



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 341 132**

51 Int. Cl.:
C07D 498/10 (2006.01)
C07D 498/20 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06837651 .6**
96 Fecha de presentación : **15.11.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1948666**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.07.2008**

54 Título: **Inhibidores de la integrasa del VIH.**

30 Prioridad: **17.11.2005 US 737781 P**
31.10.2006 US 590637

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.06.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.06.2010

73 Titular/es: **Bristol-Myers Squibb Company**
Route 206 and Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

72 Inventor/es: **Naidu, B. Narasimhulu;**
Ueda, Yasutsugu;
Matiskella, John D.;
Walker, Michael A.;
Banville, Jacques;
Beaulieu, Francis;
Ouellet, Carl y
Plamondon, Serge

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 341 132 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

Inhibidores de la integrasa del VIH.

5 Antecedentes de la invención

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha identificado como el agente etiológico responsable del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), una enfermedad mortal caracterizada por la destrucción del sistema inmunitario y la incapacidad para luchar contra las infecciones oportunistas que ponen en peligro la vida. Estadísticas recientes (UNAIDS: Report on the Global HIV/AIDS Epidemic, December 1998) indican que hasta 33 millones de personas de todo el mundo están infectadas con el virus. Además del gran número de individuos ya infectados, el virus continúa diseminándose. Las estimaciones de 1998 apuntan a cerca de 6 millones de infecciones nuevas únicamente en dicho año. El mismo año se produjeron aproximadamente 2,5 millones de muertes asociadas con el VIH y el SIDA.

Actualmente se dispone de una serie de fármacos antivirales para combatir la infección. Estos fármacos se pueden dividir en tres clases sobre la base de la proteína vírica a la que están dirigidos y su modo de acción. En particular, saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir y amprenavir son inhibidores competitivos de la aspartilproteasa expresada por el VIH. Zidovudina, didanosina, estavudina, lamivudina, zalcitabina y abacavir son inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa que se comportan como simuladores del sustrato para detener la síntesis del ADNc viral. Los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, nevirapina, delavirdina y efavirenz, inhiben la síntesis del ADNc viral mediante un mecanismo no competitivo. Utilizados en monoterapia, estos fármacos son eficaces en la reducción de la replicación viral. El efecto es sólo temporal, ya que el virus desarrolla resistencia fácilmente a todos los agentes conocidos. No obstante, se ha probado que la terapia de combinación es muy eficaz en la reducción del virus y la supresión de la aparición de resistencia en una serie de pacientes. En EE.UU., donde la terapia de combinación está ampliamente disponible, el número de muertes relacionadas con el VIH ha disminuido (Palella, F. J.; Delany, K. M.; Moorman, A. C.; Loveless, M. O.; Furher, J.; Satten, G. A.; Aschman, D. J.; Holmberg, S. D. N. Engl. J. Med 1998,338, 853-860).

Por desgracia, no todos los pacientes son respondedores y en un gran número fracasa esta terapia. De hecho, en aproximadamente el 30-50% de los pacientes esta terapia de combinación termina fracasando. En la mayoría de los casos, el fracaso del tratamiento se debe a la aparición de resistencia viral. A su vez, la resistencia viral se debe al rápido recambio del VIH-1 durante el curso de la infección combinado con una elevada tasa de mutación viral. En estas circunstancias, la incompleta supresión viral causada por insuficiente potencia del fármaco, el mal cumplimiento del complicado régimen farmacológico así como las barreras farmacológicas intrínsecas a la exposición proporcionan un terreno fértil para la aparición de resistencia. Más molestos son los hallazgos recientes que sugieren que la replicación de bajo nivel continúa incluso cuando los niveles plasmáticos del virus han disminuido por debajo de niveles detectables (< 50 copias/ml) (Carpenter, C. C.; Cooper, D. A.; Fischl, M. A.; Gatell, J. M.; Gazzard, B. G.; Hammer, S. M.; Hirsch, M. S.; Jacobsen, D. M.; Katzenstein, D. A.; Montaner, J. S.; Richman, D. D.; Saag, M. S.; Schechter, M.; Schooley, R. T.; Thompson, M. A.; Vella, S.; Yeni, P. G.; Volberding, P. A. JAMA 2000,283,381-390). Claramente, existe la necesidad de nuevos agentes antivirales dirigidos, preferentemente, a otras enzimas víricas para reducir la tasa de resistencia y suprimir la replicación viral todavía más.

El VIH expresa tres enzimas, la transcriptasa inversa, una aspartil proteasa y la integrasa. Las tres son dianas para tratar el SIDA y la infección por el VIH. La VIH integrasa cataliza la inserción del ADNc viral en el genoma de la célula huésped, que es una etapa crucial en el ciclo de vida del virus. Los inhibidores de la VIH integrasa pertenecientes a una clase de compuestos dicetoácidos evitaron la integración viral e inhibieron la replicación del VIH-1 en las células (Hazuda y col. Science 2000, 287, 646). Y, recientemente, los inhibidores de la VIH integrasa se han aceptado en estudios clínicos para tratar el SIDA y la infección por el VIH (Neamati Expert. Opin. Ther. Patentes 2002, 12, 709. Pais y Burke Drugs Fut. 2002, 27, 1101).

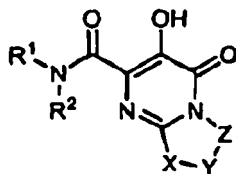
El documento WO 2004/058757 desvela tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidinas, que son inhibidores de la VIH integrasa. Por tanto, los compuestos son útiles para prevenir o tratar la infección por VIH y para tratar o retrasar el inicio del SIDA.

Descripción de la invención

La invención abarca compuestos de fórmula I, incluidas las sales farmacéuticamente aceptables, sus composiciones farmacéuticas y su uso en la inhibición de la VIH integrasa y el tratamiento de los infectados por VIH o SIDA.

ES 2 341 132 T3

Un aspecto de la invención son los compuestos de fórmula I



I

en la que:

R¹ es (Ar¹)alquilo, (Ar¹)(CON(R⁸)(R⁹))alquilo, (Ar¹)(CO₂R¹⁴)alquilo, (Ar¹)hidroxialquilo o (Ar¹)oxialquilo;

R² es hidrógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxi;

R³ es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno C₅₋₇, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, haloalcoxi, N(R⁸)(R⁹), NHAr², N(R⁶)SO₂R⁷, N(R⁶)COR⁷, N(R⁶)CO₂R⁷, OCOR⁷, OCO₂R⁷, OCON(R⁸)(R⁹), OCH₂CO₂R⁷, OCH₂CON(R⁸)(R⁹), COR⁶, CO₂R⁶, CON(R⁸)(R⁹), SOR⁷, S(=N)R⁷, SO₂R⁷, SO₂N(R⁶)(R⁶), PO(OR⁶)₂, alquino C₂₋₄(R¹²), R¹³, Ar² o Ar³;

R⁴ es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi o N(R⁶)(R⁶);

R⁵ es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi o N(R⁶)(R⁶);

R⁶ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R⁷ es alquilo o cicloalquilo;

R⁸ es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o dialquilaminoalquilo;

R⁹ es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o dialquilaminoalquilo; o

N(R⁸)(R⁹) tomados juntos es azetidino, pirrolidino, (R¹⁰)-piperidino, N-(R¹¹)-piperazino, morfolino, tio-morfolino o dioxotiazino;

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, hidroxilo o hidroxialquilo;

R¹¹ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, COR⁶ o CO₂R⁶

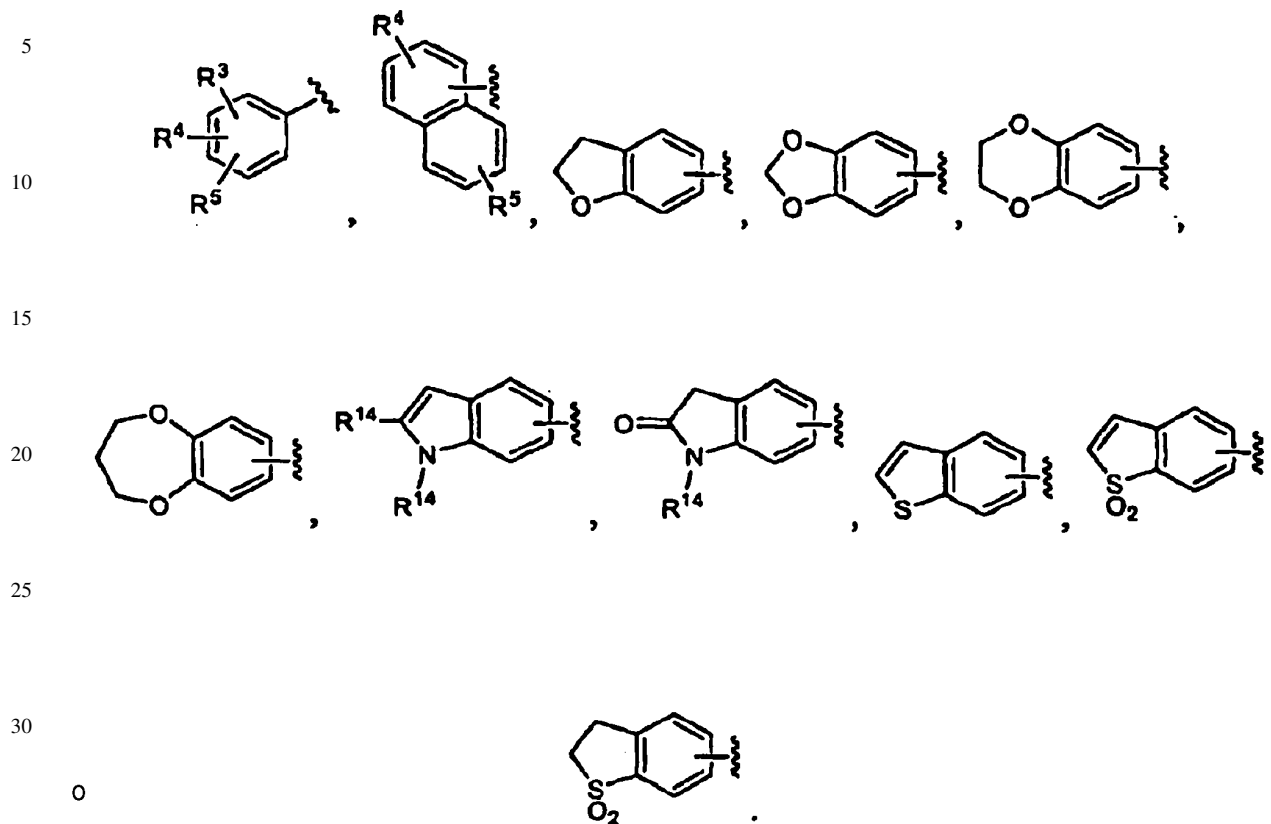
R¹² es hidrógeno, hidroxilo, N(R⁶)(R⁶), SO₂R⁷, OSO₂R⁷ o dioxotiazino;

R¹³ es azetidino, pirrolidino, valerolactamo, caprolactamo, maleimido, oxazolidino, imidazolidino, triazolono, dioxotiazolidino o dioxotiazino, y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo;

R¹⁴ es hidrógeno o alquilo;

O dos R¹⁴ tomados juntos son CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, OCH₂CH₂, CH₂OCH₂, OCH₂CH₂CH₂, CH₂OCH₂CH₂, OCH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂OCH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂, N(R⁶)CH₂CH₂, CH₂N(R⁶)CH₂, N(R⁶)CH₂CH₂CH₂, CH₂N(R⁶)CH₂CH₂, N(R⁶)CH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂N(R⁶)CH₂CH₂CH₂, CH₂N(R⁶)CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂N(R⁶)CH₂CH₂, N(R⁶)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂N(R⁶)CH₂CH₂CH₂CH₂ o CH₂CH₂N(R⁶)CH₂CH₂CH₂, con la condición de que los dos R¹⁴ estén unidos a un átomo de carbono común;

Ar¹ es



35 Ar² es tetrazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridinilo, hidroxipiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo o indolilo, y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, bencilo, alquilo, alcoxi, N(R⁸)(R⁹), CON(R⁸)(R⁹), CO₂R⁶, CONHSO₂N(R⁶)(R⁶), CONHSO₂N(R⁶)(fenilo) y CONHSO₂N(R⁶)(halofenilo);

40 Ar³ está fenilsustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alcoximetilo, haloalquilo, haloalcoxi, N(R⁸)(R⁹), CON(R⁶)(R⁶) y CH₂N(R⁸)(R⁹), o es dioxolanilfenilo; y

45 X-Y-Z es C(R¹⁴)₂C(R¹⁴)₂OC(R¹⁴)₂, C(R¹⁴)₂C(R¹⁴)₂OC(R¹⁴)₂C(R¹⁴)₂ o C(R¹⁴)₂C(R¹⁴)₂OC(R¹⁴)₂C(R¹⁴)₂C(R¹⁴)₂; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50 Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula I



en la que:

65 R¹ es (Ar¹)alquilo, (Ar¹)(CON(R⁸)(R⁹))alquilo, (Ar¹)(CO₂R¹⁴)alquilo, (Ar¹)hidroxialquilo o (Ar¹)oxialquilo;

R² es hidrógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxi;

ES 2 341 132 T3

R³ es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno C₅₋₇, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, haloalcoxi, N(R⁸)(R⁹), NHAr², N(R⁶)SO₂R⁷, N(R⁶)COR⁷, N(R⁶)CO₂R⁷, OCOR⁷, OCO₂R⁷, OCON(R⁸)(R⁹), OCH₂CO₂R⁷, OCH₂CON(R⁸)(R⁹), COR⁶, CO₂R⁶, CON(R⁸)(R⁹), SOR⁷, S(=N)R⁷, SO₂R⁷, SO₂N(R⁶)(R⁶), PO(OR⁶)₂, alquilo C₂₋₄(R¹⁴), R¹³, Ar² o Ar³;

5

R⁴ es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi o N(R⁶)R⁶;

R⁵ es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi o N(R⁶)(R⁶);

10

R⁶ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R⁷ es alquilo o cicloalquilo;

R⁸ es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o dialquilaminoalquilo;

15

R⁹ es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o dialquilaminoalquilo; o

N(R⁸)(R⁹) tomados juntos es azetidino, pirrolidino, (R¹⁰)-piperidino, N-(R¹¹)-piperazino, morfolino, tio-morfolino o dioxotiazino;

20

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo;

R¹¹ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, COR⁶ o CO₂R⁶;

25

R¹² es hidrógeno, hidroxilo, N(R⁶)(R⁶), SO₂R⁷, OSO₂R⁷ o dioxotiazino;

R¹³ es azetidino, pirrolidino, valerolactamo, caprolactamo, maleimido, oxazolidino, o dioxotiazino, y está sustituido con 0-1 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por hidroximetilo, acetoximetilo y amino-metilo;

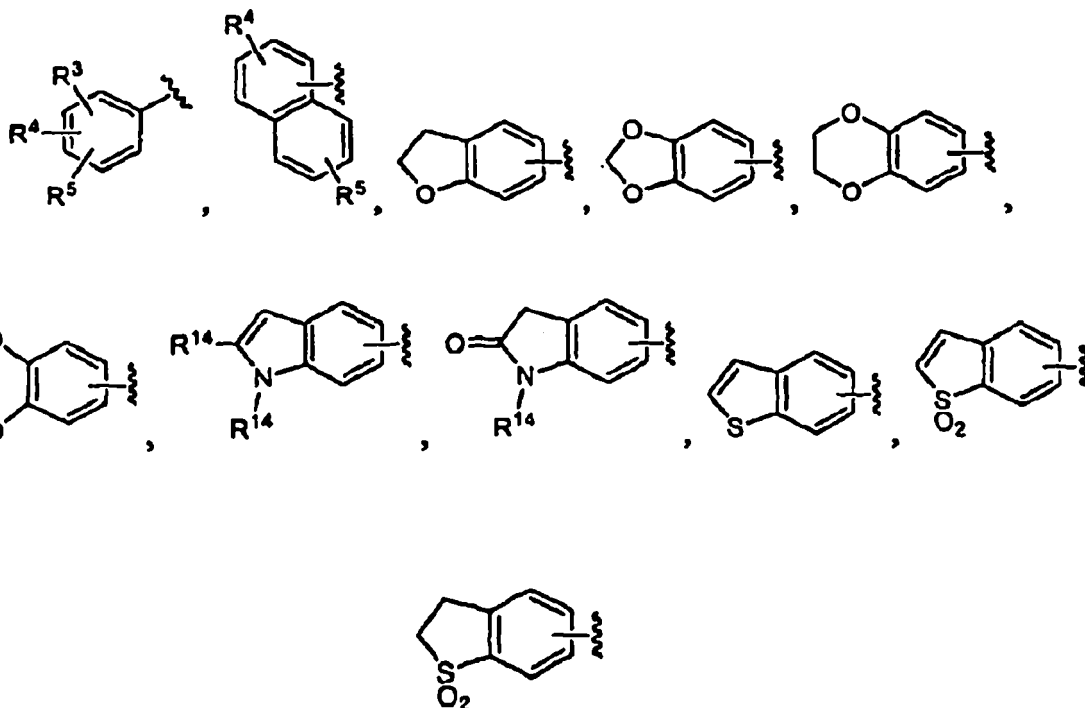
30

R¹⁴ es hidrógeno o alquilo;

o dos R¹⁴ tomados juntos son CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, OCH₂CH₂, CH₂OCH₂, OCH₂CH₂CH₂, CH₂OCH₂CH₂, OCH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂OCH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂, N(R⁶)CH₂CH₂, CH₂N(R⁶)CH₂, N(R⁶)CH₂CH₂CH₂, CH₂N(R⁶)CH₂CH₂, N(R⁶)CH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂N(R⁶)CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂N(R⁶)CH₂CH₂, N(R⁶)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂N(R⁶)CH₂CH₂CH₂CH₂ o CH₂CH₂N(R⁶)CH₂CH₂CH₂, con la condición de que los dos R¹⁴ estén unidos a un átomo de carbono común;

40

Ar¹ es



65

ES 2 341 132 T3

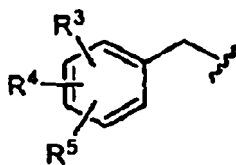
Ar² es tetrazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridinilo, hidroxipiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo o indolilo, y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, bencilo, alquilo, alcoxi, N(R⁸)(R⁹), CON(R⁸)(R⁹), CO₂R⁶, CONHSO₂N(R⁶)(R⁶), CONHSO₂N(R)(fenilo) y CONHSO₂N(R⁶)(halofenilo);

Ar³ está fenilsustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, N(R⁸)(R⁹), CON(R⁶)(R⁶) y CH₂N(R⁸)(R⁹), o es dioxolanilfenilo; y

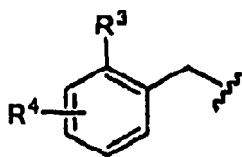
X-Y-Z es C(R¹⁴)₂C(R¹⁴)₂OC(R¹⁴)₂, C(R¹⁴)₂C(R¹⁴)₂OC(R¹⁴)₂C(R¹⁴)₂ o C(R¹⁴)₂C(R¹⁴)₂OC(R¹⁴)₂C(R¹⁴)₂C(R¹⁴)₂; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R¹ es (Ar¹)alquilo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R¹ es



Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R¹ es



y R³ es otro distinto a hidrógeno o halo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R² es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R³ es N(R⁸)(R⁹), N(R⁶)COR⁷, OCON(R⁸)(R⁹), CON(R⁸)(R⁹), SOR⁷, SO₂R⁷, SO₂N(R⁶)(R⁶), PO(OR⁶)₂, R¹³ o Ar₂.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R³ es R¹³.

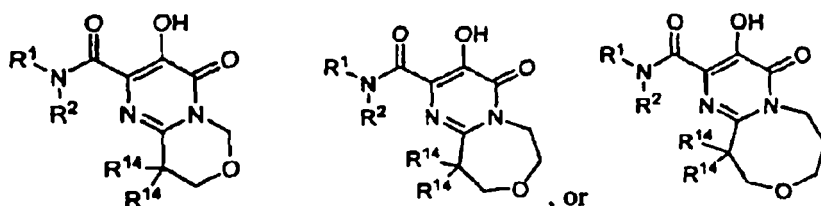
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que R³ es Ar₂.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I en la que Ar² es tetrazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo o pirrolilo, y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo y alquilo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que X-Y-Z es C(R¹⁴)₂CH₂OCH₂, C(R¹⁴)₂CH₂OCH₂CH₂ o C(R¹⁴)₂CH₂OCH₂CH₂CH₂.

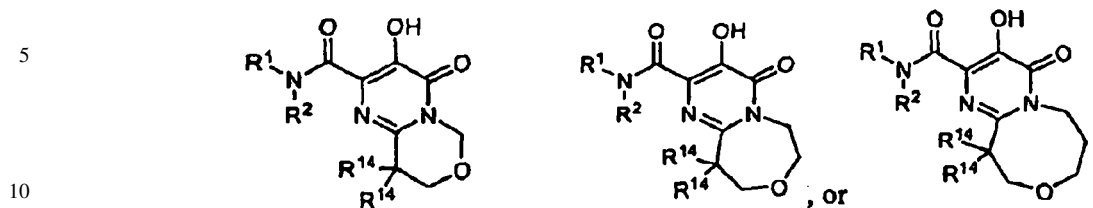
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que X-Y-Z es C(R¹⁴)₂CH₂OCH₂, C(R¹⁴)₂CH₂OCH₂CH₂ o C(R¹⁴)₂CH₂OCH₂CH₂CH₂, y R¹⁴ es distinto a hidrógeno.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las estructuras siguientes.



ES 2 341 132 T3

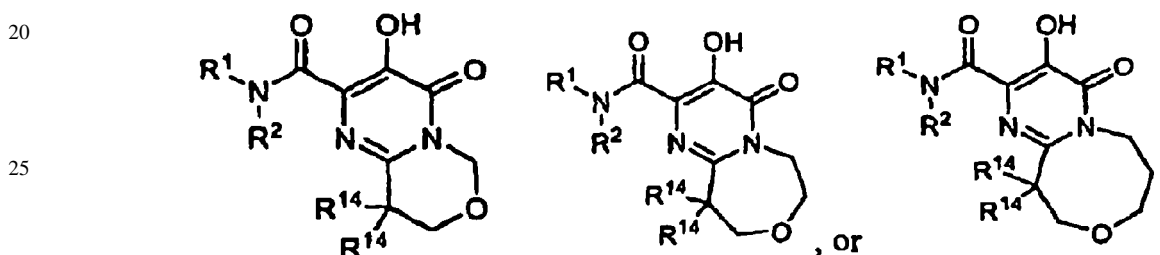
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las estructuras siguientes.



y R¹⁴ es distinto a hidrógeno.

15

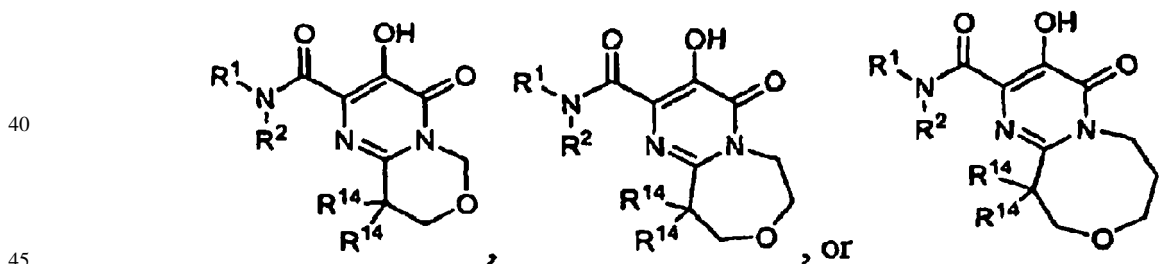
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las estructuras siguientes.



30 y R¹⁴ es metilo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las estructuras siguientes.

35



50 y en las que los dos R¹⁴ tomados juntos son CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂OCH₂CH₂, CH₂OCH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂NHCH₂CH₂ o CH₂CH₂N(CH₃)CH₂CH₂.

55 Para un compuesto de fórmula I, cualquier alcance de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, Ar¹, Ar², Ar³ o X-Y-Z se puede usar de forma independiente con cualquier alcance de cualquier otro sustituyente. Cada caso de un sustituyente variable es independiente de cualquier otro caso.

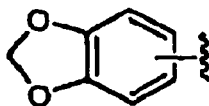
60 A menos que se especifique lo contrario, estos términos tienen los significados siguientes. “Alquilo” significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por de 1 a 6 carbonos. “Alquenilo” significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por de 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace. “Alquinilo” significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por de 2 a 6 carbonos con al menos un triple enlace. “Cicloalquilo” significa un sistema de anillo monocíclico compuesto de 3 a 7 carbonos. “Haloalquilo” y “haloalcoxi” incluyen todos los isómeros halogenados de monohalo a perhalo. Los términos con un resto de hidrocarbano (p. ej., alcoxi) incluyen isómeros lineales y ramificados para la porción de hidrocarbano. “Ariilo” incluye sustituyentes aromáticos carbocíclicos y heterocíclicos. Los términos parentéticos y multiparentéticos están destinados a aclarar las relaciones de unión a los expertos en la técnica. Por ejemplo, un término tal como ((R)alquilo) significa un sustituyente alquilo sustituido además con el sustituyente R.

65

“(Ar¹)oxilalquilo” significa que Ar¹ está unido al oxígeno.

“Dioxolanifenilo” significa

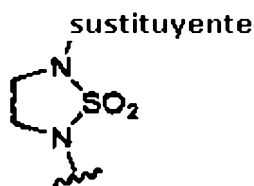
5



10

“Dioxotiazolidinilo” significa

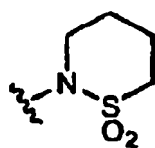
15



20

“Dioxotiazinilo” significa

25



30

35

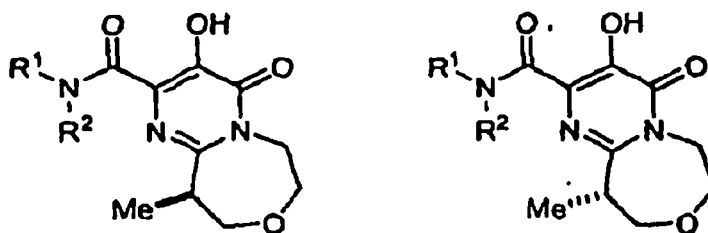
La invención incluye todas las formas de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquéllas en las que los contraponos no contribuyen significativamente a la actividad o toxicidad fisiológica de los compuestos y como tales funcionan como equivalentes farmacológicos. Estas sales se pueden preparar de acuerdo con técnicas orgánicas comunes empleando reactivos comercialmente disponibles. Algunas formas de sales aniónicas incluyen acetato, acistrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucuronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y xinofoato. Algunas formas de sales catiónicas incluyen amoniaco, aluminio, benzatina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperacina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

40

45

Algunos de los compuestos de la invención existen en formas estereoisoméricas. La invención incluye todas las formas estereoisoméricas de los compuestos, incluidos los enantiómeros y los diastereómeros. Un ejemplo de enantiómeros se muestra más adelante. En la técnica se conocen procedimientos de preparación y separación de estereoisómeros.

50

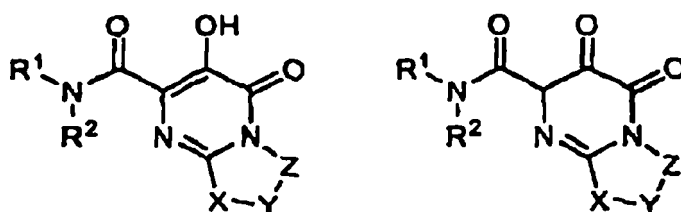


55

60

65

La invención incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos. Un ejemplo de un par tautomérico se muestra más adelante.

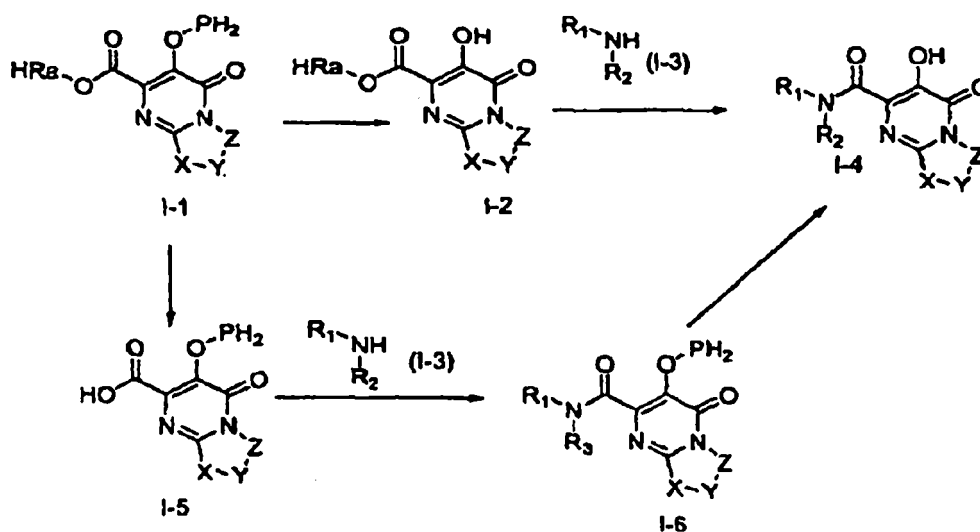


Procedimientos de síntesis

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante diversos procedimientos conocidos en la técnica, incluidos los de los esquemas siguientes y en la sección de formas de realización específicas. La numeración de la estructura y la numeración variable mostradas en los esquemas de síntesis son distintas de la numeración de la estructura o variable en las reivindicaciones o el resto de la memoria, y no deben confundirse con ellas. Las variables de los esquemas sólo están destinadas a ilustrar cómo preparar algunos de los compuestos de la presente invención.

Se pueden usar reactivos de acoplamiento de amidas estándar para efectuar la formación del enlace amida (véase el esquema I). Cuando R_a es un grupo alquilo inferior, R_a se puede eliminar en condiciones de hidrólisis, tales como tratamiento con NaOH, LiOH o KOH para liberar el correspondiente ácido carboxílico. Como alternativa, R_a se puede eliminar mediante desplazamiento nucleofílico usando NaI. Cuando R_a es bencilo y bencilo sustituido, R_a se puede eliminar mediante hidrogenólisis. Los productos intermedios se pueden acoplar usando reactivos de formación de enlace amida, tales como BOP, DCC, EDCI, PyBrop, PyBop hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-pirrolidino-fosfonio), HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) u otros reactivos (véase, March, J. Advanced Organic Chemistry, Cuarta edición 1992 John Wiley & Sons, New York). En el esquema P representa un grupo protector, tal como bencilo, que se puede eliminar después de la reacción de acoplamiento.

Esquema I



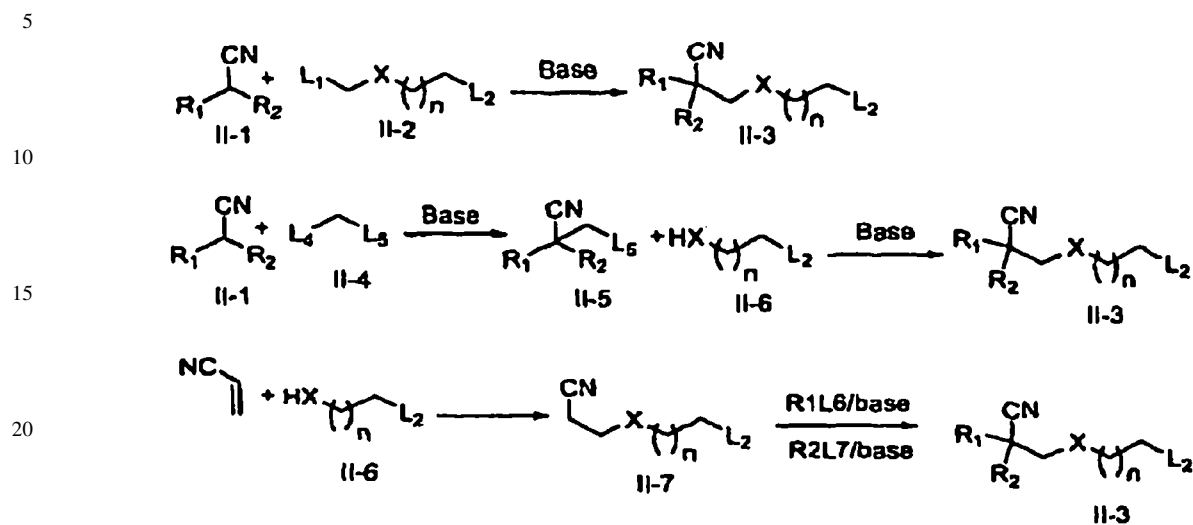
(P = grupo protector)

Ra = alquilo, arilo, bencilo

En el esquema II se describen las síntesis de intermedios de nitrilo usadas para la síntesis de los moldes. En este esquema, L_n puede ser un grupo saliente, tal como haluro, O-tosilo u O-mesilo, y X es un heteroátomo tal como O, N o S. La desprotonación del nitrilo de alquilo, II-1, con una base adecuada, tal como diisopropilamida de litio, hexametildisililazida de litio y otras bases usadas normalmente en la técnica, seguida por una reacción de sustitución nucleofílica con electrófilos II-2 o II-5 proporciona II-3 y II-5 respectivamente. El intermedio II-6 se puede combinar con un nucleófilo adecuado (II-6) para proporcionar II-3 usando condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica. Como alternativa, el nucleófilo II-6 se puede combinar con acrilonitrilo para proporcionar un intermedio II-7, que puede funcionalizarse después para proporcionar II-3.

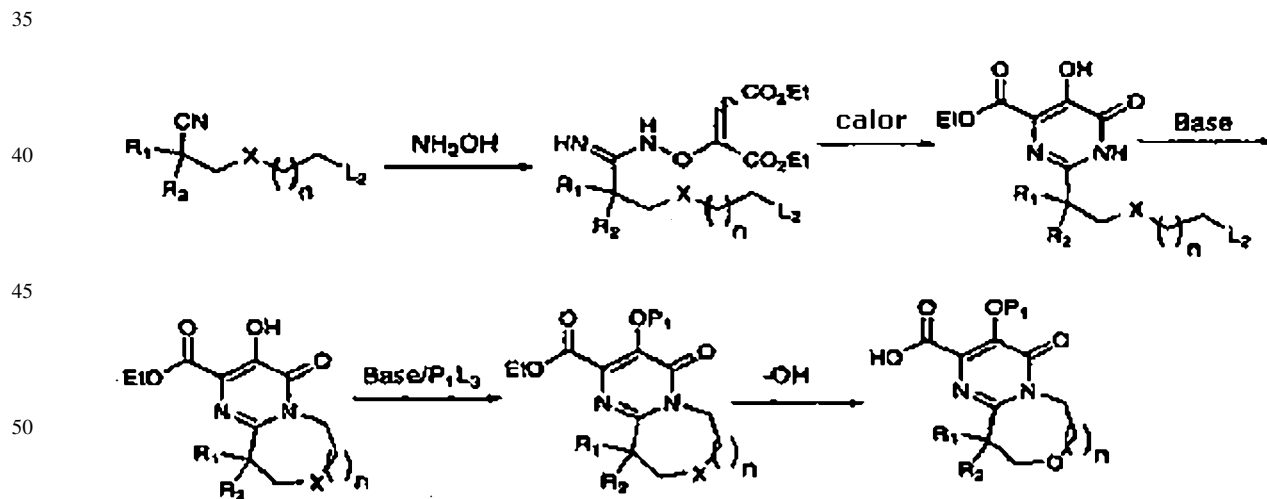
ES 2 341 132 T3

Esquema II



La síntesis de los moldes de pirimidinona, que se muestra en el esquema III sigue los procedimientos descritos previamente en la técnica.

Esquema III



Un procedimiento para sintetizar bencilamidas de orto-triazol se ilustra en los esquemas IV y V. Además, la síntesis de algunas bencilaminas de orto-triazolona se demuestra en el esquema VI.

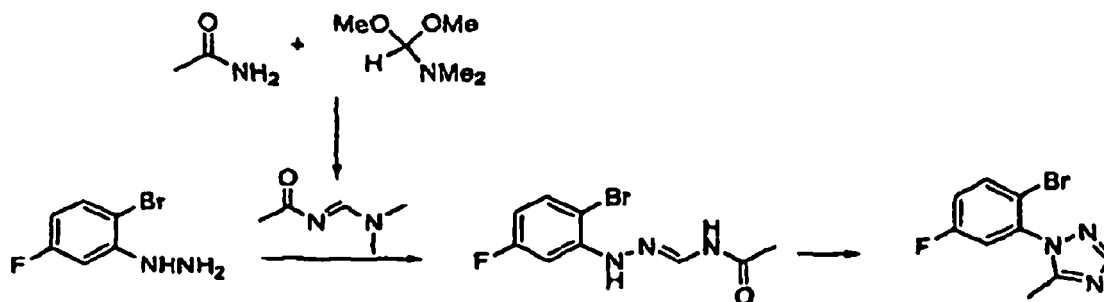
5

Esquema IV

10

15

20

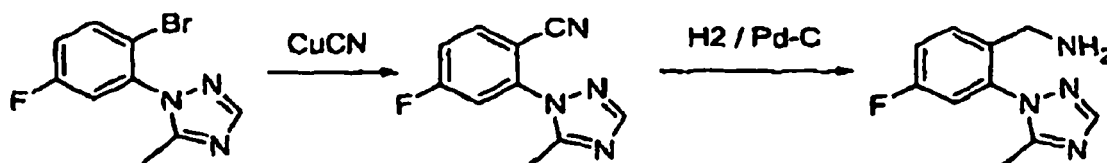


25

Esquema V

30

35



40

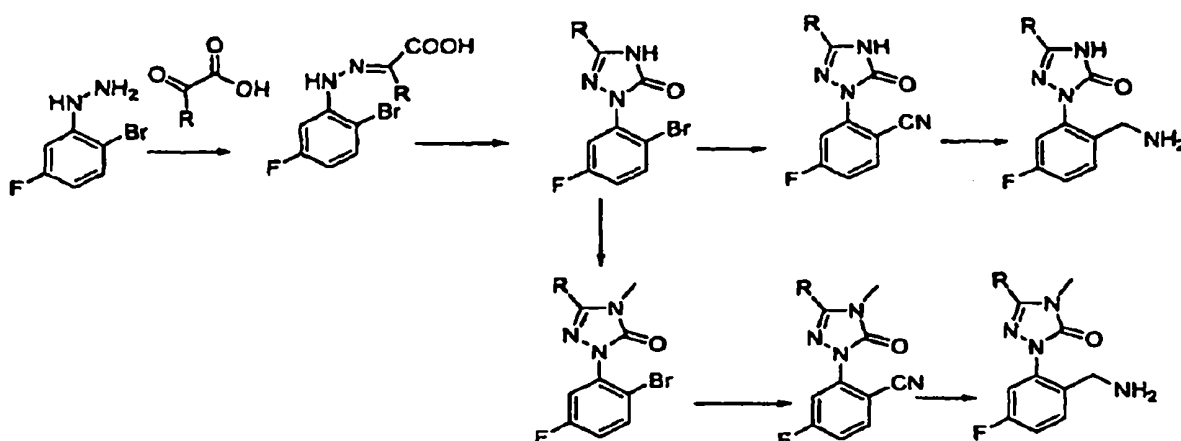
Esquema VI

45

50

55

60



Procedimientos biológicos

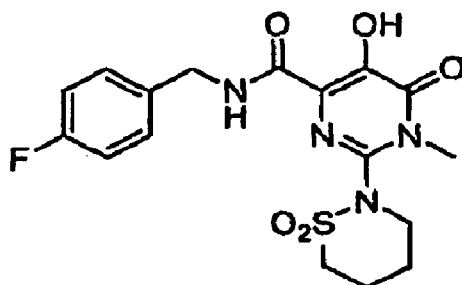
65

Actividad de inhibición de la VIH integrasa. Para devaluar la actividad *in vitro* contra la VIH integrasa, 5 pmol de ADN sustrato marcado con biotina se unió a 100 μ g de perlas de PVT SPA recubiertas con estreptavidina (Amersham Pharmacia Biotech). La integrasa recombinante (0,26 ng) se incubó con las perlas durante 90 minutos a 37°C. La enzima no unida se eliminó lavando el complejo, seguido por la adición de inhibidores y 0,1 fmol de ADN diana

ES 2 341 132 T3

marcado con P33. La reacción se detuvo mediante la adición de EDTA hasta una concentración final de 10 mM. Las muestras se contaron en TopCountNXT (Packard) y las CPM se usaron como medida de la integración. Las condiciones de la reacción fueron como se describe en A. Engelman y R. Craigie, J. Virol. 69, 5908-5911 (1995). Las secuencias del ADN sustrato y diana se describieron en Nucleic Acid Research 22, 1121-1122 (1994).

Compuesto I



Ensayo de unión de la VIH integrasa. En este ensayo de experimentos de unión competitiva con compuestos de prueba y un inhibidor de la integrasa radiomarcado (compuesto I) se realizan contra la integrasa purificada. Los complejos perla SPA/ADN/enzima se prepararon como para el ensayo de inhibición de la integrasa excepto, en cada pocillo, 0,69 μ l de la enzima integrasa (0,42 mg/ μ l) se usaron por 2 μ l de perlas de proximidad por centelleo unidas a ADN LTR (reserva de 50 mg/ml). Las reacciones de unión se llevaron a cabo en placas de ensayo de poliestireno blanco de 96 pocillos (Corning, n° 3600). Secuencialmente se añadieron a cada pocillo los siguientes: 20 μ l de agua o 20 μ l de suero humano (Cellgro Cat# 35-060-CL), 5 μ l de compuesto diluido en serie (en 50% de DMSO/50% de tampón SPA de integrasa), 5 μ l de [³H]-compuesto I (6.000 cpm/ μ l en tampón SPA) y 20 μ l del complejo perla/AND/enzima. Las placas se agitaron durante 2 horas y después se dejaron reposar a temperatura ambiente sin agitación durante la noche. La unión del [³H]-compuesto I se midió usando un contador de centelleo Topcount. Se usaron las ecuaciones de Cheng y Prusoff para convertir la inhibición de la unión del compuesto I en el correspondiente valor de K_i . Los resultados se muestran en la tabla 1. La actividad igual a A se refiere a un compuesto que tiene una $K_i = 0,001$ a $0,003 \mu$ M, mientras que B y C indican compuestos que tienen una $K_i = 0,003$ a $0,05 \mu$ M y una $K_i \geq 0,050 \mu$ M respectivamente.

TABLA I

Ejemplo	Unión <i>in vitro</i>
1	B
2	B
3	B
4	B
5	B
6	B
7	A
8	A
9	A
10	A
11	B
12	A
13	A
14	A
15	A
16	A
17	B

ES 2 341 132 T3

Ejemplo	Unión <i>in vitro</i>
18	B
19	B
20	C
21	A
22	B
23	A
24	B
25	B
26	B
27	B
28	B
29	
30	
31	B
32	B
33	B
34	A
35	B
36	B
37	B
38	B
39	B
40	B
41	B
42	A

Inhibición de la replicación del VIH. Se construyó un virus recombinante NL-RLuc en el que una sección del gen nef de NL4-3 se sustituyó con el gen de la luciferasa de *Renilla*. El virus NL-RLuc se preparó mediante co-transfección de dos plásmidos, pNLRLuc y pVSVenv. El pNLRLuc contiene el AND de NL-Rluc clonado en pUC18 en el sitio *PvuII*, mientras que el pVSVenv contiene el gen de la proteína VSV G unida a un promotor LTR. Las transfecciones se realizaron a una proporción de 1:3 de pNLRLuc a pVSVenv en células 293T usando el kit LipofectAMINE PLUS kit de Invitrogen (Carlsbad, CA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante y el virus seudotipo generado se tituló en células MT-2.

La susceptibilidad de los virus a los compuestos se determinó mediante incubación en presencia de diluciones seriadas del compuesto. La concentración eficaz al 50% (CE_{50}) se calculó mediante el uso de la forma exponencial de la ecuación de la mediana del efecto, en la que $(Fa) = 1/[1 + (DE_{50}/\text{conc. del fármaco})^m]$ (Johnson VA, Byington RT. Infectivity Assay. In Techniques in HIV 30 Research. ed. Aldovini A, Walker BO. 71-76, New York: Stockton Press. 1990). La actividad antiviral de los compuestos se evaluó en tres condiciones de suero, 10% de FBS, 15 mg/ml de seroalbúmina humana/10% de FBS o 40% de suero humano/5% de FBS, Y los resultados de al menos 2 experimentos se usaron para calcular los valores de la CE_{50} . Los resultados se muestran en la tabla 2. La actividad igual a A se refiere a un compuesto que tiene una $CE_{50} = 0,001$ a $0,010 \mu\text{M}$, mientras que B y C indican compuestos con una $CE_{50} = 0,010$ a $0,05 \mu\text{M}$ y una $CE_{50} \geq 0,05 \mu\text{M}$ respectivamente.

ES 2 341 132 T3

TABLA 2

	Ejemplo	Activamente antiviral
5	1	B
	2	A
	3	A
10	4	A
	5	B
	6	A
15	7	B
	8	A
	9	A
20	10	A
	11	A
	12	A
	13	A
25	14	A
	15	A
	16	A
30	17	A
	18	A
	19	A
35	20	C
	21	A
	22	A
	23	A
40	24	A
	25	C
	26	B
45	27	A
	28	A
	29	
	30	
50	31	C
	32	B
	33	A
55	34	A
	35	A
	36	A
	37	B
60	38	A
	39	A
	40	A
65	41	B
	42	A

ES 2 341 132 T3

Véanse los documentos US 20050250256109 y US 20050267105 para algunos otros compuestos que demuestran la actividad de VIH integrasa.

5 *Composición farmacéutica y procedimientos de uso*

Los compuestos de la presente invención inhiben la VIH integrasa. Los inhibidores de la VIH integrasa pertenecientes a una clase de compuestos dicetoácidos evitaron la integración viral e inhibieron la replicación del VIH-1 en las células (Hazuda y col. Science 2000, 287, 646). Recientemente, los inhibidores de la VIH integrasa se han aceptado en estudios clínicos para tratar el SIDA y la infección por el VIH (Neamati Expert. Opin. Ther. Patentes 2002, 12, 709. País y Burke Drugs Fut. 2002, 27, 1101).

De acuerdo con esto, otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para preparar una composición farmacéutica para tratar la infección por VIH.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente usado para el tratamiento del SIDA o de la infección por VIH, seleccionado del grupo constituido por inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores de la fijación del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la gemación o maduración del VIH e inhibidores de la VIH integrasa para tratar la infección por VIH.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, con al menos otro agente usado para el tratamiento del SIDA o de la infección por VIH, seleccionado del grupo constituido por inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la fijación del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la gemación o maduración del VIH e inhibidores de la VIH integrasa y un transportador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH se selecciona del grupo constituido por abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina y zidovudina, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH se selecciona del grupo constituido por delavirdina, efavirenz y nevirapina, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor nucleosídico de la proteasa del VIH.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el inhibidor de la proteasa del VIH se selecciona del grupo constituido por amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de la fusión del VIH.

Otro aspecto de la invención es el procedimiento de la composición en el que el inhibidor de la fusión del VIH es enfuvirtida o T1249, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de la fijación del VIH.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor del CCR5.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el inhibidor del CCR5 se selecciona del grupo constituido por Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140 y UK-427,857, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento en el que el agente es un inhibidor del CXCR4.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento en el que el inhibidor del CXCR4 es AMD-31 00, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

ES 2 341 132 T3

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de la gemación o maduración del VIH.

5 Otro aspecto de la invención es la composición en la que el inhibidor de la gemación o maduración es PA-457, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de la VIH integrasa.

10 “Combinación”, “coadministración”, “concurrente” y términos similares en referencia a la administración de un compuesto de fórmula I con al menos un agente anti-VIH significan que los componentes son parte de un tratamiento antiretroviral de combinación o un tratamiento antiretroviral altamente activo (HAART), como entienden los practicantes en el campo del SIDA y la infección por VIH.

15 “Terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de agente requerida para proporcionar al paciente un beneficio significativo, como entienden los practicantes en el campo del SIDA y la infección por VIH. En general, los objetivos del tratamiento son la supresión de la carga viral, el restablecimiento y conservación de la función inmunológica, la mejora de la calidad de vida y la reducción de la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el VIH.

20 “Paciente” significa una persona infectada con el virus del VIH y adecuada para tratamiento, como entienden los practicantes en el campo del SIDA y la infección por VIH.

“Tratamiento”, “terapia”, “régimen”, “infección por VIH”, “CRS”, “SIDA” y términos relacionados se usan como entienden los practicantes en el campo del SIDA y la infección por VIH.

25 Generalmente, los compuestos de la presente invención se proporcionan en forma de composiciones farmacéuticas compuestas por una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un transportador farmacéuticamente aceptable, y pueden contener excipientes convencionales. Una cantidad terapéuticamente eficaz es aquella que se necesita para proporcionar al paciente un beneficio significativo. Transportadores farmacéuticamente aceptables son los transportadores convencionalmente conocidos que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones abarcan todas las formas sólidas y líquidas habituales, incluidas cápsulas, comprimidos, pastillas y polvos, además de suspensiones líquidas, jarabes, elixires y soluciones. Las composiciones se preparan usando técnicas habituales de formulación y generalmente se usan para las composiciones excipientes convencionales (tales como agentes de unión y humectantes) y (tales como agua y alcoholes).

35 Normalmente, las composiciones sólidas se formulan en unidades de dosificación y se prefieren las composiciones que proporcionan aproximadamente de 1 a 1000 mg del ingrediente activo por dosis. Algunos ejemplos de dosis son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1000 mg. Generalmente, estarán presentes otros agentes antiretrovirales en un intervalo de unidad similar al de los agentes de la clase usada clínicamente. Normalmente, éste es de 0,25-1000 mg/unidad.

40 Normalmente, las composiciones líquidas están en intervalos de unidad de dosificación. Generalmente, la composición líquida estará en un intervalo de unidad de dosificación de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml. Generalmente, otros agentes antiretrovirales estarán presentes en un intervalo de unidades similar al de los agentes de la clase usada clínicamente. Normalmente, éste es de 1-100 mg/ml

45 La invención abarca todos los modos de administración convencionales; se prefieren procedimientos orales y parenterales. Generalmente, el régimen de dosificación será similar al de otros agentes antiretrovirales usados en la clínica. Normalmente, la dosis diaria será de 1-100 mg/kg de peso corporal al día. Generalmente se requiere más compuesto para vía oral y menos para vía parenteral. No obstante, el régimen de dosificación específico lo determinará un médico según su responsable juicio médico.

50 La invención también abarca procedimientos en los que el compuesto se administra en terapia de combinación. Es decir, el compuesto se puede usar junto con, pero por separado, otros agentes útiles en el tratamiento del Sida y la infección por VIH. Algunos de estos agentes incluyen inhibidores de la fijación del VIH, inhibidores del CCR5, inhibidores del CXCR4, inhibidores de la fusión celular del VIH, inhibidores de la VIH integrasa, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la gemación y maduración, inmunomoduladores y antiinfecciosos. En estos procedimientos de combinación, el compuesto de fórmula I generalmente se administrará en una dosis diaria de 1-100 mg/kg de peso corporal al día junto con otros agentes. Generalmente, los demás agentes se administrarán en las cantidades usadas terapéuticamente. No obstante, el régimen de dosificación específico lo determinará un médico según su responsable juicio médico.

65

ES 2 341 132 T3

En la Tabla 4 se enumeran algunos agentes útiles en el tratamiento del SIDA y la infección por VIH que son adecuados para la presente invención.

TABLA 4

Antivirales

NOMBRE DEL FÁRMACO	FABRICANTE	INDICACIÓN
097 (inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa)	HoechstBayer	Infección por VIH, SIDA, CRS
Amprenavir 141 W94 GW 141 (inhibidor de la proteasa)	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS
Abacavir (1592U89) GW 1592 (inhibidor de la TI)	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS
Acemanano	Carrington Labs (Irving, TX)	CRS
Aciclovir	Burroughs Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC, en combinación con AZT
AD-439	TanoxBiosystems	Infección por VIH, SIDA, CRS
AD-519	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, CRS
Adefovir dipivoxilo AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA)	Infección por VIH, ARC, PGL positivo para VIH, SIDA
Interferón alfa para VIH en combinación con retrovir	Glaxo Wellcome	Sarcoma de Kaposi
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublín, OH) Erbamont (Stamford, CT)	CRS
Anticuerpo que neutraliza el interferón aberrante alfa lábil a pH	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, ARC
AR177	Aronex Pharm	Infección por VIH, SIDA, CRS
Beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas con SIDA
BMS-232623 (CGP-73547) (inhibidor de la proteasa)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	Infección por VIH, SIDA, CRS
BMS-234475 (CGP-61755) (inhibidor de la proteasa)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	Infección por VIH, SIDA, CRS
CI-1012	Warner-Lambert	Infección por VIH-1
Cidofovir	Gilead Science	Retinitis por CMV, herpes, papilomavirus
Sulfato de curdlano	AJI Pharma USA	Infección por VIH
Inmunoglobina frente a citomegalovirus	MedImmune	Retinitis por CMV
Citovene	Syntex	Amenaza para la vista
Ganciclovir		CMV periférica, retinitis por CMV
Delaviridina (inhibidor de la TI)	Pharmacia-Upjohn	Infección por VIH, SIDA, CRS

ES 2 341 132 T3

NOMBRE DEL FÁRMACO	FABRICANTE	INDICACIÓN
Sulfato de dextrano	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	SIDA, ARC, VIH positivo asintomático
ddC Didesoxicidina	Hoffman-La Roche	Infección por VIH, SIDA, CRS
ddl Didesoxiinosina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC, en combinación con AZT/d4T
DMP-450 (inhibidor de la proteasa)	AVID (Camden, NJ)	Infección por VIH, SIDA, CRS
Efavirenz (DMP 266) (-)-6-cloro-4-(S)-ciclopropiletinil-4 (S)-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3 , 1-benzoxazin-2-ona, STOCRI NE (inhibidor no nucleosídico de la TI)	DuPont Merck	Infección por VIH, SIDA, CRS
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección Hun infección por VIH
Famciclovir	Smith Kline	herpes zóster, herpes simple
FTC (inhibidor de la transcriptasa inversa)	Emory University	Infección por VIH, SIDA, CRS
GS 840 (inhibidor de la transcriptasa inversa)	Gilead	Infección por VIH, SIDA, CRS
HBY097 inversa (inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa)	Hoechst Marion Roussel	Infección por VIH, SIDA, CRS
Hipericina	VIMRx Pharm.	Infección por VIH, SIDA, CRS
Interferón beta humano recombinante	Triton Biosciences (Alameda, CA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS
Interferón alfa-n3	Interferon Sciences	SIDA, CRS
Indinavir	Merck	Infección por VIH, SIDA, CRS, VIH positivo asintomático, también en combinación con AZT/ddl/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	Retinitis por CMV
KNI-272	Nat'l, Cancer Institute	Enfermedades asociadas con VIH
Lamivudina, 3TC (inhibidor de la transcriptasa inversa)	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS, también con AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	Infección por CMV
Nelfinavir (inhibidor de la proteasa)	Agouron Pharmaceuticals	Infección por VIH, SIDA, CRS
Nevirapina (inhibidor de la TI)	Boeheringer Ingelheim	Infección por VIH, SIDA, CRS

ES 2 341 132 T3

NOMBRE DEL FÁRMACO	FABRICANTE	INDICACIÓN
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Inhibidor del VIH
Secuencia octapeptídica, péptido T	Peninsula Labs (Belmont, CA)	SIDA
Fosfonoformiato trisódico	Astra Pharm. Products, Inc.	Retinitis por CMV, infección por VIH, otras infecciones por CMV
PNU-140690 (inhibidor de la proteasa)	pharmacia Upjohn	Infección por VIH, SIDA, CRS
Probucof	Vyrex	Infección por VIH, SIDA
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	Infección por VIH, SIDA, CRS
Ritonavir (inhibidor de la proteasa)	Abbott	Infección por VIH, SIDA, CRS
Saquinavir (inhibidor de la proteasa)	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, CRS
Estavudina; d4T Didehidrodesoxitimidina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, CRS
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	Infecciones por VHS genital y por CMV
Virazol Ribavirina	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	VIH positivo asintomático, SAL, ARC
VX-478	Vertex	Infección por VIH, SIDA, CRS
Zalcitabina	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, ARC, con AZT
Zidovudina; AZT	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS, sarcoma de Kaposi, en combinación con otras terapias
Disoproxilo de tenofovir, sal fumarato (VireacJ®) (inhibidor de la transcriptasa inversa)	Gilead	Infección por VIH, SIDA
Combivir® (inhibidor de la transcriptasa inversa)	GSK	Infección por VIH, SIDA
abacavir succinato (o Ziagen®) (inhibidor de la transcriptasa inversa)	GSK	Infección por VIH, SIDA
ReyataZ® (atazanavir)	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA
Fuzeon (Enfuvirtida, T-20)	Roche/Trimeris	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de la fusión viral
Trizivir®		Infección por VIH, SIDA
Kaletra®	Abbott	Infección por VIH, SIDA

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 341 132 T3

INMUNOMODULADORES		
NOMBRE DEL FÁRMACO	FABRICANTE	INDICACIÓN
AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA
Bropirimina	Pharmacia-Upjohn	SIDA en estado avanzado
Acemanano	Carrington Labs, Inc (Irving, TX)	SIDA, CRS
CL246,738	American Cyanamid Lederle Labs	SIDA, sarcoma de Kaposi
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección por VIH Infección por VIH
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Bloquea la fusión del VIH con las células CD4+
Interferón gamma	Genentech	CRS, en combinación con TNF (factor de necrosis tumoral)
Factor estimulador de colonias de granulocitos macrófagos	Genetics Institute Sandoz	SIDA
Factor estimulador de colonias de granulocitos macrófagos	Hoechst-RousselImmuneX	SIDA
Factor estimulador de colonias de granulocitos macrófagos	Schering-Plough	SIDA, combinación con AZT
Inmunoestimulador de partículas del núcleo del VIH	Rorer	Seropositivos para VIH
IL-2 Interleucina-2	Cetus	SIDA, combinación con AZT
IL-2 Interleucina-2	Hoffman-LaRoche ImmuneX	SIDA, CRS, VIH, en combinación con AZT
IL-2 Interleucina-2 (aldeslukina)	Chiron	SIDA, incremento en los recuentos de células CD4
Inmunoglobulina intravenosa (humana)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	SIDA pediátrico, combinación con AZT
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS, PGL
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS, PGL
Inmunotiol dietilto carbamato	Merieux Institute	SIDA, CRS
Interferón alfa-2	Schering-Plough	Sarcoma de Kaposi con AZT, SIDA
Metionina-encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, CRS
MTP-PE Muramilo-Tripéptido Factor estimulador de colonias	Ciba-Geigy Corp. Amgen	Sarcoma de Kaposi SIDA en combinación con AZT
Remune	Respuesta inmunizaría	Inmunoterapéutico
CD4 humano soluble recombinante rCD4	Genentech	SIDA, CRS

ES 2 341 132 T3

INMUNOMODULADORES		
NOMBRE DEL FÁRMACO	FABRICANTE	INDICACIÓN
Híbridos rCD4-IgG		SIDA, CRS
CD4 humano soluble recombinante	Biogen	SIDA, CRS
Interferón alfa 2a	Hoffman-La Roche en combinación con AZT	Sarcoma de Kaposi, SIDA, CRS
T4 soluble SK&F1 06528	Smith Kline	Infección por VIH Infección por VIH
Timopentina	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	Infección por VIH
Factor de necrosis tumoral, TNF	Genentech	CRS, en combinación con interferón gamma

ANTIINFECCIOSOS		
NOMBRE DEL FÁRMACO	FABRICANTE	INDICACIÓN
Clindamicina con primaquina	pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	Meningitis criptocócica candidiasis
Pastilla Nistatina Pastilla	Squibb Corp	Prevención de la candidiasis oral
Ornidil Eflornitina	Merrell Dow	PCP
Pentamidina Isetionato (1M & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	Tratamiento de PCP
Trimetoprima		Antibacteriano
Trimetoprima/sulfa		Antibacteriano
Piritrexima	Burroughs Wellcome	Tratamiento de PCP
Pentamidina isetionato para inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis de PCP
Espiramicina	Rhone-Poulenc diarrhea	Anti-criptosporidia
Intraconazol-R51211	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis, meningitis criptocócica
Trimetrexato	Warner-Lambert	PCP
Daunorubicina	NeXstar, Sequus	Sarcoma de Kaposi
Eritropoyetina humana recombinante	Anemia grave asociada Ortho Pharm. Corp. con terapia con AZT	
Hormona de crecimiento humana recombinante	Serono	Emaciación y caquexia relacionados con SIDA
Acetato de megestrol	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de la anorexia asociada con el SIDA
Testosterona	Alza, Smith Kline	Emaciación relacionada con SIDA

ANTIINFECIOSOS		
NOMBRE DEL FÁRMACO	FABRICANTE	INDICACIÓN
Nutrición enteral total	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrea y malabsorción relacionadas con SIDA

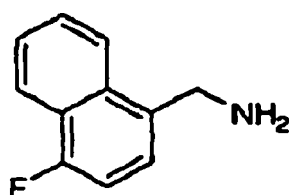
5

10

Descripción de formas de realización específicas

Producto intermedio 1

15



20

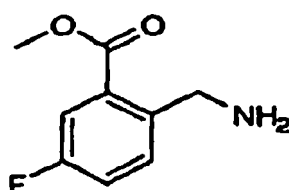
25

Clorhidrato de (4-fluoronaftalen-1-il)metanamina. Una solución de 1-ciano-4-fluoronaftaleno (1,05 g, 6,12 mmol) y 1,5 ml de HCl (ac.) en etanol absoluto (50 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno (globo) con 10% de paladio sobre carbono (0,20 g) durante 16 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El sólido resultante se trituroó con éter y se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título (0,575 g, rendimiento del 44%) en forma de un sólido blancuzco.

30

Producto intermedio 2

35



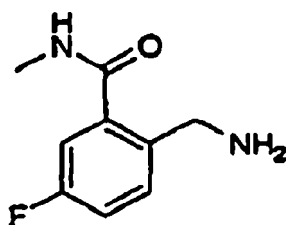
40

Sal metil-2-(aminometil)-5-fluorobenzoato de ácido trifluoroacético. El compuesto 2-((terc-butoxicarbonil)metil)-5-fluorobenzoato de metilo, preparado de acuerdo con los procedimientos de la literatura, se trató con ácido trifluoroacético para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento 100%; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 3,89 (3H, s) 4,32 (2H, c, J=5,61 Hz) 7,51-7,71 (2H, m) 7,78 (1H, dd, J= 9,33, 2,38 Hz) 8,13 (2H, as); CL/EM m/z 184.

45

Producto intermedio 3

50



55

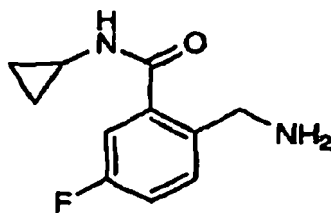
60

Sal 2-aminometil-5-fluoro-N-metil-benzamida de ácido trifluoroacético. A una solución de 4-fluoro-2-(metilcarbamoyl)benzilcarbamatato de *terc*-butilo (7,70 g, 27,3 mmol), preparado a partir de ácido 2-bromo-5-fluorobenzoico usando los procedimientos de la literatura, en CH₂Cl₂ (100 ml) se añadió CF₃CO₂H (25 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Esto se concentró al vacío y el residuo se trituroó con éter dietílico para obtener 8,0 g (rendimiento 99%) del compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ ppm: 2,93 (3H, s) 4,20 (2 H, s) 7,35 (1 H, dt, J=8,5, 3 Hz) 7,42 (1 H, dd, J=9,0, 2,7 Hz) 7,57 (1H, dd, J=8,4, 5,5 Hz); CL/EM m/z 183 (M+H).

65

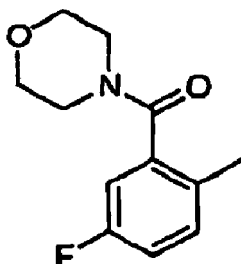
ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 4



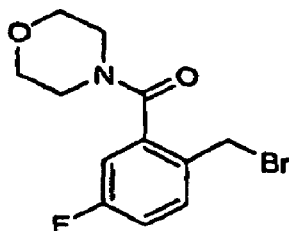
Sal 2-(aminometil)-1-N-ciclopropil-5-fluorobenzamida de ácido trifluoroacético. Una solución de 2-(ciclopropil-carbamoil)-4-fluorobencilcarbamato de *tert*-butilo (130 mg, 0,42 mmol), preparada de acuerdo con los procedimientos de la literatura, en CH₂Cl₂ (5 ml) se agitó con ácido trifluoroacético (3 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se concentró *al vacío* para dar 140 mg (rendimiento 100%) del compuesto del título en forma de una espuma: RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ ppm: 0,62 (2H, m, CH₂), 0,73 (2H, m, CH₂), 2,86 (1 H, m, CH), 4,02-4,07 (2H, ABc, NCH₂), 7,46 (2H, m, Ar-Hs), 7,58 (1 H, m, Ar-H), 8,11 (3H, a, NH₃), 8,81 (1 H, d, J = 4,4 Hz, NH); CL/EM m/z 209 (M+H).

Producto intermedio 5



(5-fluoro-2-metilfenil)(morfolino)metanona. A una solución de morfolina (870 mg, 10 mmol) y trietilamina (1,1 g, 10,8 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se añadió una solución de cloruro de 5-fluoro-2-metilbenzoilo (1,72 g, 10 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml), gota a gota, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después, la mezcla se lavó con agua y la fracción orgánica se secó (MgSO₄), filtró y concentró para obtener 2,19 g (rendimiento 98%) del compuesto del título en forma de un sólido: RMN ¹H (500 MHzCDCl₃) δ ppm: 2,27 (3H, s), 3,24 (2H, d, J=4 Hz), 3,58 (2H, s), 3,79 (4 H, dd, J=18, 3,8 Hz), 6,88 (1 H, dd, J=8,2, 2,8 Hz), 6,92-7,05 (1 H, m), 7,18 (1 H, dd, J=8,4, 5,3 Hz).

Producto intermedio 6



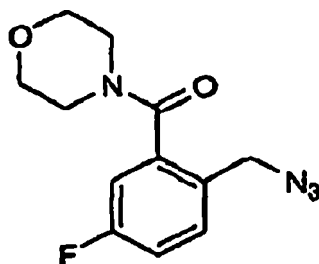
(2-(bromometil)-5-fluorofenil)(morfolino)metanona. Una mezcla de 5-fluoro-2-metilfenil(morfolino)metanona (2,1 g, 9,5 mmol) y N-bromosuccinimida (2,0 g, 11 mmol) en CCl₄ (30 ml) se calentó a reflujo. A esta mezcla se añadió benzoilperóxido (242 mg, 1 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, los materiales insolubles se filtraron y el filtrado se purificó mediante cromatografía ((SiO₂, 0-10% de éter en CH₂Cl₂) para dar 1,1 g (rendimiento 38%) del compuesto del título en forma de un aceite transparente: RMN ¹H (300 MHzCDCl₃) δ ppm: 3,31 (2H, t, J=4,94 Hz), 3,55-4,02 (6H, m), 4,56 (2H, dd, J=128,81, 9,51 Hz), 6,89 (1 H, dd, J=8,23, 2,74 Hz), 6,96-7,12 (1 H, m), 7,33-7,49 (1 H, m); CL/EM m/z 302 (M+H).

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 7

5

10



15

20

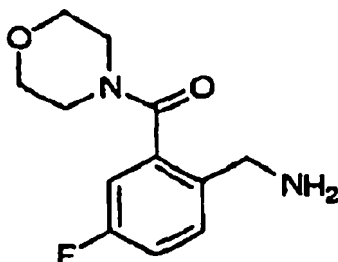
(2-(Azidometil)-5-fluorofenil)(morfolino)metanona. A una solución de 2-(bromometil)-5-fluorofenil(morfolino) metanona (1,0 g, 3,32 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se añadió azida sódica (230 mg, 3,5 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. El disolvente se evaporó *al vacío* y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂, después se lavó con agua. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂) para proporcionar 770 mg (rendimiento 88%) del compuesto del título en forma de un aceite: RMN ¹H (300 MHzCDCl₃) δ ppm: 3,27 (2H, s) 3,51-3,65 (2H, m) 3,66-3,97 (4H, m) 4,38 (2H, as) 6,92 (1 H, dd, *J*=8,2, 2,7 Hz) 7,07 (1 H, dt, *J*=8,5, 3 Hz) 7,34 (1 H, dd, *J*=8,4, 5,5 Hz); CL/EM m/z 265 (M+H).

Producto intermedio 8

25

30

35



40

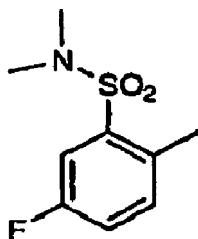
45

Clorhidrato de (2-(aminometil)-5-fluorofenil)(morfolino)metanona. A una solución de 2-(azidometil)-5-fluorofenil(morfolino)metanona (770 mg, 2,92 mmol), en etanol (20 ml) se añadió HCl 4N (1 ml) y 10% Pd-C (100 mg), y la mezcla se hidrogenó a 101,3 kPa de H₂ durante 3 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de fase inversa (YMC DOS, 0-5% de CH₃CN/H₂O) para obtener 350 mg (rendimiento 44%) del compuesto del título, clorhidrato de (2-(aminometil)-5-fluorofenil)(morfolino)-metanona en forma de un polvo blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3,0-4,0 (8H, m), 3,78 (2H, t, *J*=5 Hz), 7,32 (1 H, dd, *J*=8,8, 2,6 Hz), 7,35-7,44 (1 H, t, *J*=8,5, 3 Hz), 7,75 (1 H, dd, *J*=8,8, 5,5 Hz); CL/EM m/z 239 (M+H).

Producto intermedio 9

50

55



60

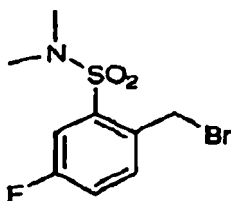
65

5-fluoro-2,N,N-trimetil-bencenosulfonamida. A una solución de cloruro de 5-fluoro-2-metil-bencenosulfonilo (4,18 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se añadió, gota a gota, una solución de dimetilamina en tetrahidrofurano (2M, 25 ml, 50 mmol) en 15 minutos y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Los materiales insolubles se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 5% éter en CH₂Cl₂) para proporcionar 4,3 g (rendimiento 90%) del compuesto del título en forma de un aceite transparente: RMN ¹H (500 MHzCDCl₃) δ ppm: 2,57 (3 H, s) 2,82 (3 H, s) 2,82 (3 H, s) 7,12-7,18 (1 H, m) 7,28 (1 H, dd, *J*=8,2, 5,5 Hz) 7,59 (1 H, dd, *J*=8,2, 2,1 Hz); CL/CM m/z 218 (M+H).

Producto intermedio 10

5

10



15

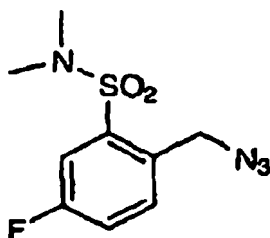
2-Bromometil-5-fluoro-N,N-dimetil-benzenesulfonamida. En nitrógeno, una mezcla de 5-fluoro-2,N,N-trimetil-bencenosulfonamida (435 mg, 2,0 mmol) y N-bromosuccinimida (391 mg, 2,2 mmol) en CCl_4 (20 ml) se agitó a 80-90°C durante 5 minutos. A esta mezcla se añadió 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN, 100 mg) y la agitación continuó a 80-90°C durante 30 minutos. Después de enfriar, los precipitados insolubles se filtraron y el filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , CH_2Cl_2) para proporcionar 440 mg (rendimiento 74%) del compuesto del título; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,87 (6 H, s) 4,86 (2 H, s) 7,28 (1 H, dd, $J=8,55$, 2,75 Hz) 7,61-7,65 (2 H, m); CL/CM m/z 296/298 (M+H).

20

Producto intermedio 11

25

30



35

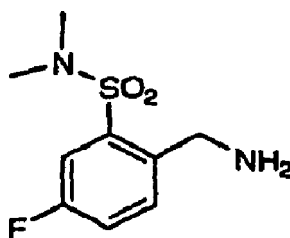
2-azidometil-5-fluoro-N,N-dimetil-benzenesulfonamida. Una mezcla de 2-bromometil-5-fluoro-N,N-dimetil-benzenesulfonamida (880 mg, 2,97 mmol) y azida sódica (200 mg, 3 mmol) en dimetilformamida (4 ml) se agitó a 55-60°C durante 30 minutos, tras los cuales se eliminó el disolvente *al vacío*. El residuo se repartió entre CH_2Cl_2 y agua, y la fracción orgánica se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar 670 mg (rendimiento 87%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,84 (6 H, s) 4,78 (2 H, s) 7,29-7,34 (1 H, m) 7,59-7,64 (2 H, m).

40

Producto intermedio 12

45

50



55

2-(aminometil)-5-fluoro-N,N-dimetilbencenosulfonamida. A una solución de 2-azidometil-5-fluoro-N,N-dimetil-benzenesulfonamida (660 mg, 2,6 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (2 ml) se añadió trifenilfosfina (740 mg, 2,8 mmol) y la mezcla se agitó en nitrógeno durante 1 hora. El tetrahidrofurano se evaporó al vacío y una mezcla del residuo y HCl 6N (3 ml) en MeOH (5 ml) se calentó a 80°C durante 20 horas. Ésta se lavó con CH_2Cl_2 y la fase acuosa se basificó con NH_4OH diluido, después se extrajo con CH_2Cl_2 . El extracto orgánico se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar 210 mg (0,91 mmol, rendimiento 35%) del compuesto del título; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,84 (6 H, s) 4,10 (2 H, s) 7,23-7,29 (1 H, m) 7,53-7,60 (2 H, m); CL/EM m/z 233 (M+H).

60

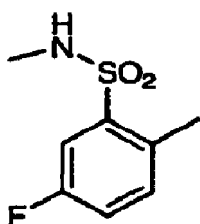
65

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 13

5

10



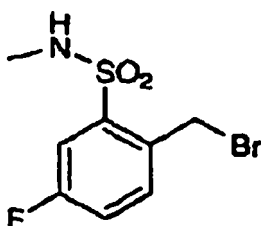
15

20 *5-fluoro-2,N-dimetil-bencenosulfonamida*. A una solución de cloruro de 5-fluoro-2-metil-bencenosulfonilo (4,18 g, 20 mmol) en acetona (20 ml) se añadió una solución acuosa al 40% de metilamina (4,5 ml, 60 mmol) en nitrógeno y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La acetona se eliminó al vacío y el residuo acuoso se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto del CH₂Cl₂ se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 10% de éter en CH₂Cl₂) para proporcionar (19,2 mmol, rendimiento 96%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,59 (3H, s), 2,67 (3H, d, *J*=5,5 Hz), 4,41 (1 H, as), 7,13-7,20 (1 H, m), 7,29 (1 H, dd, *J*=8,2, 5,5 Hz), 7,69 (1 H, *J*=8,6, 2,1 Hz); CL/EM *m/z* 204 (M+H).

25 Producto intermedio 14

30

35



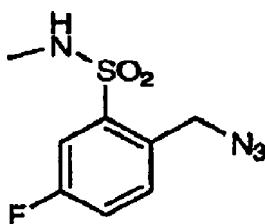
40 *2-Bromometil-5-fluoro-N-metil-bencenosulfonamida*. RMN ¹H (500 MHz CDCl₃) δ ppm: 2,64 (3 H, d, *J*=5,19 Hz) 4,91 (1 H, d, *J*=3,66 Hz) 4,98 (2 H, s) 7,26-7,30 (1 H, m) 7,54 (1 H, dd, *J*=8,6, 5,2 Hz) 7,73 (1 H, dd, *J*=8,4, 2,6 Hz); CL/EM *m/z* 282/284.

Producto intermedio 15

45

50

55



60 *2-azidometil-5-fluoro-N-metil-bencenosulfonamida*. RMN ¹H (500 MHz CDCl₃) δ ppm: 2,65 (3 H, d, *J*=5,19 Hz) 4,81 (2 H, s) 4,86 (1 H, d, *J*=4,6 Hz) 7,27-7,33 (1 H, m) 7,49 (1 H, dd, *J*=8,2, 5,2 Hz) 7,76 (1 H, dd, *J*=8,2, 2,8 Hz).

65

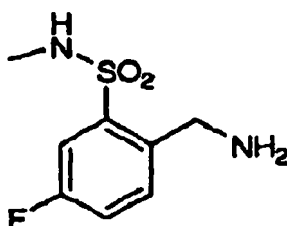
65

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 16

5

10



15

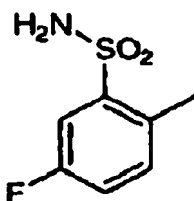
Clorhidrato de 2-(aminometil)-5-fluoro-N-metilbencenosulfonamida. A una solución de 2-azidometil-5-fluoro-N-metilbencenosulfonamida (560 mg, 2,3 mmol.) en etanol (10 ml) se añadió HCl 6N (1 ml) y 10% Pd-C (100 mg), y la mezcla se hidrogenó a 101,3 kPa de H₂ durante 14 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de Celite® y el filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar 630 mg (rendimiento > 100%) del compuesto del título. RMN ¹H (500 DMSO-D6) δ ppm: 4,36 (2 H, d, J=5,2 Hz) 7,63-7,70 (2 H, m) 7,77-7,83 (1 H, m) 8,11 (1 H, d, J=4,9 Hz) 8,41 (3 H, s); CL/EM m/z 219 (M+H).

20

Producto intermedio 17

25

30



35

5-fluoro-2-metilbencenosulfonamida. A una solución de cloruro de 2-metilbencenosulfonilo (4,18 g, 20 mmol) en acetona (20 ml) se añadió, gota a gota, NH₄OH concentrado (3 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. La acetona se eliminó *al vacío* y los precipitados se filtraron, se lavaron intensamente con agua y se secaron *al vacío*, para proporcionar 3,7 g (rendimiento 98%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,55 (3 H, s) 7,33-7,40 (1 H, m) 7,40-7,46 (1 H, m) 7,54 (2 H, s) 7,59 (1 H, dd, J=9,2, 2,7 Hz); CL/EM m/z 190 (M+H).

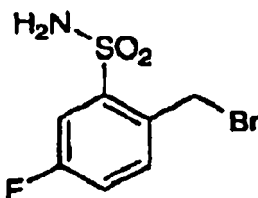
40

45

Producto intermedio 18

50

55



60

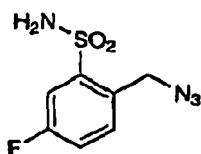
2-Bromometil-5-fluorobencenosulfonamida. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5,01 (2 H, s) 5,16 (2 H, as) 7,25-7,31 (1 H, m) 7,53 (1 H, dd, J=8,5, 5,2 Hz) 7,80 (1 H, dd, J=8,5,2,7 Hz). CL/EM m/z 268/270 (M+H).

65

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 19

5



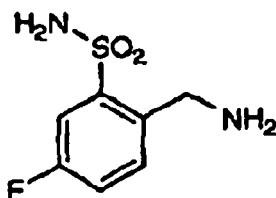
10

2-azidometil-5-fluoro-N-metil-bencenosulfonamida. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 4,82 (2 H, s) 5,18 (2 H, s) 7,27 (1 H, m) 7,45 (1 H, dd, J=8,4, 5,5 Hz) 7,79 (1 H, dd, J=8,4, 2,6 Hz). CL/EM m/z 253 (M+Na).

15

Producto intermedio 20

20



25

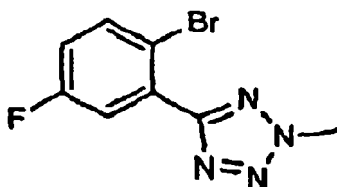
Clorhidrato de 2-(aminometil)-5-fluorobencenosulfonamida. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 4,05 (2 H, s) 5,05 (3 H, a) 7,44 (1 H, dt, J=8,5, 3 Hz) 7,58 (1 H, dd, J=9,2, 2,7 Hz) 7,66 (1 H, dd, J=8,5, 5,5 Hz). CL/EM m/z 205 (M+H).

30

35

Producto intermedio 21

40



45

5-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-2-metil-2H-tetrazol: Una mezcla de 5-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-1H-tetrazol (1,0 g, 4,12 mmol; Butt Park Ltd.), yoduro de metilo (1,12 g, 10 mmol) y carbonato potásico (1,5 g) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y la mezcla se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂) para proporcionar 650 mg (2,53 mmol, rendimiento 61%) del compuesto del título en forma de un polvo blanco (isómero 2-Me de movimiento rápido): TCL, Rf 0,7 (CH₂Cl₂); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 4,45 (3 H, s) 7,03-7,11 (1 H, m) 7,63 (1 H, dd, J=8,9, 3,1 Hz) 7,69 (1 H, dd, J=8,9, 5,5 Hz); RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ: 39,86 (s) 116,28 (s) 118,66 (d, J=22 Hz) 118,76 (d, J=25 Hz) 130,13 (d, J=8,6 Hz) 135,73 (d, J=8,6 Hz) 161,74 (d, J=247,6 Hz) 163,53 (s); CL/EM m/z 257/259.

50

55

60

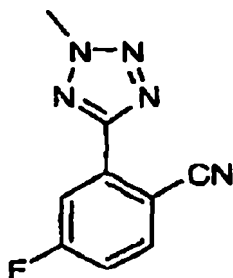
65

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 22

5

10



15

20

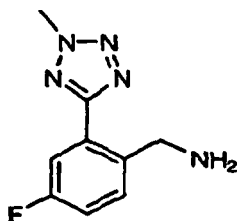
4-fluoro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-benzonitrilo. Una mezcla de 5-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-2-metil-2H-tetrazol (650 mg, 2,53 mmol) y CuCN (224 mg, 2,5 mmol) en dimetilformamida (4 ml) se introdujo en un tubo sellado y se calentó a 100-110°C durante 20 horas. Después de enfriar, el material insoluble se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó en HCl acuoso 4N y NH₄OH diluido, después se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El sólido residual se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂) para obtener 375 mg (rendimiento 73%) del compuesto del título en forma de un sólido blancuzco; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 4,48 (3 H, s) 7,29 (1 H, dd, *J*=7,6, 2,8 Hz) 7,85 (1 H, dd, *J*=8,6, 5,2 Hz) 8,0 0 (1 H, dd, *J*=9,0, 2,6 Hz); CL/EM m/z 204.

25

Producto intermedio 23

30

35



40

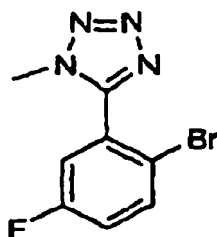
Clorhidrato de (4-fluoro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)metanamina. Una solución de 4-fluoro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-benzonitrilo, (330 mg, 1,62 mmol) en etanol (15 ml) se mezcló con HCl 6N (1 ml) y 10% Pd-C (200 mg) en nitrógeno. Después, la mezcla se agitó en hidrógeno (101,3 kPa) durante 3 horas. Después de eliminar el catalizador, el filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar 360 mg (rendimiento 91%) del compuesto del título en forma de un sólido blancuzco; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 4,42 (2 H, d, *J*=2,75 Hz) 4,49 (3 H, s) 7,48-7,56 (1 H, m) 7,78 (1 H, dd, *J*=8,7, 5,7 Hz) 7,86 (1 H, dd, *J*=9,8, 2,8 Hz) 8,45 (3 H, s); CL/EM m/z 208.

45

Producto intermedio 24

50

55



60

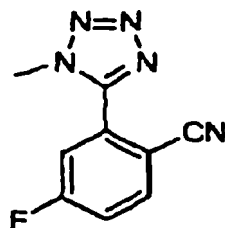
5-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-1-metil-2H-tetrazol. Una mezcla de 5-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-1H-tetrazol (1,0 g, 4,12 mmol), yodometano (1,12 g, 10 mmol) y carbonato potásico (1,5 g) en dimetilformamida (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂) para proporcionar 350 mg (rendimiento 33%) del compuesto del título en forma de cristales blancos. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 4,00 (3 H, s) 7,18-7,25 (2 H, m) 7,72 (1 H, dd, *J*=8,4, 5,0 Hz); RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ ppm: 34,59, 117,73, 119,58, 120,43, 127,57, 135,11, 153,43, 161,69, CL/EM m/z 257/259.

65

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 25

5

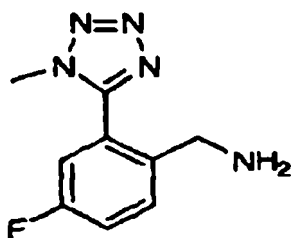


10

15 *4-fluoro-2-(1-metil-2H-tetrazol-5-il)-benzonitrilo*. RMN ¹H (300 MHzCDCl₃) δ ppm: 4,13 (3 H, s) 7,38-7,49 (2 H, m) 7,86-7,97 (1 H, m); CL/EM m/z 204 (M+H).

Producto intermedio 26

20



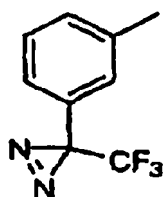
25

30

35 *Clorhidrato de (4-fluoro-2-(1-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)metanamina*. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 4,05 (2 H, s) 4,09 (3 H, s) 7,58-7,67 (1 H, m) 7,77 (1 H, dd, J=9,3, 2,6 Hz) 7,87 (1 H, dd, J=8,7, 5,7 Hz) 8,38 (3 H, s); CL/EM m/z 208.

Producto intermedio 27

40



45

50

55 *3-m-tolil-trifluorometil-3H-diazirina*. A una solución fría en agitación de 3-m-tolil-3-trifluorometil-diaziridina (2,0 g, 10 mmol) preparada usando los procedimientos descritos en Doucet-Personeni C. y col., J. Med. Chem., 2001,44,3203 y Nassal, M. Liebigs Ann. Chem. 1983, 1510-1523 o en Stromgaard, K y col., J. Med. Chem., 2002, 45, 4038-46) en etanol (20 ml) se añadió trietilamina (1,5 g, 15 mmol). A esto se añadió hipoclorito de terc-butilo (3.25 g, 30 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La mezcla se vertió en 10% de sulfito sódico acuoso (100 ml) y se extrajo con éter. El extracto del éter se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, pentano) para proporcionar 1,6 g (rendimiento 80%) del compuesto del título. RMN ¹H (300 MHzCDCl₃) δ ppm: 2,33 (3 H, s) 6,90-7,03 (2 H, m) 7,15-7,31 (2 H, m).

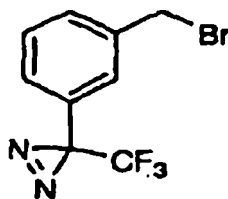
60

65

Producto intermedio 28

5

10



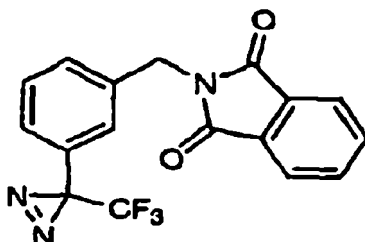
15

3-(3-bromometil-fenil)-3-trifluorometil-3H-diazirina. A una solución de 3-m-tolil-trifluorometil-3H-diazirina (200 mg, 1 mmol) en CCl_4 (4 ml) se añadió N-bromosuccinimida (200 mg, 1,1 mmol, recristalizada en agua) y la mezcla agitada se calentó a 85°C . A esto se añadió AIBN (50 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas adicionales. Después de enfriar, la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , pentano) para proporcionar 150 mg (rendimiento 54%) del compuesto del título en forma de un aceite transparente. RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ ppm: 4,42 (2 H, s) 7,10-7,17 (2 H, m) 7,31-7,45 (2 H, m).

20 Producto intermedio 29

25

30



35

40

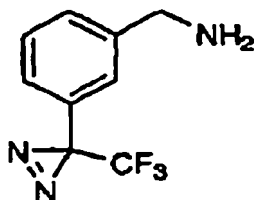
2-[3-(3-trifluorometil-diaziridin-3-il)-bencil]-isoindol-1,3-diona. Una mezcla de 3-(3-bromometil-fenil)-3-trifluorometil-3H-diazirina, (140 mg, 0,5 mmol) y ftalimida potásica (95 mg, 0,5 mmol) en dimetilformamida (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La dimetilformamida se eliminó *al vacío*. El residuo se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó con agua, después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 1:1 CH_2Cl_2 /pentano) para proporcionar 140 mg (rendimiento 82%) del compuesto del título en forma de un sólido; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4,80 (2 H, s) 7,09-7,21 (2 H, m) 7,32 (1 H, t, $J=7,9$ Hz) 7,41-7,49 (2 H, m) 7,66-7,71 (2 H, m) 7,81-7,85 (2 H, m); CL/EM m/z 346 (M+H).

45 Producto intermedio 30

45

50

55



60

65

(3-(3-trifluorometil)diaziridin-3-il)fenil)metanamina. Una solución agitada de 2-[3-(3-trifluorometil-diaziridin-3-il)-bencil]-isoindol-1,3-diona, (150 mg, 0,43 mmol) en etanol (2 ml) se trató con hidracina hidrato (0,4 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó durante 3,5 horas. Después de eliminar el etanol *al vacío*, el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 y agua. La fase acuosa se acidificó con HCl diluido y se lavó con CH_2Cl_2 . La fase acuosa se basificó con NaOH diluido y se extrajo con CH_2Cl_2 . El extracto orgánico se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para obtener 50 mg (rendimiento 54%) de (3-(3-(trifluorometil)diaziridin-3-il)fenil)metanamina y (3-(3-(trifluorometil)-3H-diaziridin-3-il)fenil)metanamina en forma de una mezcla 1:1; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3,85 (2 H, s) 3,88 (2 H, s) 7,08 (2 H, s) 7,31-7,40 (4 H, m) 7,43-7,50 (1 H, m, $J=6,2$ Hz) 7,54 (1 H, s); CL/EM m/z 216 (M+H para diazirina) y 218 (M+H para diaziridina).

ES 2 341 132 T3

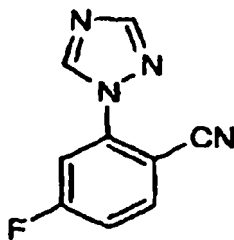
Productos intermedios 31-32

5 *4-Fluoro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo* y *4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo*. A una solución de 2,4-difluorobenzonitrilo (10 g, 72 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (20 ml) y dimetilformamida (40 ml) se añadió la sal de sodio de 1,2,4-triazol (6,3 g, 70 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante 3 horas, se filtró y se concentró. El residuo se absorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con 0%-10%-30% de acetato de etilo/hexanos, para dar 4-fluoro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo en forma de agujas incoloras (2,46 g, 18%) y 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo en forma de un sólido blanco (0,746 g, 6%).

10

Producto intermedio 31

15



20

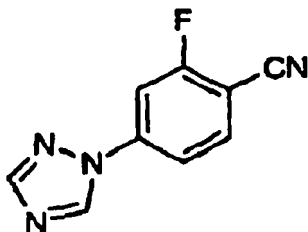
25

4-Fluoro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo. Agujas incoloras (2,46 g, rendimiento 18%) RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,89 (1 H, s), 8,19 (1 H, s), 7,85 (1 H, dd, *J* = 8,7, 5,6 Hz), 7,60 (1 H, dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz), 7,28-7,24 (1 H, m). CLEM (M+H) Calc. para C₉H₆N₄F: 189,05; encontrado: 189,13.

30

Producto intermedio 32

35



40

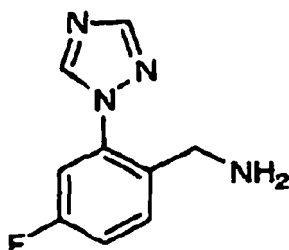
45

4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-fluorobenzonitrilo. Sólido blanco (0,746 g, rendimiento 6%) RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,66 (1H, s), 8,15 (1 H, s), 7,79 (1 H, dd, *J* = 8,5, 6,7 Hz), 7,69 (1 H, dd, *J* = 9,5, 1,8 Hz), 7,65-7,63 (1 H, m). CLEM (M+H) calculado para C₉H₆N₄F: 189,05; encontrado: 189,13.

50

Producto intermedio 33

55



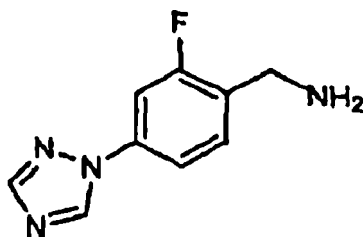
60

65

ES 2 341 132 T3

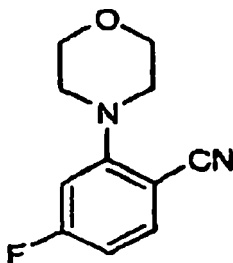
Clorhidrato de (4-fluoro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metanamina. El compuesto 4-fluoro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzocitrilo (2,46 g, 13,13 mmol) se disolvió en etanol caliente (150 ml). A esto se añadió HCl 1N (15 ml), seguido por 10% Pd-C (200 mg). La mezcla se trató con H₂ a 379,2 kPa durante 4 horas en un agitador Parr, después se filtró sobre Celite® y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se separó y liofilizó para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (2,96 g, rendimiento 99%). RMN ¹H (500 MHz CD₃OD) δ ppm: 9,51 (1 H, s), 8,63 (1 H, s), 7,85 (1 H, dd, J= 8,5, 5,8 Hz), 7,68 (1 H, dd, J= 8,8, 2,4 Hz), 7,49 (1 H, td, J= 8,3, 2,4 Hz), 4,20 (2H, s). CLEM (M+H) calculado para C₉H₁₀N₄F: 193,08; encontrado: 193,16.

Producto intermedio 34



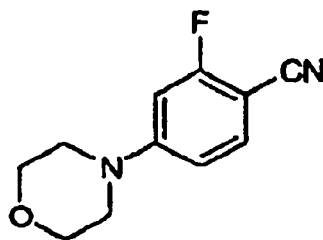
Clorhidrato de (2-fluoro-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metanamina. Este compuesto se preparó (Rendimiento 79%) siguiendo el procedimiento para el clorhidrato de (4-fluoro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metanamina usando (2-fluoro-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzocitrilo. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 9,25 (1 H, s), 8,46 (1 H, s), 7,80 (1 H, dd, J= 8,6, 5,8 Hz), 7,64 (1 H, dd, J=8,8, 2,4 Hz), 7,44 (1 H, td, J=8,3, 2,6 Hz), 4,17 (2H, s). CLEM (M+H) calculado para C₉H₁₀N₄F: 193,08; encontrado: 193,16.

Producto intermedio 35



4-Fluoro-2-morfolinobenzocitrilo RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,55 (1 H, dd, J= 8,5, 6,4 Hz), 6,71 (1 H, td, J= 8,1, 2,3 Hz), 6,67 (1 H, dd, J= 11,0, 2,4 Hz), 3,88 (4H, t, J= 4,6 Hz), 3,22 (4H, t, J= 4,6 Hz). CLEM (M+H) calculado para C₁₁H₁₂N₂OF: 207,09; encontrado: 207,19.

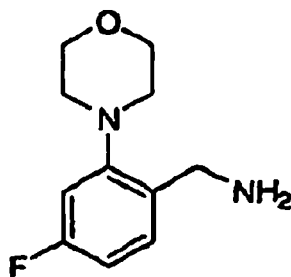
Producto intermedio 36



4-Morfolino-2-fluorobenzocitrilo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,42 (1H, dd, J= 8,8, 7,6 Hz), 6,63 (1H, dd, J= 8,8, 2,4 Hz), 6,56 (1 H, dd, J= 12,8, 2,4 Hz), 3,84 (4H, t, J= 4,9 Hz), 3,28 (4H, t, J= 4,9 Hz). CLEM (M+H) calculado para C₁₁H₁₂N₂OF: 207,09; encontrado: 207,19.

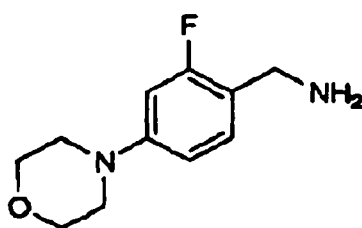
ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 37



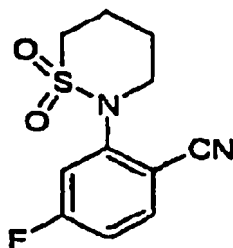
20 *Clorhidrato de (4-fluoro-2-morfolinofenilo)metanamina.* RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,54 (1 H, t, *J*= 7,3 Hz), 7,20 (1 H, dd, *J*= 10,5, 2,0 Hz), 7,05-7,02 (1 H, m), 4,28 (2H, s), 3,93 (4H, as), 3,03 (4H, as). CLEM (M+H) calculado para C₁₁H₁₆N₂OF: 211,12; encontrado: 211,23.

Producto intermedio 38



40 *Clorhidrato de (2-fluoro-4-morfolinofenilo)metanamina.* RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,73 (1 H, t, *J*=8,2 z), 7,62 (1 H, d, *J*=7,6 Hz), 7,58 (1 H, d, *J*= 8,2 Hz), 4,26 (2H, s), 4,11 (4H, t, *J*= 4,4 Hz), 3,65 (4H, t, *J*= 4,4 Hz). CLEM (M+H) calculado para C₁₁H₁₆N₂OF: 211,12; encontrado: 211,23.

Producto intermedio 39

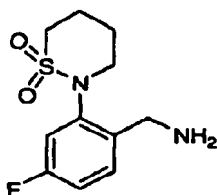


60 *4-Fluoro-2-(1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2]tiazinan-2il)benzonitrilo.* A una mezcla de 2,4-difluorobenzonitrilo (10,0 g, 72 mmol) y 1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2]tiazin-2-ano (8,84 g, 65,4 mmol) en 1: 1 tetrahidrofurano/dimetilformamida (40 ml) se añadió carbonato potásico (9,0 g, 65,4 mmol). La mezcla se agitó a 90°C durante 18 horas, después se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂) eluyendo con 10%-50% de acetato de etilo/hexanos, seguido por recristalización en acetato de etilo caliente/hexano para dar el compuesto del título en forma de agujas blancas (0,537 g, 3% rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,70 (1 H, dd, *J*= 8,8, 5,8 Hz), 7,30 (1 H, dd, *J*= 8,8, 2,4 Hz), 7,15-7,12 (1 H, m), 3,27 (2H, t, *J*= 5,3 Hz), 3,33 (2H, t, *J*= 6,1 Hz), 2,40-2,35 (2H, m), 2,05-2,01 (2H, m). CLEM (M+H) calculado para C₁₁H₁₆N₂OF: 255,06; encontrado: 255,19.

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 40

5



10

15 *Clorhidrato de (4-fluoro-2-(1,1-dioxo-1λ⁶-6-[1,2]tiazinan-2-il)fenil)metanamina.* El compuesto 4-fluoro-2-(1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2]tiazinan-2-il)benzocitrilo (1, 37 g, 5,4 mmol) se disolvió en etanol (120 ml). A esto se añadió HCl 1N (20 ml) y una cantidad catalítica de 10% Pd-C. La mezcla se agitó en hidrógeno a 379,2 kPa durante 4 horas, después se filtró a través de Celite® y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,58 g, rendimiento 100%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,61 (1 H, dd, J= 8,4, 6,2 Hz), 7,38 (1 H, dd, J= 9,3, 2,7 Hz), 7,28 (1 H, td, J= 8,2, 2,7 Hz), 7,26 (2H, dd, J= 21,4,13,7 Hz), 3,93-3,84 (1 H, m), 3,50-3,41 (3H, m), 2,40-2,31 (2H, m), 2,04-1,96 (2H, m). CLEM (M+H) calculado para C₁₁H₁₆N₂FS: 259,087; encontrado: 259,24.

20

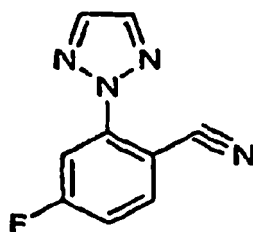
Productos intermedios 41-42

25 A una solución de 1H-1,2,3-triazol (3,5 g, 50,7 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y dimetilformamida (20 ml) se añadió, en porciones, NaH (1,3 g, 51 mmol, 95%). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 2,4-difluorobenzonitrilo (7,6 g, 55 mmol) y la mezcla se agitó a 85°C durante 3 horas. La mezcla blanca se concentró y purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con de 0% a 10% de acetato de etilo/hexanos para dar los productos intermedios 41 y 42.

30

Producto intermedio 41

35



40

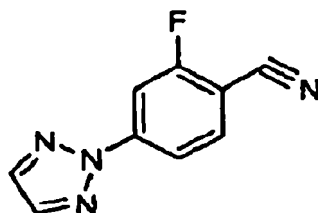
45

50 *4-Fluoro-2-(1,2,3-triazol-2-il)benzocitrilo.* Agujas blancas (0,34 g, rendimiento 3%) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,92 (2H, s), 7,88-7,79 (2H, m), 7,19-7,12 (1 H, m). CLEM [M+H]⁺ calculado para C₉H₆N₄F: 189,05; encontrado: 189,12.

50

Producto intermedio 42

55



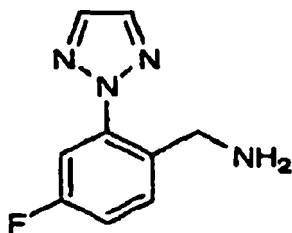
60

65

2-Fluoro-4-(1,2,3-triazol-2-il)benzocitrilo. Sólido blanco (0,097 g, rendimiento 1%) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,03-7,95 (2H, m), 7,86 (2H, s), 7,74-7,69 (1 H, m).

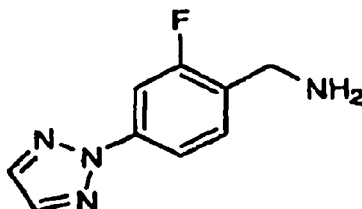
ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 43



Clorhidrato de 4-Fluoro-2-1,2,3-triazol-2-il-bencilamina. El compuesto 4-fluoro-2-(1,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo (0,34 g, 1,8 mmol) se disolvió en etanol (50 ml). Se añadió HCl 1N (10 ml) junto con una cantidad catalítica de 10%-Pd-C. La mezcla se agitó en H₂ a 379,2 kPa durante 4 horas, tras lo cual se filtró a través de Celite® y se concentró, para dar el compuesto del título en forma de la correspondiente sal de HCl. Sólido amarillo (0,402 g, rendimiento 98%). RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8,13 (2H, s), 7,87 (1 H, dd, J = 4,9, 2,6 Hz), 7,73 (1 H, dd, J = 4,9, 2,6 Hz), 7,34 (1 H, td, J = 8,2, 2:7 Hz) 4,35 (2H, s). CLEM [M+H]⁺ calculado para C₉H₁₀N₄F: 193,08; encontrado: 193,16.

Producto intermedio 44

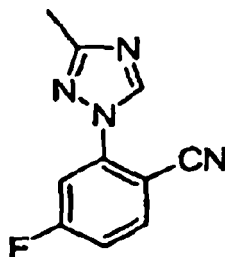


Clorhidrato de (2-fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanamina. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8,05-7,96 (2H, m), 8,00 (2H, s), 7,68 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 4,26 (2H, s). CLEM [M+H]⁺ calculado para C₉H₁₀N₄F: 193,08; encontrado: 193,14.

Productos intermedios 45-48

Una solución de 2,4-difluorobenzonitrilo (7,07 g, 50,8 mmol) y 3-metil-1H-1,2,4-triazol (4,22 g, 50,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (45 ml) se trató con carbonato potásico anhidro en polvo (10 g) y la mezcla resultante se agitó a 22°C durante 18 horas. Después, el sólido se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. La mezcla resultante se purificó mediante una combinación de cromatografía en gel de sílice (gradiente de elución de acetato de etilo en hexano) y gel de sílice de fase inversa, para dar los productos intermedios 45-48.

Producto intermedio 45



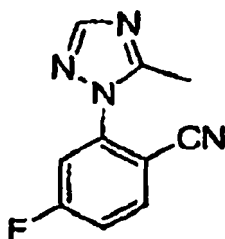
4-Fluoro-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo. Cristales blancos (acetato de etilo-hexano); pf 117-118°C. RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ ppm: 2,54 (3H, s, CH₃), 7,24 (1 H, m, CH), 7,62 (1 H, dd, J = 2,5 Hz y J = 9,1 Hz, CH), 7,84 (1 H, dd, J = 5,6 Hz y J = 8,6 Hz, CH), 8,82 (1 H, s, CH). Anal. Calculado para C₁₀H₇FN₄: C 59,40, H 3,49, N 27,71; Encontrado: C 59,25, H 3,32, N 27,81.

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 46

5

10



15

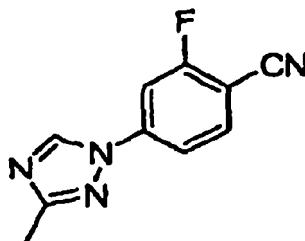
4-Fluoro-2-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo. Cristales blancos (acetato de etilo-hexano); pf 120-121°C. RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ ppm: 2,56 (3H, s, CH₃), 7,30 (1 H, dd, J = 2,5 Hz y J = 8,1 Hz, CH), 7,39 (1 H, m, CH), 7,91 (1 H, dd, J = 5,5 Hz y J = 8,6 Hz, CH), 8,06 (1 H, s, CH). Anal. Calculado para C₁₀H₇FN₄: C 59,40, H 3,49, N 27,71; Encontrado: C 59,35, H 3,70, N 27,77.

20

Producto intermedio 47

25

30



35

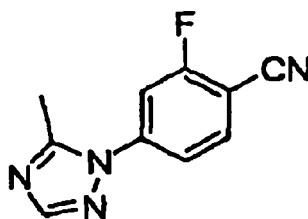
2-Fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo. Cristales blancos (acetato de etilo-hexano); pf 133-134°C. RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ ppm: 2,52 (3H, s, CH₃), 7,61 (1 H, dd, J = 2 Hz y J = 9,1 Hz, CH), 7,67 (1 H, dd, J = 2 Hz y J = 9,6 Hz, CH), 7,79 (1 H, dd, J = 6,5 Hz y J = 8,6 Hz, CH), 8,56 (1 H, s, CH). Anal. Calculado para C₁₀H₇FN₄: C 59,40, H 3,49, N 27,71; Encontrado: C 59,42, H 3,24, N 28,41.

40

Producto intermedio 48

45

50



55

2-Fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo. Cristales blancos (acetato de etilo-hexano); pf 89-90°C. RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ ppm: 2,69 (3H, s, CH₃), 7,49-7,55 (2H, m, 2 x CH), 7,83 (1 H, dd, J = 6,8 Hz y J = 8,8 Hz, CH), 8,00 (1 H, s, CH). Anal. Calculado para C₁₀H₇FN₄: C 59,40, H 3,49, N 27,71; Encontrado: C 59,17, H 3,22, N 28,01.

60

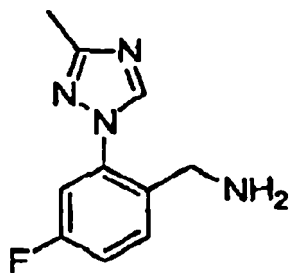
65

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 49

5

10



15

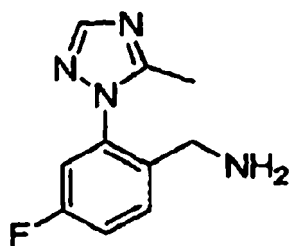
20

Sal clorhidrato de (4-fluoro-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metanamina. La hidrogenación de 4-fluoro-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzocitrilo (0,680 g, 3,36 mmol) dio 0,720 g (rendimiento 88%) de la sal clorhidrato del título en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,40 (3H, s, CH₃), 4,02 (2H, m, NCH₂), 7,50 (1 H, m, CH), 7,62 (1 H, dd, J =2,8 Hz y J =9,3 Hz, CH), 7,84 (1 H, dd, J =6,1 Hz y J =9,1 Hz, CH), 9,00 (1 H, s, CH). HREM (ESI+) calculado para C₁₀H₁₂FN₄ [M+H⁺]: 207,1046; encontrado: 207,1047.

Producto intermedio 50

25

30



35

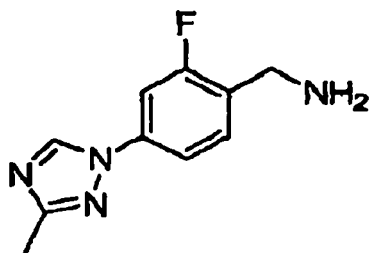
40

Sal clorhidrato de (4-fluoro-2-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metanamina. La hidrogenación de 4-fluoro-2-(5-metil-1H-1,4-triazol-1-il)benzocitrilo (0,244 g, 1,20 mmol) dio 0,290 g (rendimiento 100%) de la sal clorhidrato del título en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,42 (3H, s, CH₃), 3,78 (2H, m, NCH₂), 7,58 (1 H, m, CH), 7,67 (1 H, dd, J =2,8 Hz y J =9,3 Hz, CH), 7,90 (1 H, dd, J =6,0 Hz y J =8,6 Hz, CH), 8,22 (1 H, s, CH). HREM (ESI+) calculado para C₁₀H₁₂FN₄ [M+H⁺]: 207,1046; encontrado: 207,1041.

Producto intermedio 51

45

50



55

60

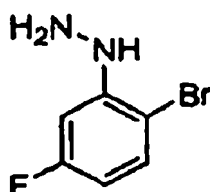
Sal clorhidrato de (2-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metanamina. La hidrogenación de 2-fluoro-4-(3-metil-1H-1,4-triazol-1-il)benzocitrilo (0,220 g, 1,09 mmol) dio 0,260 g (rendimiento 98%) de la sal clorhidrato del título en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,38 (3H, s, CH₃), 4,09 (2H, m, NCH₂), 7,75-7,8 (2H, m, 2 xCH), 7,83 (1H, dd, J = 2 Hz y J = 9 Hz, CH), 9,29 (1 H, s, CH). EM (ESI+) m/e 207 [M+H⁺]. Más adelante se proporciona un procedimiento alternativo para la preparación del producto intermedio 50.

65

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 52

5



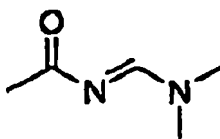
10

15 *(2-bromo-5-fluoro-fenil)-hidrazina*. A una suspensión de clorhidrato de (2-bromo-5-fluoro-fenil)-hidrazina (41 g, 0,17 mol; preparado a partir de 2-bromo-5-fluoroanilina mediante el procedimiento descrito en el documento US 3959309 (1976) pág. 23 y pág. 48) en agua (300 ml) y CH₂Cl₂ (200 ml) se añadió NaOH 1N (200 ml) hasta que la solución se basificó. Se separó la capa de CH₂Cl₂ y la porción acuosa se extrajo después con CH₂Cl₂ (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), filtraron y concentraron para obtener 33 g (0,16 mol) del compuesto del título en forma de un polvo blancuzco: HPLC: 0,89 min (AP 97% a 220 nm); RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 3,62 (2H, s, NH₂), 5,75 (1 H, s, NH), 6,37 (1 H, m, 5-CH), 6,87 (1 H, dd, J=11, 3 Hz, 3-CH), 7,31 (1 H, dd, J=8,6, 5,8 Hz, 6-CH); RMN ¹³C (CDCl₃, 125,8 Hz) δ ppm 100,0 (d, J=29 Hz, 3-CH), 101,4 (d, J=2,9 Hz, 1-C), 106,1 (d, J=23 Hz, 5-CH), 133,1 (d, J=9,6 Hz, 6-CH), 149,1 (d, J=10,6 Hz, 2-C), 163,5 (d, J=244 Hz, 4-CF); CL/EM m/z 205/207 (M+H).

25

Producto intermedio 53

30

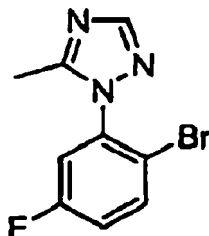


35

40 *N-((dimetilamino)metileno)acetamida*. A una suspensión de acetamida (11,8 g, 200 mmol; Aldrich) en 1,4-dioxano (100 ml, 2 M, Sure Seal; Aldrich) se añadió dimetilformamida dimetilacetal (37 ml o 33,3 g, 0,28 mol; Aldrich o Alfa) y la mezcla se introdujo en un baño de agua calentado a 45-50°C, a presión ligeramente reducida (~50 mmHg, evaporador rotatorio) para eliminar el metanol (pe 65°C) formado durante la reacción. Después de la desaparición casi completa de acetamida (2-3 horas, monitorizada mediante RMN ¹H), la mezcla se concentró al vacío a < 40°C para obtener 22,4 g (196 mmol, rendimiento 98%) del compuesto del título en forma de un aceite transparente de incoloro a color ámbar que cristalizó tras reposo o en el congelador, para proporcionar cristales blancos de aspecto suave. HPLC RT 0,25 min (AP 100%); CL/EM m/z 115 (M+H); RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 2,19 (3H, s, 1-CH₃), 3,07 (3H, s, 4- o 5-NCH₃), 3,12 (3H, s, 4- o 5-NCH₃), 8,39 (1 H, s, 3-CH); RMN ¹³C (CDCl₃, 125,8 MHz) δ ppm 27,1 (1-CH₃), 35,2 (4- o 5-NCH₃), 41,3 (4- o 5-NCH₃), 160,0 (3-CH), 184,8 (2-C=O); LRMS *(ESI) m/z 115 (M+H).

Producto intermedio 54

50



55

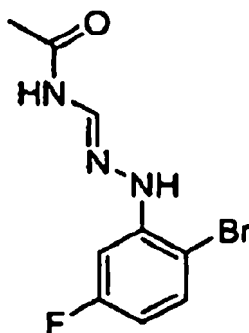
60

65 *1-(2-bromo-5-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol*. Se siguió un procedimiento similar al descrito en J. Org. Chem., 1979, 44, 4160. A una solución de (2-bromo-5-fluoro-fenil)-hidrazina (28 g, 136 mmol) en ácido acético (125 ml) se añadió una solución de N-((dimetilamino)metileno)acetamida (16,3 g, 143 mmol) en ácido acético (35 ml) y la mezcla se agitó en un baño de aceite calentado a 90°C en nitrógeno durante 30 minutos. Después de enfriar, la mezcla se concentró al vacío para eliminar el ácido acético y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y una solución acuosa de K₂CO₃. La capa orgánica se separó, se secó (Mg₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío, para proporcionar 35 g de un aceite

ES 2 341 132 T3

que contiene algunas impurezas sólidas. Esto se volvió a disolver en Et₂O y se filtró para eliminar los subproductos insolubles (~2 g). El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 1-2% MeOH/CH₂Cl₂) para obtener 8,8 g (34,4 mmol, rendimiento 25%) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino blancuzco tras trituración con éter:: TLC: Rf 0,25 (10% F-tOAc-CH₂Cl₂); Rf 0,45 (10% MeOH-CH₂Cl₂); HPLC: 1,68 min (AP 100% a 254 nm); CL/EM m/z 256/258 (M+H); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 2,39 (3H, s, 9-Me), 7,13-7,18 (2H, m, 3,5-CH), 7,67-7,72 (1H, m, 6-CH), 8,00 (1 H, s, 8-CH).

Producto intermedio 55



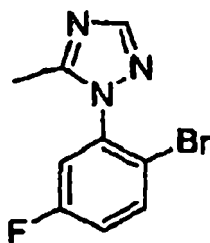
(*E*)-*N*((2-(2-bromo-5-fluorofenil)hidrazono)metil)acetamida. A una solución de clorhidrato de (2-bromo-5-fluorofenil)-hidrazina (1,21 g, 5 mmol) en piridina (3 ml) se añadió una solución de *N*-((dimetilamino)metileno)acetamida (600 mg, 5,26 mmol) en piridina (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 1 hora. El precipitado formado se recogió, se lavó con CH₂Cl₂ y después con éter, para obtener 1,15 g (3,16 mmol, rendimiento 63%) del compuesto del título, que se contaminó con 1 mol de clorhidrato de dimetilamina en forma de un polvo cristalino blanco: HPLC: 2,22 min (AP 84% a 220 nm); CL/EM ~ 274/276 (M+H); RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ ppm 2,00 (3H, s, 9-Me), 2,51 (6H, s, 2 N-CH₃), 6,45 (1 H, dt, *J*=8,5, 3 Hz, 5-CH), 6,89 (1 H, dd, *J*=12,3 Hz, 3-CH), 7,43 (1 H, dd, *J*=8,5, 6 Hz, 6-CH), 8,68 (1 H, d, *J*=9,5 Hz, 7-CH), 8,88 (2H, as, NH₂⁺), 9,24 (1 H, s, 7-NH), 10,54 (1 H, d, *J*=9,5 Hz, 2-NH); No se observaron señales del isómero rotacional; RMN ¹³C (CDCl₃, 125,8 Hz) δ ppm 22,6 (9-CH₃), 33,9 (2 NCH₃), 99,6 (d, *J*=28 Hz, 3-CH), 99,7 (1-C), 105,0 (d, *J*=24 Hz, 5-CH), 133,5 (d, *J*=1 0,6 Hz, 6-CH), 137,1 (7-CH), 144,9 (d, *J*=11,6 Hz, 2-C), 162,4 (d, *J*=244 Hz, 4-CF), 168,5 (8-C=O). No se observaron señales del isómero rotacional; Anal. calculado para C₉H₉BrFN₃O.Me₂NH.HCl.1/2H₂O: C36,24, H4,99, N15,37, encontrado C35,88, H4,87, N15,23. Mediante purificación en columna se obtuvo una muestra analítica del compuesto del título sin contaminación del clorhidrato de dimetilamina (SiO₂, 10-15% EtOAc-CH₂Cl₂): TLC Rf 0,55 (20% EtOAc-CH₂Cl₂); HPLC: 2,17 min (AP 88% a 220 nm); CL/EM m/z 274/276 (M+H); RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ ppm 1,99 (3H, s, 9-Me), 6,45 (1 H, dt, *J*=8,5, 3 Hz, 5-CH), 6,88 (1 H, dd, *J*=12,3 Hz, 3-CH), 7,43 (1 H, dd, *J*=9,6 Hz, 6-CH), 8,69 (1 H, d, *J*=9,5 Hz, 7-CH), 9,23 (1 H, s, 7-NH), 10,52 (1 H, d, *J*=9,5 Hz, 2-NH); Aproximadamente el 16% del isómero rotacional también se observó como un conjunto de picos minoritarios: RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ ppm 2,11 (3H, s, 9'-Me), 6,58 (1 H, dt, *J*=8,5, 3 Hz, 5'-CH), 7,10 (1 H, dd, *J*=11,6, 3 Hz, 3'-CH), 7,29 (1 H, d, *J*=2,4 Hz, 7'-CH), 7,50 (1 H, dd, *J*=8,7, 6 Hz, 6'-CH), 8,35 (1 H, s, 2'-NH), 10,70 (1 H, s, 7'-NH); RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125,8 Hz) δ ppm 22,6 (9-CH₃), 99,7 (d, *J*=29 Hz, 3-CH), 99,8 (d, *J*=3 Hz, 1-C), 105,0 (d, *J*=24 Hz, 5-CH), 133,6 (d, *J*=10,6 Hz, 6-CH), 137,1 (7-CH), 144,9 (d, *J*=11,6 Hz, 2-C), 162,5 (d, *J*=241 Hz, 4-CF), 168,5 (8-C=O); RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125,8 Hz) δ ppm 22,9 (9'-CH₃), 100,7 (d, *J*=3 Hz, 1'-C), 101,6 (d, *J*=29 Hz, 3'-CH), 106,8 (d, *J*=24 Hz, 5'-CH), 133,6 (d, *J*=9,6 Hz, 6'-CH), 162,4 (d, *J*=242 Hz, 4'-CF), 168,6 (8'-C=O); HRMS (ESI) calculado para C₉H₁₀BrFN₃O (M+H) 273,9991, encontrado 274,0004 (δ + 4,6 ppm); Anal. calculado para C₉H₉BrFN₃O: C39,43, H3,31, N29,15, encontrado C39,67, H2,99, N29,09.

Como alternativa, a una mezcla de clorhidrato de (2-bromo-5-fluoro-fenil)-hidrazina (5,9 g, 28,8 mmol) y *N*-((dimetilamino)metileno)acetamida (3,30 g, 28,8 mmol) en THF (30 ml) se añadieron 5 gotas de HOAc y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 15 minutos. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se suspendió en una mezcla de éter (50 ml) y hexanos (50 ml), y el precipitado resultante se recogió y se secó al aire para proporcionar 5,7 g del compuesto del título en forma de un polvo blancuzco. Una segunda cosecha dio 0,3 g adicionales.

Producto intermedio 54

5

10



15

20

1-(2-bromo-5-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol. Una solución de *-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(N-acetilformamidinil)hidrazina* (987 mg, 2,71 mmol; que contiene un mol de $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$ y 0,5 mol de agua) y clorhidrato de piridina (208 mg, 1,8 mmol; Aldrich) en piridina (4 ml) se calentó en un baño de aceite a 90°C en nitrógeno durante 23 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 y agua, filtrando todos los materiales insolubles. El extracto orgánico se lavó con HCl 1N, después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para obtener 480 mg de aceite marrón claro, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para proporcionar 232 mg (0,91 mmol, rendimiento 33%) del compuesto del título en forma de un aceite de color ámbar.

25

30

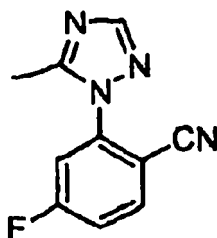
Como alternativa, una solución de *-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-2-(N-acetilformamidinil) hidrazina* (6,00 g, 21,9 mmol; obtenida mediante el procedimiento con HOAc) y clorhidrato de piridina (1,27 mg, 11 mmol; Aldrich) en piridina (60 ml) se calentó en un baño de aceite a $90^\circ\text{--}100^\circ\text{C}$ en nitrógeno durante 23 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 y HCl 1N. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío para obtener 6,0 g de un sólido oleoso, que se disolvió en éter dietílico (40 ml) y se filtró para eliminar el material insoluble. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se cristalizó en Et_2O -hexano, para proporcionar 2,21 g (8,63 mmol, rendimiento 39%) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino blanco. El licor madre se puede purificar mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), seguido por cristalización en Et_2O -hexanos, para dar la cantidad adicional del compuesto del título 7.

35

Producto intermedio 46

40

45



50

55

60

65

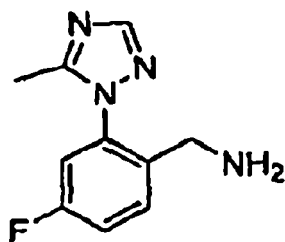
4-Fluoro-2-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo. A una solución de *1-(2-bromo-5-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol* (4,1 g, 16 mmol) en *N*-metilpirrolidona (NMP, 30 ml) se añadió cianuro de cobre (I), CuCN (1,72 g, 19,2 mmol; Aldrich) y la mezcla se agitó en un baño de aceite calentado a $140\text{--}150^\circ\text{C}$ en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se mezcló con CH_2Cl_2 (50 ml), agua (50 ml) y NH_4OH concentrado (50 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y el material insoluble se filtró a través de Celite[®]. El filtrado acuoso se extrajo de nuevo con CH_2Cl_2 . El filtrado de CH_2Cl_2 y los extractos combinados se lavaron de nuevo con NH_4OH diluido, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró hasta un sólido oscuro, que se trituró con éter dietílico para dar 1,6 g del compuesto del título en forma de un sólido blancuzco. Una cantidad adicional (750 mg) del compuesto del título se obtuvo a partir del licor madre mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 5% $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), seguido por trituración con Et_2O . Rendimiento total, 2,35 g (11,6 mmol, rendimiento 73%); HPLC: 1,29 min (AP 99% a 254 nm); CLEM m/z 203 (M+H); RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm 2,50 (3H, s, 10-Me), 7,25 (1 H, dd, $J=8$, 2,5 Hz, 3-CH), 7,30-7,36 (1 H, m, 5-CH), 7,85 (1 H, dd, $J=8,8$, 5,5 Hz, 6-CH), 8,00 (1 H, s, 9-CH); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125,8 Hz) δ ppm 12,7 (1 O-Me), 107,2 (d, $J=4$ Hz, 1-C), 114,6 (7-CN), 116,2, (d, $J=25$ Hz, 3-CH), 117,9 (d, $J=23$ Hz, 5-CH), 136,1 (d, $J=10$ Hz, 6-CH), 141,5 (d, $J=11$ Hz, 2-C), 152,3 (9-CH), 153,9 (8-C), 164,9 (d, $J=261$ Hz, 4-CF).

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 50

5

10



15

20

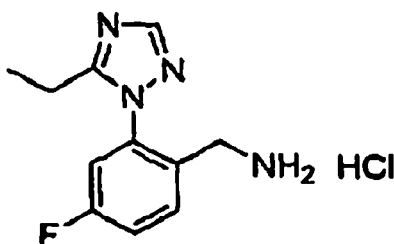
Clorhidrato de (4-fluoro-2-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metanamina. Una solución de 4-fluoro-2-(2-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-benzocitrilo, (2,9 g, 14 mmol) en EtOH (100 ml) se mezcló con HCl 1N (15 ml) y 10% Pd-C (0,7 g, Aldrich). Esta mezcla se hidrogenó en un agitador Parr a 310,26-379,2 kPa de hidrógeno durante 20 horas. El catalizador se filtró sobre Celite® y se lavó con EtOH. El filtrado se concentró y el residuo se trituró con EtOH-Et₂O para obtener 3,17 g (13 mmol, rendimiento 91%) del compuesto del título en forma de un polvo blancuzco. HPLC 0,47 min (AP 100% a 254 nm); CL/EM m/z 207 (M+H); RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ ppm 2,40 (3H, s, CH₃), 3,77 (2H, d, J= 5,5 Hz, NCH₂), 7,52-7,62 (1 H, m), 7,66 (1 H, dd, J=9,2, 2,6 Hz), 7,87 (1 H, t, J=7 Hz), 8,14 (1 H, s), 8,47 (3H, as, NH₃⁺).

25

Producto intermedio 56

30

35



40

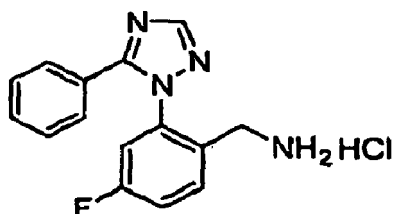
45

Clorhidrato de (2-(5-etil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-fluorofenil)metanamina RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,21 (t, J=7,50 Hz, 3 H) 2,69 (c, J=7,50 Hz, 2 H) 3,64-3,81 (m, J=5,49 Hz, 2 H) 7,42-7,71 (m, 2 H) 7,75-7,91 (m, J=5,86 Hz, 1H) 8,17 (s, 1H) 8,31 (s, 3 H); CL/EM m/z 221 (M + H).

Producto intermedio 57

50

55



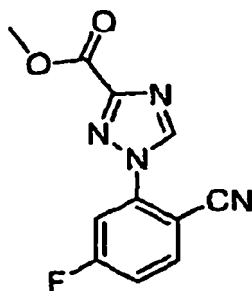
60

Clorhidrato de (4-fluoro-2-(5-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metanamina. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,84 (s, 2 H) 7,24-7,64 (m, 4 H) 7,79-7,94 (m, 2 H) 7,87 (m, 1H) 8,39 (s, 1H) 8,48 (as, 3 H); CL/EM m/z 269 (M + H).

65

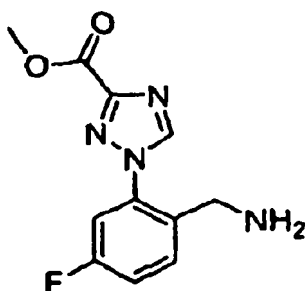
ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 58



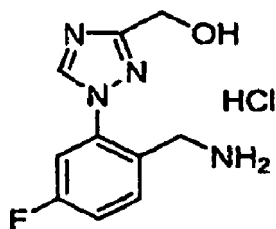
Éster metílico de ácido 1-(2-ciano-5-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico. A una solución de 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (27 g, 215 mmol) en dimetilformamida (170 ml) se añadió hidruro sódico (5,53 g, 95%, 217 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A esto se añadió 2,4-difluorobencilnitrilo (30 g, 217 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla se diluyó con agua y se filtró para eliminar los sólidos. La solución se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua (3 veces) y salmuera, después se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂) eluyendo con 30% de tetrahidrofurano/20% de CH₂Cl₂/50% de hexano para dar el compuesto del título en firma de agujas blancas (5,34 g, rendimiento 10%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,92 (1H, s), 7,85 (1 H, dd, J= 8,8, 5,5 Hz), 7,67 (1 H, dd, J= 8,8, 2,6 Hz), 7,34-7,27 (1 H, m), 40,3 (3H, s). CLEM (M+H) calculado para C₁₁H₈N₂FO₂: 247,06; encontrado: 247,11.

Producto intermedio 59



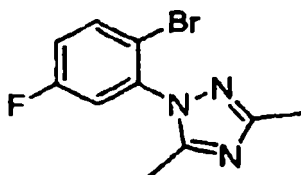
1-(2-(aminometil)-5-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo. El compuesto del título se puede preparar a partir del producto intermedio 58, éster metílico de ácido 1-(2-ciano-5-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 9,15 (1 H, s), 7,80 (1 H, dd, J=8,8, 5,9 Hz), 7,71 (1 H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,46 (1 H, td J = 8,2, 2,6 Hz), 4,19 (2H, s), 4,03 (3H, s). CLEM (M+H) calculado para C₁₁H₁₂N₄O₂: 251,09; encontrado: 251,17.

Producto intermedio 60



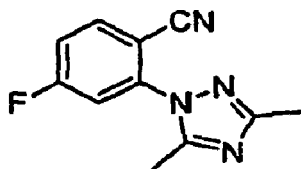
Clorhidrato de 1-(2-(aminometil)-5-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)metanol. El éster metílico de ácido 1-(2-ciano-5-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (3,3 g, 13,4 mmol) se disolvió en 40 ml de THF y se trató con 26,8 ml de LAH 1M en THF, gota a gota. Después de 1 hora, con precaución se añadieron 5 ml de Na₂SO₄ (acuoso) saturado y la mezcla se agitó durante la noche para descomponer el exceso de reactivo. La suspensión se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en 50 ml de etanol absoluto y se trató con 3 ml de HCl 6N y se concentró. La trituration con Et₂O/CH₃CN dio un total de 3,4 g (80%) del clorhidrato de alcohol en forma de un sólido amorfo. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4,00 (d, J= 5,49 Hz, 2 H) 4,56 (s, 2 H) 7,40-7,90 (m, 3 H) 8,54 (as, 3 H) 9,03 (s, 1H); CL/EM m/z 223 (M + H).

Producto intermedio 61



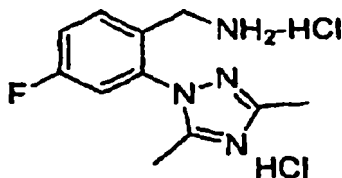
1-(2-bromo-5-fluorofenil)-3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol. Una mezcla de clorhidrato de 1-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-hidrazina (24,15 g, 100 mmol) y diacetamida (10,1 g, 100 mmol; Aldrich) en piridina anhidra (100 ml) se agitó en un baño de aceite calentado a 125-130°C en nitrógeno durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró al vacío hasta sequedad y el residuo diluido con EtOAc (100 ml) se lavó con agua (50 ml) y, después, con salmuera (30 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para obtener 24,2 g (90,3 mmol, rendimiento 90%) del compuesto del título en forma de un aceite marrón claro: HPLC 1,59 min (AP 94% a 220 nm); CL/EM m/z 270/272 (M+H); RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 2,30 (3H, s, 9-Me), 2,39 (3H, s, 10-Me), 7,10-7,15 (2H, m, 3,5-CH), 7,67 (1H, dd, J=8,5, 5,5 Hz, 6-H); RMN ¹³C (CDCl₃, 125,8 Hz) δ ppm 12,4 (9-CH₃), 13,8 (10-Me), 116,5 (d, J=4 Hz, 1-C), 117,2, (d, J=24 Hz, 3-CH), 118,9 (d, J=22 Hz, 5-CH), 134,7 (d, J=8,5 Hz, 6-CH), 137,8 (d, J=10 Hz, 2-C), 153,9 (7-C), 160,9 (8-C), 161,8 (d, J=251 Hz, 4-CF); HRMS (ESI) calculado para C₁₀H₁₀BrFN₃ (M+H) 270,0042, encontrado 270,0048 (δ +2,2 ppm). Este triazol también se preparó en un rendimiento del 62% a partir de clorhidrato de 1-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-hidrazina y 2,4,6-trimetil-s-triazina sometidos a reflujo en EtOH.

Producto intermedio 62



4-Fluoro-2-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo. El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 64% en forma de un polvo cristalino marrón (HPLC: 1,31 min, AP 95% a 220 nm) a partir de 1-(2-bromo-5-fluorofenil)-3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol y CuCN en DMF a 125-130°C durante 7 horas mediante el procedimiento usado para la preparación de 4-fluoro-2-pirazol-1-il-benzonitrilo. Mediante purificación en columna se obtuvo una muestra analítica (SiO₂, 20% de EtOAc/CH₂Cl₂), seguido por trituración con Et₂O, CL/EM m/z 217 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 2,45 (3H, s, 11-Me), 2,49 (3H, s, 10-Me), 7,25 (1H, dd, J=8,5, 2,5 Hz, 3-CH), 7,31 (1H, dt, J=8,5, 2,5 Hz, 5-CH), 7,87 (1H, dd, J=8,7, 5,6 Hz, 6-CH). RMN ¹³C (CDCl₃, 125,8 Hz) δ ppm 12,7 (10-Me), 13,8 (11-Me), 107,1 (d, J=3,8 Hz, 1-C), 114,8 (7-CN), 116,2, (d, J=25 Hz, 3-CH), 117,6 (d, J=22 Hz, 5-CH), 136,0 (d, J=10 Hz, 6-CH), 141,6 (d, J=10 Hz, 2-C), 153,9 (8-C), 161,0 (9-C), 165,0 (d, J=260 Hz, 4-CF). HRMS (ESI) calculado para C₁₁H₁₀FN₄ (M+H) 217,0889, encontrado 271,0879 (δ -4,8 ppm). Anal. Calculado para C₁₁H₉FN₄: C61,10, H4,19, N25,91; encontrado C60,78, H3,93, N26,05.

Producto intermedio 63



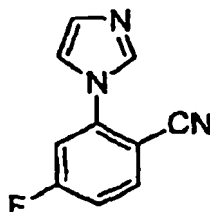
Diclorhidrato de 4-fluoro-2-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)bencilamina. El compuesto del título se preparó en un rendimiento cuantitativo en forma de un polvo blanco (HPLC: 0,52 min, AP 84% a 220 nm) a partir de 4-fluoro-2-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il) benzonitrilo mediante la hidrogenación usado para la preparación de clorhidrato de 4-fluoro-2-pirazol-1-il-bencilamina. Mediante purificación en columna C-18 de fase inversa se obtuvo una muestra analítica (HCl 2 mM-H₂O) CL/EM m/z 221 (M+H). RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ ppm 2,67 (3H, s, 11-Me), 2,77 (3H, s, 10-Me), 4,16 (2H, s, 7-CH₂), 7,61 (1H, dt, J=8,5, 2,5 Hz, 5-CH), 7,67 (1H, dd, J=8,5, 2,4 Hz, 3-CH), 7,93 (1H, dd, J=8,8, 5,7 Hz, 6-CH). RMN ¹³C (CD₃OD, 125,8 MHz) δ ppm 10,5, 10,7 (10,11-Me), 38,2 (7-CH₂), 115,1, (d, J=26 Hz, 3-CH), 119,3 (d, J=21 Hz, 5-CH), 126,9 (d, J=3,8 Hz, 1C), 134,5 (d, J=9,6 Hz, 6-CH), 135,3 (d, J=10,6 Hz, 2-C), 154,1, 154,4 (8,9-C), 163,1 (d, J=251 Hz, 4-CF). HRMS (ESI) calculado para C₁₁H₁₄FN₄ (M+H) 221,1202, encontrado 221,1204 (0-0,7 ppm); UV (MeOH) λ máx 232 nm (s 8,74x10³); Anal calculado para C₁₁H₁₃FN₄·2,2HCl·0,6H₂O: C42,47, H5,25, N18,01, C125,07, H₂O3,48; encontrado: 42,95, H4,80, N18,41, Cl24,56, H₂O3,00 (KF).

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 64

5

10



15

20

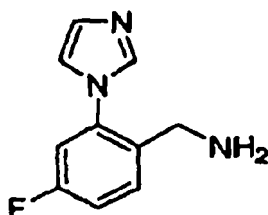
4-Fluoro-2-imidazol-1-il-benzonitrilo. A una solución de midiazol (4,45 g, 65,4 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y dimetilformamida (10 ml) se añadió carbonato de potasio (9,95 g, 72 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A esto se añadió 2,4-difluorobenzonitrilo (10,0 g, 72 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante 3 horas, después a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se filtró y se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida ((SiO₂) eluyendo con de 20% a 70% de acetato de etilo/hexano, para dar el compuesto del título en forma de agujas blancas (1,1 g, rendimiento 9%). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,94 (1 H, s), 7,84 (1 H, dd, *J*= 8,7, 5,6 Hz), 7,37 (1 H, t, *J*= 8,7, 5,6 Hz), 7,37 (1 H, t, *J*= 1,4 Hz), 7,29 (1 H, t, *J*= 1,1 Hz), 7,27-7,21 (2H, m). CLEM [M+H]⁺ calculado para C₁₀H₇N₃F: 188,058; encontrado: 188,12.

25

Producto intermedio 65

30

35



40

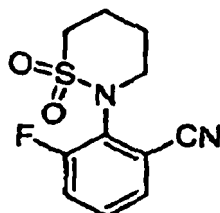
Clorhidrato de (4-fluoro-2-(1H-imidazo-1-il)fenil)metanamina. El compuesto del título se puede preparar a partir de 4-fluoro-2-imidazol-1-il-benzonitrilo. Sólido amarillo RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 9,39 (1H, s), 7,98 (1H, d, *J*= 1,5 Hz), 7,92-7,89 (2H, m), 7,63-7,59 (2H, m), 4,11 (2H, s). CLEM [M+H]⁺ calculado para C₁₀H₁₁N₃F: 192,09; encontrado: 192,15.

45

Producto intermedio 66

50

55



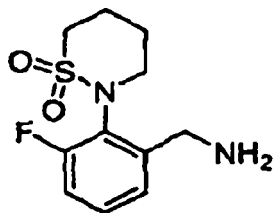
60

65

3-Fluoro-2-(1-dioxo-1λ⁶-[1,2]tiazinan-2-il)benzonitrilo. A una solución de 1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2]tiazinan-2-ano (1,90 g, 14,4 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (8 ml) y dimetilformamida (2 ml) se añadió hidruro sódico (0,36 g, 95%, 14,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. A esto se añadió 2,3-difluorobenzonitrilo (2,0 g, 14,4 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante 2 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, después se concentró. El residuo sólido se trituró con acetato de etilo/hexano 1:a para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (0,47 g, rendimiento 13%). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,47-7,45 (1 H, m), 7,32-7,36 (2H, m), 4,08-4,02 (1 H, m), 3,57 (1 H, td, *J*= 13,0, 3,7 Hz), 3,40-3,34 (1 H, m), 3,32-3,27 (1 H; m), 2,44-2,32 (2HF, m), 2,04-1,97 (2H, m), 1,90-1,84 (1 H, m). CLEM [M+H]⁺ calculado para C₁₁H₁₂N₂FO₂S: 255,28; encontrado: 255,13.

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 67



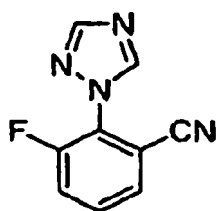
5

10

Clorhidrato de 3-fluoro-2-(1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2]tiazinan-2-il)benzilamina. El compuesto del título se puede preparar a partir de 3-fluoro-2-(1,1-dioxo-1-λ⁶-[1,2]tiazinan-2-il)benzonitrilo. Sólido blanco RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,56-7,52 (1 H, m), 7,40-7,34 (2H, m), 4,31 (2H, s), 3,98-3,93 (1 H, m), 3,68-3,64 (1 H, m), 3,42-3,39 (2H, m), 2,42-2,37 (2H, m), 2,03-1,92 (2H, m). CLEM [M+H]⁺ calculado para C₁₁H₁₆O₂FS: 259,09; encontrado: 259,18.

15

Producto intermedio 68



20

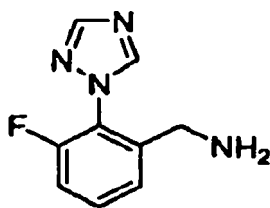
25

3-Fluoro-2-(1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo. Una mezcla de 2,3-difluorobencilnitrilo (2,27 g, 16,3 mmol) y sal de sodio de triazol (1,33 g, 14,8 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y dimetilformamida (10 ml) se agitó a 85°C durante 4 horas. Tras la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂) eluyendo con 25%-50% de acetato de etilo/hexano. El producto aislado se recristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título en forma de agujas blancas (1,51 g, rendimiento 54%). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,50 (1 H, d, J= 2,4 Hz), 8,25 (1 H, s), 7,69-7,67 (1 H, m), 7,60-7,57 (2H, m). CLEM [M+H]⁺ calculado para C₉H₆N₄F: 189,16; encontrado: 189,14.

30

35

Producto intermedio 69



40

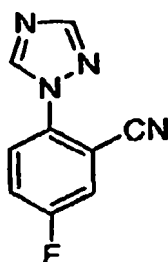
45

(3-fluoro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metanamina. El compuesto del título se puede preparar a partir de 3-fluoro-2-(1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 9,61 (1 H, d, J = 2,9 Hz), 8,79 (1 H, s), 7,82-7,74 (1 H, m), 7,67-7,57 (2H, m), 4,14-4,13 (2H, m). CLEM [M+H]⁺ calculado para C₉H₁₀N₄F: 193,08; encontrado: 193,16.

50

55

Producto intermedio 70



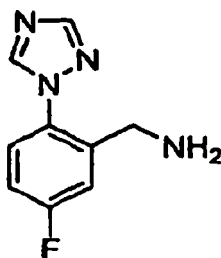
60

65

ES 2 341 132 T3

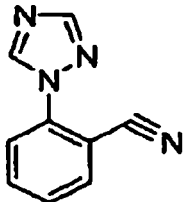
5-Fluoro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo. Una suspensión de 2,5-benzonitrilo (4,5 g, 32,35 mmol) y sal sódica de 1,2,4-triazol (3,6 g, 40 mmol) en dimetilformamida (40 ml) se calentó a 80°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió después, se diluyó con CH₂Cl₂ (200 ml), se lavó con agua (3 X 30 ml) y salmuera (30 ml), después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, para dar un sólido blanco que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂) usando acetato de etilo/hexanos en una proporción de 1:1 a 3:1, para dar el compuesto del título (2,98 g, rendimiento 49%) en forma de un polvo blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,70 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,76 (1H, dd, J = 9,0, 4,8 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 7,3, 2,8 Hz), 7,5,1-7,47 (1H, m). CLEM (M+H) calculado para C₉H₆FN₄: 189,17; encontrado: 189,10.

Producto intermedio 71



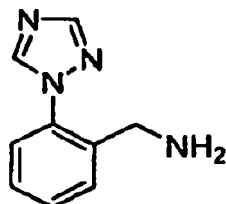
Clorhidrato de (5-fluoro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metanamina. Una solución de 5-fluoro-2-(1H, 1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo (2,94 g, 15,59 mmol) en etanol (100 ml) y HCl 1N (50 ml) se desgasificó introduciendo burbujas de N₂. Después, se añadió 10% de Pd/C, el matraz se evacuó y aireó a H₂ tres veces y se dejó en un agitador Parr en atmósfera de H₂ (275,79 kPa). Después de 6 horas, la mezcla de extracción se filtró, se concentró y la solución acuosa se liofilizó, para dar el compuesto del título (4,07 g, 98%) en forma de un polvo blanco. CLEM (M+H) calculado para C₉H₁₀FN₄: 193,09; encontrado: 193,15.

Producto intermedio 72



2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo. Una suspensión de 2-fluorobencilnitrilo (3,0 g, 25 mmol) y sal de sodio de 1,2,4-triazol (2,4 g, 27 mmol) se agitó en tetrahidrofurano (7 ml) y dimetilformamida (14 ml) a 95°C durante 18 horas. Después de enfriar y concentrar, el producto se cristalizó en CH₂Cl₂/hexano caliente (1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,25 g, rendimiento 100%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,74 (1 H, s), 8,16 (1 H, s), 7,82 (1 H, dd, J=4,9, 1,3 Hz), 7,77-7,25 (2H, m), 7,57-7,51 (1 H, m). CLEM [M+H]⁺ calculado para C₉H₇N₄: 171,06; encontrado: 171,12.

Producto intermedio 73

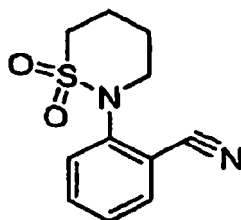


Clorhidrato de (2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metanamina. El compuesto 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo (4,25 g, 25 mmol) se disolvió en etanol (50 ml) y HCl 1N (25 ml). Se añadió 10% Pd-C (1 g) y la mezcla se agitó en H₂ durante 2 horas a 344,7 kPa. Después de filtrar a través de Celite® y concentrar, el residuo se trituroó con éter dietílico y el compuesto del título se recogió en forma de un sólido blanco. (3,94 g, rendimiento del 75%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 9,01 (1H, s), 8,32 (1 H, s), 7,78-7,64 (4H, m), 4,15 (2H, s). CLEM [M+H]⁺ calculado para C₉H₁₁N₄: 175,09; encontrado: 175,17.

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 74

5



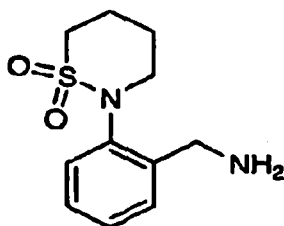
10

15 *2-(1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2]tiazinan-2-yl)benzonitrilo.* A una solución de 1,1-dioxo[1,2]tiazinano (3,37 g, 25 mmol) en dimetilformamida (35 ml) se añadió hidruro sódico (0,675 g, 25 mmol, 95%) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 2-fluorobenzonitrilo (3,37 ml, 31,3 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió, diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂) eluyendo con acetato de etilo/hexano 10%-100%. El sólido aislado se recristalizó en acetato de etilo/hexano caliente (2:1), para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (4,15 g, rendimiento 70%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) λ ppm: 7,70 (1 H, dd, $J=7,7,1,1$ Hz), 7,64-7,53 (2H, m), 7,41 (1 H, td, $J=7,3, 1,6$ Hz), 3,72 (2H, t, $J=5,5$ Hz), 3,32 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 2,40-2,32 (2H, m), 2,05-1,97 (2H, m). CLEM [M+H]⁺ calculado para C₁₁H₁₂N₂O₂S: 237,06; encontrado: 237,10.

25

Producto intermedio 75

30



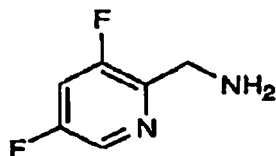
35

40 *Clorhidrato de 2-(1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2]tiazinan-2-yl)benzilamina.* El compuesto 2-(1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2]tiazinan-2-yl)benzonitrilo (2,63 g, 11,14 mmol) se disolvió en etanol (150 ml) y HCl 1N (13 ml). Se añadió 10% Pd-C (0,5 g) y la mezcla se agitó en H₂ a 379,2 kPa durante 24 h. La filtración a través de Celite[®] seguida por concentración dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,93 g, rendimiento 95%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,61-7,47 (4H, m), 4,30 (2H, c, $J=13,7$ Hz), 3,96-3,87 (1H, m), 3,49-3,36 (3H, m), 2,40-2,31 (2H, m), 2,05-1,96 (2H, m). CLEM [M+H]⁺ calculado para C₁₁H₁₇N₂SO₂: 241,10; encontrado: 241,10.

45

Producto intermedio 76

50



55

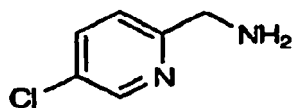
60

65 *Clorhidrato de (3,5-difluoropiridin-2-yl)metanamina.* Una mezcla de 3,5-difluoropiridinonitrilo (1,4 g, 10 mmol), HCl concentrado (12 ml) y 10% de Pd-C (200 mg) en etanol/tetrahidrofurano a 1:1 se agitó en atmósfera de hidrógeno (344,7 kPa) durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el etanol se eliminó *al vacío*. La solución restante se liofilizó para dar un sólido blancuzco (2,16 g, rendimiento 100%). CLEM (M+H) calculado para C₆H₇F₂N₂: 145,06; encontrado: 145,12.

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 77

5

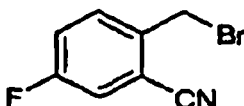


10

(5-cloropiridin-2-il)metanamina. Una solución de 5-difluoropicilidonitrilo (3,8 g, 27,43 mmol), HCl concentrado (3 ml) y 10% de Pd-C (1,0 mg) en etanol (100 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno (275,8 kPa) durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y el residuo resultante se suspendió en NaHCO₃ saturado (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 X 25 ml). Las capas de CH₂Cl₂ combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron, para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (2,0 g, rendimiento 51%). CLEM (M+H) calculado para C₆H₈ClN₂: 143,04; encontrado: 143,07, RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,56-8,51 (1H, a d), 7,66-7,60 (1H, m), 7,28-7,14 (1H, m), 3,97 (2H, s), 1,72 (2H, s).

20 Producto intermedio 78

25

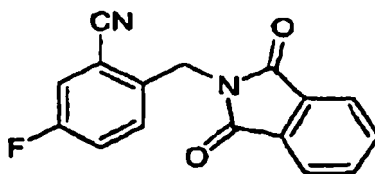


30

2-(bromometil)-5-fluorobenzonitrilo. Se pasó N₂ a través de una mezcla de 5-fluoro-2-metilbenzonitrilo (28,51 g, 211 mmol), NBS (41,31 g, 232 mmol) y AIBN (2,5 g, 15 mmol) en CCl₄ (845 ml) durante 10 minutos, tras los cuales la reacción se calentó a reflujo durante 8 horas. Después de reposar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con CCl₄ (500 ml). El filtrado combinado se evaporó para dar un aceite amarillo. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂) usando acetato de etilo/hexanos 5-25% como eluyente dio el compuesto del título (29,74 g, rendimiento 66%) en forma de un aceite amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,55 (1 H, dd, J = 8,6, 5,2 Hz), 7,37 (1 H, dd, J = 7,9, 2,8 Hz), 7,32-7,28 (1 H, m), 4,61 (2H, s).

40 Producto intermedio 79

45



50

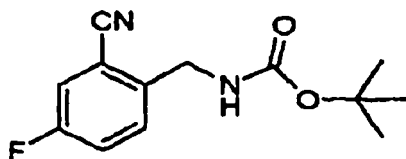
2-((1,3-dioxisoindolin-2-il)metil)-5-fluorobenzonitrilo. A una solución agitada del producto intermedio 104, 2-(bromometil)-5-fluorobenzonitrilo (29,72 g, 139 mmol) y ftalimida (32,69 g, 222 mmol) en dimetilformamida (300 ml) se añadió CS₂CO₃ (67,87 g, 208 mmol). Después de agitar enérgicamente durante 1 hora, la mezcla de reacción se vertió en agua (1,2 l). El producto precipitado se filtró, se lavó con agua (600 ml) y metanol (150 ml) para dar un sólido blanco. El sólido se suspendió en 1 litro de agua/metanol (2:1), al que se añadió K₂CO₃ (12 g) y la mezcla se agitó a 40°C... Después de 30 minutos, la mezcla se enfrió y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua (500 ml) y se secó al vacío, para dar el compuesto del título (38,91 g, rendimiento 94%) en forma de un polvo blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,89 (2H, dd, J = 5,5, 3,1 Hz), 7,76 (5,5, 3,1 Hz), 7,41 (1 H, dd, J = 8,6, 5,2 Hz), 7,38 (1 H, dd, J = 7,9, 2,8 Hz), 7,24 (1 H, td, J = 8,2, 2,8 Hz), 5,06 (2H, s). CLEM (M+H) calculado para C₁₆H₁₀FN₂O₂: 281,07; encontrado: 281,15.

65

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 80

5



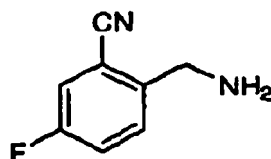
10

15 *tert-butyl-2-ciano-4-fluorobencilcarbamato*. Una suspensión de 2-((1,3-dioxoisindolin-2-il) metil)-5-fluorobenzonitrilo, (5,6 g, 20 mmol) en dimetilformamida (20 ml) se calentó hasta que se disolvió. A esto se añadió tetrahydrofurano (100 ml) y la mezcla se introdujo en un baño de aceite previamente calentado (70°C). A esto se añadió monohidrato de hidracina y la reacción se agitó durante 8 horas. La suspensión espesa blanca resultante se dejó a temperatura ambiente durante la noche. A esta suspensión espesa se añadió di-*tert*-butildicarbonato (6,55 g, 30 mmol) y la mezcla se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con éter (100 ml), se filtró y el filtrado se trató con carbón activado a 40°C. Tras filtrar y concentrar, el producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando 20-30% de acetato de etilo/hexanos como eluyente, para proporcionar el compuesto del título (2,88 g, rendimiento 58%) en forma de un polvo amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 9,46 (1 H, a s), 7,61 (1 H, dd, J =7,9, 2,1 Hz), 7,34 (1 H, dd, J =8,2, 4,6 Hz), 7,22 (1 H, td, J =8,6, 2,4 Hz), 4,71 (2H, s), 1,59 (9H, s). CLEM (M+H) calculado para C₁₃H₁₆FN₂O₂: 251,12; encontrado 251,22.

25

Producto intermedio 81

30



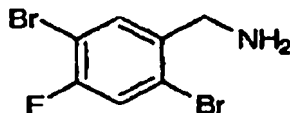
35

40 *Sal metil-2-(aminometil)-5-fluorobenzonitrilo de ácido trifluoroacético*. Un matraz de fondo redondo se cargó con *tert*-butil-2-ciano-4-fluorobencilcarbamato (1,9 g, 7,591 mmol), después se trató con ácido trifluoroacético (20 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró para dar un aceite amarillo, que se disolvió en CHCl₃ y se reconcentró para dar el compuesto del título (2,01 g, rendimiento 100%) en forma de un sólido amarillo claro. CLEM (M+H) calculado para C₆H₈FN₂: 151,07; encontrado: 151,08.

45

Producto intermedio 82

50



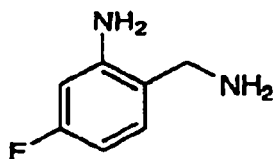
55

60 *(2,5-dibromo-4-fluorofenil)metanamina*. Una solución de bromuro de 2,5-dibromo-4-fluorobencilo (0,350 g, 1 mmol) en NH₃/MeOH 7M se calentó en un tubo sellado a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró para dar un sólido blanco que se disolvió en CH₂Cl₂ y se trató con Et₃N (1 ml), después se concentró. El residuo resultante se trituró con acetato de etilo (25 ml), se filtró y se concentró, para dar el compuesto del título (0,291 g) en forma de un aceite amarillo claro. HRMS (M+H) calculado para C₇H₇Br₂FN: 283,94; encontrado: 283,93.

65

ES 2 341 132 T3

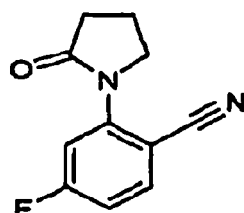
Producto intermedio 83



15 *Clorhidrato de 2-(aminometil)-5-fluorobencenamina.* El compuesto 2-amino-4-fluorobenzonitrilo (Fritz Hunziker y col. Eur. J. Med. Chem. 1981, 16,391) (0,300 g, 1,68 mmol) se disolvió en anhídrido acético (5 ml) y la solución se agitó a 23°C durante 18 horas. Se añadió una porción adicional de anhídrido acético (3 ml) para disolver la N-(2-ciano-5-fluorofenil) acetamida. Después se añadió paladio (10% sobre carbón) (25 mg) y la mezcla se agitó en H₂ (234,4 kPa) durante 72 h. El Pd-C se eliminó mediante filtración en Celite® y el filtrado se concentró *al vacío* para dar una bis-acetamida: CLEM (M+H)⁺ m/z 225. Esto se calentó a reflujo con HCl (6N, 10 ml) durante 30 minutos. El ácido se eliminó a presión reducida para dar un sólido que se cristalizó en MeOH-éter, para dar el compuesto del título (0,120 g, rendimiento 51%). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 7,51 (1 H, m), 6,96(2H, m), 4,20 (2H, s).

20

Producto intermedio 84

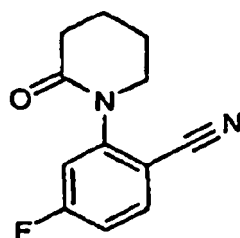


35 *4-fluoro-2-(2-oxopirrolidin-1-il)-benzonitrilo.* Un vaso de presión de 48 ml que contiene 2-bromo-4-fluorobenzonitrilo (1,00 g; 5,00 mmol), 2-pirrolidinona (0,46 ml, 6,00 mmol), Cs₂CO₃ (2,28 g, 7,0 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (xantfos) (0,231 g, 0,40 mmol) en dioxano (6 ml) se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se introdujo Pd₂dba₃ y la mezcla de reacción se calentó a 105°C durante 48 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo o dioxano, y, después, se filtró a través de Celite®. La mezcla resultante se concentró *al vacío* y se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice con un gradiente de hexanos:acetato de etilo (3:7) como eluyente, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,887 g, rendimiento 87%): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,69 (1 H, dd, J = 5,8, 8,6 Hz), 7,22 (1 H, dd, J = 2,5, 9,6 Hz), 7,07 (1 H, ddd, J = 2,5, 7,6, 8,6 Hz), 3,96 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,62 (2H, t, J = 8,1 Hz), 2,30-2,22 (2H, m); CLEM (⁺ESI, M+H⁺) m/z 205.

40

45

Producto intermedio 85



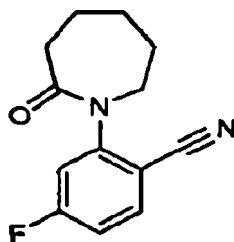
60 *4-fluoro-2-(2-oxopiperidin-1-il)-benzonitrilo.* RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,71 (1 H, dd, J = 5,7, 8,7 Hz), 7,14-7,06 (1 H, m), 7,08 (1 H, dd, J = 2,4,9,0 Hz), 3,65 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,60 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,05-1,95 (4H, m); CLEM (⁺ESI, M+H⁺) m/z 219.

65

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 86

5

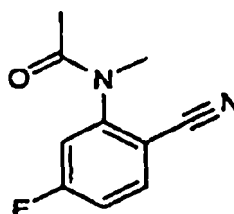


10

15 *4-fluoro-2-(2-oxoazepan-1-yl)benzonitrilo*. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,68 (1 H, dd, J = 5,8, 8,6 Hz), 7,08 (1 H, ddd, J = 2,5, 7,6, 8,6 Hz), 7,01 (1 H, dd, J = 2,5, 9,0 Hz), 3,77-3,76 (2H, m), 2,75-2,72 (2H, m), 1,91-1,86 (6H, m); CLEM (+ESI, M+H⁺) m/z 233.

Producto intermedio 87

20

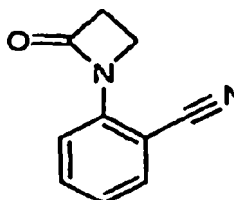


25

30 *N-(2-ciano-5-fluorofenil)-N-metilacetamida*. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,79-7,75 (1 H, m), 7,32-7,19 (1 H, m), 7,10-7,07 (1 H, m), 3,42 (0,6H, as), 3,30 (2,4H, s), 2,32 (0,6H, as), 1,91 (2,4H, s); CLEM (+ESI, M+H⁺) m/z 193; HPLC: 94% (220 nm).

35 Producto intermedio 88

40



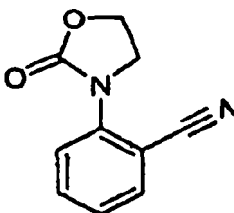
45

50 *2-(2-oxoacetidin-1-yl)benzonitrilo*. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,02 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,76 (1 H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz), 7,69-7,65 (1 H, m), 7,23 (1 H, s), 4,04 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,16 (2H, t, J = 4,8 Hz). CLEM (+ESI, M+H⁺) m/z 173.

50

Producto intermedio 89

55



60

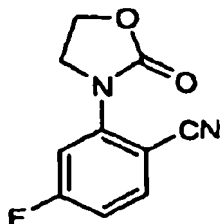
65 *2-(2-oxoazolidin-3-yl)benzonitrilo*. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,71 (1 H, dd, J = 1,5, 7,6 Hz), 7,68-7,63 (1 H, m), 7,58 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,38 (1 H, dt, J = 1,3, 7,6 Hz), 4,57 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,21 (2H, t, J = 7,8 Hz); CLEM (+ESI, M+H⁺) m/z 189.

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 90

5

10



15

20

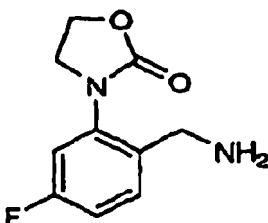
4-fluoro-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)benzonitrilo. Un vaso de presión de 48 ml que contiene 2-bromo-4-fluorobenzonitrilo (1,00 g; 5,00 mmol), 2-oxazolidona (0,390 g, 4,50 mmol), K_2CO_3 (0,970 g, 7,0 mmol) y xantfos (0,231 g, 0,40 mmol) en dioxano (10 ml) se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se introdujo Pd_2dba_3 (0,140 g, 0,15 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con dioxano, y, después, se filtró a través de Celite®. La mezcla resultante se concentró al vacío y se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice con gradiente de hexanos:acetato de etilo (1:1) a (3:7) como eluyente, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,460 g, rendimiento 50%):RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,73 (1 H, dd, $J = 5,8,8,6$ Hz), 7,43 (1 H, dd, $J = 2,5,9,6$ Hz), 7,11 (1 H, ddd, $J = 2,5, 7,5, 8,7$ Hz), 4,60 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,29 (2H, t, $J = 7,1$ Hz); CLEM ($^+ESI, M+H^+$) m/z 207.

25

Producto intermedio 91

30

35



40

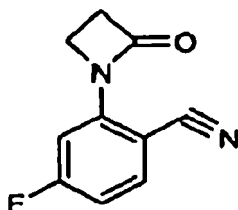
Clorhidrato de 3-(2-(aminometil)-5-fluorofenil)oxazolidin-2-ona. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 7,73 (1 H, dd, $J = 6,0, 8,6$ Hz), 7,43 (1 H, dd, $J = 2,5, 9,5$ Hz), 7,11 (1 H, ddd, $J = 2,5, 7,5, 8,6$ Hz), 4,64 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 4,17 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 4,14 (2H, s); CLEM ($^+ESI, M+H^+$) m/z 211.

45

Producto intermedio 92

50

55



60

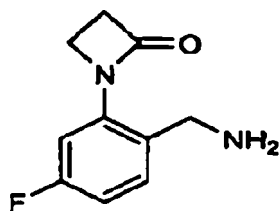
4-fluoro-2-(2-oxoazetidín-1-yl)benzonitrilo. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,06 (1 H, dd, $J = 10,7,2,6$ Hz), 7,58 (1 H, dd, $J = 8,6, 6,3$ Hz), 7,87 (1 H, td, $J = 8,6, 2,5$ Hz), 4,25 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,26 (2H, t, $J = 5,0$ Hz); CLEM ($^+ESI, M+H^+$) m/z 191.

65

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 93

5



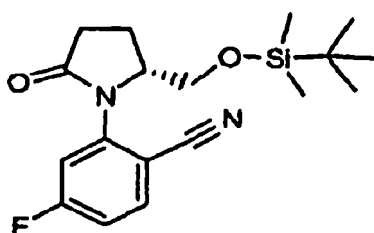
10

Clorhidrato de 1-(2-(aminometil)-5-fluorofenil)azetidina-2-ona. RMN ¹H (400 MHz, DMSO/D₂O) δ ppm: 7,54 (1 H, dd, (t), J = 8,6 Hz), 7,25 (1 H, dd, J = 10,8, 2,5 Hz), 7,17 (1 H, td, J = 8,6, 2,5 Hz), 4,12 (2H, s), 3,79 (2H, t, J = 4,6 Hz), 3,09 (2H, t, J = 4,6 Hz); CLEM (+ESI, M+H⁺) m/z 195.

15

Producto intermedio 94

20



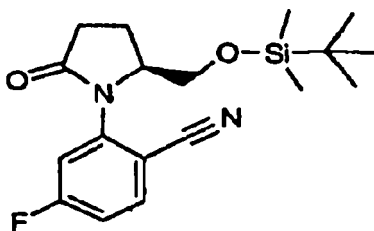
25

(R)-2-(2-((terc-butildimetilsiloxi)metil)-5-oxopirrolidina-1-il)-4-fluorobenzonitrilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,68 (1 H, dd, J = 5,8, 8,8 Hz), 7,19 (1 H, dd, J = 2,5, 9,1 Hz), 7,11-7,07 (1 H, m), 4,46-4,42 (1 H, m), 3,55 (2H, d, J = 3,3 Hz), 2,72-2,52 (2H, m), 2,43-2,33 (1 H, m), 2,09-2,01 (1 H, m), 0,81 (9H, s), -0,04 (3H, s), -0,07 (3H, s); CLEM (+ESI, M+H⁺) m/z 349.

30

Producto intermedio 95

35



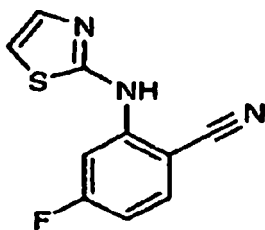
40

(S)-2-(2-((terc-butildimetilsiloxi)metil)-5-oxopirrolidina-1-il)-4-fluorobenzonitrilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,68 (1 H, dd, J = 5,8, 8,6 Hz), 7,19 (1 H, dd, J = 2,5, 9,4 Hz), 7,11-7,07 (1 H, m), 4,46-4,43 (1 H, m), 3,55 (2H, d, J = 3,3 Hz), 2,72-2,52 (2H, m), 2,43-2,33 (1 H, m), 2,09-2,01 (1 H, m), 0,81 (9H, s), -0,04 (3H, s), -0,07 (3H, s); CLEM(+ESI, M+H⁺) m/z 349.

50

Producto intermedio 96

55



60

4-Fluoro-2-(tiazol-2-ilamino)benzonitrilo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,21 (1 H, s), 8,39-8,35 (1 H, m), 7,97 (1 H, d, J = 5,0 Hz), 7,23-7,13 (3H, m); CLEM (+ESI, M+Ha) m/z 220.

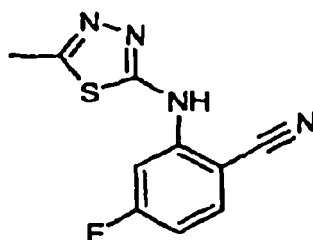
65

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 97

5

10



15

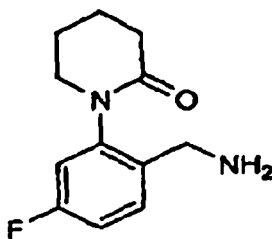
4-Fluoro-2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)benzonitrilo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,30 (1H, dd, J = 6,5, 8,8 Hz), 7,96 (1 H, s), 7,26-7,19 (2H, m), 2,64 (3H, s); CLEM (⁺ESI, M+H⁺) m/z 235.

20

Producto intermedio 98

25

30



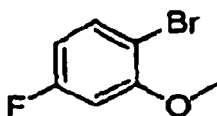
35

Sal clorhidrato de 1-(2-(aminometil)-5-fluorofenil)piperidin-2-ona. A una solución agitada de 4-fluoro-2-(2-oxo-piperidin-1-il)benzonitrilo (150 mg, 0,69 mmol) en H₂O (10 ml) se añadió etanol (10 ml) 10% de paladio sobre carbón (50 mg) y HCl 1N (2,1 ml, 20,6 mmol). La reacción se agitó en un sistema Parr en H₂ (275,8 kPc) durante 1 hora. Después, el catalizado de Pd/C se eliminó mediante filtración sobre Celite® y el filtrado se concentró *al vacío* para dar un sólido. Al sólido se añadió tolueno (2 X 50 ml) y la solución se evaporó *al vacío*. CLEM M+H⁺ (m/z) 170.

45

Producto intermedio 99

50



55

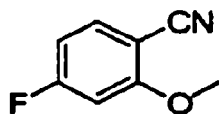
1-bromo-4-fluoro-2-metoxibenceno. A una mezcla de 2-bromo-5-fluorofenol (10 g, 50,8 mmol) y yodometano (11,2 g, 78,7 mmol) en dimetilformamida (100 ml) se añadió carbonato potásico (10,9 g, 79 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con éter (50 mlx3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y se concentraron al vacío para obtener 11,3 g de 1-bromo-4-fluoro-2-metoxibenceno en forma de un aceite de color ámbar.

65

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 100

5

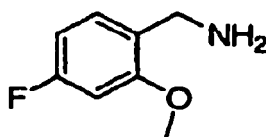


10

15 *4-fluoro-2-metoxibenzonitrilo*. A una solución de 1-bromo-4-fluoro-2-metoxibenceno (9,0 g) en N-metilpirrolidona (100 ml, Sure Seal; Aldrich) se añadió CuCN (6,6 g, 73,7 mmol, 1,8 eq.; Aldrich) y la mezcla se agitó a 180°C en nitrógeno anhidro durante 5,5 horas. Después de enfriar se añadió 14% de NH₄OH acuoso (330 ml) y se continuó agitando durante 45 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con éter (100 ml x 3) y los extractos combinados se lavaron secuencialmente con NH₄OH acuoso diluido, HCl diluido y salmuera, después se secaron para proporcionar el compuesto del título 5,2 g, rendimiento 85% en 2 etapas) en forma de un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 3,91 (3H, s, OMe), 6,69(1 H, dd, J = 2,3 Hz, J = 10,5 Hz, Ar-H), 6,72 (1 H, dt, J = 2,5 Hz, J = 8,0 Hz, Ar-H), 7,55 (1 H, dd, J = 6,5 Hz, J = 8,5 Hz, Ar-H); RMN ¹³C (CDCl₃, 125,8 Hz) δ ppm: 56,49, 98,16, 100,06, 100,27, 108,31, 108,50, 115,83 135,37, 135,46, 163,25, 163,34 165,47, 167,50. Se obtuvo una muestra analítica mediante trituración con éter: Anal. calculado para C₈H₆FNO: C 63,57, H 4,00, N 9,26; Encontrado: C 63,36, H 3,91, N 9,16.

25 Producto intermedio 101

30



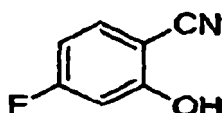
35

40 *Clorhidrato de 4-fluoro-2-metoxibencilamina*. A una mezcla de 4-fluoro-2-metoxibenzonitrilo (800 mg, 5,3 mmol) y HCl concentrado (0,53 ml, 6,36 mmol, 1,2 eq.) en etanol (20 ml) se añadió 10% de Pd-C (100 mg; Aldrich) y la mezcla se hidrogenó a 101,3 kPa de hidrógeno durante 15 horas a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió una cantidad adicional de HCl concentrado (1 ml) y 10% de Pd-C (200 mg) y la reacción se dejó continuar durante otras 40 horas. La mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se trituró con éter para proporcionar el compuesto del título (895 mg, rendimiento 88%) en forma de un polvo blanco: RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 3,84 (3H, s, OMe), 3,91 (2H, d, J = 5,5 Hz, N-CH₂), 6,81 (1 H, dt, J = 2,5 Hz, J = 8,5 Hz, Ar-H), 6,99 (1 H, dd, J = 2,5 Hz, J = 11,3 Hz, Ar-H), 7,47(1 H, dd, J = 7 Hz, J = 8,5 Hz, Ar-H); RMN ¹³C (CDCl₃, 125,8 Hz) δ ppm: 36,76, 56,03, 99,30, 99,51 106,28, 106,45, 117,93, 117,95, 131,60, 131,69, 158,56, 158,64, 162,28, 164,22, HRMS (ESI) calculado para C₈H₁₁FNO (M+H) 156,0825, encontrado 156,0830.

50 Producto intermedio 102

50

55

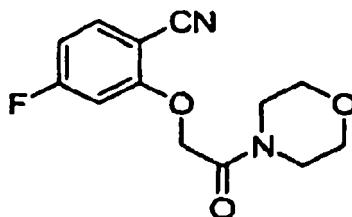


60 *4-fluoro-2-hidroxibenzonitrilo*. Una mezcla de 4-fluoro-2-metoxibenzonitrilo (4,53 g, 30 mmol;) y AlCl₃ (5,0 g, 37,6 mmol; Aldrich) en tolueno anhidro (30 ml) se agitó a aproximadamente 130°C durante 18 horas. Después de enfriar se añadió agua helada (~50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con éter (20 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, después se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (3,90 g, 28,5 mmol, rendimiento 95%) en forma de un sólido blanco: RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ ppm: 6,74-6,84 (2H, m, Ar-Hs), 7,71 (1 H, dd, J = 7 Hz, J = 8,5 Hz, Ar-H), 11,64 (1 H, s, OH); RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75,5 Hz) δ ppm: 95,13 102,45, 102,78, 106,53, 106,83 115,53, 134,68, 134,84, 161,41, 161,58, 163,00, 166,35, HRMS (ESI-) calculado para C₇H₅NOF (M-H) 136,0199, encontrado 136,0199.

65

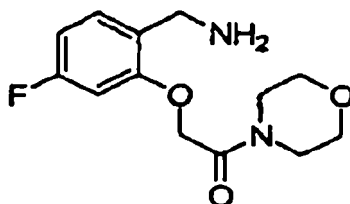
ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 103



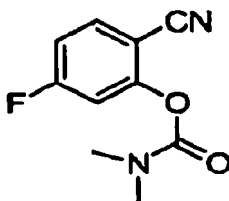
4-fluoro-2-(2-morfolino-2-oxoetoxil)-benzonitrilo. A una solución de 4-fluoro-2-hidroxibenzonitrilo (685 mg, 5 mmol) en dimetilformamida (8 ml, Sure Seal; Aldrich) se añadió NaH (200 mg, 5 mmol; 60% dispersión en aceite; Aldrich) y la mezcla se agitó durante 5 minutos en una atmósfera de nitrógeno anhidro. A esto se añadió 4-(2-cloroacetil)morfolino (900 mg, 5,5 mmol, 1,1 eq.; Avocado Organics), y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 21 horas. La reacción se inactivó mediante cuidadosa adición de agua (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (25 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El residuo se trituró para obtener 1,10 g (4,17 mmol, rendimiento 83%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm: 3,63 (2H, t, $J = 4\text{ Hz}$, NCH_2), 3,67 (1 H, m, OCH), 3,72 (1 H, m, OCH), 4,86 (2H, s, OCH_2), 6,80-6,86 (2H, m, Ar-Hs), 7,61 (1 H, dd, $J = 8,5\text{ Hz}$, 6,1 Hz, Ar-H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125,77 Hz) δ ppm: 42,63, 46,04, 66,80, 68,33, 98,45, 98,47, 101,57, 101,79, 109,56, 109,74, 115,42, 135,48, 135,57, 161,26, 161,35, 114,79, 165,23, 167,28, HRMS calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}$ (M+H) 265,0988, encontrado 265,0998.

Producto intermedio 104



Clorhidrato de 2-(2-(aminometil)-5-fluorofenoxi)-1-morfolinoetanona. Una solución de 4-fluoro-2-(2-morfolino-2-oxoetoxi)benzonitrilo (500 mg, 1,89 mmol) en etanol caliente (30 ml) y acetato de etilo (30 ml) se mezcló con HCl concentrado (0,32 ml, 3,78 mmol, 2 eq.). A esto se añadió 10% de Pd-C (100 mg; Aldrich) y la mezcla se hidrogenó a 101,3 kPa de hidrógeno durante 20 horas a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió una cantidad adicional de 10% de Pd-C (50 mg) y la agitación continuó durante otras 7 horas. La mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró *al vacío* hasta sequedad. El residuo se trituró con acetato de etilo, después con etanol para obtener el compuesto del título (168 mg, rendimiento 29%) en forma de un polvo blancuzco. RMN ^1H (CD_3OD , 500 MHz) δ ppm: 3,55 (2H, t, $J = 5\text{ Hz}$, NCH_2), 3,62 (2H, t, $J = 5\text{ Hz}$, NCH_2), 3,70 (2H, t, $J = 5\text{ Hz}$, OCH_2), 3,75 (2H, t, $J = 5\text{ Hz}$, OCH_2), 4,17 (2H, s, NCH_2), 5,17 (2H, s, OCH_2), 6,82 (1 H, dt, $J = 2,5, 8,5\text{ Hz}$, Ar-H), 7,05 (1 H, dd, $J = 2,5, 10,5\text{ Hz}$, Ar-H), 7,43 (1 H, dd, $J = 6,5, 8,5\text{ Hz}$, Ar-H); RMN ^{13}C (CD_3OD , 125,77 Hz) δ ppm: 39,40, 42,49, 44,97, 66,11, 66,46, 66,59, 101,38, 101,59, 108,40, 108,57, 118,40, 132,53, 132,62, 158,43, 158,52, 63,87, 165,83, 168,27, HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}$ (M+H) 269,1301, encontrado 269,1301.

Producto intermedio 105



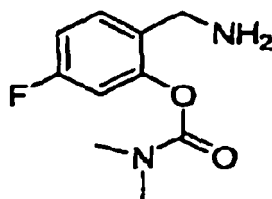
ES 2 341 132 T3

Éster de 2-ciano-5-fluoro-fenilo de ácido dimetilcarbámico. En N₂, una solución agitada de 4-fluoro-2-hidroxiben-
 zonitrilo (685 mg, 5,00 mmol), cloruro de dimetilcarbamoilo y trietilamina (606 mg, 6 mmol) en diclorometano (10
 ml) se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla enfriada se diluyó con diclorometano (10 ml), se lavó con agua y
 salmuera. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía
 5 en columna (SiO₂, 5% de acetato de etilo-CH₂Cl₂) para proporcionar 700 mg (rendimiento 67%) del compuesto del
 título en forma de un sólido cristalino blanco: RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 3,03 (3H, s, NMe), 3,15 (3H, s,
 NMe), 6,99 (1 H, dt, J = 2,5 Hz, 8,5 Hz, Ar-H), 7,23 (1 H, dd, J = 2,5 Hz, 9,5 Hz, Ar-H), 7,61 (1H, dd, J = 9 Hz, 6 Hz,
 Ar-H); RMN ¹³C (CDCl₃, 125,77 Hz) δ ppm: 36,76, 37,06,102,84, 102,86, 111,59, 111,79, 113,24, 113,42, 114,99,
 134,36, 134,45, 152,54, 155,06, 155,16, 164,26, 166,31, HRMS(ESI) calculado para C₁₀H₁₀N₂O₂F (M+H) 209,0726,
 10 encontrado 209,0722.

Producto intermedio 106

15

20



25

30

35

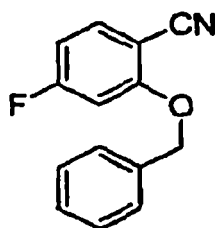
Clorhidrato de éster de 2-aminometil-5-fluoro-fenilo de ácido dimetilcarbámico. A una solución de éster de 2-
 ciano-5-fluoro-fenilo de ácido dimetilcarbámico (340 mg, 1,63 mmol) en acetato de etilo (20 ml) y etanol (20 ml) se
 añadió HCl concentrado (0,4 ml) y 10% de Pd-C (100 mg) y la mezcla se hidrogenó en un agitador Parr a 379,2 kPa
 de hidrógeno durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío
 para dar un aceite, que se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). Tras la separación, la fase acuosa se
 lavó con acetato de etilo adicional (5 ml). Los extractos combinados se concentraron *al vacío* hasta sequedad. El aceite
 residual se trituró con éter para proporcionar 145 mg (rendimiento 38%) del compuesto del título, en forma de un polvo
 marrón. RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ ppm: 3,06(3H, s, NMe), 3,21 (3H, s, NMe), 4,11 (2H, s, NCH₂), 7,13 (2H,
 m, Ar-Hs), 7,60 (1 H, m, Ar-H); RMN ¹³C (CD₃OD, 125,77Hz) δ ppm: 36,03, 36,25 37,58, 110,79, 110,99,1 13,26,
 113,43, 122,32, 132,18, 132,25, 151,55, 154,72, 162,69, 164,67,HRMS (ESI) calculado para C₁₀H₁₃N₂O₂F (M+H)
 213,1039, encontrado 213,1039.

Producto intermedio 107

40

45

50



55

60

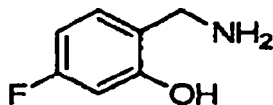
2-(benziloxi)-4-fluorobenzonitrilo. A una suspensión agitada de NaH (95%, 2,86 g, 113 mmol) en tolueno (200
 ml) a temperatura ambiente se añadió lentamente alcohol bencílico (13 ml, 125 mmol). Después de 30 minutos, se
 añadió de una vez 2,4-difluorobenzonitrilo (15,3 g, 110 mmol; Aldrich) y la agitación continuó durante la noche (18
 horas). Después, la mezcla de reacción se lavó con agua (2 X 25 ml) y salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó
 (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar una suspensión espesa blanca, que se trituró con hexanos y se filtró para
 dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (20,34 g, rendimiento 81%). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃):
 7,59-7,55 (1H, m), 7,45-7,34 (5H, m), 6,75-6,71 (2H, m), 5,19 (2H, s); RMN ¹³C(125,76 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:
 71,16, 98,75, 101,54, 101,75, 108,66, 108,84, 115,83, 127,16, 128,58, 128,94, 135,03,135,44, 135,54, 162,22; 162,31,
 165,26, 167,29, CLEM calculado para C₁₄H₁₁FNO: 228,2; encontrado: 228,0.

65

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 108

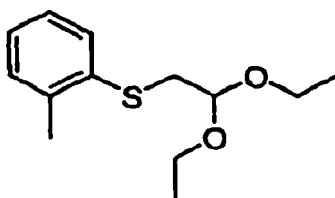
5



10 *Clorhidrato de 2-hidroxi-4-fluoro-bencilamina*. Una solución de 2-(benziloxi)-4-fluorobenzonitrilo (9,03 g, 39,7 mmol) en etanol (100 ml) y acetato de etilo (100 ml) se agitó con 10% de paladio sobre carbono (1,67 g) y ácido clorhídrico concentrado (12 ml, 144 mmol) en atmósfera de hidrógeno (413,7 kPa) durante cuatro días. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de Celite® y el filtrado se concentró. El producto bruto se trituró con éter y el sólido resultante se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título (5,24 g, rendimiento del 74%) en forma de un sólido de color naranja claro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,81 (1 H, s), 8,18 (3 H, s), 7,36 (1 H, t, J=7,3 Hz), 6,79 (1 H, dd, J=10,8, 2,6 Hz), 6,66 (1 H, dt, J=8,5, 2,3 Hz), 3,90 (2 H, d, J=5,2 Hz).

Producto intermedio 109

20



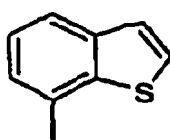
25

30 *(2,2-dietoxietil)(o-tolil)sulfano*. En etanol (50 ml) se disolvió metal de sodio (1,6 g, 66 mmol) a 23°C. A esta solución, lentamente se añadió 1-metilbencenotiol (8,1 ml, 68 mmol), seguido por bromoacetaldehído dietilacetal (9,50 ml, 63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18 horas. Después, el disolvente se evaporó *al vacío* y el residuo se lavó con H₂O (100 ml) y se extrajo con éter (100 ml). La solución orgánica se secó (MgSO₄), se concentró *al vacío* y se purificó mediante destilación, para dar el compuesto del título (13,48 g, rendimiento 82%): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,33 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,16-7,08 (3H, m), 4,65 (1 H, t, J = 5,6 Hz), 3,66 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,55 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,09 (2H, d, J = 5,6 Hz), 2,38 (3H, s), 1,20 (6H, t, J = 7,0 Hz). CLEM (M+H)⁺ m/z 241 (t = 2,65 min.).

35

Producto intermedio 110

40



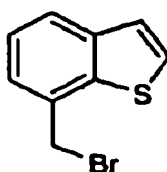
45

50 *7-metilbenzo[b]tiofeno*. A una solución de (2,2-dietoxietil)(O-tolil)sulfano (0,58 g, 2,41 mmol) en clorobenceno (20 ml) se añadió ácido polifosfórico. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18 horas. Después, se añadió agua (100 ml) y el material orgánico se extrajo con CH₂Cl₂ (2 X 50 ml). La solución orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró *al vacío*, para dar 335 mg (rendimiento 94%) del compuesto del título: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,68 (1 H, d, J= 7,8 Hz), 7,43 (1 H, d, J = 5,4 Hz), 7,36 (1 H, d, J = 5,4 Hz), 7,30 (1 H, dd, J = 7,8, 7,1 Hz), 7,14 (1 H, d, J = 7,1 Hz), 2,58(3H, s); CLEM (M+H)⁺ m/z 148.

55

Producto intermedio 111

60



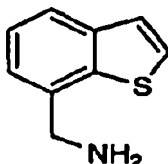
65

ES 2 341 132 T3

7-(bromometil)benzo[b]tiofeno. A una solución de 7-metilbenzo[b]tiofeno (1,0 g, 6,5 mmol) en CCl_4 (20 ml) se añadió peróxido de benzoílo (1,1 g, 4,54 mmol), seguido por la adición en porciones de NBS (1,15 g, 6,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo mientras se irradió con una lámpara de 250 W. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 horas. La solución se enfrió, se filtró y el disolvente se evaporó *al vacío*. El residuo se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice con hexanos, como eluyente para dar el compuesto del título (0,570 g, rendimiento 33%); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,80 (1 H, dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz), 7,49 (1 H, d, $J = 5,4$ Hz), 7,40-7,33 (3H, m), 4,78 (2H, s). CLEM $(\text{M}+\text{H})^+$ (m/z) 209.

10 Producto intermedio 112

15



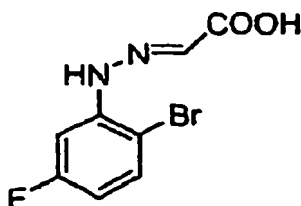
20

Clorhidrato de benzo[b]tiofen-7-il-metanamina. A 7-(bromometil)benzo[b]tiofeno (0,20 g, 0,96 mmol) se añadió una solución metanólica saturada con amoníaco (30 ml). La mezcla de reacción se calentó en una bomba de acero a 70°C durante 18 horas. El disolvente se evaporó *al vacío* y el residuo se disolvió en MeOH (10 ml). A la solución se añadió HCl (1M en etanol; 1 ml) y los disolventes se eliminaron *al vacío* para dar el compuesto del título (0,177 g, rendimiento 99%); CLEM $(\text{M}+\text{H})^+$ m/z 164.

25

Producto intermedio 113

30



35

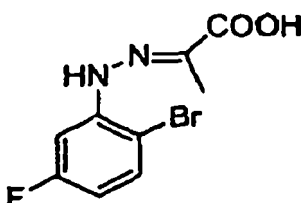
40

Ácido 2-(2-(2-bromo-5-fluorofenil)hidrazono)acético: A una solución de (2-bromo-5-fluorofenil)hidracina (2,15 g, 10,5 mmol) y HCl concentrado (1,2 ml) en agua (30 ml) se añadió hidrato de ácido glioxílico (1,06 g, 11,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado que se formó se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de sólido amarillo (2,67 g, rendimiento 98%); RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,57 (1 H, s), 10,65 (1 H, s), 7,65 (1 H, s), 7,56 (1 H, dd, $J=8,7, 5,9$ Hz), 7,31 (1 H, dd, $J=11,4, 3,0$ Hz), 6,73 (1 H, td, $J=8,5, 3,0$ Hz); CLEM ($^+\text{ESI}, \text{M}+\text{H}^+$) m/z 261-263.

45

50 Producto intermedio 114

55



60

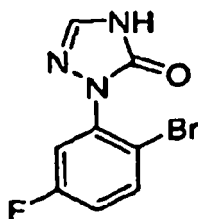
Ácido 2-(2-(2-bromo-5-fluorofenil)hidrazono)propanoico: RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,48 (1 H, as), 8,51 (1 H, s), 7,53-7,65 (2 H, m), 6,70-6,81 (1 H, m), 2,13 (3 H, s); CLEM ($^+\text{ESI}, \text{M}+\text{H}^+$) m/z 275-277.

65

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 115

5



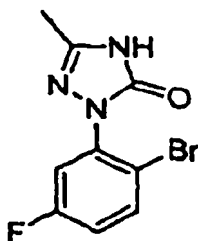
10

15 *1-(2-bromo-5-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona*: A una suspensión agitada de ácido 2-(2-(2-bromo-5-fluorofenil)hidrazono)acético (2,65 g, 10,2 mmol) en tolueno (80 ml) se añadió trietilamina (1,42 ml, 10,2 mmol) y azida difenilfosforilo (2,2 ml, 10,2 mmol). La mezcla resultante se calentó lentamente hasta la temperatura de reflujo y el reflujo se mantuvo durante 1 hora. La solución naranja transparente se enfrió y después se vertió sobre KON acuoso al 10% (100 ml). El extracto básico se acidificó (pH 1) con HCl concentrado. El precipitado que se formó se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,75 g, rendimiento 67%) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 11,87 (1 H, s), 8,10-8,08 (1 H, m), 7,83 (1 H, dd, J=8,8, 5,8 Hz), 7,50 (1 H, dd, J=9,1, 3,0 Hz), 7,34 (1 H, td, J=8,6, 3,0 Hz); CLEM (+ESI, M+H⁺) m/z 258-260.

20

25 Producto intermedio 116

30



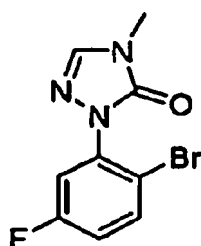
35

40 *1-(2-bromo-5-fluorofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona*: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,74 (1 H, as), 7,70 (1 H, dd, J=9,0, 5,4 Hz), 7,26 (1 H, dd, J= 8,5, 2,9 Hz), 7,10 (1 H, td, J= 8,6, 2,9 Hz), 2,31 (3 H, s); CLEM (+ESI, M+H⁺) m/z 272-274.

40

Producto intermedio 117

45



50

55

60 *1-(2-bromo-5-fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona*: A una suspensión agitada de hidruro sódico (0,124 g de una dispersión al 60% en aceite mineral, 3,09 mmol) en DM F (5 ml) se añadió una solución de 1-(2-bromo-5-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (0,725 g, 2,81 mmol) en DMF (5 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó 45 minutos a temperatura ambiente, seguido por la adición de yodometano (0,23 ml, 3,65 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se vertió sobre NH₄Cl acuoso saturado. El producto se extrajo con EtOAc, se lavó con agua (3 veces), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El residuo se purificó con una cromatografía en columna Biotage en gel de sílice con un gradiente de hexanos:acetato de etilo (3:7) como eluyente, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,508 g, rendimiento 66%): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (1 H, dd, J=9,0, 5,4 Hz), 7,56 (1 H, s), 7,20 (1 H, dd, J=8,6, 3,0 Hz), 7,04 (1H, ddd, J=8,9, 7,6, 2,9 Hz), 3,39 (3 H, s); CLEM (ESI, M+H⁺) m/z 272-274.

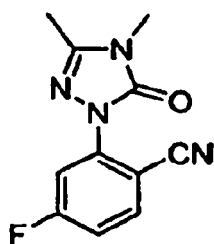
65

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 118

5

10



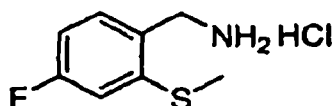
15

2-(3,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-fluorobenzonitrilo: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 0 7,76 (1 H, dd, J=8,6, 5,8 Hz), 7,72 (1 H, dd, J=9,9, 2,5 Hz), 7:09 (1 H, ddd, J=8,7, 7,5, 2,5 Hz), 3,34 (3 H, s), 2,36 (3 H, s); CLEM(,ESI, M+H⁺) m/z 233.

20

Producto intermedio 119

25



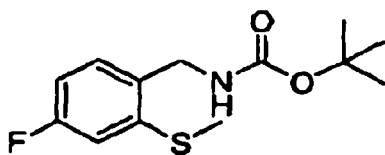
30

4-fluoro-2-metilsulfanil-bencilamina. 4-fluoro-2-(metiltio)benzonitrilo (preparado como en Anthony, N. J. y col. Solicitud de PCT WO 02/30931, 2002) (1,67 g, 0,1 mol) se disolvió en 20 ml de THF (en N₂) y se trató con 10 ml de BH₃-(CH₃)₂S 2M. Esto se calentó a 60°C durante 2 horas. Se interrumpió el calentamiento y cuidadosamente se añadieron 5 ml de MeOH, seguido por la adición con precaución de 4 ml de HCl 6N. Después se añadieron 20 ml más de H₂O y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se basificó con NaOH 1N y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y se secaron al vacío, para dar el compuesto del título (1,3 g, 76%) en forma de un sólido. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,20-7,31 (1 H, m) 6,90 (1 H, dd, J=2,4 Hz) 6,75-6,86 (1 H, m) 3,86 (2 H, s) 2,47 (3 H, s). CL/EM (M+H): 172.

40

Producto intermedio 120

45



50

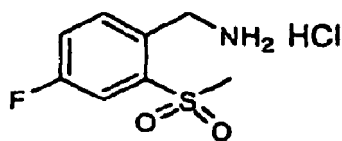
N-t-butoxicarbonil-(4-fluoro-2-(metiltio)fenil)metanamina. Una solución agitada de 4-fluoro-2-metilsulfanil-bencilamina (5,1 g, 0,03 mol) y 3,3 g de trietilamina en 100 ml de CH₂Cl₂ en N₂ se trató con dicarbonato de di-t-butilo (7,2 g, 0,033 mol) en porciones y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se lavó con HCl diluido (acuoso) y agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, para dejar 8,1 g (rendimiento 100%) del compuesto del título en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,22-7,29 (1 H, m) 6,89 (1 H, dd, J= 9,61, 2,29Hz) 6,75-6,83 (1 H, m) 4,93 (1 H, s) 4,31 (2 H, d, J=5,49 Hz) 2,47 (3 H, s) 1,44 (9 H, s). CL/EM (M+H): 272.

60

65

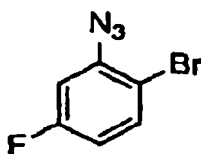
ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 121



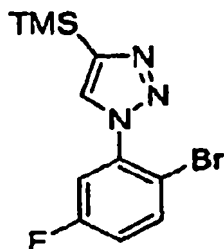
Clorhidrato de (4-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)metanamina. Una solución de N-t-butoxicarbonil-(4-fluoro-2-(metiltio)fenil)metanamina (8,1 g, 0,03 mol) en 100 ml de acetona y 50 ml de agua se trató con oxona (18,5 g, 0,03 mol) y se agitó durante 10 minutos. Después, se añadieron 18,5 g adicionales de oxona y la mezcla se calentó a 60°C durante 1,5 horas. Esto se enfrió, se concentró para eliminar acetona y se extrajo con CH₂Cl₂. Esto se concentró hasta obtener un aceite, se disolvió en 20 ml de etanol y se trató con 10 ml de HCl 6N y se calentó a 60°C durante 2 horas. La eliminación del disolvente dio una goma, que se cristalizó en etanol hasta obtener el compuesto del título (2,0 g) en forma de cristales. Se obtuvo material adicional mediante neutralización de la solución acuosa y extracción de la base libre con CH₂Cl₂. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ: 8,54 (3H, s) 7,89 (1 H, dd, J=8,54, 5,19 Hz) 7,67-7,85 (2 H, m) 4,40 (2 H, s) 3,41 (3 H, s). CL/EM (M+H)= 204.

Producto intermedio 122



2-azido-1-bromo-4-fluorobenceno: 2-bromo-5-fluoro anilina (2,00 g, 10,53 mmol) se disolvió en HCl concentrado (10 ml) y agua (10 ml) y se enfrió hasta 0°C. La solución de NaNO₂ acuoso (1,090 g, 15,8 mmol de NaNO₂ en 10 ml de agua) se añadió, gota a gota, a tal velocidad que la temperatura no superó los 5°C. Esta mezcla se agitó a 0°C durante 1,5 horas. Una solución de NaN₃ (1,027 g, 15,8 mmol) y NaOAc (12,95 g, 158 mmol) en agua (50 ml) se añadió después a 0-5°C y la mezcla se agitó durante 1 hora adicional a esta temperatura. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (2,188 g, rendimiento 96%): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,53 (1 H, dd, J=8,8, 5,6 Hz), 6,94 (1 H, dd, J=8,8, 2,8 Hz), 6,79 (1 H, ddd, J=8,8, 7,6, 2,8 Hz).

Producto intermedio 123

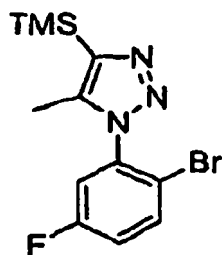


1-(2-bromo-5-fluorofenil)-4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol: Una mezcla de 2-azido-1-bromo-4-fluorobenceno (1,05 g, 4,85 mmol) y trimetilsililacetileno (2,01 ml, 14,54 mmol) en tolueno (5 ml) se calentó en un vaso de presión a 110°C durante 21,5 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se purificó con un sistema de columna de cromatografía Biotage en gel de sílice con gradiente de hexanos:acetato de etilo (9:1) como eluyente, para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,45 g, rendimiento 95%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,97 (1 H, s), 7,74 (1 H, dd, J=9,0, 5,4 Hz), 7,37 (1H, dd, J=8,5, 2,9 Hz), 7,16 (1 H, ddd, J=8,8, 7,6, 3,0 Hz), 0,40 (9 H, s), CLEM (⁺ESI, M+H⁺) m/z 314/316.

Producto intermedio 124

5

10



15

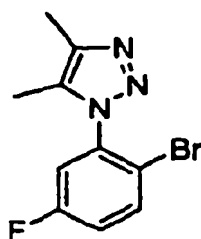
1-(2-bromo-5-fluorofenil)-5-metil-4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol: El compuesto del título se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo proporcionado para 1-(2-bromo-5-fluorofenil)-4-(trimetilsilil)-1 H-1,2,3-triazol. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,73-7,69 (1 H, m), 7,20-7,16 (2H, m), 2,22 (3H, s), 0,39 (9H, s); CLEM (ESI. M+H⁺) m/z 328/330.

20

Producto intermedio 125

25

30



35

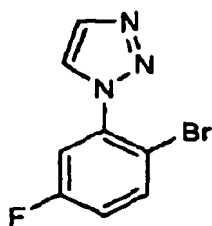
1-(2-bromo-5-fluorofenil)-4,5-dimetil-1H-1,2,3-triazol: El compuesto del título se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo proporcionado para 1-(2-bromo-5-fluorofenil)-4-(trimetilsilil)-1 H-1,2,3-triazol. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,71 (1 H, dd, *J*=8,8, 5,3 Hz), 7,12-7,20 (2 H, m), 2,34 (3 H, s), 2,12 (3 H, s), CLEM (+ESI, M+H⁺) m/z 270/272.

40

Producto intermedio 126

45

50



55

1-(2-bromo-5-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol: 1-(2-bromo-5-fluorofenil)-4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol (0,800 g, 2,55 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio (2,8 ml, 2,80 mmol, 1,0 M en THF) se añadió, gota a gota, y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 4 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó con un sistema de cromatografía en columna Biotage en gel de sílice con un gradiente de hexanos:acetato de etilo (8:2 a 7:3) como eluyente, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,36 g, rendimiento 58%): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,06 (1 H, d, *J*=1,0 Hz), 7,90 (1 H, d, *J*=1,3 Hz), 7,76 (1 H, dd, *J*=8,8, 5,3 Hz), 7,39 (1 H, dd, *J*=8,3, 2,8 Hz), 7,19 (1 H, ddd, *J*=8,9, 7,5, 3,0 Hz), LCMS (+ESI, M+H⁺) m/z 242/244.

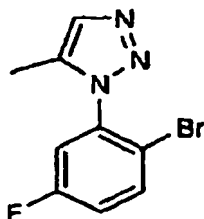
65

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 127

5

10

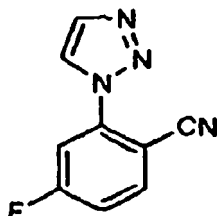


15 *1-(2-bromo-5-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol*. El compuesto del título se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo proporcionado para 1-(2-bromo-5-fluorofenil)-1 H-1,2,3-triazol. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,76 (1 H, dd, *J*=9,1,5,3 Hz), 7,62 (1 H, s), 7,19-7,26 (2 H, m), 2,25 (3 H, s), CLEM (+ESI, M+H⁺) m/z 256/258.

20 Producto intermedio 128

25

30



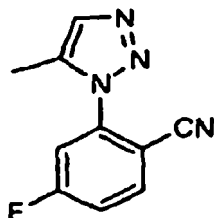
35 *4-Fluoro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo*. Una mezcla de 1-(2-bromo-5-fluorofenil)-1 H-1,2,3-triazol (0,603 g, 2,49 mmol), CuCN (0,245 g, 2,74 mmol) en 15 ml de NMP se sometió a irradiación con microondas a 150°C durante 0,5 horas. La mezcla marrón se filtró sobre Celite® y se lavó con DMF. Esta solución se trató con 10% de NH₄OH acuoso (solución al 28-30%) y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas se combinaron y se lavaron sucesivamente con 10% de NH₄Cl acuoso (solución al 28-30%), NH₄Cl acuoso saturado, agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó con un sistema de cromatografía en columna Biotage en gel de sílice con un gradiente de hexanos:acetato de etilo (7:3 a 6:4) como eluyente para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (0,285 g, rendimiento 61%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,40 (1 H, d, *J*=1,0 Hz), 7,96 (1 H, s), 7,91 (1 H, dd, *J*=8,6, 5,6 Hz), 7,77(1 H, dd, *J*=8,7, 2,4 Hz), 7,31-7,39 (1 H, m).

45

Producto intermedio 129

50

55



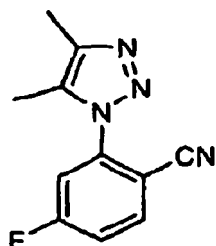
60 *4-Fluoro-1-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo*. El compuesto del título se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo proporcionado para 4-fluoro-2-(1H-2,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,93 (1 H, dd, *J*=8,7,5,4 Hz), 7,67 (1 H, s), 7,44 (1 H, ddd, *J*=8,6, 7,6,2,5 Hz), 7,35 (1 H, dd, *J*=8,1, 2,5 Hz), 2,39 (3 H, s), CLEM (+ESI, M+H⁺) m/z 203.

65

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 130

5

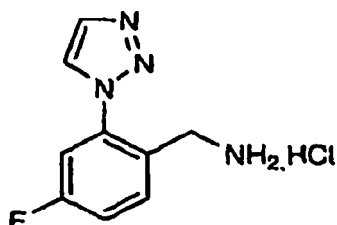


10

15 *2-(4,5-dimetil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-fluorobenzonitrilo*. El compuesto del título se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo proporcionado para 4-fluoro-2-(1H-2,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,88 (1 H, dd, *J*=8,7,5,4 Hz), 7,38 (1 H, ddd, *J*=8,7, 7,5,2,5 Hz), 7,29 (1 H, dd, *J*=8,1, 2,5 Hz), 2,37 (3 H, s), 2,26 (3 H, s), CLEM (+ESI, M+H⁺) m/z 217.

Producto intermedio 131

20



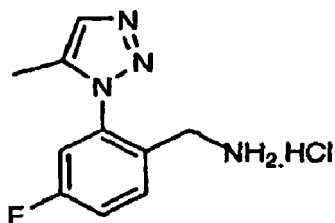
25

30 *Clorhidrato de (4-fluoro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)metanamina*. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 8,73 (1 H, d, *J*=1,0 Hz), 8,53 (3 H, as), 8,07 (1 H, d, *J*=1,0 Hz), 7,91 (1 H, dd, *J*=8,7, 5,9 Hz), 7,66 (1 H, dd, *J*=9,2, 2,7 Hz), 7,60 (1H, td, *J*=8,5, 2,7 Hz), 3,92 (2 H, c, *J*=5,6 Hz), CLEM (+ESI, M+H⁺) m/z 193.

35

Producto intermedio 132

40



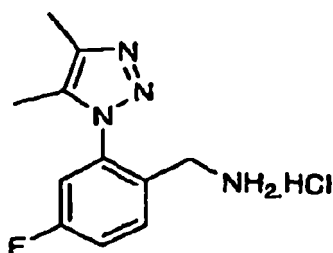
45

50 *Clorhidrato de (4-fluoro-2-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)metanamina*: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 8,61(2 H, s), 7,98 (1 H, dd, *J*=9,5, 6,2 Hz), 7,80 (1 H, s), 7,61-7,67 (2 H, m), 3,66 (2 H, c, *J*=5,7 Hz), 2,26 (3 H, s), CLEM(+ESI, M+H⁺) m/z 206.

50

Producto intermedio 133

55



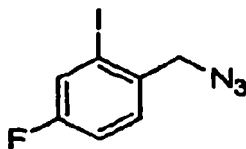
60

65 *Clorhidrato de 2-(4,5-dimetil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-fluorofenil)metanamina*. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 8,58 (2 H, s), 7,96 (1 H, dd, *J*=8,7, 5,9 Hz), 7,56-7,65 (2 H, m), 2,46-2,52 (2 H, m), 2,30 (3 H, s), 2,18 (3 H, s), CLEM (+ESI, M+H⁺) m/z 221.

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 134

5

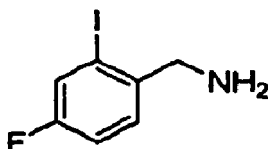


10

15 *1-(azidometil)-4-fluoro-2-yodobenceno*: Una solución de 1-(bromometil)-4-fluoro-2-yodobenceno (M. Protiva y col., Collect. Czech. Chem. Comm., 44, 1979,2108-2123) (17,9 g, 56,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (35 ml) se trató con azida sódica (5,0 g, 76,7 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta 50°C durante 4 horas. La mezcla enfriada se filtró, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (Elución con hexanos) para dar 15,7 g (rendimiento 97%) de la azida del título en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,53 (2H, s), 7,32 (1 H, m), 7,54(1 H, dd, J = 6,0, 8,6 Hz), 7,83 (1 H, dd, J=3,0, 8,0 Hz).

20 Producto intermedio 135

25



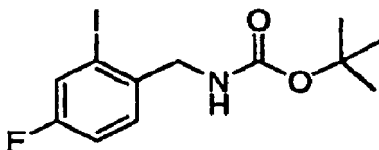
30

35 *(4-fluoro-2-yodofenilo)metanamina*: Una solución de 1-(azidometil)-4-fluoro-2-yodobenceno (15,2 g, 54,8 mmol) en DMF(35 ml) a 0°C se trató con trifenilfosfina (21,6 g, 81,2 mmol) y después se agitó durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se trató con agua (5 ml) y se calentó a 55°C durante 1 hora. El DMF se concentró *al vacío* y el residuo se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se extrajo con ácido clorhídrico 0,5N (140 ml) y el extracto acuoso se lavó con acetato de etilo. Después, la fase acuosa se ajustó hasta un pH de 9 con LiOH 1N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. El residuo se diluyó con éter (200 ml), se filtró y se concentró. La destilación del residuo al vacío dio 8,52 g (rendimiento 62%) de la amina del título en forma de un aceite transparente: Pe 85°C/0,05 kPa (destilación de bulbo a bulbo a temperatura del baño ambiente). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,64 (2H, s), 7,27 (1 H, m), 7,53(1 H, dd, J = 6,0, 8,6 Hz), 7,83 (1 H, dd, J=3,0, 8,0 Hz).

40

Producto intermedio 136

45



50

55 *4-fluoro-2-yodobencilcarbamato de terc-butilo*: Una solución de (4-fluoro-2-yodofenil)metanamina (21,4 g, 85,2 mmol) en diclorometano (350 ml) se trató a 0°C con dicarbonato de di-terc-butilo (20,5 g, 93,8 mmol), seguido por trietilamina añadida gota a gota durante 30 minutos. La mezcla resultante se dejó calendar después hasta 25°C y se agitó durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se lavó con agua, salmuera, se secaron sobre magnesio anhidro y se concentró. La cromatografía del residuo en gel de sílice (gradiente de elución de acetato de etilo 5-20% en hexano) dio 28,37 g (rendimiento 95%) del carbamato del título en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 4,32 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,04 (1 H, ancho), 7,07(1 H, m), 7,35 (1 H, m), 7,56 (1 H, dd, J = 2,8, 8,0 Hz).

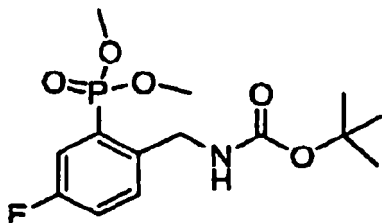
60

65

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 137

5

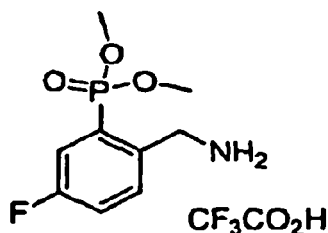


10

15 *2-(dimetoxifosforil)-4-fluorobencilcarbamato de terc-butilo*: Una solución de 4-fluoro-2-yodobencilcarbamato de terc-butilo (5,00 g, 14,24 mmol), dimetilfosfito (4,70 g, 42,7 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (9,9 ml, 56,8 mmol) en metanol (75 ml) se aclaró con argón y después se trató con trifetilfosfina (0,5 g) y acetato de paladio (II) (0,75 g). Después, la mezcla resultante se selló y se calentó a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre magnesio anhidro y se concentró. La cromatografía del residuo en gel de sílice (gradiente de elución de acetonitrilo en diclorometano) dio 3,24 g (rendimiento 68%) del fosfonato del título en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz (CDCl₃)) δ: 1,44 (9H, s), 3,81 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,49 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,7 (1 H, ancho), 7,24 (1 H, m), 7,47-7,7 (2H, m). HREM (ESI⁺) calculado para C₁₀H₂₂FNO₅P [M+H⁺]: 334,1220; encontrado: 334,1217.

25 Producto intermedio 138

30

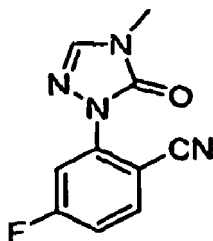


35

40 *Sal dimetil-2-(aminometil)-5-fluorofenilfosfonato de ácido trifluoroacético*: Una solución de 2-(dimetoxifosforil)-4-fluorobencilcarbamato de terc-butilo (0,140 g, 0,42 mmol) en diclorometano (5 ml) se trató con ácido trifluoroacético (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Después, el disolvente se evaporó al vacío para dar la sal amina del título en forma de un sólido blanco amorfo. EM (ESI⁺) m/z 234 [M+H⁺].

Producto intermedio 139

45



50

55 *4-fluoro-2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo*: Una mezcla de 1-(2-bromo-5-fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (0,484 g, 1,78 mmol), CuCN (0,319 g, 3,56 mmol) y 8 ml de NMP se sometió a irradiación con microondas a 120°C durante 3 horas. La mezcla marrón se filtró sobre Celite[®] y se lavó con DMF. Esta solución se trató con 10% de NH₄OH acuoso (solución al 28-30%) y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con 10% de NH₄Cl acuoso (solución al 28-30%), NH₄Cl acuoso saturado, agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó con un sistema de cromatografía en columna Biotage en gel de sílice con un gradiente de hexanos:acetato de etilo (3:3 a 2:8) como eluyente para dar el compuesto del título en forma de un sólido rosa (0,305 g, rendimiento 79%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,76 (1 H, dd, J=8,8, 5,8 Hz), 7,72 (1 H, dd, J=9,6,2,5 Hz), 7,64 (1 H, s), 7,10 (1 H, ddd, J=8,7, 7,4, 2,7 Hz), 3,40 (3 H, s); CLEM (+ESI, M+H⁺) m/z 219.

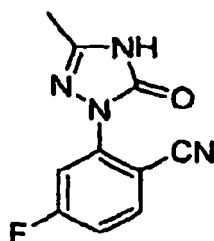
65

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 140

5

10



15

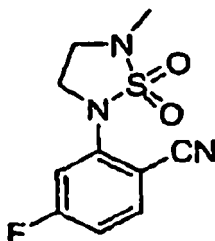
4-fluoro-2-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 11,24 (1 H, as), 7,80 (1 H, *J*=8,8, 5,8 Hz), 7,63 (1 H, dd, *J*=9,3, 2,5 Hz), 7,16, (1 H, ddd, *J*=8,7, 7,5, 2,5 Hz), 2,38 (3H, s). CLEM (+ESI, M+H⁺) *m/z* 219.

20

Producto intermedio 141

25

30



35

40

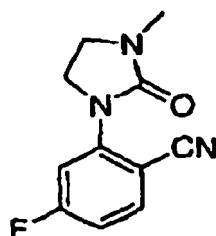
45

4-fluoro-2-(1,1-dioxo-5-metil-1,2,5-tiazolidin-2-il)benzonitrilo; Un vaso de presión alta que contenía 2-bromo-4-fluorobenzonitrilo (0,250 g, 1,25 mmol), 2-(metil)-1,2,5-tiadiazolidina 1,1-dióxido (0,204 g, 1,5 mmol), K₂CO₃ (0,242 g, 1,4 mmol) y xantfos (0,058 g, 0,1 mmol) en dioxano (6 ml) se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se introdujo Pd₂dba₃ (0,034 g, 0,08 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 9 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con dioxano y después se filtró a través de Celite®. La mezcla resultante se concentró *al vacío* y el residuo se purificó con un sistema de cromatografía en columna Biotage en gel de sílice con un gradiente de hexanos:acetato de etilo (8:2 a 7:3) como eluyente, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,152 g, rendimiento 48%): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,69 (2 H, dd, *J*=8,6,5,8 Hz), 7,52 (2 H, dd, *J*=9,5, 2,4 Hz), 7,09 (2 H, ddd, *J*=8,7, 7,4,2,4 Hz), 4,06 (3 H, t, *J*=6,4 Hz), 3,56 (3 H, t, *J*=6,6 Hz), 2,90 (3 H, s); CLEM (+ESI, M+H⁺) *m/z* 256.

Producto intermedio 142

50

55



60

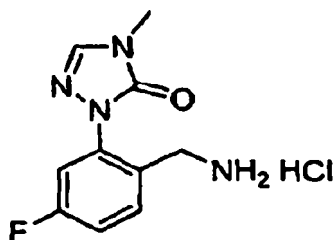
4-fluoro-2-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,65 (1 H, dd, *J*=8,7, 5,9 Hz), 7,45 (1 H, dd, *J*=10,4, 2,5 Hz), 6,96 (1 H, ddd, *J*=8,7, 7,5,2,5 Hz), 4,08 (2 H, dd, *J*=8,7, 6,9 Hz), 3,55 (2 H, dd, *J*=8,7, 6,0 Hz), 2,93-2,93 (3 H, s), 1,55-1,61 (4 H, m); CLEM (+ESI, M+H⁺) *m/z* 220.

65

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 143

5

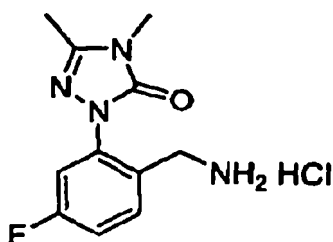


10

15 Clorhidrato de 1-(2-aminometil)-5-fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ: 8,36 (2 H, as), 8,30 (1 H, s), 7,70-7,77 (1 H, m), 7,36-7,41 (2 H, m), 4,02 (2 H, s), 3,27 (3 H, s); CLEM (+ESI, M+H⁺) m/z 223.

Producto intermedio 144

20

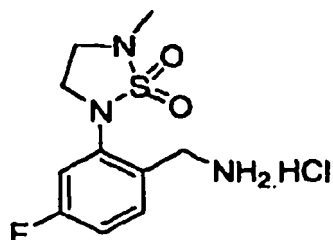


25

30 Clorhidrato de 1-(2-aminometil)-5-fluorofenil)-3,4-dimetil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ: 8,32 (2 H, as), 7,72 (1 H, dd, J=8,6, 6,6 Hz), 7,33-7,40 (2 H, m), 4,03 (2 H, s), 3,24 (3 H, s), 2,30 (3 H, s); CLEM (+ESI, M+H⁺) m/z 237.

35 Producto intermedio 145

40



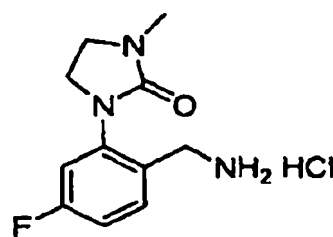
45

50 1,1-dióxido clorhidrato de 2-metil-5-(2-(aminometil)-5-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazolidina: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ: 8,49 (2H, as), 7,73 (1 H, dd, J=8,8, 6,3 Hz), 7,50 (1 H, dd, J=10,0, 2,7 Hz), 7,39 (1 H, td, J=8,5, 2,8 Hz), 4,14(2 H, as), 3,91 (2 H, t, J=6,4 Hz), 3,50 (2 H, t, J=6,3 Hz), 2,74 (3 H, s); CLEM (+ESI, M+H⁺) m/z 260.

50

Producto intermedio 146

55



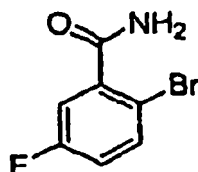
60

65 Clorhidrato de 1-(2-(aminometil)-5-fluorofenil)-3-metilimidazolidin-2-ona: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ: 8,28(2 H, as), 7,65 (1 H, dd, J=8,6, 6,6 Hz), 7,35 (1 H, dd, J= 10,5,2,5 Hz), 7,22 (1 H, td, J=8,6, 2,5 Hz), 3,92-3,80 (4 H, m), 3,50 (2 H, m), 2,78 (3 H, s). CLEM (+ESI, M+H⁺) m/z 224.

Producto intermedio 147

5

10



15

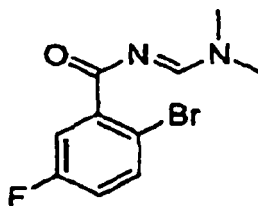
20

2-Bromo-5-fluorobenzamida. Una solución de ácido 2-bromo-5-fluorobenzoico (10,0 g, 45,66 mmol) en diclorometano (100 ml) se trató a 25°C con cloruro de oxalilo (8,0 ml, 91,3 mmol), seguido por una gota de N,N-dimetilformamida. Después, la mezcla resultante se agitó durante 4 horas. El disolvente y el exceso de reactivo se evaporaron al vacío y el aceite residual se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y se añadió a una mezcla de tetrahidrofurano (200 ml), agua (100 ml) e hidróxido amónico concentrado (10 ml). Después, la mezcla resultante se agitó a 25°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró, para dar 9,51 g (rendimiento 96%) de la amida del título en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz (CDCl₃) δ: (ppm): 5,9-6,3 (2H, ancho, NH₂), 7,05 (1 H, m, aromático), 7,42 (1 H, dd, J = 3,2 Hz y J = 8,3 Hz, aromático), 7,61 (1 H, dd, J = 5,1 Hz y J = 9,1 Hz, aromático).

25

Producto intermedio 148

30



35

40

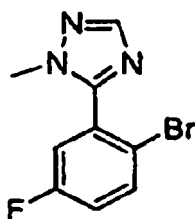
2-Bromo-N-((dimetilamino)metileno)-5-fluorobenzamida. Una mezcla de 2-bromo-5-fluorobenzamida (9,50 g, 43,57 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetilacetal (20 ml) se calentó en argón a 120°C durante 1,5 horas. El metanol formado durante la reacción se recogió a través de un condensador de reflujo. La mezcla de reacción se dejó enfriar y el exceso de N,N-dimetilformamida dimetilacetal se eliminó a presión reducida. El aceite residual se cristalizó a partir de una mezcla de éter (75 ml) y hexano (50 ml) para dar 8,55 g (rendimiento 72%) del material del título en forma de cristales blancos. RMN ¹H (400 MHz (CDCl₃) δ: (ppm): 3,21 (3H, s, CH₃), 3,24 (3H, s, CH₃), 7,0 (1 H, m, aromático), 7,58 (1 H, dd, J = 5,0 Hz y J = 8,5 Hz, aromático), 7,64 (1 H, dd, J = 3,0 Hz y J = 9,1 Hz, aromático), 8,64 (1 H, s, CH).

45

Producto intermedio 149

50

55

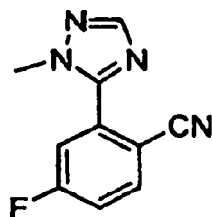


60

65

5-(2-bromo-5-fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol. Una solución de 2-bromo-N-((dimetilamino)metileno)-5-fluorobenzamida (22,90 g, 83,84 mmol) en ácido acético (150 ml) se trató con metilhidrazina (5,0 ml, 94,0 mmol) y después se calentó a 90°C durante 4 horas. El disolvente y el exceso de reactivo se evaporaron después al vacío y el aceite residual se diluyó con acetato de etilo, se lavaron con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y se concentraron. La cromatografía en columna del aceite residual en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo 0-40% en tolueno) dio 11,80 g (rendimiento 55%) del triazol del título en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz (CDCl₃) δ: (ppm): 3,82 (3H, s, CH₃), 7,15-7,22 (2H, m, aromáticos), 7,70 (1H, dd, J = 5,1 Hz y J = 9,1 Hz, aromático), 8,02 (1H, s, CH). HRMS (ESI+) calculado para C₉H₈BrFN₃ [M+H⁺] 255,9886 ; encontrado: 255,9896.

Producto intermedio 150



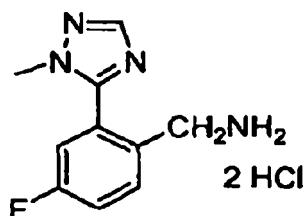
5

10

15 *4-Fluoro-2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)benzonitrilo*. Una solución de 5-(2-bromo-5-fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol (1,85 g, 7,22 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se trató con cianuro de cobre (I) (0,71 g, 7,95 mmol). Después, la mezcla se mantuvo al vacío y el aceite residual se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución de 10% de hidróxido amónico mediante 20% de cloruro amónico en obleas. Después, la fracción orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró. La cromatografía en columna del residuo en gel de sílice (gradiente de elución en acetato de etilo 0-40% en tolueno) dio 1,09 g (rendimiento 75%) del nitrilo del título en forma de cristales blancos. pf 134°C (acetato de etilo-hexano). RMN ¹H 400 MHz, (CDCl₃) δ: (ppm): 3,98 (3H, s, CH₃), 7,37-7,42 (2H, m, aromáticos), 7,90 (1 H, dd, J = 5,0 Hz y J = 8,6 Hz, aromático), 8,08 (1 H, s, CH). Anal. calculado para C₁₀H₇FN₄: C 59,40, H 3,49, N 27,71; Encontrado: C 59,22, H 3,28, N 27,68.

20

Producto intermedio 151



25

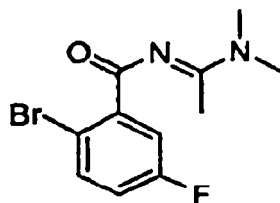
30

35 *Bisclorhidrato de (4-fluoro-2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)metanamina*. Una solución de 4-fluoro-2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)benzonitrilo (3,56 g, 17,61 mmol) en ácido acético (180 ml) se hidrogenó a 25°C en 10% de paladio sobre carbono activado (2 g), en 310,3 kPa de hidrógeno durante 6 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración. El disolvente se evaporó al vacío y se eliminaron los últimos restos de ácido acético mediante co-evaporación con tolueno. El residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con 25% de hidróxido sódico acuoso (20 ml) y salmuera. La fracción orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró para dar 3,56 g de la base libre en forma de un aceite transparente. El aceite se diluyó con etanol anhidro (25 ml) y se trató con ácido clorhídrico concentrado (8 ml). El disolvente se concentró después al vacío y el residuo se co-evaporó con etanol anhidro, para dar un sólido blanco. La trituración con etanol anhidro (~50 ml) dio 4,07 g (rendimiento 83%) de la sal bisclorhidrato de amina del título en forma de un sólido blanco. RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) δ: (ppm): 3,90 (3H, s, CH₃), 4,01 (2H, m, CH₂), 7,55 (1 H, m, aromático), 7,69 (1 H, dd, J = 2,6 Hz y J = 9,5 Hz, aromático), 7,84 (1 H, dd, J = 5,5 Hz y J = 8,6 Hz, aromático), 8,18 (1 H, s, CH), 8,56 (3H, ancho, NH). Anal. calculado para C₁₀H₁₁FN₄ · 2 HCl: C 43,02, H 4,69, N 20,07; Encontrado: C 43,29, H 4,82, N 19,98.

40

45

Producto intermedio 152



50

55

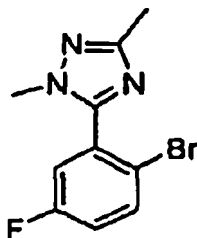
60 *2-Bromo-N-(1-dimetilamino)etilideno)-5-fluorobenzamida*. Una mezcla de 2-bromo-5-fluorobenzamida (9,57 g, 43,89 mmol) y N,N-dimetilacetamida dimetilacetal (20 ml) se calentó en argón a 120°C durante 1,5 horas. El metanol formado se recogió a través de un condensador de reflujo. La mezcla de reacción se dejó enfriar y el exceso de N,N-dimetilacetamida dimetilacetal se eliminó a presión reducida. El aceite residual se cristalizó a partir de una mezcla de éter (30 ml) y hexano (50 ml) para dar 9,51 g (rendimiento 75%) del material del título en forma de cristales blancos. RMN ¹H 400 MHz, (CDCl₃) δ: (ppm): 2,43 (3H, s, CH₃), 3,16 (3H, s, NCH₃), 3,19 (3H, s, NCH₃), 6,90-6,97 (1 H, m, aromático), 7,46 (1 H, dd, J = 3,1 Hz y J = 9,1 Hz, aromático), 7,53 (1 H, dd, J = 5,1 Hz y J = 9,1 Hz, aromático). EM (ESI⁺) m/e 287 [M+H⁺].

65

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 153

5



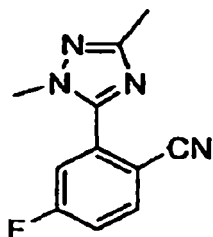
10

15 *5-(2-bromo-5-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-1,2,4-triazol*. Una solución de 2-bromo-N-(1-(dimetilamino)etilideno)-5-fluorobenzamida (4,98 g, 17,34 mmol) en ácido acético (35 ml) se trató con metilhidrazina (0,90 g, 19,1 mmol) y después se calentó a 90°C durante 2 horas. El disolvente y el exceso de reactivo se evaporaron después al vacío y el aceite residual se diluyeron con acetato de etilo, se lavaron con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y se concentraron. La cromatografía en columna del aceite residual en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en hexano) dio 2,72 g (rendimiento 58%) del triazol del título en forma de un sólido blanco. RMN ¹H 400 MHz, (CDCl₃) δ: (ppm): 2,45 (3H, s, CH₃), 3,73 (3H, s, NCH₃), 7,11-7,16 (1H, m, aromático), 7,19 (1H, dd, J =3,1 Hz y J =8,6 Hz, aromático), 7,67 (1H, dd, J =5,1 Hz y J = 9,1 Hz, aromático). HREM (ESI+) calculado para C₁₀H₁₀BrFN₃ [M+H⁺]: 270,0042; encontrado: 270,0037.

20

25 Producto intermedio 154

30



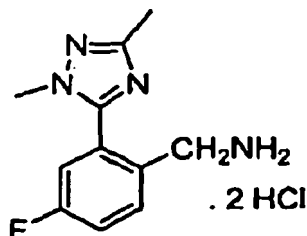
35

40 *2-(1,3-dimetil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-fluorobenzonitrilo*. El compuesto 5-(2-bromo-5-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-1,2,4-triazol (2,72 g, 10,07 mmol) se trató con cianuro de cobre (I) para dar 1,90 g (rendimiento 87%) del material del título en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz (CDCl₃) δ: (ppm): 2,48 (3H, s, CH₃), 3,89 (3H, s, NCH₃), 7,34-7,42 (2H, m, aromáticos), 7,88(1 H, dd, J = 5,0 Hz y J = 8,6 Hz, aromático). HREM (ESI+) calculado para C₁₁H₁₀FN₄ [M+H⁺]: 217,0889; encontrado: 217,0893.

45

45 Producto intermedio 155

50



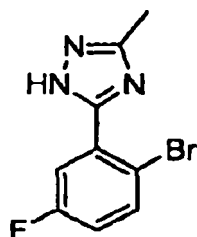
55

60 *Bis clorhidrato de 2-(1,3-dimetil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-fluorofenilmetanamina*. El compuesto 2-(1,3-dimetil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-fluorobenzonitrilo (7,80 g, 36,1 mmol) se hidrogenó para dar 8,76 g (rendimiento 83%) de la sal bisclorhidrato del título en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm): 2,32 (3H, s, CH₃), 3,80 (3H, s, NCH₃), 3,99 (2H, m, CH₂), 7,51 (1 H, m, aromático), 7,61 (1 H, dd, J =2,7 Hz y J =9,3 Hz, aromático), 7,82 (1 H, dd, J =5,7 Hz y J =8,6 Hz, aromático), 8:56 (3H, ancho, NH). HREM (ESI+) calculado para C₁₁H₁₄FN₄ [M+H⁺]: 221,1202; encontrado: 221,1201.

65

ES 2 341 132 T3

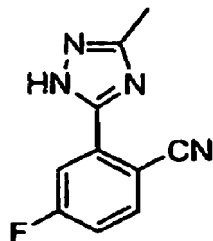
Producto intermedio 156



15 *5-(2-bromo-5-fluorofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol*. Una solución de 2-bromo-N-(1-(dimetilamino)etilideno)-5-fluoro-benzamida (4,50 g, 15,6 mmol) en ácido acético (35 ml) se trató con monohidrato de hidrazina (0,86 g, 17,2 mmol) y después se calentó a 90°C durante 2 horas. El disolvente y el exceso de reactivo se evaporaron después al vacío y la cristalización del residuo en una mezcla de acetato de etilo y éter dio 1,90 g (rendimiento 47%) del triazol del título en forma de un sólido marrón. RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ ppm: 2,55 (3H, s, CH₃), 7,01-7,06 (1 H, m, aromático), 7,65 (1 H, dd, J = 5,1 Hz y J = 9,1 Hz, aromático), 7,73 (1 H, dd, J = 3,2 Hz y J = 9,1 Hz, aromático). HREM (ESI⁺) calculado para C₉H₈BrFN₃ [M+H⁺]: 255,9886; encontrado: 255,9880.

20
25
30

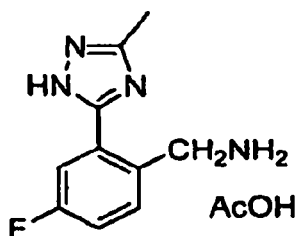
Producto intermedio 157



35 *4-Fluoro-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)benzonitrilo*. El compuesto 5-(2-bromo-5-fluorofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol (4,00 g, 15,6 mmol) se trató con cianuro de cobre (I) como se ha descrito en el procedimiento para el producto intermedio 150 para dar 0,83 g (rendimiento 26%) del material del título en forma de un sólido blanco. RMN ¹H 400 MHz, (CDCl₃) δ: (ppm): 2,66 (3H, s, CH₃), 7,21-7,25 (1 H, m, aromático), 7,84 (1 H, dd, J = 5,6 Hz y J = 8,6 Hz, aromático), 8,10 (1 H, dd, J = 2,8 Hz y J = 9,3 Hz, aromático). HREM (ESI⁺) calculado para C₁₀H₈FN₄ [M+H⁺]: 203,0733; encontrado: 203,0743.

40
45

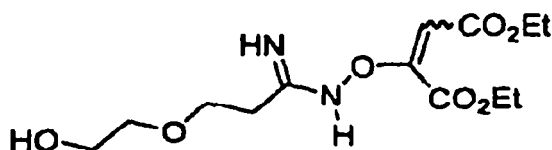
Producto intermedio 158



60 *Sal clorhidrato de (4-fluoro-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)metanamina de ácido acético*. El compuesto de 4-fluoro-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)benzonitrilo (0,803 g, 4,1 mmol) se hidrogenó tal como se ha descrito en el procedimiento para el producto intermedio 151 para dar 0,796 g (rendimiento 73%) de la sal de ácido acético del título en forma de un sólido blanco. RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) δ: (ppm): 2,41 (3H, s, CH₃), 3,97 (2H, s, CH₂), 7,24 (1 H, m, aromático), 7,55 (1 H, dd, J = 6,1 Hz y J = 8,1 Hz, aromático), 7,66 (1 H, dd, J = 2,8 Hz y J = 10,3 Hz, aromático). HREM (ESI⁺) calculado para C₁₀H₁₂FN₄ [M+H⁺]: 207,1046; encontrado: 207,1049.

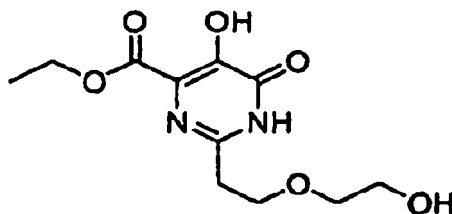
ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 159



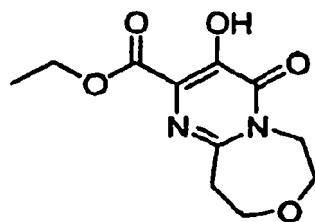
2-(3-(2-hidroxiethoxi)propanimidamidoxy)but-2-enodioato de dietilo. El tratamiento de 3-(2-hidroxiethoxi)propanonitrilo (9,00 g, 78,1 mmol) con 50% de hidroxilamina acuosa (5,16 g, 78,1 mmol), seguido por reacción con acetilendicarboxilato de dietilo (13,30 g, 78,1 mmol) dio 21,53 g (rendimiento 86%) del material del título en forma de un aceite amarillo claro después de la cromatografía. RMN ¹H 400 MHz, (CDCl₃) δ: (ppm): (mezcla de isómeros E/Z, proporción ~3:1) 1,25-1,4 (6H, 4 x t), 2,42-2,49(2H, m), 3,60-3,79 (6H, m), 4,16-4,21 (2H, m), 4,33-4,38 (2H, m), 5,3 y 5,65 (2H, dos anchos s), 5,77 y 5,83(1H, 2 x s). EM (ESI⁺) m/e 319 [M+H⁺].

Producto intermedio 160



5-hidroxi-2-(2-(2-hidroxiethoxi)etil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-4-carboxilato de etilo. El producto intermedio 159 (21,5 g, 67,5 mmol) se calentó a 150°C en xileno (400 ml) durante 6 horas. El disolvente se evaporó después al vacío y el aceite residual se usó como tal para la etapa siguiente. EM (ESI⁺) m/e 273 [M+H⁺].

Producto intermedio 161

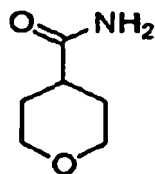


3-hidroxi-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d[1,4]oxazepina-2-carboxilato de etilo. El producto intermedio 160 (67,5 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (200 ml), se enfrió a 0-5°C y se trató con cloruro de metanosulfonilo (23,0 g, 0,20 mol), seguido por trietilamina (28,0 ml, 0,20 mol) añadida gota a gota en 1 hora. Después, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a 25°C durante 3 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el aceite residual se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El aceite residual se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (100 ml) y etanol anhidro (300 ml), se trató con carbonato potásico anhidro (25 g) y se agitó a 25°C durante 7 días. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua fría (100 ml) y acidificó hasta pH 4 con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se extrajo tres veces con carbonato sódico 1N. Los extractos básicos combinados se enfriaron y acidificaron con ácido clorhídrico concentrado. Esta fase acuosa se saturó con cloruro sódico y se extrajo varias veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y se concentraron a presión reducida para dar 8,61 g (rendimiento 50%) del material del título en forma de cristales blancos: pf 189-190°C (acetato de etilo). RMN ¹H (400 MHz (CDCl₃) δ: (ppm): 1,47 (3H, t, J = 7,1 Hz, CH₃), 3,23 (2H, m, CH₂), 3,85-3,93 (4H, m, 2 x CH₂), 4,53 (2H, c, J = 7,1 Hz, OCH₂), 4,53 (2H, m, CH₂), 10,72 (1 H, s, OH). Anal. Calculado para C₁₁H₁₄N₂O₅: C 51,97, H 5,55, N 11,02; Encontrado: C 51,76, H 5,29, N 10,86.

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 162

5



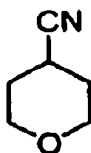
10

15 *Tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida*: Una mezcla de tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato (7,0 g, 48,6 mmol) de metilo y amoniaco concentrado (20 ml) se agitó a 22°C durante 18 horas. El exceso de amoniaco se eliminó después a presión reducida y el residuo se cristalizó en etanol, para dar 4,94 g (rendimiento 78%) de la amida del título en forma de cristales blancos. Pf 179-181°C. RMN ¹H (400 MHz (CDCl₃)) δ: (ppm): 1,81 (4H, m, 2 x CH₂), 2,42 (1 H, m, CH), 3,44 (2H, m, OCH₂), 4,04 (2H, m, OCH₂), 5,55 y 5,8 (2 x 1H, ancho, NH₂).

20

Producto intermedio 163

25



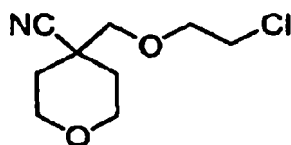
30

35 *Tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo*: Una suspensión de tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (4,90 g, 37,9 mmol) en benceno (10 ml) se trató con cloruro de tionilo (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 4 horas. La mezcla enfriada se vertió sobre hielo y se basificó con 50% de hidróxido potásico. La fracción acuosa se saturó con sal y se extrajo con acetato de etilo. Después, la fracción orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró. La destilación a presión reducida dio 3,80 g (rendimiento 90%) del nitrilo del título en forma de un aceite transparente: Pe 80-90°C/1,9 kPa (destilación de bulbo a bulbo a temperatura del baño ambiente). RMN ¹H (400 MHz (CDCl₃)) δ: (ppm): 1,91 (4H, m, 2 x CH₂), 2,89 (1 H, m, CH), 3,62 (2H, m, OCH₂), 3,92 (2H, m, OCH₂).

40

Producto intermedio 164

45



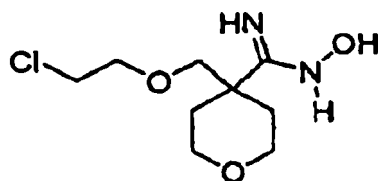
50

55 *4-((2-cloroetoxi)metil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo*: Una solución de tetrahydro-2-piran-4-carbonitrilo (3,80 g, 34,2 mmol) en tetrahydrofurano (10 ml) se añadió, gota a gota, durante 5 minutos a una solución fría (-78°C) de diisopropilamina de litio 37,7 mmol en tetrahydrofurano (50 ml). Después de 30 minutos, una solución de éter de 2-cloroetil clorometilo (5,00 g, 38,7 mmol) en tetrahydrofurano (10 ml) se añadió, gota a gota, en 5 minutos y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después se retiró el baño de enfriamiento y la solución se dejó calentar hasta 25°C, después se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro amónico saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fracción orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró. La filtración del residuo en gel de sílice (elución en tolueno-acetato de etilo 8:2) seguida por destilación al vacío dio 6,33 g (rendimiento 91%) del nitrilo del título en forma de un aceite transparente: Pe 90-100°C/0,02 kPa (destilación de bulbo a bulbo a temperatura del baño ambiente). RMN ¹H (400 MHz (CDCl₃)) δ: (ppm): 1,74 (2H, m, CH₂), 1,92 (2H, m, CH₂), 3,58 (2H, s, CH₂), 3,67 (2H, t, J = 5,6 Hz, CH₂), 3,74 (2H, dt, J = 2,3 Hz y J = 12,4 Hz, CH₂), 3,83 (2H, t, J = 5,6 Hz, CH₂), 4,0 (2H, m, OCH₂).

65

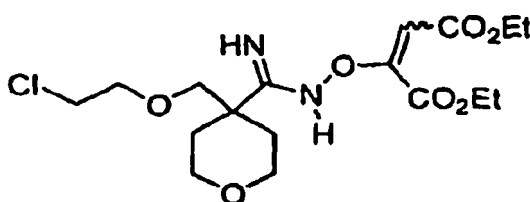
ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 165



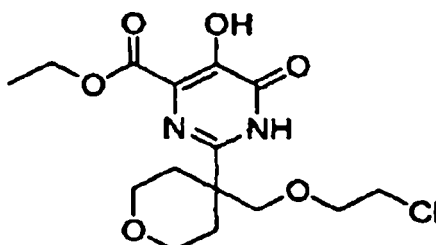
4-((2-cloroetoxi)metil)-N-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-carboximidamida: La reacción de 4-((2-cloroetoxi)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (10,78 g, 52,9 mmol) con hidroxilamina dio 10,59 g (rendimiento 84%) del material del título en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz (CDCl₃)) δ: (ppm): 1,60 (2H, m, CH₂), 2,04 (2H, m, CH₂), 3,52 (2H, s, CH₂), 3,55-3,85 (8H, m, 4 x CH₂), 5,01 (2H, ancho s). EM (ESI⁺) m/e 237 [M+H⁺].

Producto intermedio 166



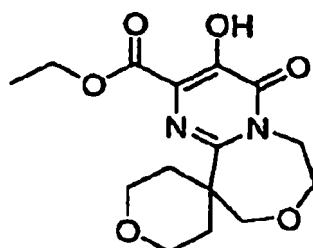
2-(4-((2-cloroetoxi)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carboximidamido)oxybut-2-enodioato de dietilo. La reacción de 4-((2-cloroetoxi)metil)-N-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-carboximidamida (10,50 g, 44,36 mmol) con acetilendicarboxilato de dietilo dio 15,25 g (rendimiento 84%) del material del título en forma de un aceite amarillo claro tras la cromatografía. RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ: (ppm): (mezcla de isómeros E/Z, proporción ~3:2) 1,25-1,4 (6H, cuarteto de tripletes), 1,6 (2H, m), 2,05 (2H, m), 3,52 (1 H, s), 3,54 (1 H, s), 3,65-3,85 (8H, m), 4,16-4,23 (2H, m), 4,28-4,41 (2H, m), 5,33 (1 H, ancho s), 5,59 (1 H, ancho s), 5,64 (1 H, s), 5,78 (1 H, s). EM (ESI⁺) m/e 407 [M+H⁺].

Producto intermedio 167



2-(4-((2-cloroetoxi)metil)tetrahidro-2H-piran-4-il)-5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-4-carboxilato de etilo. El calentamiento del producto intermedio 166 (15,25 g, 37,48 mmol) como se ha descrito en la preparación del producto intermedio 160 dio el compuesto del título en forma de un jarabe. EM (ESI⁺) m/e 407 [M+H⁺].

Producto intermedio 168



3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,4,5,6,6',7',9'-octahidroespiro[piran-4,10'-pirimido [1,2-d][1,4] oxazepina]-2'-carboxilato de etilo. La ciclación del producto intermedio bruto 167 (37,48 mmol) dio el compuesto del título en forma de un jarabe. EM (ESI⁺) m/e 325 [M+H⁺].

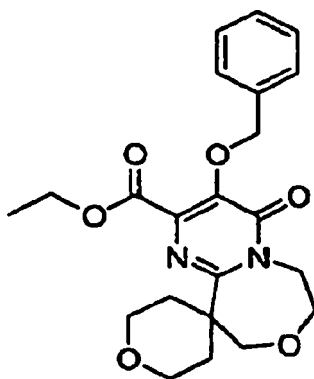
ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 169

5

10

15



20

3'-(benciloxi)-4'-oxo-2,3,4';5,6,6',7',9'-octahidroespiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxilato de etilo. La bencilación del producto intermedio bruto 168 (37,48 mmol), seguido por cromatografía en gel de sílice dio 5,06 g (rendimiento 33% para tres etapas) del compuesto del título en forma de jarabe. RMN ¹H (400 MHz (CDCl₃) δ: (ppm): 3,25 (3H, t, J = 7,0 Hz, CH₃), 1,8 (2H, ancho m, CH₂), 2,35 (2H, ancho m, CH₂), 3,6-4,0 (10H, ancho m, 5 x CH₂), 4,35 (2H, c, J = 7,0 Hz, OCH₂), 5,27 (2H, s, OCH₂), 7,38 (3H, m, aromáticos), 7,50 (2H, m, aromáticos). HREM (ESI+) calculado para C₂₂H₂₇N₂O₆ [M+H⁺]: 415,1869; encontrado: 415,1882.

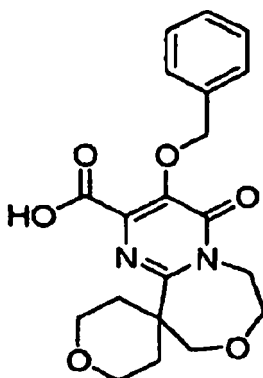
25

Producto intermedio 170

30

35

40



45

Ácido 3'-(benciloxi)-4'-oxo-2,3,4';5,6,6',7',9'-octahidroespiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxílico. Cristales blancos (rendimiento 91%). RMN ¹H (400 MHz (CDCl₃) δ: (ppm): 1,6-2,1 (2H, ancho m, CH₂), 2,2-2,4 (2H, ancho m, CH₂), 3,5-4,2 (10H, ancho m, 5 x CH₂), 5,49 (2H, s, OCH₂), 7,34-7,41 (3H, m, aromáticos), 7,52-7,55 (2H, m, aromáticos). HREM (ESI+) calculado para C₂₀H₂₃N₂O₆ [M+H⁺]: 387,1556; encontrado: 387,1563.

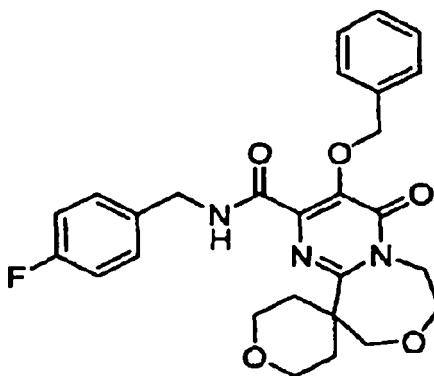
50

Producto intermedio 171

55

60

65



3'-(benciloxi)-N-(4-fluorobencil)-4'-oxo-2,3,4';5,6,6',7',9'-octahidroespiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida. Una solución del producto intermedio 170 (0,200 g, 0,518 mmol) y 4-fluorobencilamina (0,10

ES 2 341 132 T3

g, 0,80 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se trató a 25°C con trietilamina (0,20 ml, 1,43 mmol), seguido por la adición en una porción de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfoniohexafluorofosfato (0,26 g, 0,59 mmol). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 0,1N, bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida.

5 La cromatografía del residuo en gel de sílice (gradiente de elución en acetato de etilo 20-50% en tolueno) dio, tras recristalización en una mezcla de acetato de etilo y hexano, 0,197 g (rendimiento 77%) de la amida del título en forma de cristales blancos; pe 161-162°C. RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ (ppm): 1,6-2,1 (2H, ancho m, CH₂), 2,2-2,4 (2H, ancho m, CH₂), 3,6-4,1 (10H, ancho m, 5 xCH₂), 4,53 (2H, d, J = 6,1 Hz, NCH₂), 5,31 (2H, s, OCH₂), 7,02 (2H, m, aromáticos), 7,23-7,27 (2H, m, aromáticos), 7,33-7,38 (3H, m, aromáticos), 7,45-7,48 (2H, m, aromáticos), 7,64 (1 H, ancho t, NH). HREM (ESI+) calculado para C₂₇H₂₉FN₃O₅ [M+H⁺]: 494,2091; encontrado: 494,2122.

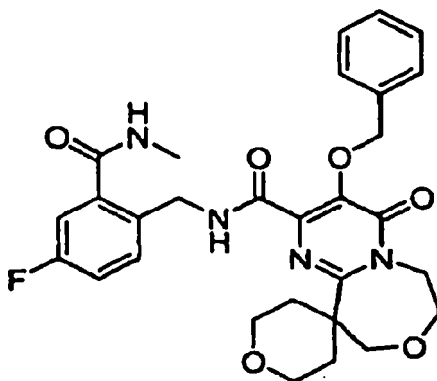
Producto intermedio 172

15

20

25

30



35

3'-*(benciloxi)-N-(4-fluoro-2-(metilcarbamoyl)bencil)-4'-oxo-2,3,4';5,6,6',7',9'-octahidroespiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida*. Sólido blanco (rendimiento 100%). RMN ¹H (400 MHz (CDCl₃) δ: (ppm): 1,7-2,0 (2H, ancho m, CH₂), 2,2-2,5 (2H, ancho m, CH₂), 3,00 (3H, d, J = 4,8 Hz, NCH₃), 3,5-4,0 (10H, ancho m, 5 x CH₂), 4,56(2H, d, J = 6,4 Hz, NCH₂), 5,31 (2H, s, OCH₂), 6,39 (1 H, ancho c, NH), 7,09-7,17 (2H, m, aromáticos), 7,30-7,35 (3H, m, aromáticos), 7,49-7,53 (3H, m, aromáticos), 8,66 (1 H, ancho t, NH). HREM (ESI+) calculado para C₂₉H₃₂FN₄O₆ [M+H⁺]: 551,2306; encontrado: 551,2308.

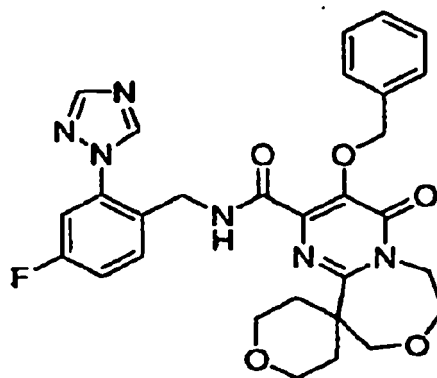
40

Producto intermedio 173

45

50

55



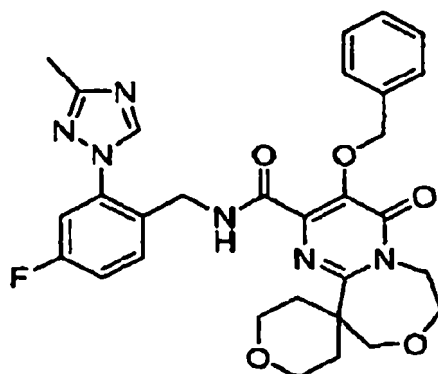
60

3'-*(benciloxi)-N-(4-fluoro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-4'-oxo-2,3,4';5,6,6',7',9'-octahidroespiro(piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina)-2'-carboxamida*. Cristales blancos (rendimiento 86%). RMN ¹H (400 MHz (CDCl₃) δ: (ppm): 1,6-2,1 (2H, ancho m, CH₂), 2,2-2,5 (2H, ancho m, CH₂), 3,6-4,0 (10H, ancho m, 5 x CH₂), 4,44 (2H, d, J = 6,5 Hz, NCH₂), 5,32(2H, s, OCH₂), 7,09 (1 H, dd, J = 2,6 Hz y J = 8,5 Hz, aromático), 7,20 (1 H, m, aromático), 7,30-7,33 (3H, m, aromáticos), 7,48-7,51 (2H, m, aromáticos), 7,78 (1 H, dd, J = 6,0 Hz y J = 8,5 Hz, aromático), 8,07 (1 H, s, CH), 8,42 (1 H, s, CH), 8,52 (1 H, ancho t, NH). HREM (ESI+) calculado para C₂₉H₃₀FN₆O₅ [M+H⁺]: 561,2262; encontrado: 561,2241.

65

ES 2 341 132 T3

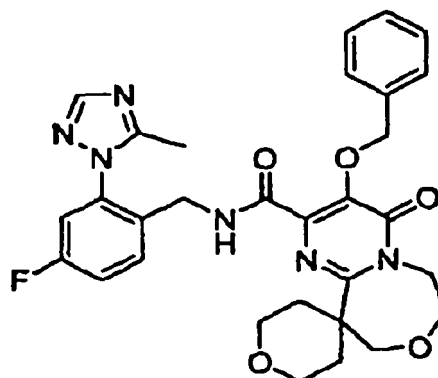
Producto intermedio 174



25
30

3'-(benziloxy)-N-(4-fluoro-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzil)-4'-oxo-2,3,4';5,6,6',7',9'-octahidroespiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida. Cristales blancos (rendimiento 82%); pe 162°C. RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ: (ppm): 1,6-2,0 (2H, ancho m, CH₂), 2,2-2,5 (2H, ancho m, CH₂), 2,48 (3H, s, CH₃), 3,6-4,0 (1 OH, ancho m, 5 x CH₂), 4,48 (2H, d, J = 6,3 Hz, NCH₂), 5,32 (2H, s, OCH₂), 7,08 (1 H, dd, J = 2,5 Hz y J = 8,6 Hz, aromático), 7,18 (1 H, m, aromático), 7,25-7,30 (3H, m, aromáticos), 7,42-7,45 (2H, m, aromáticos), 7,73 (1 H, dd, J = 6,1 Hz y J = 8,6 Hz, aromático), 8,29 (1 H, s, CH), 8,35 (1 H, ancho t, NH). Anal. Calculado para C₃₀H₃₁FN₆O₅: C 62,70, H 5,43, N 14,62; Encontrado: C 62,61, H 5,45, N 14,46.

30 Producto intermedio 175

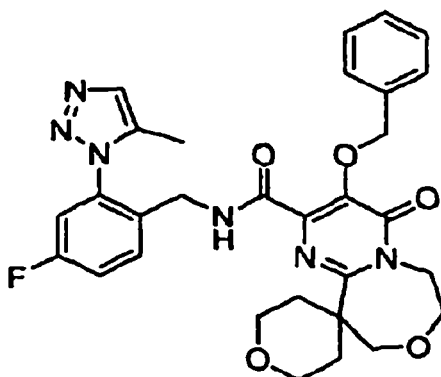


55
60
65

3'-(benziloxy)-N-(4-fluoro-2-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzil)-4'-oxo-2,3,4';5,6,6',7',9'-octahidroespiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida. Cristales blancos (rendimiento 87%). RMN ¹H (400 MHz (CDCl₃) δ: (ppm): 1,6-2,0 (2H, ancho m, CH₂), 2,1-2,5 (2H, ancho m, CH₂), 2,48 (3H, s, CH₃), 3,6-4,0 (10H, ancho m, 5 x CH₂), 4,27 (2H, d, J = 6,3 Hz, NCH₂), 5,33 (2H, s, OCH₂), 7,00 (1 H, dd, J = 2,8 Hz y J = 8,5 Hz, aromático), 7,22 (1 H, m, aromático), 7,31-7,36 (3H, m, aromáticos), 7,48-7,51 (2H, m, aromáticos), 7,73 (1 H, dd, J = 6,0 Hz y J = 8,5 Hz, aromático), 7,93 (1 H, s, CH), 8,28 (1 H, ancho t, NH). HREM (ESI⁺) calculado para C₃₀H₃₂FN₆O₅ [M+H⁺]: 575,2418; encontrado: 575,2419.

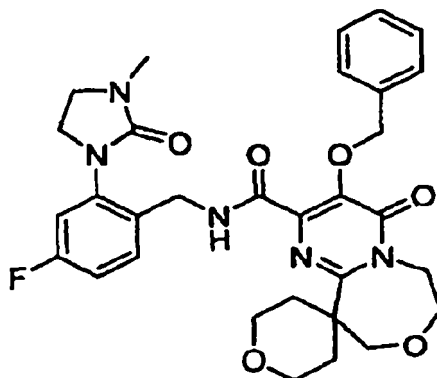
ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 176



3'-(benciloxi)-N-(4-fluoro-2-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il-bencil)4-oxo-2,3,4';5,6,6',7',9'-octahidroespiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida. Cristales blancos (rendimiento 90%). RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ: (ppm): 1,6-2,1 (2H, ancho m, CH₂), 2,2-2,6 (2H, ancho m, CH₂), 2,31 (3H, s, CH₃), 3,6-4,0 (10H, ancho m, 5 x CH₂), 4,21 (2H, d, J = 6,3 Hz, NCH₂), 5,34 (2H, s, OCH₂), 7,00 (1H, dd, J = 2,5 Hz y J = 8,5 Hz, aromático), 7,26 (1 H, m, aromático), 7,3-7,36 (3H, m, aromáticos), 7,53-7,55 (2H, m, aromáticos), 7,65 (1 H, s, CH), 7,77 (1 H, dd, J = 6,0 Hz y J = 8,5 Hz, aromático), 8,30 (1 H, ancho t, NH). HREM (ESI⁺) calculado para C₃₀H₃₂FN₆O₅ [M+H⁺]: 575,2418; encontrado: 575,2418.

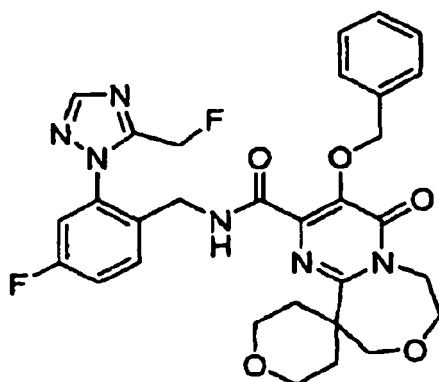
Producto intermedio 177



3'-(benciloxi)-N-(4-fluoro-2-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)bencil)-4'-oxo-2,3,4';5,6,6',7',9'-octahidroespiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida. Sólido blanco (rendimiento 81%). RMN ¹H (400 MHz (CDCl₃)) δ: (ppm): 1,6-2,1(2H, ancho m, CH₂), 2,2-2,6 (2H, ancho m, CH₂), 2,87 (3H, s, CH₃), 3,53 (2H, t, J = 7,9 Hz, CH₂), 3,6-4,0 (1 OH, ancho m, 5 x CH₂), 3,79 (2H, t, J = 7,9 Hz, CH₂), 4,52 (2H, ancho d, NCH₂), 5,34 (2H, s, OCH₂), 6,89 (1 H, dd, J = 2,5Hz y J = 9,8 Hz, aromático), 6,94 (1 H, m, aromático), 7,3-7,4 (3H, m, aromáticos), 7,5-7,6 (3H, m, aromáticos), 8,49(1 H, ancho t, NH). HREM (ESI⁺) calculado para C₃₁H₃₅FN₅O₆ [M+H⁺]: 592,2571; encontrado: 592,2579.

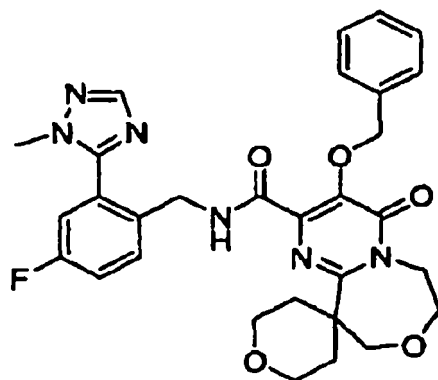
ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 178



3'-(benziloxi)-N-(4-fluoro-2-(5-(fluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzil)-4'-oxo-2,3,4';5,6,6',7',9'-octahidroespiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida. Cristales blancos (rendimiento 69%). RMN ¹H (400 MHz (CDCl₃) δ:(ppm): 1,6-2,1 (2H, ancho m, CH₂), 2,2-2,6 (2H, ancho m, CH₂), 3,6-4,0 (10H, ancho m, 5 x CH₂), 4,27 (2H, d, J=6,3 Hz, NCH₂), 5,32 (2H, s, OCH₂), 5,42 (2H, d, J=47,7 Hz, CH₂F), 7,15 (1 H, dd, J=2,5 Hz y J=8,3 Hz, aromático), 7,26 (1 H, m, aromático), 7,31-7,36 (3H, m, aromáticos), 7,47-7,52 (2H, m, aromáticos), 7,73 (1 H, dd, J=6,0 Hz y J=8,7 Hz, aromático), 8,07 (1 H, s, CH), 8,19 (1 H, ancho t, NH). EM (ESI⁺) m/e 593 [M+H⁺].

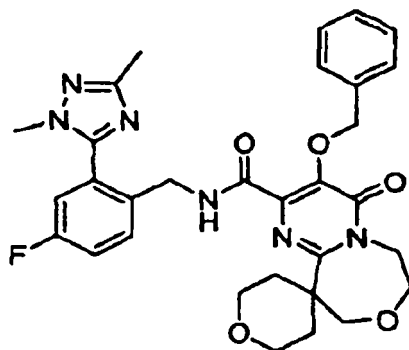
Producto intermedio 179



3'-(benziloxi)-N-(4-fluoro-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-yl)benzil)-4'-oxo-2,3,4';5,6,6',7',9'-octahidroespiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida. Sólido blanco (rendimiento 50%). RMN ¹H (400 MHz (CDCl₃) δ: (ppm): 1,6-2,1 (2H, ancho m, CH₂), 2,2-2,7 (2H, ancho m, CH₂), 3,5-4,0 (10H, ancho m, 5 x CH₂), 3,95 (3H, s, CH₃), 4,43 (2H, d, J=6,6 Hz, NCH₂), 5,32 (2H, s, OCH₂), 7,11 (1 H, dd, J=2,5 Hz y J=8,6 Hz, aromático), 7,22 (1 H, m, aromático), 7,28-7,34 (3H, m, aromáticos), 7,50-7,54 (2H, m, aromáticos), 7,76 (1 H, dd, J=5,8 Hz y J=8,6 Hz, aromático), 7,92 (1 H, s, CH), 8,88 (1 H, ancho t, NH). HREM (ESI⁺) calculado para C₃₀H₃₂FN₆O₅ [M+H⁺]: 575,2418; encontrado: 575,2419.

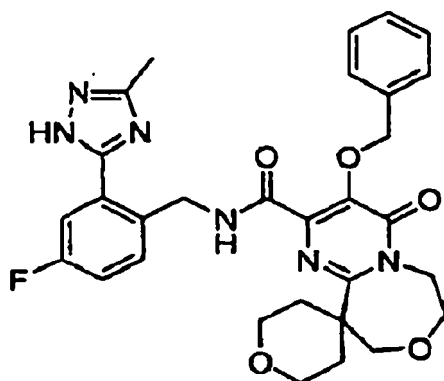
ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 180



3'-(benciloxi)-N-(2-(1,3-dimetil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-fluorobencil)-4'-oxo-2,3,4';5,6,6',7',9'-octahidroespiro [piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida. Sólido blanco (rendimiento 60%). RMN ¹H (400 MHz (CDCl₃) δ:(ppm): 1,6-2,1 (2H, ancho m, CH₂), 2,1-2,5 (2H, ancho m, CH₂), 2,41 (3H, s, CH₃), 3,5-4,0 (10H, ancho m, 5 x CH₂), 3,85 (3H, s, CH₃), 4,46 (2H, d, J = 6,0 Hz, NCH₂), 5,33 (2H, s, OCH₂), 7,09 (1 H, dd, J = 5,5 Hz y J = 8,6 Hz, aromático), 7,20 (1 H, m, aromático), 7,27-7,31 (3H, m, aromáticos), 7,44-7,48 (2H, m, aromáticos), 7,71 (1 H, dd, J = 2,5 Hz y J = 8,6 Hz, aromático), 8,62 (1 H, ancho t, NH). HRMS (ESI+) calculado para C₃₁H₃₄FN₆O₅ [M+H⁺] 589,2575 ; encontrado: 589,2551.

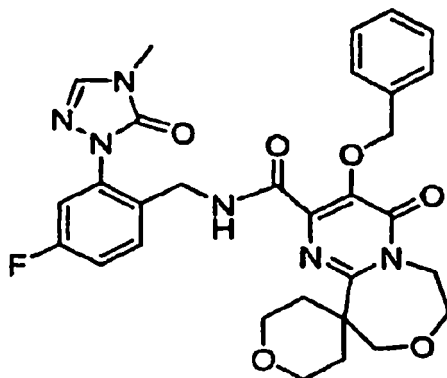
Producto intermedio 181



3'-(benciloxi)-N-(4-fluoro-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il-bencil)-4'-oxo-2,3,4';5,6,6',7',9'-octahidroespiro [piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida. Sólido blanco (rendimiento 46%). RMN ¹H (400 MHz (CDCl₃) δ:(ppm): 1,7-1,9 (2H, ancho m, CH₂), 2,3-2,6 (2H, ancho m, CH₂), 2,51 (3H, s, CH₃), 3,6-4,0 (10H, ancho m, 5 x CH₂), 4,67 (2H, d, J = 6,6 Hz, NCH₂), 5,25 (2H, s, OCH₂), 7,07 (1 H, m, aromático), 7,3-7,35 (3H, m, aromáticos), 7,48-7,55 (2H, m, aromáticos), 7,58 (1 H, dd, J = 5,8 Hz y J = 8,6 Hz, aromático), 7,76 (1 H, dd, J = 2,8 Hz y J = 9,8 Hz, aromático), 9,30 (1 H, ancho t, NH). HREM (ESI+) calculado para C₃₀H₃₂FN₆O₅ [M+H⁺]: 575,2418; encontrado: 575,2390.

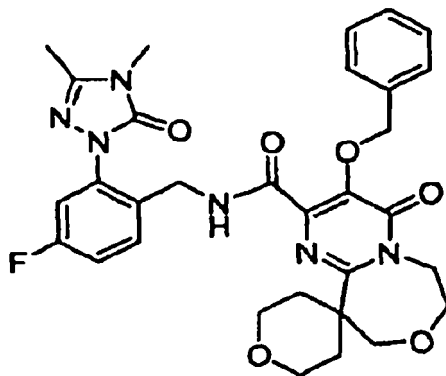
ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 182



3'-(benciloxi)-N-(4-fluoro-2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil)4'-oxo-2,3,4';5,6,6',7',9'-octahidroespiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida. A una solución de ácido 3'-(benciloxi)-4'-oxo-2,3,4';5,6,6',7',9'-octahidroespiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxílico (0,095 g, 0,246 mmol) en CH₃CN (15 ml) se añadió 1-(2-(aminometil)-5-fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (0,070 g, 0,271 mmol), diisopropiletilamina (0,171 ml, 0,984 mmol) y O-(7-azabenzotriazol-1il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,103 g, 0,271 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 18 horas. Se añadió HCl (1N, 50 ml) y el material orgánico se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó en columna de gel de sílice (Biotage™), se eluyó con EtOAc:Hex(1: 1) a EtOAc 100% para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,130 g, 77%): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,54 (1 H, as), 7,67 (1 H, dd, J=8,7, 6,2 Hz), 7,52 (2 H, m), 7,45 (1 H, s), 7,27-7,36 (3 H,m), 7,22 (1 H, dd, J=9,3, 2,5 Hz), 7,08 (1 H, td, J=8,2, 2,5 Hz), 5,31 (2 H, s), 4,54 (2 H, d, J=6,3 Hz), 4,1-3,6 (10 H, m), 3,36 (3 H, s), 2,4-2,2 (1 H, am), 2,1-1,6 (2 H, as). CLEM (+ESI, M+H⁺) m/z 591.

Producto intermedio 183

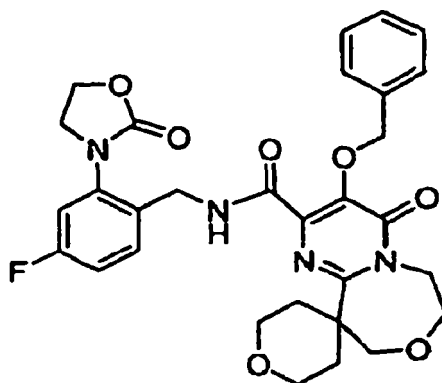


3'-(benciloxi)-N-(2(3,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-fluorobencil)4'-oxo-2,3,4';5,6,6',7',9'-octahidroespiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida. RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃), 8,59 (1 H, as), 7,66 (1 H, dd, J=8,6, 6,3 Hz), 7,49 (2 H, m), 7,31 (3 H, m), 7,20 (1 H, dd, J=9,3,2,5 Hz), 7,06 (1 H, td, J=8,3, 2,5 Hz), 5,31 (2 H, s), 4,55 (2 H, d, J=6,3 Hz), 4,0-3,6(10 H, am), 3,29 (3 H, s), 2,4-2,3 (2 H, am), 2,28 (3 H, s), 2,1-1,6 (2 H, am): CLEM (+ESI, M+H⁺) m/z 605.

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 184

5
10
15

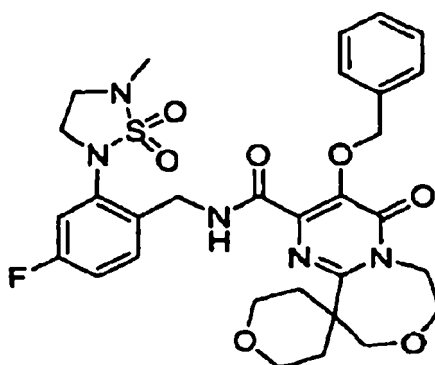


20

3'-(benciloxi)-N-(4-fluoro-2-(2-oxooxazolidin-3-il)bencil)-4'-oxo-2,3,4',5,6,6',7',9'-octahidroespiro(piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina)-2'-carboxamida: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,23 (1 H, as), 7,50-7,58 (2 H, m), 7,31-7,41 (4 H, m), 6,95-7,06 (2 H, m), 5,34 (2 H, s), 4,55 (4 H, m), 4,05 (2 H, t, J=7,8 Hz), 3,9-3,6 (10 H, am), 2,4-2,3 (2 H, as), 2,1-1,6 (2 H, am); CLEM (+ESI, M+H⁺) m/z 579.

Producto intermedio 185

25
30
35
40

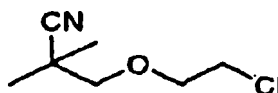


45

3'-(benciloxi)-N-(4-fluoro-2-(1,1-dioxo-5-metil-1,2,5-tiazolidin-2-il)bencil)-4'-oxo-2,3,4',5,6,6',7',9'-octahidroespiro(piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina)-2'-carboxamida: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,02 (1 H, t, J=6,4 Hz), 7,56 (1 H, dd, J=8,7, 6,2 Hz), 7,45 (2 H, dd, J=7,5, 1,9 Hz), 7,21-7,35 (3 H, m), 7,11 (1 H, dd, J=9,3, 2,5 Hz), 7,01 (1 H, td, J=8,2, 2,5 Hz), 5,25 (2 H, s), 4,65 (2 H, d, J=6,6 Hz), 3,9-3,6 (12 H, am), 3,43 (2 H, t, J=6,4 Hz), 2,77 (3H, s), 2,4-2,15 (2 H, as), 1,95-1,5 (2 H, am); CLEM (+ESI, M+H⁺) m/z 628.

Producto intermedio 186

50



55
60

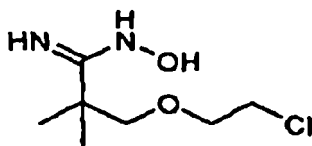
3-(2-cloroetoxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo: A una solución de LDA (0,14 mol) en 100 ml de THF a -30°C en N₂ se añadió isobutirilonitrilo (9,7 g, 0,14 mol) en 40 ml de THF, gota a gota durante 20 minutos. Tras 20 minutos, gota a gota se añadió una solución de 1-cloro-2-(clorometoxi)etano (18,1 g, 0,14 mol) en 50 ml de THF y se dejó aumentar la temperatura de forma gradual hasta la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas. Esto se trató con 200 ml de agua y Et₂O y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo después con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, para dar 23 g del producto bruto en forma de un aceite amarillo. Esto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando una proporción de 9:1 de hexanos/CH₂Cl₂ a 4:1 de hexanos/CH₂Cl₂ como eluyentes. Esto dio 7,4 g (32%) del compuesto del título en forma de un aceite. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,33 (s, 6H), 3,43 (s, 2H), 3,61 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,77 (t, J=5,9 Hz, 2H). CL/EM (M+H): 162.

65

ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 187

5



10

3-(2-cloroetoxi)-N-hidroxi-2,2-dimetilpropanamidina

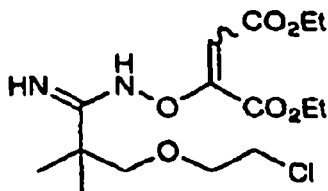
15

3-(2-cloroetoxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo (6,1 g, 37,7 mmol) se introdujo junto con 50% de hidroxilamina acuosa (3,1 g, 37,7 mmol) en 60 ml de EtOH y se calentó a 75-80°C con agitación durante 18 horas. La solución se concentró y después se azeotropó con EtOH para proporcionar (9,4 g, pureza del ~80%) del compuesto del título en forma de una goma. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,17 (s, 6H), 3,40 (s, 2H), 3,58-3,73 (m, 4H), 5,16 (s, 2H). CL/EM (M+H): 195.

20

Producto intermedio 188

25



30

35

2-(3-(2-cloroetoxi)-2,2-dimetilpropanimidamidoxy)but-2-enodioato de dimetilo

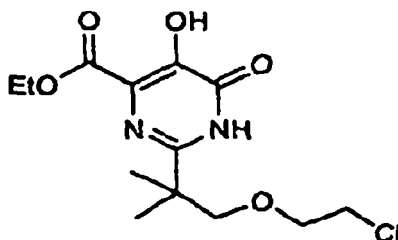
40

Una solución de 3-(2-cloroetoxi)-N-hidroxi-2,2-dimetilpropanamidina (7,4 g, 37,7 mmol) en 70 ml de EtOH y 10 ml de H₂O se trató con acetilendicarboxilato de dietilo (6,4 g, 37,7 mmol). Ésta se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y después con salmuera. La solución de EtOAc se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 14 g de un aceite amarillo. Esto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando una proporción de 3:1 de hexanos/EtOAc para dar 5 g (rendimiento 36%) del compuesto del título en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,15 (s, 6H), 1,16-1,39 (m, 6H), 3,41 (s, 2H), 3,56-3,77 (m, 4H), 4,05-4,20 (m, 2H), 4,21-4,37 (m, 2H), 5,30-5,45 (m, 1H), 5,62 (s, .5H), 5,64-5,75 (m, 1H), 5,77 (s, .5H). CL/EM (M+H): 365.

45

Producto intermedio 189

50



55

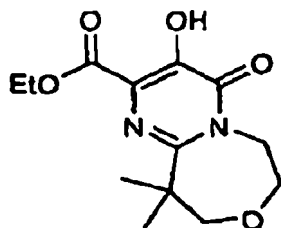
60

2-(1-(2-cloroetoxi)-2-metilpropan-2-il)-5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-4-carboxilato de etilo. El producto intermedio 188 se disolvió en 150 ml de 1,2,4-trimetilbenceno y se agitó a 155-160°C durante 2,5 horas en N₂. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc y se extrajo 2 veces con NaHCO₃ diluido. Los extractos acuosos se acidificaron con HCl y se extrajeron con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, para proporcionar el compuesto del título (1,9 g, 43%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,31 (s, 6H), 1,41 (t, J=7,1 Hz, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,63-3,72 (m, 2H), 3,75-3,83 (m, 2H), 4,42 (q, J=7,3 Hz, 2H). CL/EM (M+H): 319.

65

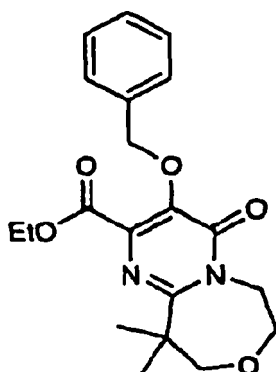
ES 2 341 132 T3

Producto intermedio 190



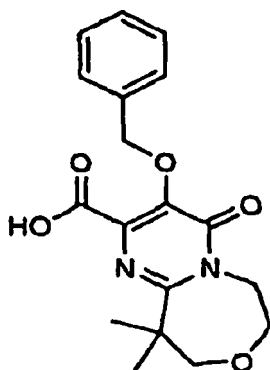
3-hidroxi-4-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d[1,4]oxazepina-2-carboxilato de etilo. El producto intermedio 189 (1,75 g, 5,49 mmol) se disolvió en 30 ml de DMF en N₂ y se trató con K₂CO₃ (2,27 g, 16,5 mmol). Esto se calentó hasta 70-80°C con agitación durante 16 horas. El DMF se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en agua y se lavó con Et₂O. La capa acuosa se acidificó con HCl diluido y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, para proporcionar un sólido. La trituración con 1:1 de Et₂O/hexanosdio el compuesto del título (1,2 g, rendimiento 77%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,35-1,45 (m, 9H), 3,58 (s, 2H), 3,60-4,10 (m, 1H), 4,41 (c, J=6,95 Hz, 2H), 4,30-4,82 (m, 2H), 10,42 (s, 1H). CL/EM (M+H): 283.

Producto intermedio 191



3-(benciloxi)-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d[1,4]oxazepina-2-carboxilato de etilo. El producto intermedio 190 (790 mg, 2,8 mmol) y bromuro de bencilo (580 mg, 3,4 mmol) se introdujeron en 10 ml de DMF en N₂ y se trataron con K₂CO₃ (512 mg, 4 mmol). Después de calentar durante 2,5 horas a 60-70°C, el DMF se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con H₂O. La solución de CH₂Cl₂ se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, para dar el compuesto del título (940 mg, 90%) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,27 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,54 (s, 6H), 3,59 (s, 2H), 3,65-3,95 (m, 2H), 4,30 (c, J=7,3 Hz, 2H), 4,40-4,80 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 7,29-7,34 (m, 3H), 7,39-7,49 (m, 2H). CL/EM (M+H): 373.

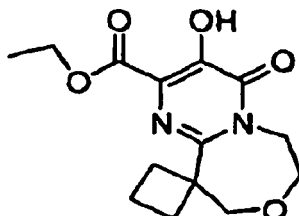
Producto intermedio 192



ES 2 341 132 T3

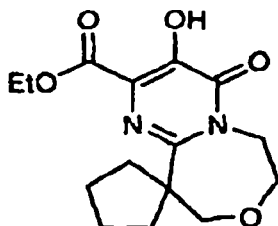
Ácido 3-(benciloxi)-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2-carboxílico. El producto intermedio 191 (920 mg, 2,5 mmol) se disolvió en 5 ml de THF y se añadió LiOH (120 mg, 5 mmol) y 5 ml de agua en agitación. Después de 30 minutos, el THF se evaporó y la capa acuosa se acidificó con HCl diluido. Esto se extrajo con CH₂Cl₂, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La trituración en Et₂O dio el compuesto del título (790 mg, 91%) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,40 (s, 6H), 3,60 (s, 2H), 3,65-3,95 (m, 2H), 4,10-4,90 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,25-7,42 (m, 3H), 7,45-7,58 (m, 2H). CL/EM (M+H): 345.

Producto intermedio 193



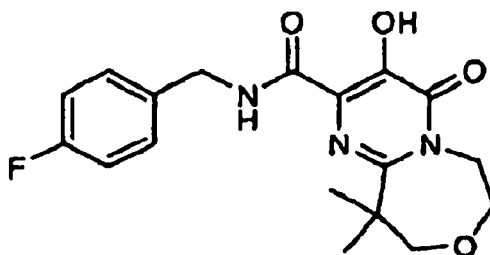
3'-hidroxi-4'-oxo-4',6,7',9'-tetrahidroespiro[ciclobutano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4] oxazepina]-2'-carboxilato de etilo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,42 (t, J= 7,0 Hz, 3H), 1,78-2,27 (m, 4H), 2,57-2,75 (m, 2H), 3,59-3,79 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 4,27-4,36 (m, 2H), 4,43 (c, J= 7,0 Hz, 2H), 10,50 (s, 1H). CL/EM (M+H) m/z 295.

Producto intermedio 194



3'-hidroxi-4'-oxo-4',6,7',9'-tetrahidroespiro[ciclopentano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4] oxazepina]-2'-carboxilato de etilo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,41 (t, J= 7,0 Hz, 3H), 1,59-1,83 (m, 8H), 2,12-2,29 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,61-3,69 (m, 2H), 3,72-3,80 (m, 2H), 4,41 (c, J= 7,0 Hz, 2H), 10,67 (s, 1H). CL/EM (M+H) m/z 309.

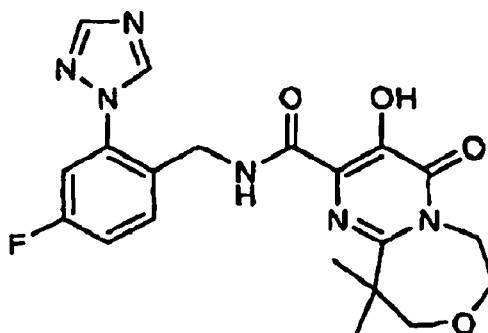
Ejemplo 1



N-((4-fluorofenil)metil)-3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2-carboxamida. El producto intermedio 190 (30 mg, 0,1 mmol) se combinó con p-fluorobencilamina (37 mg, 0,3 mmol) y trietilamina (101 mg, 1 mmol) en 1 ml de DMF en un matraz sellado con agitación y se calentó en un baño de aceite a 100-110°C durante 3 horas. El DMF se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (C18) de fase inversa eluido con 25% de CH₃CN/H₂O + 0,1% TFA. Las fracciones que contienen el producto se concentraron y extrajeron con CH₂Cl₂. La evaporación del disolvente y la trituración con hexanos dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento = 25%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,35 (s, 6H), 3,56 (s, 2H), 3,60-3,91 (m, 2H), 4,40-4,85 (m, 2H), 4,56 (d, J= 6,2 Hz, 2H), 6,90-7,14 (m, 2H), 7,13-7,41 (m, 2H), 7,70-7,83 (m, 1H), 11,86 (s, 1H). HRMS (M+H) calculado para C₁₈H₂₁FN₃O₄: 362,1516; encontrado: 362,1509.

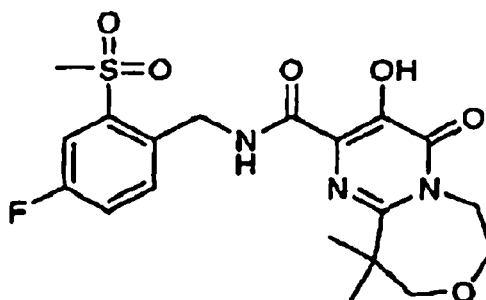
Los ejemplos siguientes se preparan de acuerdo con un procedimiento análogo al del ejemplo 1.

Ejemplo 2



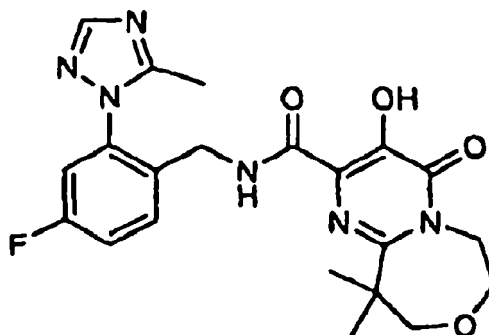
N-((4-fluoro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)fenil)metil)-3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2 carboxamida. Rendimiento: 48%, cristales blancos. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,42 (s, 6H), 3,57 (s, 2H), 3,62-3,94 (m, 2H), 4,10-4,70 (m, 2H), 4,42 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,02-7,23 (m, 2H), 7,69 (dd, *J* = 8,6, 6,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,80-8,87 (m, 1H), 11,90 (s, 1H). HRMS (M+H) calculado para C₂₀H₂₂FN₆O₄: 429,1687; encontrado: 429,1668.

Ejemplo 3



N-((4-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)metil)-3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2 carboxamida. Rendimiento: 23%, sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,40 (s, 6H), 3,17 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,60-4,00 (m, 2H), 4,00-4,50 (m, 2H), 4,82 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,64-7,82 (m, 2H), 8,49-8,72 (m, 1H), 11,72 (s, 1H). HRMS (M+H) calculado para C₁₉H₂₃FN₃O₆S: 440,1292; encontrado: 440,1297.

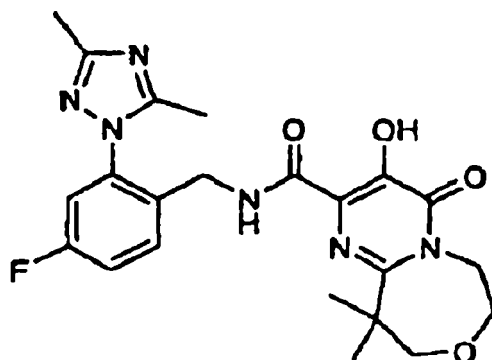
Ejemplo 4



N-((4-fluoro-2-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-yl)fenil)metil)-3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2 carboxamida. Rendimiento: 60%, sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,42 (s, 6H), 2,47 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,60-3,90 (m, 2H), 4,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,30-4,80 (m, 2H), 6,99 (dd, *J* = 8,4, 2,56 Hz, 1H), 7,13-7,32 (m, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,6, 6,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,50-8,79 (m, 1H), 11,85 (s, 1H). HRMS (M+H) calculado para C₂₁H₂₄FN₆O₄: 443,1843; encontrado 443,1838.

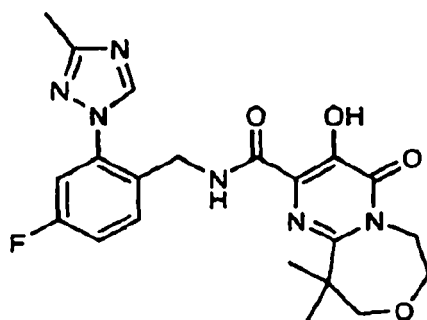
ES 2 341 132 T3

Ejemplo 5



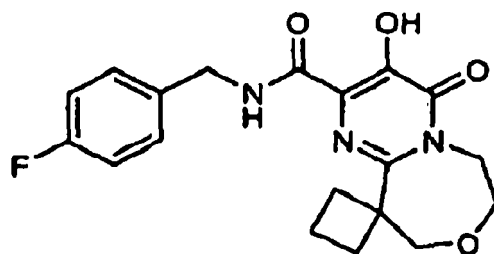
N-((2-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-fluorofenil)metil)-3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2 carboxamida. Rendimiento: 43%, sólido vítreo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,45 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,60-3,85 (m, 2H), 4,30 (d, J= 6,6 Hz, 2H), 4,35-4,80 (m, 2H), 6,96 (dd, J= 8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,11-7,28 (m, 1H), 7,65 (dd, J= 8,8, 5,9 Hz, 1H), 8,12-8,45 (m, 1H), 11,96 (s, 1H). HRMS (M+H) calculado para C₂₂H₂₆FN₆O₄: 457,2000; encontrado: 457,2017.

Ejemplo 6



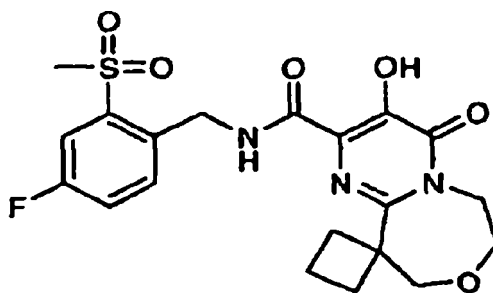
N-((4-fluoro-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2 carboxamida. Rendimiento: 62%, cristales blancos. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,40 (s, 6H), 2,48 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,60-3,90 (m, 2H), 4,46 (d, J= 6,6 Hz, 2H), 4,50-4,85 (m, 2H), 6,91-7,28 (m, 2H), 7,68 (dd, J= 8,6, 6,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,50-8,70 (m, 1H), 12,03 (s, 1H). HRMS (M+H) calculado para C₂₁H₂₄FN₆O₄: 443,1843; encontrado: 443,1840.

Ejemplo 7



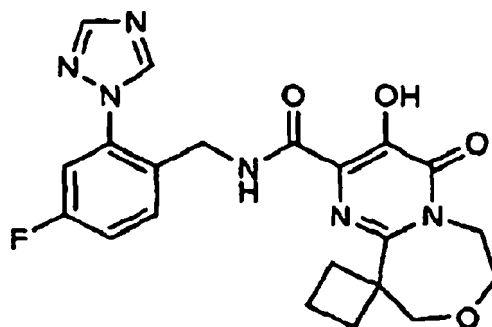
N-((4-fluorofenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclobutano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida. Rendimiento: 70%, cristales blancos. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,74-2,69 (m, 6H), 3,55-3,88 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,25-4,38 (m, 2H), 4,57 (d, J= 6,2 Hz, 2H), 6,91-7,11 (m, 2H), 7,18-7,40 (m, 2H), 7,72-7,96 (m, 1H), 11,99 (s, 1H). HRMS (M+H) calculado para C₁₉H₂₁FN₃O₄: 374,1516; encontrado: 374,1504.

Ejemplo 8



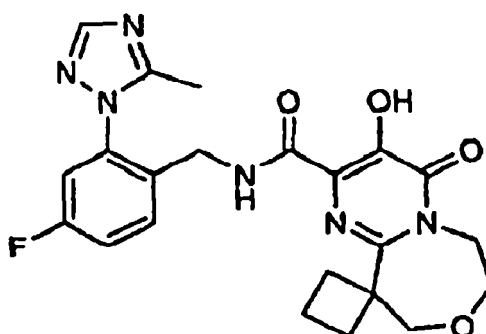
N-((4-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclobutano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida. Rendimiento: 50%, cristales blancos. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,74-2,73 (m, 6H), 3,15 (s, 3H), 3,59-3,71 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 4,22-4,38 (m, 2H), 4,80 (d, *J*= 7,0 Hz, 2H), 7,24-7,48 (m, 1H), 7,597,87 (m, 2H), 8,50-8,72 (m, 1H), 11,80 (s, 1H)). HRMS (M+H) calculado para C₂₀H₂₃FN₃O₆S: 452,1292; encontrado: 452,1278.

Ejemplo 9



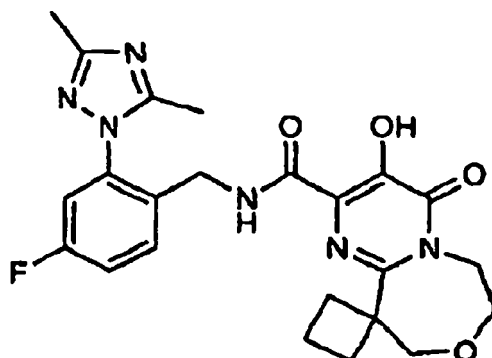
N-((4-fluoro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclobutano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida. Rendimiento: 30%, cristales blancos. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,80-2,81 (m, 6H), 3,61-3,79 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 4,23-4,36 (m, 2H), 4,43 (d, *J*= 6,6 Hz, 2H), 7,01-7,33 (m, 2H), 7,69 (dd, *J*= 8,6, 6,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,76-9,07 (m, 1H), 11,99 (s, 1H)). HRMS (M+H) calculado para C₂₁H₂₂FN₆O₄: 441,1687; encontrado: 441,1667.

Ejemplo 10



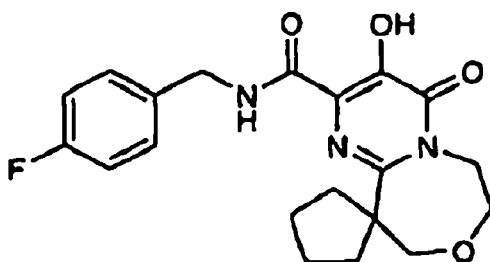
N-((4-fluoro-2-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclobutano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida. Rendimiento: 48%, cristales blancuzcos. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,81-2,29 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,52-2,84 (m, 2H), 3,35-3,75 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 4,02-4,38 (m, 4H), 6,90-7,30 (m, 2H), 7,66 (dd, *J*= 8,8, 5,9 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,60-8,75 (m, 1H), 11,95 (s, 1H)). HRMS (M+H) calculado para C₂₂H₂₄FN₆O₄: 455,1843; encontrado: 455,1854.

Ejemplo 11



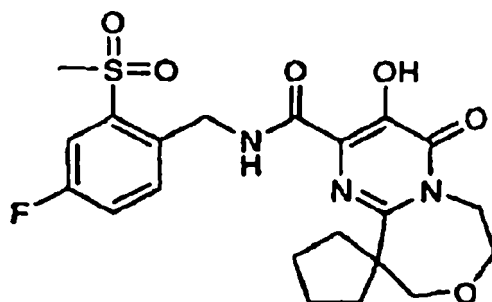
N-((2-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-fluorofenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclobutano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida. Rendimiento: 32%, cristales blancos. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,77-2,29 (m, 4H), 2,38 (d, *J* = 4,4 Hz, 6H), 2,53-2,74 (m, 2H), 3,61-3,74 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,30 (d, *J* = 6,6 Hz, 4H), 6,88-7,27 (m, 2H), 7,65 (dd, *J* = 8,6, 6,0 Hz, 1H), 8,43-8,65 (m, 1H), 12,08 (s, 1H)). HRMS (M+H) calculado para C₂₃H₂₆FN₆O₄: 469,2000; encontrado: 469,2006.

Ejemplo 12



N-((4-fluorofenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclopentano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida. Rendimiento: 23%, cristales blancuzcos. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,55-2,38 (m, 8H), 3,50 (s, 2H), 3,64-3,88 (m, 2H), 4,56-4,80 (m, 4H), 6,93-7,12 (m, 2H), 7,16-7,41 (m, 2H), 7,67-7,91 (m, 1H), 11,90 (s, 1H). HRMS (M+H) calculado para C₂₀H₂₃FN₃O₄: 388,1673; encontrado: 388,1664.

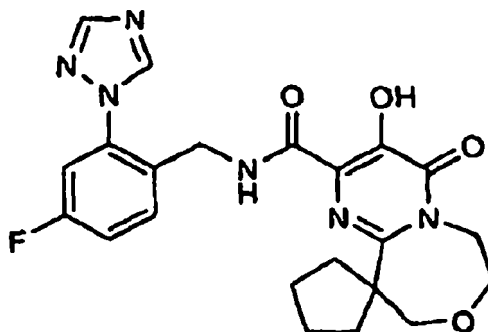
Ejemplo 13



N-((4-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclopentano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida. Rendimiento: 60%, cristales blancos. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,49-2,35 (m, 8H), 3,15 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,62-3,84 (m, 2H), 4,40-4,65 (m, 2H), 4,64-4,89 (m, 2H), 7,25-7,39 (m, 1H), 7,60-7,82 (m, 2H), 8,50-8,75 (m, 1H), 11,72 (s, 1H). HRMS (M+H) calculado para C₂₁H₂₅FN₃O₆S: 466,1448; encontrado: 466,1429.

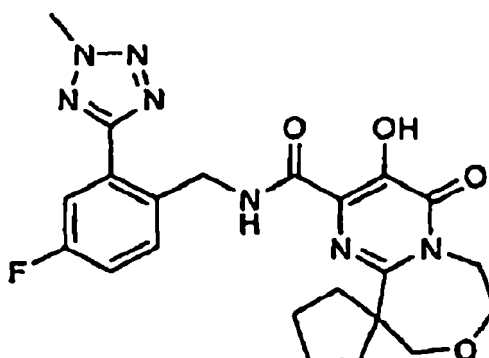
ES 2 341 132 T3

Ejemplo 14



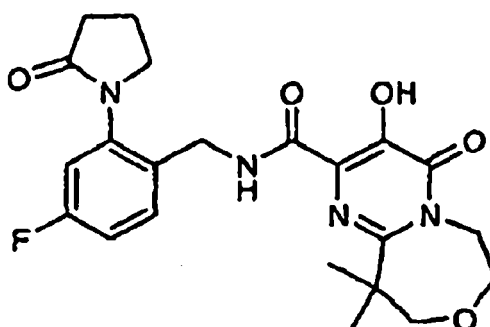
N-((4-fluoro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclopentano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida. Rendimiento: 15%, cristales blancuzcos. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,44-2,51 (m, 8H), 3,52 (s, 2H), 3,61-3,94 (m, 2H), 4,42 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,40-4,71 (m, 2H), 6,94-7,29 (m, 2H), 7,69 (dd, *J* = 8,6, 6,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,81-8,99 (m, 1H), 11,93 (s, 1H). HRMS (M+H) calculado para C₂₂H₂₄FN₆O₄: 455,1843, encontrado 455,1826.

Ejemplo 15



N-((4-fluoro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclopentano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida. Rendimiento: 15%, cristales blancuzcos. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,49-2,43 (m, 8H), 3,48 (s, 3H), 3,59-3,89 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,39-4,68 (m, 2H), 4,72 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 6,97-7,24 (m, 1H), 7,54-7,87 (m, 2H), 8,99-9,29 (m, 1H), 12,04 (s, 1H). HRMS (M+H) calculado para C₂₂H₂₅FN₇O₄: 470,1952; encontrado: 470,1935.

Ejemplo 16



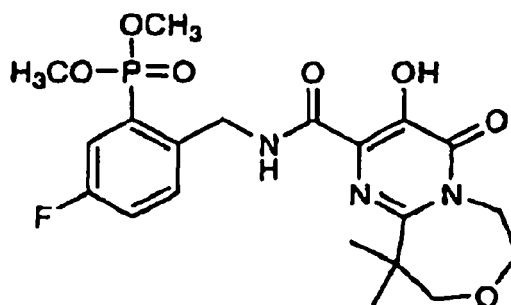
ES 2 341 132 T3

N-((4-fluoro-2-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil)metil)-3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido [1,2-*d*][1,4]oxazepina-2 carboxamida. El producto intermedio 192 (86 mg, 0,25 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametiluronio (HATU) (190 mg, 0,5 mmol) se combinaron en 2 ml de DMF en N₂ y se agitaron durante 10 minutos. Se añadieron 1-(2-(aminometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-2-ona-HCl (73 mg, 0,3 mmol) y 4-di(metilamino) piridina (125 mg, 1 mmol) en 2 ml de DMF y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora y después se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con HCl diluido. Después de la separación de las capas, la capa de CH₂Cl₂ se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar una goma amarilla. Esto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice), eluyendo con 1:2 de CH₂Cl₂/EtOAc, para dar 95 mg de la amida intermedia protegida con bencilo.

Este material se disolvió en 20 ml de una solución 1:1 de EtOH y EtOAc en N₂ y se añadieron 100 mg de 10% de Pd/C. La atmósfera de N₂ se reemplazó con H₂ (101,3 kPa) y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas. El residuo resultante se disolvió en CH₃CN y se diluyó con H₂O para iniciar la cristalización. Se recogieron los cristales (45 mg, rendimiento 57%) y se secaron al vacío. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,37 (s, 6H), 2,10-2,36 (m, 2H), 2,58 (t, *J*= 8,1 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,70-3,95 (m, 4H), 4,42 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,45-4,85 (m, 2 \H), 6,74-7,09 (m, 2H), 7,47 (dd, *J* = 8,4, 6,2 Hz, 1H), 8,50 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 12,08 (s, 1H). HRMS (M+H) calculado para C₂₂H₂₆FN₄O₅: 445,1887; encontrado: 445,1884.

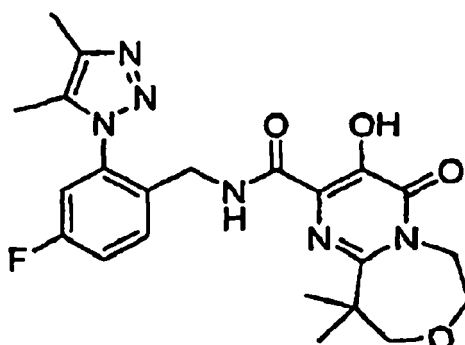
Los ejemplos siguientes se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo al del ejemplo 16.

Ejemplo 17



(5-fluoro-2-(((3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-2-il)carbonil)amino)metil)fenil)-fosfonato de dimetilo. Rendimiento: 32%. Cristales blancuzcos. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,39 (s, 6H), 3,54 (s, 2H), 3,66-3,95 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,20-4,90 (m, 2H), 4,73 (d, *J*= 7,0 Hz, 2H), 7,13-7,29 (m, 1H), 7,32-7,68 (m, 2H), 8,76-8,96 (m, 1H), 12,01 (s, 1H). HRMS (M+H) calculado para C₂₀H₂₆FN₃O₇P: 470,1492; encontrado: 470,1505.

Ejemplo 18

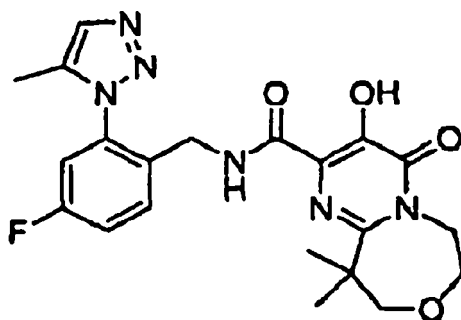


N-((2-(4,5-dimetil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-fluorobencil)-3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-*d*][1,4]oxazepina-2 carboxamida. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 11,87 (1 H, s), 8,50 (1 H, t, *J*=6,6 Hz), 7,73 (1 H, dd, *J*=8,7, 5,9Hz), 7,28(1 H, td, *J*=8,3, 2,7Hz), 7,01(1 H, dd, *J*= 8,3, 2,5 Hz), 4,63 (2 H, a s), 4,27 (2 H, d, *J*= 6,6 Hz), 3,81(2 H, a s), 3,62 (2 H, s), 2,40 (3 H, s), 2,23 (3 H, s), 1,49 (6 H, s). CLEM (+ESI, M+H⁺) *m/z* 457.

Ejemplo 19

5

10



15

N-(4-fluoro-2-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)encil)-3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimidol[1,2-d][1,4]oxazepina-2-carboxamida. RMN ¹H 400 MHz, (CDCl₃) δ: 11,84 (1 H, s), 8,50 (1 H, a s), 7,75 (1 H, dd, *J*= 8,6, 5,8 Hz), 7,69 (1 H, s), 7,29-7,33 (1 H, m), 7,04 (1 H, dd, *J*= 8,3, 2,5 Hz), 4,27 (2 H, d, *J*= 6,8 Hz), 3,76 (2 H, m), 3,63 (2 H, s), 2,33 (3 H, s), 1,62 (2 H, s), 1,50 (6H, s).

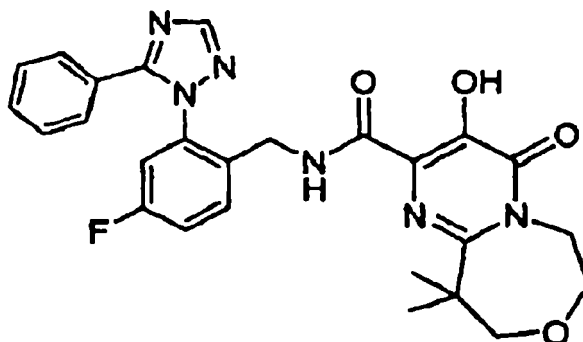
20

Ejemplo 20

25

30

35



40

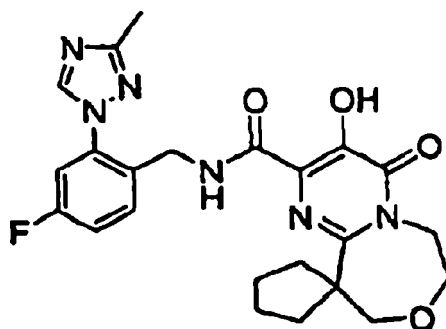
N-((4-fluoro-2-(5-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimidol[1,2-d][1,4]oxazepina-2-carboxamida. (Rendimiento= 76% en forma de cristales blancos), RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,40 (s, 6 H) 3,55 (s, 2 H) 3,61-3,96 (m, 2H) 4,01-5,10 (m, 2 H) 4,43 (d, *J*=6,59 Hz, 2 H) 6,76 (dd, *J*=8,42, 2,56 Hz, 1H) 7,10-7,49 (m, 6 H) 7,69 (dd, *J*=8,78, 5,86 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,48 (t, *J*=6,59 Hz, 1 H) 11,81 (s, 1 H); HRMS (M+H) calculado para C₂₆H₂₅F₁N₆O₄ : 505,2000; encontrado: 505,20004.

Ejemplo 21

45

50

55

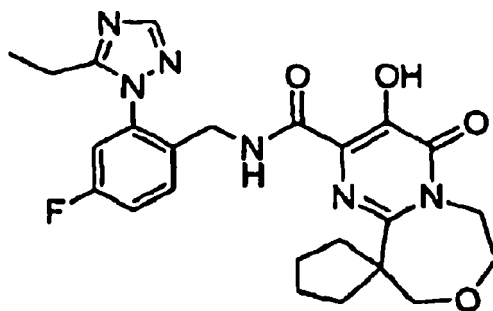


60

N-((4-fluoro-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxi-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclopentano-1,10'-pirimidol[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,50-2,38 (m, 8 H) 2,50 (s, 3 H) 3,50 (s, 2 H) 3,68-3,83 (m, 2 H) 4,45 (d, *J*=7,14 Hz, 2 H) 4,49-4,68 (m, 2 H) 6,97-7,22 (m, 2 H) 7,69 (dd, *J*=8,60, 6,04 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,45-8,71 (m, 1 H) 12,12 (s, 1 H); HRMS (M+H) calculado para C₂₃H₂₅FN₆O₄: 469,2000; encontrado: 469,2018.

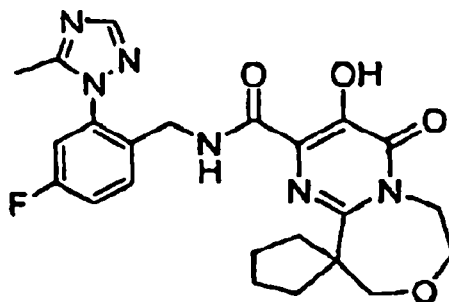
65

Ejemplo 22



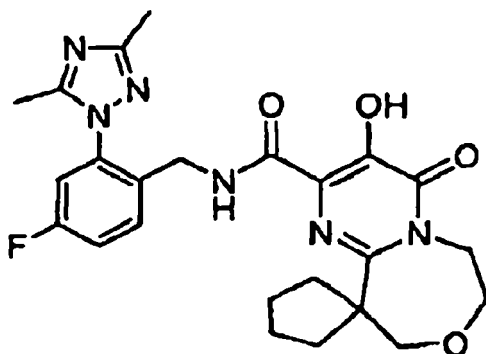
N-((2-(5-etil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-fluorofenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclopentano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,29 (t, J=7,68 Hz, 3 H) 1,46-2,41 (m, 8 H) 2,74 (c, J=7,56 Hz, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 3,60-3,85 (m, 2 H) 4,24 (d, J=6,95 Hz, 2 H) 4,45-4,70 (m, 2 H) 6,99 (dd, J=8,42, 2,56 Hz, 1 H) 7,13-7,29 (m, 1 H) 7,66 (dd, J=8,60, 6,04 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,48-8,62 (m, 1 H) 11,89 (s, 1 H); HRMS (M+H) calculado para C₂₄H₂₇FN₆O₄: 483,2156; encontrado: 483,2145.

Ejemplo 23



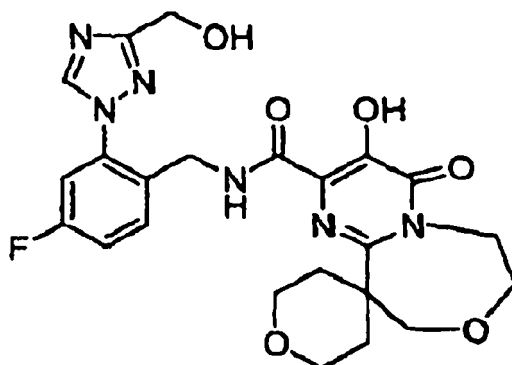
N-((4-fluoro-2-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclopentano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,50-2,39 (m, 8 H) 2,50 (s, 3 H) 3,52 (s, 2 H) 3,63-3,87 (m, 2 H) 4,26 (d, J=6,95 Hz, 2 H) 4,55-4,77 (m, 2 H) 6,99 (dd, J=8,42, 2,56 Hz, 1 H) 7,12-7,30 (m, 1 H) 7,67 (dd, J=8,60, 6,04 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,45-8,66 (m, 1 H) 11,89 (s, 1 H); HRMS (M+H) calculado para C₂₃H₂₅FN₆O₄: 469,2000; encontrado: 469,2018.

Ejemplo 24



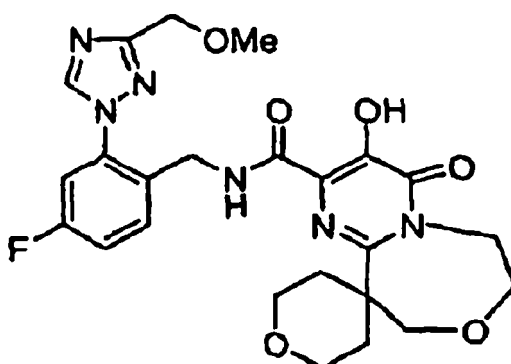
N-((2-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-fluorofenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclopentano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ:ppm 1,50-2,29 (m,8 H) 2,35 (s, 3 H) 2,48 (s, 3 H) 3,50 (s, 2 H) 3,62-3,87 (m, 2 H) 4,30 (d, J=6,95 Hz, 2 H) 4,41-4,74 (m, 2 H) 6,96 (dd, J=8,42, 2,56 Hz, 1 H) 7,11-7,31 (m, 1 H) 7,66 (dd, J=8,60, 6,04 Hz, 1 H) 8,22-8,38 (m, 1 H) 12,04 (s, 1 H); HRMS (M+H) calculado para C₂₄H₂₇FN₆O₄: 483,2156; encontrado: 483,2167.

Ejemplo 25



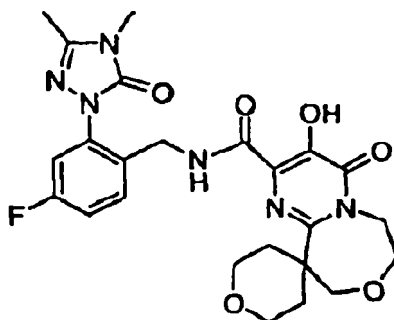
N-((4-fluoro-2-(3-(hidroximetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3,56-4,14 (m, 12 H) 4,39-4,62 (m, 4 H) 4,84 (s, 2 H) 7,06-7,36 (m, 2 H) 7,69 (dd, *J*=8,55, 5,80 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,49-8,70 (m, 1 H) 12,03 (s, 1 H); HRMS (M+H) calculado para C₂₃H₂₅FN₆O₆: 501,1898; encontrado: 501,1898.

Ejemplo 26



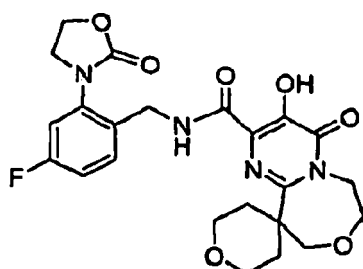
N-((4-fluoro-2-(3-(metiloximetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida. N-((4-fluoro-2-(3-(hidroximetil)-1 H-1,2,4-triazol-1-il) fenil) metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida (190 mg, 0,32 mmol) se disolvió en 3 ml de CH₂Cl₂ en N₂ y se trató con 100 mg de trietilamina, seguido por cloruro de mesilo (46 mg, 0,4 mmol) en 0,5 ml de CH₂Cl₂. Esto se agitó durante 30 minutos y después se lavó con HCl diluido. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en sílice, se eluyó con EtOAc, para dar 170 mg de una goma transparente. Esto se disolvió en 30 ml de MeOH y se calentó a 70°C en un matraz sellado durante 18 horas y, después, se concentró. El residuo se agitó con 5 ml de TFA durante 30 minutos y se concentró. El residuo dio 45 mg de cristales blancos en EtOH 95%. (Rendimiento= 34%) RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3,50 (s, 3 H) 3,55-4,13 (m, 14 H) 4,50 (d, *J*=5,80 Hz, 2 H) 4,63 (s, 2 H) 7,06-7,28 (m, 2 H) 7,69 (dd, *J*=8,55, 5,80 Hz, 1 H) 8,36 (t, *J*=6,87 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 12,10 (s, 1 H); HRMS (M+H) calculado para C₂₄H₂₇FN₆O₆: 515,2054; encontrado: 515,2032.

Ejemplo 27



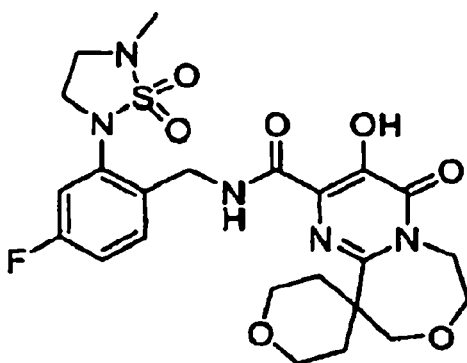
15 *N*-(4-fluoro-2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,4',5,6,6',7',9'-octahidroespiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida. A una solución de 3'-(benciloxi)-*N*-(4-fluoro-2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-4'-oxo-2,3,4',5,6,6',7',9'-octahidroespiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida (0,093 g, 0,174 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se añadió paladio sobre carbón activado (10%) (0,050 g) y la mezcla resultante se dejó reaccionar bajo una atmósfera de hidrógeno durante 6 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida, para dar un sólido blanco. La recristalización en etanol caliente dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,053 g, rendimiento 68%): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12,28 (1 H, s), 8,95 (1 H, at), 7,66 (1 H, dd, *J*=8,6, 6,1 Hz), 7,63 (1 H, s), 7,22 (2 H, dd, *J*=9,2, 2,8 Hz), 7,12 (2 H, td, *J*=8,2, 2,8 Hz), 4,53 (2 H, as), 3,7-3,90 (10 H, m), 3,43 (3 H, s), 2,2-2,5 (2 H, a m), 1,5-2,0 (2 H, a m); CLEM (+ESI, M+H⁺) *m/z* 501.

Ejemplo 28



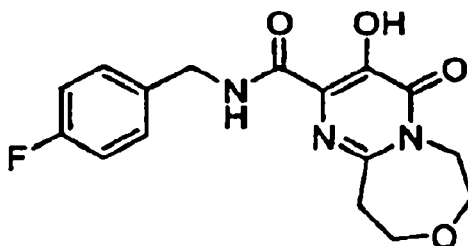
30 *N*-(2-(3,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-fluorobencil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,4',5,6,6',7',9'-octahidroespiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 12,36 (1 H, as), 9,01 (1 H, as), 7,64 (1 H, dd, *J*=8,6, 6,1 Hz), 7,17 (1 H, dd, *J*=9,3, 2,8 Hz), 7,09 (1 H, td, *J*=8,1, 2,8 Hz), 4,53 (2 H, as), 4,0-3,5 (10 H, am), 3,33 (3 H, s), 2,5-2,3 (2 H, m), 2,36 (3 H, s), 2,07-1,5 (2 H, am); CLEM (+ESI, M+H⁺) *m/z* 515.

Ejemplo 29



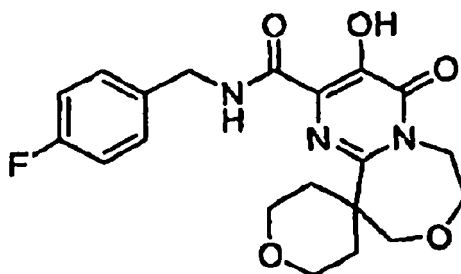
50 *N*-(4-fluoro-2-(2-oxooxazolidin-3-il)bencil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,4',5,6,6',7',9'-octahidroespiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 12,18 (1 H, as), 8,63 (1 H, at, *J*=6,3 Hz), 7,60 (1 H, dd, *J*=8,6, 6,3 Hz), 7,08 (1 H, td, *J*=8,2, 2,5 Hz), 6,98 (1 H, dd, *J*=9,2, 2,5 Hz), 4,53-4,63 (4 H, m), 4,05-4,15 (2 H, t, *J*=7,3 Hz), 3,9-3,6 (10 H, m), 2,4-2,3 (2 H, as), 2,1-1,6 (2 H, am); CLEM (+ESI, M+H⁺) *m/z* 489.

Ejemplo 30



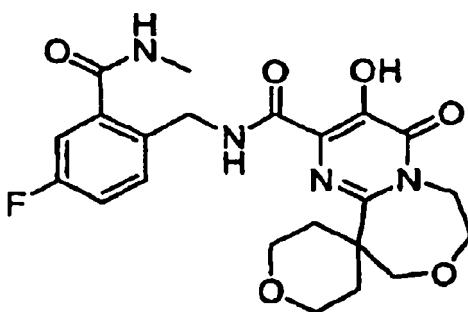
N-((4-fluoro-2-(1,1-dioxo-5-metil-1,2,5-tiazolidin-2-il)encil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,4;5,6,6',7',9'-octahidroespiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 12,18 (1 H, s), 8,32 (1 H, t, *J*=6,7 Hz), 7,67 (1 H, dd, *J*=8,6, 6,3 Hz), 7,08-7,17 (2 H, m), 4,70 (2 H, d, *J*=6,6 Hz), 3,90-3,60 (12 H, m), 3,53 (2 H, t, *J*=6,4 Hz), 2,85 (3 H, s), 2,5-2,1 (2 H, as), 2,00-1,60 (2 H, as); CLEM (+ESI, M+H⁺) m/z 538.

Ejemplo 31



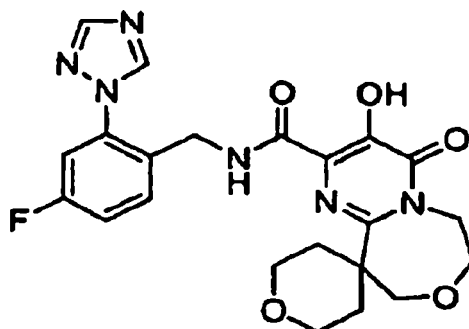
N-((4-fluorofenil)metil)-3-hidroxi-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2 carboxamida. Cristales blancos (rendimiento 70%): pf 197-199°C (acetato de etilo). RMN ¹H 400 MHz, (CDCl₃) δ: (ppm): 3,13 (2H, m, CH₂), 3,85-3,89 (4H, m, 2 x CH₂), 4,52 (2H, m, CH₂), 4,59 (2H, d, *J* = 6,4 Hz, NCH₂), 7,08 (2H, m, aromáticos), 7,34 (2H, m, aromáticos), 7,90 (1 H, ancho t, NH), 12,08 (1 H, s, OH). Anal. calculado para C₁₆H₁₆FN₃O: C 57,65, H 4,83, N 12,60; Encontrado: C 57,38, H 4,58, N 12,47.

Ejemplo 32



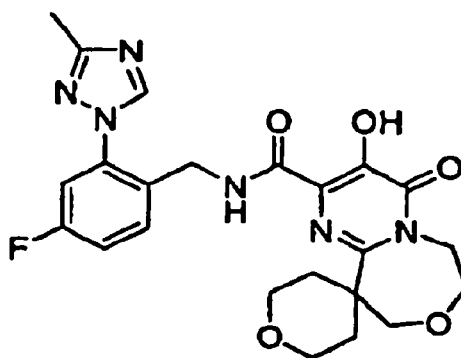
N-((4-fluorofenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida. Una solución del producto intermedio 171 (0,240 g, 0,486 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (125 ml) y etanol (25 ml) a 25°C se hidrogenó sobre 10% de paladio sobre carbón activado (0,24 g) y en 101,3 kPa de hidrógeno durante 2 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida, para dar un sólido blanco. La recristalización en acetato de etilo dio 0,143 g (rendimiento 73%) del compuesto del título en forma de cristales blancos. RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,5-2,0 (2H, ancho m, CH₂), 2,2-2,5 (2H, ancho m, CH₂), 3,4-4,0 (10H, ancho m, 5 x CH₂), 4,50 (2H, d, *J* = 6,5 Hz, NCH₂), 7,18 (2H, m, aromáticos), 7,37 (2H, m, aromáticos), 9,07 (1 H, ancho t, NH), 12,29 (1 H, s, OH). HREM (ESI+) calculado para C₂₀H₂₃FN₃O₅ [M+H⁺]: 404,1622; encontrado: 404,1624.

Ejemplo 33



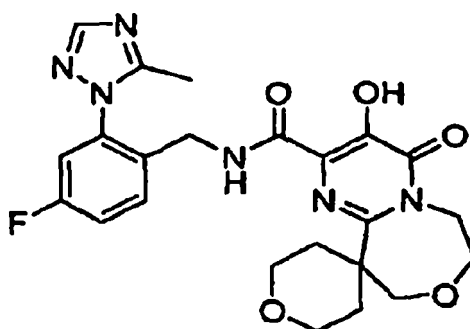
15 *N-((4-fluoro-2-((metilamino)carbonil)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida*. Cristales blancos (rendimiento 93%). RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ (ppm): 1,7-2,0 (2H, ancho m, CH₂), 2,2-2,6 (2H, ancho m, CH₂), 3,02 (3H, d, J = 4,8 Hz, NCH₃), 3,4-4,0 (10H, ancho m, 5 x CH₂), 4,58 (2H, d, J = 6,9 Hz, NCH₂), 6,14 (1H, ancho c, NH), 7,14-7,21 (2H, m, aromáticos), 7,54 (1H, m, aromático), 9,11 (1 H, ancho t, NH), 12,17 (1 H, s, OH). HREM (ESI+) calculado para C₂₂H₂₆FN₄O₆ [M+H⁺]: 461,1836; encontrado: 461,1849.

Ejemplo 34



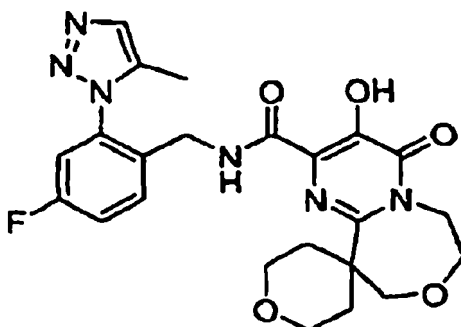
25
30
35
40 *N-((4-fluoro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida*. Cristales blancos (rendimiento 90%). RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,5-1,9 (2H, ancho m, CH₂), 2,1-2,5 (2H, ancho m, CH₂), 3,5-3,9 (10H, ancho m, 5 x CH₂), 4,46 (2H, d, J = 6,4 Hz, NCH₂), 7,42 (1 H, m, aromático), 7,57-7,62 (2H, m, aromáticos), 8,33 (1 H, s, CH), 9,02 (1 H, ancho t, NH), 9,08 (1 H, s, CH), 12,02 (1 H, s, OH). HREM (ESI⁺) calculado para C₂₂H₂₄FN₆O₅ [M+H⁺]: 471,1792; encontrado: 471,1802.

Ejemplo 35



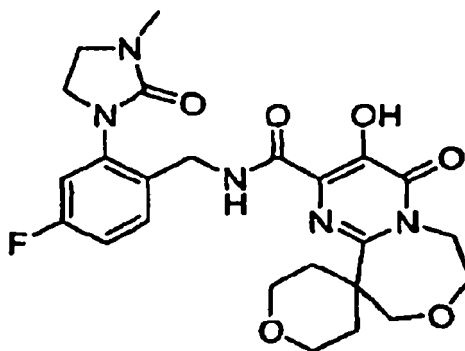
50
55
60
65 *N-((4-fluoro-2-(3-(metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida*. Cristales blancos (rendimiento 79%). RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ (ppm): 1,6-2,0 (2H, ancho m, CH₂), 2,1-2,5 (2H, ancho m, CH₂), 2,55 (3H, s, CH₃), 3,5-4,0 (10 H, ancho m, 5 x CH₂), 4,52 (2H, d, J = 6,6 Hz, NCH₂), 7,12 (1 H, dd, J = 2,6 Hz y J = 8,6 Hz, aromático), 7,20 (1 H, m, aromático), 7,71 (1 H, dd, J = 6,1 Hz y J = 8,6 Hz, aromático), 8,34 (1 H, s, CH), 8,54 (1 H, ancho t, NH), 12,22 (1 H, s, OH). HREM (ESI⁺) calculado para C₂₃H₂₆FN₆O₅ [M+H⁺]: 485,1949; encontrado: 485,1927.

Ejemplo 36



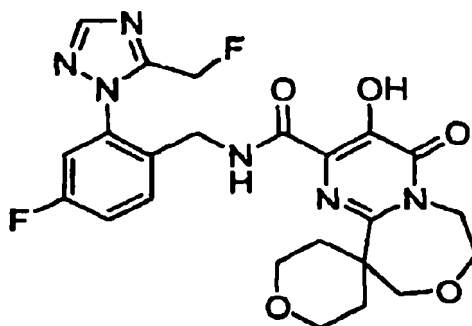
N-((4-fluoro-2-(5-(metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida. Cristales blancos (rendimiento 78%). RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ (ppm): 1,6-2,1 (2H, ancho m, CH₂), 2,1-2,5 (2H, ancho m, CH₂), 2,52 (3H, s, CH₃), 3,5-4,0 (10H, ancho m, 5 x CH₂), 4,32 (2H, d, J = 6,6 Hz, NCH₂), 7,05 (1 H, dd, J = 2,7 Hz y J = 8,5 Hz, aromático), 7,27 (1 H, m, aromático), 7,71 (1 H, dd, J = 5,8 Hz y J = 8,5 Hz, aromático), 8,00 (1 H, s, CH), 8,58 (1 H, ancho t, NH), 12,03 (1 H, s, OH). HREM (ESI+) calculado para C₂₃H₂₆FN₆O₅ [M+H⁺]: 485,1949; encontrado: 485,1930.

Ejemplo 37



N-((4-fluoro-2-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida. Cristales blancos (rendimiento 76%). RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ (ppm): 1,6-2,1 (2H, ancho m, CH₂), 2,2-2,6 (2H, ancho m, CH₂), 2,35 (3H, s, CH₃), 3,4-4,0 (10 H, ancho m, 5 x CH₂), 4,25 (2H, d, J = 6,1 Hz, NCH₂), 7,03 (1 H, dd, J = 2,6 Hz y J = 8,5 Hz, aromático), 7,31 (1 H, m, aromático), 7,68 (1 H, s, CH), 7,76 (1 H, dd, J = 5,8 Hz y J = 8,5 Hz, aromático), 8,59 (1 H, ancho t, NH), 11,95 (1 H, s, OH). HREM (ESI+) calculado para C₂₃H₂₆FN₆O₅ [M+H⁺]: 485,1949; encontrado: 485,1961.

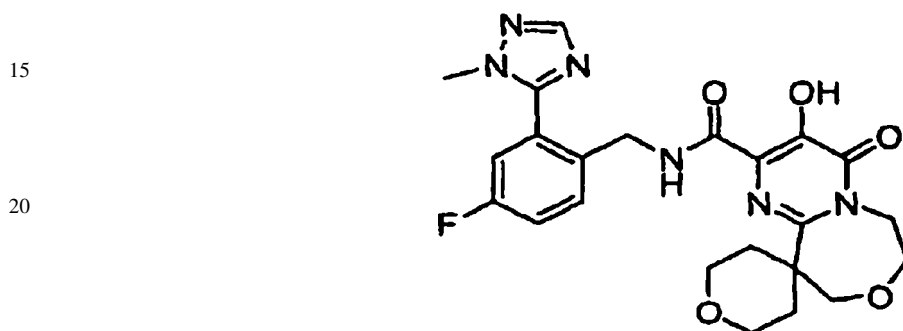
Ejemplo 38



ES 2 341 132 T3

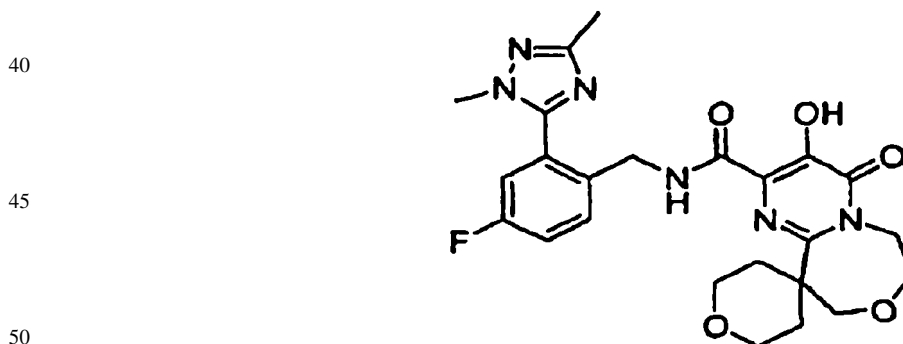
5 *N-((4-fluoro-2-(3-metil-2-oxo-1-imidazolidinil)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro [piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida*. Cristales blancos (rendimiento 89%). RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ (ppm): 1,6-2,1 (2H, ancho m, CH₂), 2,2-2,6 (2H, ancho m, CH₂), 2,91 (3H, s, CH₃), 3,57 (2H, t, J = 7,9 Hz, CH₂), 3,6-4,0 (10H, ancho m, 5 x CH₂), 3,83 (2H, t, J = 7,9 Hz, CH₂), 4,51 (2H, ancho d, NCH₂), 6,89 (1 H, dd, J = 2,8 Hz y J = 9,9 Hz, aromático), 6,98 (1 H, m, aromático), 7,59 (1 H, dd, J = 6,4 Hz y J = 8,6 Hz, aromático), 9,03 (1 H, ancho t, NH), 12,43 (1 H, s, OH). HREM (ESI+) calculado para C₂₄H₂₉FN₅O₆ [M+H⁺]: 502,2102; encontrado: 502,2109.

10 Ejemplo 39



30 *N-((4-fluoro-2-(5-(fluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro [piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida*. Cristales blancos (rendimiento 83%). RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ (ppm): 1,6-2,1 (2H, ancho m, CH₂), 2,1-2,5 (2H, ancho m, CH₂), 3,5-4,0 (10H, ancho m, 5 x CH₂), 4,33 (2H, d, J = 6,6 Hz, NCH₂), 5,47 (2H, d, J = 47,5 Hz, CH₂F), 7,21 (1 H, dd, J = 2,5 Hz y J = 8,4 Hz, aromático), 7,31 (1 H, m, aromático), 7,73 (1 H, dd, J = 5,9 Hz y J = 8,7 Hz, aromático), 8,16 (1 H, s, CH), 8,42 (1 H, ancho t, NH), 11,98 (1 H, s, OH). EM (ESI⁺) m/e 503 [M+H⁺].

35 Ejemplo 40



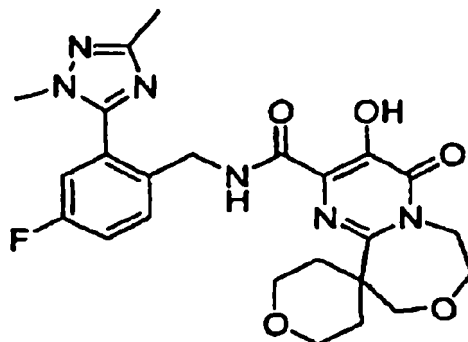
55 *N-((4-fluoro-2-(1-(metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro [piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida*. Cristales blancos (rendimiento 93%). RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ (ppm): 1,4-2,1 (2H, ancho m, CH₂), 2,2-2,7 (2H, ancho m, CH₂), 3,5-4,0 (10H, ancho m, 5 x CH₂), 4,01 (3H, s, CH₃), 4,45 (2H, d, J = 6,6 Hz, NCH₂), 7,17 (1 H, dd, J = 2,5 Hz y J = 8,6 Hz, aromático), 7,26 (1 H, m, aromático), 7,72 (1 H, dd, J = 5,8 Hz y J = 8,6 Hz, aromático), 7,99 (1 H, s, CH), 9,37 (1 H, ancho t, NH), 12,18 (1 H, s, OH). HREM (ESI+) calculado para C₂₃H₂₆FN₅O₅ [M+H⁺]: 485,1949; encontrado: 485,1960.

60

65

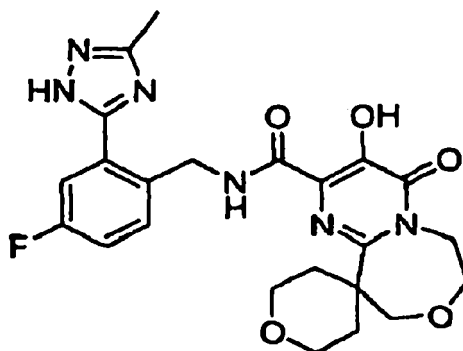
ES 2 341 132 T3

Ejemplo 41



20 *N*-((2-(1, 3-dimetil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-fluorofenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6', 7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida. Cristales blancos (rendimiento 67%). RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ (ppm): 1,5-2,1 (2H, ancho m, CH₂), 2,1-2,6 (2H, ancho m, CH₂), 2,46 (3H, s, CH₃), 3,5-4,0 (10H, ancho m, 5 x CH₂), 3,90 (3H, s, CH₃), 4,49 (2H, d, J =6,6 Hz, NCH₂), 7,14 (1 H, dd,J =2,5 Hz y J =8,6 Hz, aromático), 7,24 (1 H, m, aromático), 7,69 (1 H, dd, J = 5,6 Hz y J = 8,6 Hz, aromático), 8,93 (1 H, ancho t, NH), 12,35 (1 H, s, OH). HREM (ESI⁺) calculado para C₂₄H₂₈FN₆O₅ [M+H⁺]: 499,2105; encontrado: 499,2109.

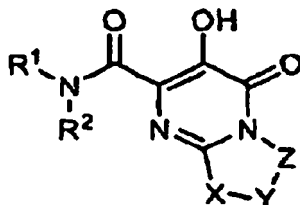
Ejemplo 42



45 *N*-((4-fluoro-2-(3-(metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)metil)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida. Cristales blancos (rendimiento 69%). RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,4-2,0 (2H, ancho m, CH₂), 2,0-2,6 (2H, ancho m, CH₂), 2,48 (3H, s, CH₃), 3,4-4,0 (10H, ancho m, 5 x CH₂), 4,77 (2H, d, J = 6,0 Hz, NCH₂), 7,26 (1 H, m, aromático), 7,51 (1 H, dd, J = 5,8 Hz y J = 8,6 Hz, aromático), 7,79 (1 H, dd, J = 2,5 Hz y J = 10,6 Hz, aromático), 9,25 (1 H, ancho t, NH), 12,21 (1 H, s, OH), 14,03 (1 H, s, NH). HREM (ESI⁺) calculado para C₂₃H₂₆FN₆O₅ [M+H⁺]: 485,1949; encontrado: 485,1947.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

en la que:

R¹ es (Ar¹)alquilo, (Ar¹)(CON(R⁸)(R⁹))alquilo, (Ar¹)(CO₂R¹⁴)alquilo, (Ar¹)hidroxialquilo o (Ar¹)oxialquilo;

R² es hidrógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxi;

R³ es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno C₅₋₇, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, haloalcoxi, N(R⁸)(R⁹), NHAr², N(R⁶)SO₂R⁷, N(R⁶)COR⁷, N(R⁶)CO₂R⁷, OCOR⁷, OCO₂R⁷, OCON(R⁸)(R⁹), OCH₂CO₂R⁷, OCH₂CON(R⁸)(R⁹), COR⁶, CO₂R⁶, CON(R⁸)(R⁹), SO₂R⁷, S(=N)R⁷, SO₂R⁷, SO₂N(R⁶)(R⁶), PO(OR⁶)₂, alquinilo C₂₋₄(R¹²), R¹³, Ar² o Ar³;

R⁴ es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi o N(R⁶)(R⁶);

R⁵ es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi o N(R⁶)(R⁶);

R⁶ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R⁷ es alquilo o cicloalquilo;

R⁸ es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo o dialquilaminoalquilo;

R⁹ es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo o dialquilaminoalquilo; o

N(R⁸)(R⁹) tomados juntos es azetidino, pirrolidino, (R¹⁰)-piperidino, N-(R¹¹)-piperazino, morfolino, tior-morfolino o dioxotiazino;

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, hidroxilo o hidroxialquilo;

R¹¹ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, COR⁶ o CO₂R⁶

R¹² es hidrógeno, hidroxilo, N(R⁶)(R⁶), SO₂R⁷, OSO₂R⁷ o dioxotiazino;

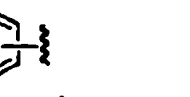
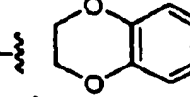
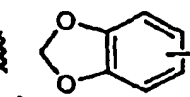
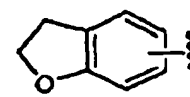
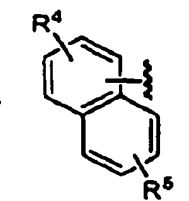
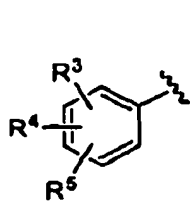
R¹³ es azetidino, pirrolidino, valerolactamo, caprolactamo, maleimido, oxazolidino, imidazolidino, triazolono, dioxotiazolidino o dioxotiazino, y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcóxialquilo y aminoalquilo;

R¹⁴ es hidrógeno o alquilo;

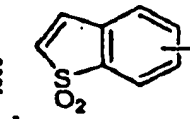
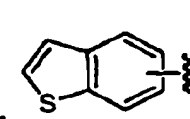
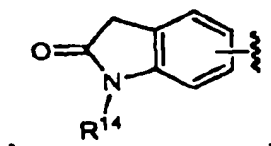
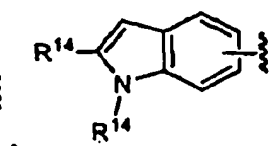
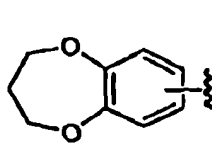
o dos R¹⁴ tomados juntos son CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, OCH₂CH₂, CH₂OCH₂, OCH₂CH₂CH₂, CH₂OCH₂CH₂, OCH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂OCH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂, N(R⁶)CH₂CH₂, CH₂N(R⁶)CH₂, N(R⁶)CH₂CH₂CH₂, CH₂N(R⁶)CH₂CH₂, N(R⁶)CH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂N(R⁶)CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂N(R⁶)CH₂CH₂, N(R⁶)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂N(R⁶)CH₂CH₂CH₂CH₂ o CH₂CH₂N(R⁶)CH₂CH₂CH₂, con la condición de que los dos R¹⁴ estén unidos a un átomo de carbono común;

Ar¹ es

5



10

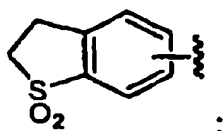


15

20

0

25



30

Ar² es tetrazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridinilo, hidroxipiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo o indolilo, y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, bencilo, alquilo, alcoxi, N(R⁸)(R⁹), CON(R⁸)(R⁹), CO₂R⁶, CONHSO₂N(R⁶)(R⁶), CONHSO₂N(R⁶)(fenilo) y CONHSO₂N(R⁶)(halofenilo);

35

Ar³ está fenilsustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alcoximetilo, haloalquilo, haloalcoxi, N(R⁸)(R⁹), CON(R⁶)(R⁶) y CH₂N(R⁸)(R⁹), o es dioxolanilfenilo; y

40

X-Y-Z es C(R¹⁴)₂C(R¹⁴)₂OC(R¹⁴)₂, C(R¹⁴)₂C(R¹⁴)₂OC(R¹⁴)₂C(R¹⁴)₂ o C(R¹⁴)₂C(R¹⁴)₂OC(R¹⁴)₂C(R¹⁴)₂C(R¹⁴)₂;

con la condición de que cuando cada R¹⁴ es hidrógeno, R³ no es hidrógeno o halo,

45

o su sal farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que

50

R¹ es (Ar¹)alquilo C₁₋₆, (Ar¹)(CON(R⁸)(R⁹))alquilo C₁₋₆, (Ar¹)(CO₂R¹⁴)alquilo C₁₋₆, (Ar¹)hidroxialquilo C₁₋₆ o (Ar¹)oxialquilo C₁₋₆;

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ u OR¹⁴;

55

R³ es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₅₋₇, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, N(R⁸)(R⁹), NHAr², N(R⁶)SO₂R⁷, N(R⁶)COR⁷, N(R⁶)CO₂R⁷, OCOR⁷, OCO₂R⁷, OCON(R⁸)(R⁹), OCH₂CO₂R⁷, OCH₂CON(R⁸)(R⁹), COR⁶, CO₂R⁶, CON(R⁸)(R⁹), SOR⁷, S(=N)R⁷, SO₂R⁷, SO₂N(R⁶)(R⁶), PO(OR⁶)₂, alquinilo C₂₋₄(R¹²), R¹³, Ar² o Ar³;

60

R⁴ es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ o N(R⁶)(R⁶);

R⁵ es hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ o N(R⁶)(R⁶);

65

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

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

ES 2 341 132 T3

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆ o (dialquilamino C₁₋₆)alquilo C₁₋₆;

R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆ o (dialquilamino C₁₋₆)alquilo C₁₋₆; o

5 N(R⁸)(R⁹) tomados juntos es azetidino, pirrolidino, (R¹⁰)-piperidino, N-(R¹¹)-piperazino, morfolino, tiorfolidino o dioxotiazino;

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆;

10 R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, COR⁶, o CO₂R⁶;

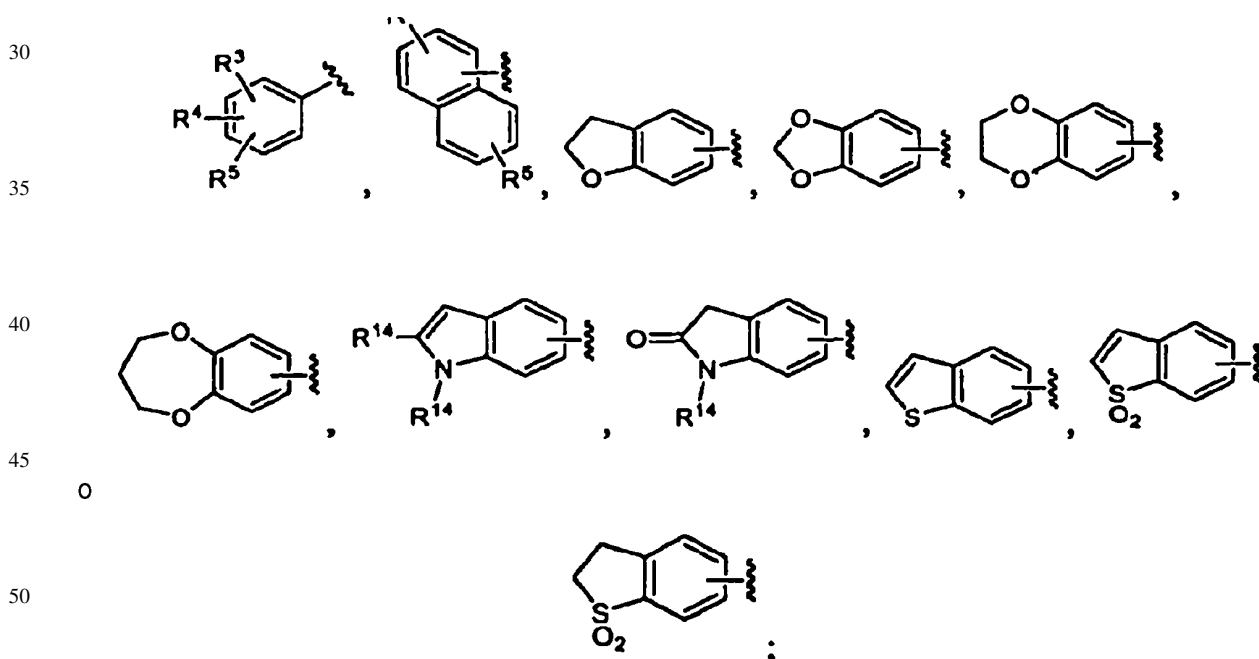
R¹² es hidrógeno, hidroxilo, N(R⁶)(R⁶), SO₂R⁷, OSO₂R⁷ o dioxotiazino;

15 R¹³ es azetidino, pirrolidino, valerolactamo, caprolactamo, maleimido, oxazolidino, o dioxotiazino, y está sustituido con 0-1 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por hidroximetilo, acetoximetilo y aminometilo;

R¹⁴ es, de forma independiente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

20 o dos R¹⁴ tomados juntos son CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, OCH₂CH₂, CH₂OCH₂, OCH₂CH₂CH₂, CH₂OCH₂CH₂, OCH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂OCH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂OCH₂CH₂, N(R⁶)CH₂CH₂, CH₂N(R⁶)CH₂, N(R⁶)CH₂CH₂CH₂, CH₂N(R⁶)CH₂CH₂CH₂, CH₂N(R⁶)CH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂N(R⁶)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂N(R⁶)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ o CH₂CH₂N(R⁶)CH₂CH₂CH₂, con la condición de que los dos R¹⁴ estén unidos a un átomo de carbono común;

Ar¹ es



55 Ar² es tetrazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridinilo, hidroxipiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo o indolilo, y está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, bencilo, alquilo, alcoxi, N(R⁸)(R⁹), CON(R⁸)(R⁹), CO₂R⁶, CONHSO₂N(R⁶)(R⁶), CONHSO₂N(R⁶)(fenilo) y CONHSO₂N(R⁶)(halofenilo);

60 Ar³ está fenilsustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, N(R⁸)(R⁹), CON(R⁶)(R⁶) y CH₂N(R⁸)(R⁹), o es dioxolanilfenilo; y

X-Y-Z es C(R¹⁴)₂C(R¹⁴)₂OC(R¹⁴)₂, C(R¹⁴)₂C(R¹⁴)₂OC(R¹⁴)₂C(R¹⁴)₂ o C(R¹⁴)₂C(R¹⁴)₂OC(R¹⁴)₂C(R¹⁴)₂C(R¹⁴)₂;

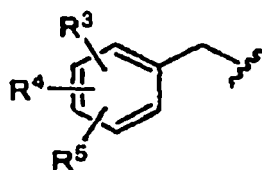
65 con la condición de que cuando R¹⁴ es hidrógeno, R³ no es hidrógeno ni halo,

o su sal farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es (Ar¹)alquilo.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es

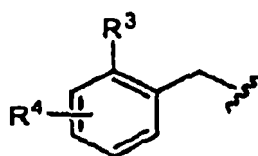
5



10

15 5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es

20



25

y R³ es otro distinto a hidrógeno o halo.

6. Un compuesto de la reivindicación 5, en el que R³ es N(R⁸)(R⁹), N(R⁶)COR⁷, OCON(R⁸)(R⁹), CON(R⁸)(R⁹),
 30 SOR^7 , SO_2R^7 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^6)$, $\text{PO}(\text{OR}^6)_2$, R¹³ o Ar².

7. Un compuesto de la reivindicación 5, en el que R³ es R¹³.

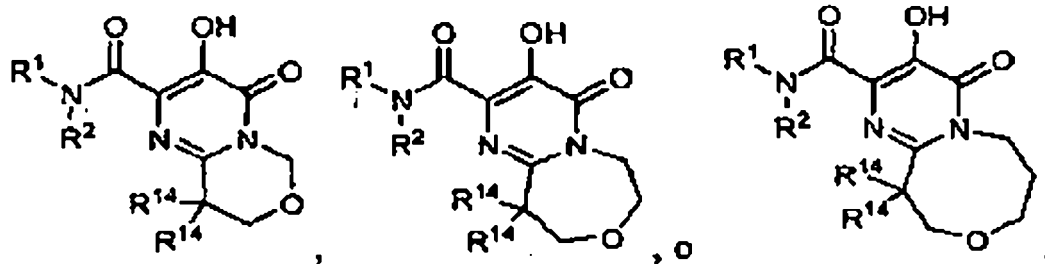
8. Un compuesto de la reivindicación 5, en el que R³ es tetrazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazo-
 35 lilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo o pirrolilo, y está sustituido con 0-2
 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo y alquilo.

9. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R² es hidrógeno.

10. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que X-Y-Z es C(R¹⁴)₂CH₂OCH₂, C(R¹⁴)₂CH₂OCH₂CH₂ o
 40 C(R¹⁴)₂CH₂OCH₂CH₂CH₂, y R¹⁴ es distinto a hidrógeno.

11. Un compuesto de la reivindicación 1 de acuerdo con una de las estructuras siguientes

45



50

55

y en el que R¹⁴ es distinto a hidrógeno.

60

12. Un compuesto de la reivindicación 11, en el que R¹⁴ es metilo.

13. Un compuesto de la reivindicación 11, en el que los dos R¹⁴ tomados juntos son CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂,
 65 CH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂OCH₂CH₂, CH₂OCH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂
 OCH₂CH₂, CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂NHCH₂CH₂ o CH₂CH₂N(CH₃)CH₂CH₂.

ES 2 341 132 T3

14. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo constituido por

- 5 N-((4-fluorofenil)metil)3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2 carboxamida;
- N-((4-fluoro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido [1,2-d][1,4]oxazepina-2 carboxamida;
- 10 N-((4-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)metil)-3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2 carboxamida;
- N-((4-fluoro-2-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2 carboxamida;
- 15 N-((2-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-fluorofenil)metil)-3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2 carboxamida;
- N-((4-fluoro-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2 carboxamida;
- 20 N-((4-fluorofenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclobutano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida;
- N-((4-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclobutano-1,10'-pirimido [1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida.
- 25 N-((4-fluoro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclobutano-1'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida;
- N-((4-fluoro-2-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclobutano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida;
- 30 N-((2-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-fluorofenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclobutano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida;
- N-((4-fluoro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclopentano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida;
- 35 N-((4-fluoro-2-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil)metil)-3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido [1,2-d][1,4]oxazepina-2 carboxamida;
- (5-fluoro-2-(((3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2-il)carbonil) amino)metil)fenil)-fosfonato de dimetilo;
- 50 N-(2-(4,5-dimetil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-fluorobencil)-3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2 carboxamida;
- N-(4-fluoro-2-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)bencil)-3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2 carboxamida;
- 60 N-((4-fluoro-2-(5-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2 carboxamida;
- N-((4-fluoro-2-(3-metil-1H-1,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclopentano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida;
- 65 N-((2-(5-etil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-fluorofenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclopentano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida;

ES 2 341 132 T3

N-((4-fluoro-2-(5-metil-1H-1,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclopentano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida;

5 N-((2-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-fluorofenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclopentano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida;

N-((4-fluoro-2-(3-(hidroximetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida;

10 N-((4-fluoro-2-(3-((metiloxi)metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida;

N-(4-fluoro-2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,4',5,6,6',7',9'-octahidroespiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida;

15 N-(2-(3,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-fluorobencil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,4',5,6,6',7',9'-octahidroespiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida;

20 N-(4-fluoro-2-(2-oxooxazolidin-3-il)bencil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,4',5,6,6',7',9'-octahidroespiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida;

N-(4-fluoro-2-(1,1-dioxo-5-metil-1,2,5-tiazolidin-2-il)bencil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,4',5,6,6',7',9'-octahidroespiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida;

25 N-((4-fluorofenil)metil)-3-hidroxi-4-oxo-6,7,9,10,tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2 carboxamida;

N-((4-fluorofenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida;

30 N-((4-fluoro-2-((metilamino)carbonil)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida;

N-((4-fluoro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida;

35 N-((4-fluoro-2-(3-(metil-1H-1,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida;

40 N-((4-fluoro-2-(5-(metil-1H-1,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida;

N-((4-fluoro-2-(5-(metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida;

45 N-((4-fluoro-2-(3-metil-2-oxo-1-imidazolidinil)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida;

N-((4-fluoro-2-(5-(fluorometil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida;

50 N-((4-fluoro-2-(1-(metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida;

55 N-((2-(1,3-dimetil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-fluorofenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida; y

N-((4-fluoro-2-(3-(metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida;

60 o su sal farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo constituido por

65 N-((4-fluoro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2 carboxamida

ES 2 341 132 T3

- N-((4-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)metil)-3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2 carboxamida;
- 5 N-((4-fluoro-2-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2 carboxamida;
- N-((2-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-fluorofenil)metil)-3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2 carboxamida;
- 10 N-((4-fluoro-2-(3-metil-1H-1,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2 carboxamida;
- N-((4-fluorofenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclobutano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida;
- 15 N-((4-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclobutano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida;
- N-((4-fluoro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclobutano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida;
- 20 N-((4-fluoro-2-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclobutano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida;
- N-((2-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-fluorofenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclobutano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida;
- 25 N-((4-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclopentano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida;
- 30 N-((4-fluoro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclopentano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida;
- N-((4-fluoro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclopentano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida.
- 35 N-((4-fluoro-2-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil)metil)-3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2 carboxamida;
- 40 (5-fluoro-2-(((3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepin-2-il)carbonil)amino)metil)fenil)-fosfonato de dimetilo;
- N-(2-(4,5-dimetil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-fluorobencil)-3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2 carboxamida;
- 45 N-(4-fluoro-2-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)bencil)-3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2 carboxamida;
- N-((4-fluoro-2-(5-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3-hidroxi-10,10-dimetil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2 carboxamida;
- 50 N-((4-fluoro-2-(3-metil-1H-1,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6'-dihidro-4'H-espiro[ciclopentano-1'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida;
- 55 N-((2-(5-etil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-fluorofenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclopentano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida;
- N-((4-fluoro-2-(5-metil-1H-1,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6'-dihidro-4'H-espiro[ciclopentano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida;
- 60 N-((2-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-fluorofenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-6',7'-dihidro-4'H-espiro[ciclopentano-1,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida;
- N-((4-fluoro-2-(3-(hidroximetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina-2'-carboxamida;
- 65 N-((4-fluoro-2-(3-((metiloxi)metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida;

ES 2 341 132 T3

N-(4-fluoro-2-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,4',5,6,6',7',9'-octahidroespiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida.

5 N-(2-(3,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-fluorobencil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,4',5,6,6',7',9'-octahidroespiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida;

N-(4-fluoro-2-(2-oxooxazolidin-3-il)bencil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,4',5,6,6',7',9'-octahidroespiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida;

10 N-(4-fluoro-2-(1,1-dioxo-5-metil-1,2,5-tiazolidin-2-il)bencil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,4',5,6,6',7',9'-octahidroespiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida;

N-((4-fluoro-2-((metilamino)carbonil)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida;

15 N-((4-fluoro-2-(3-(metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida;

20 N-((4-fluoro-2-(3-(metil-1H-1,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida;

N-((4-fluoro-2-(5-(metil-1H-1,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,1'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida;

25 N-((4-fluoro-2-(5-(metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida;

N-((4-fluoro-2-(3-metil-2-oxo-1-imidazolidinil)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida;

30 N-((4-fluoro-2-(5-(fluorometil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida;

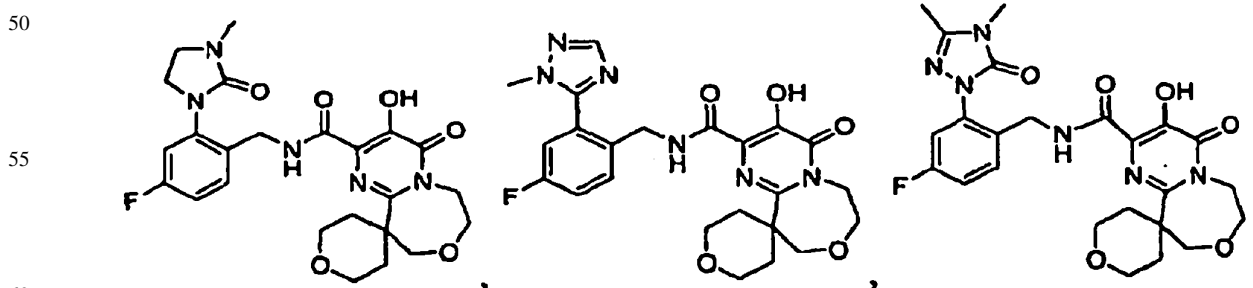
35 N-((4-fluoro-2-(1-(metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida;

N-((2-(1,3-dimetil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-fluorofenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida; y

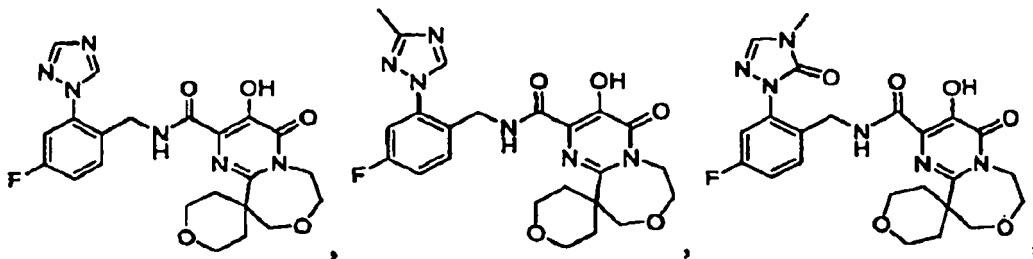
40 N-((4-fluoro-2-(3-(metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metil)-3'-hidroxi-4'-oxo-2,3,5,6,6',7'-hexahidro-4'H-espiro[piran-4,10'-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepina]-2'-carboxamida;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

45 16. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo constituido por

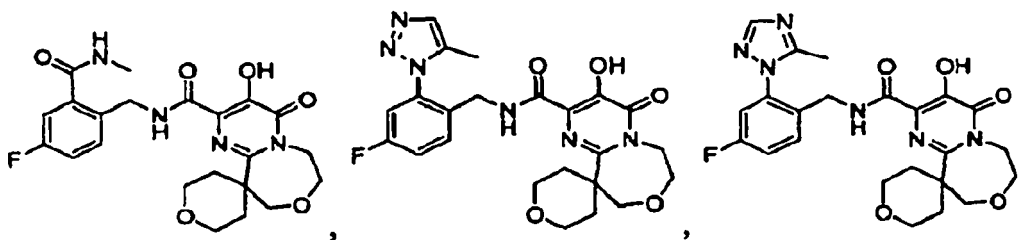


5



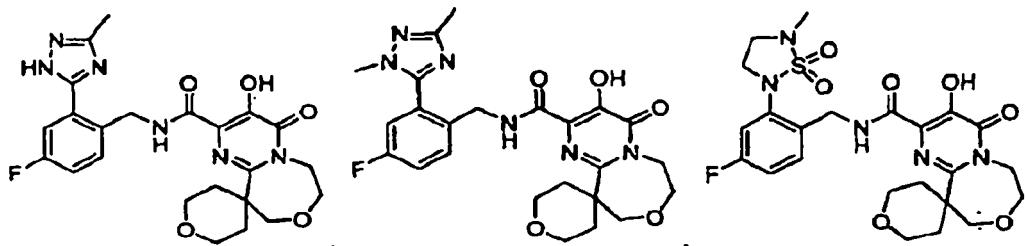
10

15



20

25

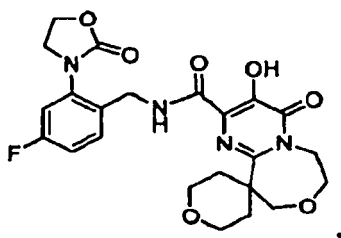


30

35

y

40



45

50

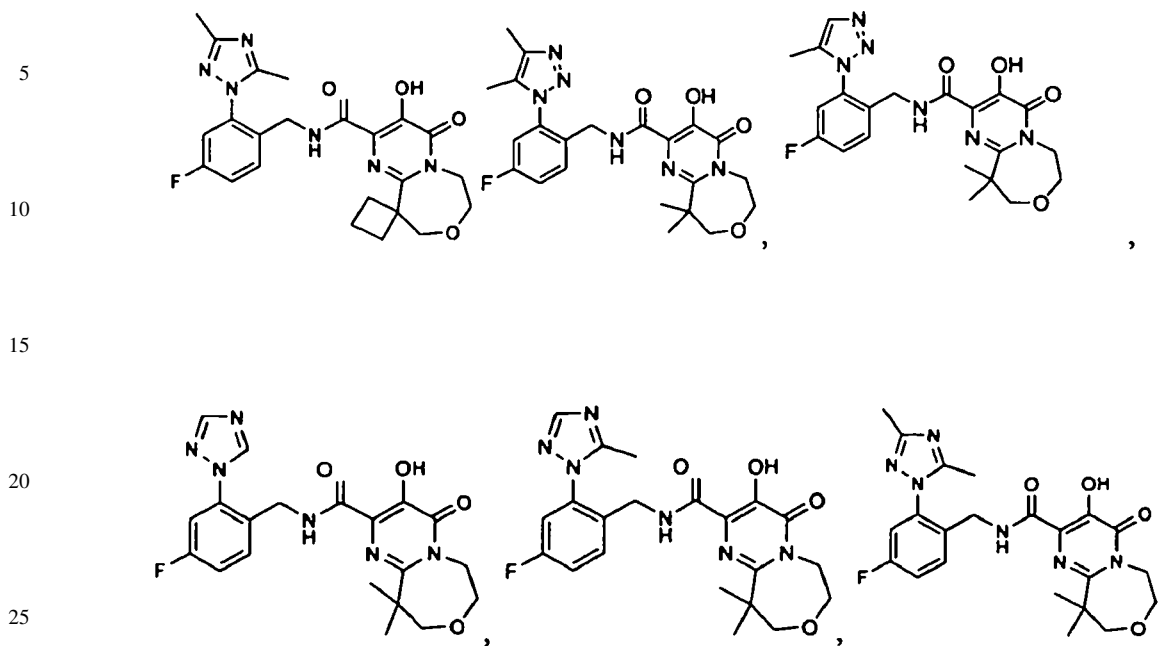
o su sal farmacéuticamente aceptable.

55

60

65

17. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo constituido por



y

o su sal farmacéuticamente aceptable.

18. Una composición útil para tratar infecciones producidas por el VIH, que comprende una cantidad terapéutica de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y un transportador farmacéuticamente aceptable.

19. La composición de la reivindicación 18, que además comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente usado para el tratamiento del SIDA o de la infección por VIH, seleccionado del grupo constituido por inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores de la fijación del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la gemación o maduración del VIH e inhibidores de la VIH integrasa y un transportador farmacéuticamente aceptable.

20. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un procedimiento de tratamiento de una infección producida por el VIH.

21. El compuesto de la reivindicación 20, que comprende el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente usado para el tratamiento del SIDA o de la infección por VIH, seleccionado del grupo constituido por inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores de la fijación del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la gemación o maduración del VIH e inhibidores de la VIH integrasa.