mezcla de reacción bajo una presión reducida y se dividió el residuo entre diclorometano (50 ml) y agua (20 ml). Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 30 ml) y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, para evaporarlas bajo una presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando metanol en diclorometano (gradiente de 2:98 a 5:95) para proporcionar el *compuesto del título* (750 mg).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,62 (s, 3H), 6,58 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,99 (s, 1H).
CL/EM: *m/z* TS+ 161 [M+H]⁺.

Preparación 27

2-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-2H-[2,6]naftiridin-1-ona



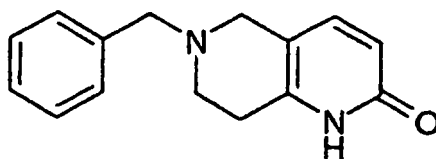
Se disolvió el compuesto de la preparación 26 (87 mg; 0,54 mmoles) en etanol anhidro (30 ml) y se añadió óxido de platino (50 mg), y se hidrogenó la mezcla a 344,75 kPa durante 18 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el filtrado bajo una presión reducida para proporcionar el *compuesto del título* como una goma marrón (39 mg).

CL/EM: *m/z* TS+ 165 [M+H]⁺.

ES 2 298 615 T3

Preparación 28

6-Bencil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-[1,6]naftiridin-2-ona



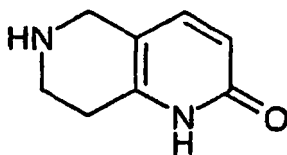
Se añadió bromo en gotas (750 μ l; 14,6 mmoles) en ácido acético glacial (5 ml) durante 5 minutos a (6-bencil-3,4,5,6,7,8-hexahidro-1H-[1,6]naftiridin-2-ona (3,37 g; 13,9 mmoles) (referencia W09830560) disuelta en ácido acético glacial (50 ml) a 100°C. Se calentó la mezcla a 100°C durante 2,5 horas y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente bajo una presión reducida y se basificó el residuo con solución de carbonato sódico al 10% (50 ml). Se extrajo la mezcla acuosa con cloroformo (4 x 50 ml), y se secaron las soluciones orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se evaporaron bajo una presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando metanol en diclorometano (gradiente de 0:100 a 3:97) para proporcionar el *compuesto del título* como cristales amarillos (1,5 g).

p. f.: 210-212°C.

Encontrado C: 75,04; H: 6,74; N: 11,88. $C_{15}H_{16}N_2O$ requiere; C: 74,97; H: 6,71; N: 11,66%.

Preparación 29

5,6,7,8-tetrahidro-1H-[1,6]naftiridin-2-ona

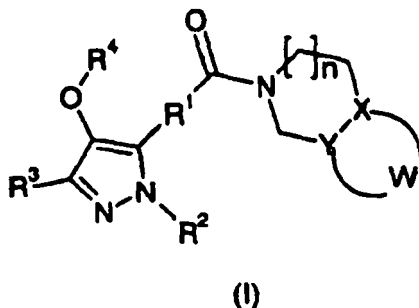


Se hidrogenó a 413,7 kPa y a temperatura ambiente durante 18 horas una mezcla del compuesto de *N*-bencilo de la preparación 28 (1,11 g; 4,63 mmoles) y paladio al 10% sobre carbono activado (150 mg) en ácido acético glacial. Se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente bajo una presión reducida. Se volvió a disolver el residuo en ácido acético glacial y se añadió otra porción más de paladio al 10% sobre carbono activado (150 mg). Se hidrogenó la mezcla a 413,7 kPa durante 20 horas y luego se filtró. Se evaporó el filtrado bajo una presión reducida y se trituró el residuo dietiléter (2 x 40 ml). Se recristalizó el sólido obtenido a partir de metanol/acetato de etilo para proporcionar el *compuesto del título* como cristales de color beige (550 mg).

p. f.: 243-246°C.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5

10

15

20 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

W-X-Y define un anillo aromático de cinco o seis miembros que contiene de 0 a 3 átomos de nitrógeno, en el que X es C o N, e Y es C, o cuando X es C, también puede ser N; estando dicho anillo opcionalmente sustituido por halo, oxo, -OR⁵, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, OR¹¹, -NR⁵R⁵, -(alquilen(C₁-C₆))-NR⁵R⁵, R⁷, R¹¹ o CF₃;

25

R¹ es alquilen(C₁-C₆);

R² es H, alquilo(C₁-C₆), alqueno(C₃-C₆), alquino(C₃-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalqueno(C₃-C₇), fenilo, bencilo, R⁸ o R⁹, estando dichos alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo y bencilo opcionalmente sustituidos por halo, -OR⁵, -OR¹⁰, -CN, -CO₂R⁷, -OCONR⁵R⁵, -CONR⁵R⁵, -C(=NR⁵)NR⁵OR⁵, -CONR⁵NR⁵R⁵, -NR⁶R⁶, -NR⁵R¹⁰, -NR⁵COR⁵, -NR⁵COR⁸, -NR⁵COR¹⁰, -NR⁵CO₂R⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -NR⁵SO₂NR⁵R⁵, R⁸ o R⁹;

30

R₃ es H, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, bencilo, halo, -CN, -OR⁷, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, R⁸ o R⁹, estando dichos alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo y bencilo opcionalmente sustituidos por halo, -CN, -OR⁵, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -OCONR⁵R⁵, -NR⁵CO₂R⁵, -NR⁶R⁶, -NR⁵COR⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, R⁸ o R⁹;

35

R⁴ es fenilo, naftilo o piridilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por R⁸, halo, -CN, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), alcóxilo(C₁-C₆), -CONR⁵R⁵, OR¹¹, SO_xR⁶, O-(alquilen(C₁-C₆))-CONR⁵R⁵, O-(alquilen(C₁-C₆))-NR⁵R⁵ o O-(alquilen(C₁-C₆))-OR⁶;

40

Cada R⁵ es independientemente bien H, alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₇), o cuando dos grupos R⁵ están enlazados al mismo átomo de nitrógeno, esos dos grupos tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo o morfolinilo, estando dichos azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo y morfolinilo opcionalmente sustituidos por alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₇);

45

Cada R⁶ es independientemente bien H, alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₇);

50

R⁷ es alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₇);

R⁸ es un grupo heterocíclico aromático de cinco o seis miembros que contiene (i) de 1 a 4 heteroátomos de nitrógeno o (ii) 1 ó 2 heteroátomos de nitrógeno y 1 heteroátomo de oxígeno ó 1 heteroátomo de azufre o (iii) 1 ó 2 heteroátomos de oxígeno o de azufre, estando dicho grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por halo, oxo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquilen(C₁-C₆))-NR⁵R⁵, alquilo(C₁-C₆), fluoro (alquilo(C₁-C₆)) o cicloalquilo(C₃-C₇);

55

R⁹ es un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de cuatro a siete miembros que contiene (i) de 1 ó 2 heteroátomos de nitrógeno o (ii) 1 heteroátomo de nitrógeno y 1 heteroátomo de oxígeno ó 1 heteroátomo de azufre o (iii) 1 heteroátomo de oxígeno o de azufre, estando dicho grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por oxo, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), -SO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -COOR⁵, -CO-(alquilen(C₁-C₆))-OR⁵ o -COR⁶ y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono que no es adyacente a ningún heteroátomo por halo, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵, -NR⁵COOR⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵ o -CN;

60

65

R¹⁰ es alquilo(C₁-C₆) sustituido por R⁸, R⁹, -OR⁵, -CONR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵ o -NR⁵R⁵;

ES 2 298 615 T3

R¹¹ es fenilo opcionalmente sustituido por halo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquilen(C₁-C₆))-NR⁵R⁵, alquilo(C₁-C₆), halo(alquilo(C₁-C₆)) o cicloalquilo(C₃-C₇); y

x y n son independientemente 0, 1 ó 2.

5

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

W-X-Y define un anillo aromático de cinco o seis miembros que contiene de 0 a 2 átomos de nitrógeno, en el que X es C o N, e Y es C o, cuando X es C, también puede ser N; estando dicho anillo opcionalmente sustituido por halo, oxo, -CN, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquilen(C₁-C₆))-NR⁵R⁵, R⁷ o CF₃;

10

R¹ es metileno o etileno;

R² es H, alquilo(C₁-C₆), alqueno(C₃-C₆), fenilo, bencilo o R⁹, estando dichos fenilo, bencilo o alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituidos por halo, -OR⁵, -OR¹⁰, -CN, -CO₂R⁷, -OCONR⁵R⁵, -CONR⁵R⁵, -C(=NR⁵)NR⁵OR⁵, -CONR⁵NR⁵R⁵, -NR⁶R⁶, -NR⁵R¹², -NR⁵COR⁵, -NR⁵COR⁸, -NR⁵COR¹², -NR⁵CO₂R⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, R⁸ o R⁹;

15

R³ es H, alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₇), estando dicho alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido por halo, -CN, -OR⁵, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -OCONR⁵R⁵, -NR⁵CO₂R⁵, -NR⁶R⁶, -NR⁵COR⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, R⁸ o R⁹;

20

R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido por R⁸, halo, -CN, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇) o alcoxilo(C₁-C₆);

25

R⁸ es pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por halo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquilen(C₁-C₆))-NR⁵R⁵, alquilo(C₁-C₆), fluoro(alquilo(C₁-C₆)) o cicloalquilo(C₃-C₇);

30

R⁹ es azetidino, tetrahidropirrolilo, piperidinilo, azepino, oxetano, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, oxepino, morfolino, piperazino o diazepino, estando cada uno opcionalmente sustituido por oxo, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), -SO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -COOR⁵, -CO-(alquilen(C₁-C₆))-OR⁵ o -COR⁵ y opcionalmente sustituido en el átomo de carbono que no es adyacente a ningún heteroátomo por halo, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵, -NR⁵COOR⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵ o -CN;

35

R¹⁰ es alquilo(C₁-C₄) sustituido por R⁸, R⁹, -OR⁵, -CONR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵ o -NR⁵R⁵;

R¹¹ es fenilo sustituido por halo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquilen(C₁-C₆))-NR⁵R⁵, alquilo(C₁-C₆), halo(alquilo(C₁-C₆)) o cicloalquilo(C₃-C₇);

40

n es 0 ó 1.

3. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

45

4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 3 que incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales.

5. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica según la reivindicación 3 ó 4, para su uso como un medicamento.

50

6. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica según la reivindicación 3 ó 4, para su uso como inhibidor o modulador de la transcriptasa inversa.

55

7. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica según la reivindicación 3 ó 4, para su uso en el tratamiento de una infección por VIH o retrovira genéticamente relacionada, o un síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) resultante.

60

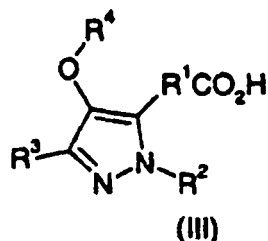
8. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica según la reivindicación 3 ó 4, para la fabricación de un medicamento que tenga actividad inhibidora o moduladora de la transcriptasa inversa.

9. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica según la reivindicación 3 ó 4, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una infección por VIH o retrovira genéticamente relacionada, o un síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) resultante.

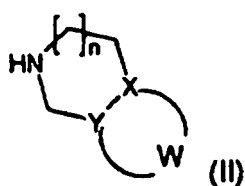
65

10. Un procedimiento para preparar un compuesto según la reivindicación 1, o una sal o un solvato del mismo, que comprende:

(A) la reacción de un ácido de fórmula (III)

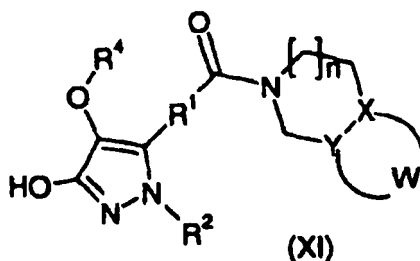


con una amina de fórmula (II)



en condiciones convencionales de acoplamiento de ácido/amina;

(B) para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en la que R³ es halo, halogenar un compuesto de fórmula (XI)



en condiciones convencionales;

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

(D) desproteger un derivado protegido del compuesto de fórmula (I); y,

opcionalmente, convertir un compuesto de fórmula (I) preparado mediante uno cualquiera de los procedimientos (A) a (D) en una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.