



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 266 487**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02723554 .8**
86 Fecha de presentación : **21.03.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1377575**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **07.01.2004**

54 Título: **Compuestos de pirazolopiridina antivirales.**

30 Prioridad: **10.04.2001 US 282749 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2007

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

72 Inventor/es: **Cheung, Mui;**
Gudmundsson, Kristjan y
Johns, Brian, A.

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

Compuestos de pirazolopiridina antivirales.

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a compuestos novedosos, formulaciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y el uso de estos compuestos en terapia. Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos para la profilaxis y tratamiento de infecciones por herpes viral.

De los virus de ADN, los del grupo herpes son las fuentes de las enfermedades virales más comunes. El grupo incluye virus herpes simples tipos 1 y 2 (VSH 1 y VSH2), virus zoster de la varicela (VZV), citomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (VEB), virus herpes humano tipo 6 (VHH-6), virus herpes humano tipo 7 (VHH-7) y virus herpes humano tipo 8 (VHH-8), VSH-1 y VSH-2-son algunos de los agentes infecciosos del hombre. La mayoría de estos virus son capaces de persistir en las células neurales del huésped; una vez infectados, los individuos están en riesgo de manifestaciones clínicas recurrentes de infección que pueden ser alarmantes tanto físicamente como psicológicamente.

Los virus herpes simples (VSH-1 y -2) son los agentes causantes de herpes labiales y herpes genital. La infección de VSH a menudo se caracteriza por lesiones extensas y debilitantes de la piel, boca y/o genitales. Las infecciones principales pueden ser subclínicas aunque tienden a ser más graves que las infecciones en individuos previamente expuestos al virus. La infección ocular por VSH puede conducir a queratitis o cataratas por lo tanto comprometiendo la vista del huésped. La infección en los recién nacidos, en pacientes inmunocomprometidos de la infección en el sistema nervioso central pueden ser fatales. Solo en los Estados Unidos, están infectados 40 millones con VSH-2, un número que se espera que se incremente hasta 60 millones en 2007. Por encima del 80% de los individuos infectados con VSH-2 son inconscientes que llevan y propagan el virus, y los diagnosticados menos del 20% reciben terapias orales. El resultado neto es que menos del 5% de la población infectada se trata. De la misma manera de los 530 millones de los individuos en el mundo que llevan VSH-1, el 81% de la población sintomática queda sin tratar. No existe cura para la infección por VSH, y una vez infectados, los individuos llevan el virus de por vida en estado durmiente. La reactivación del virus de la latencia se produce periódicamente y se puede disparar por el estrés, factores ambientales, y/o supresión del sistema inmune del huésped. Actualmente, el uso de análogos de nucleósidos tales como valaciclovir (Valtex[®]) y aciclovir (Zovirax[®]) es el patrón de cuidado para tratar el brote de virus herpes genital.

El virus zoster de la varicela (VZV) (también conocido como virus herpes zoster) es virus herpes que provoca varicela y virus zona. La varicela es la enfermedad principal producida en un huésped sin inmunidad, y en niños jóvenes es usualmente una enfermedad suave caracterizada por una erupción vesicular y fiebre. Virus zona o zoster es la forma recurrente de la enfermedad que se produce en adultos que están previamente infectados con VZV. Las manifestaciones clínicas de virus zona se caracteriza por neuralgia y una erupción cutánea vesicular que es unilateral y dérmica. La dispersión de la inflamación puede conducir a parálisis o convulsiones. Se puede producir coma si las meninges se llegan a afectar. VZV es de interés en pacientes que reciben fármacos inmunosupresores para propósitos de trasplante o para tratamiento de neoplasia maligna y es una complicación grave de pacientes de SIDA debido a su sistema inmune alterado.

En común con otros virus herpes, la infección con CMV conduce a una asociación a lo largo de la vida del virus y huésped. La infección congénita que sigue a la infección de la madre durante el embarazo puede dar lugar a efectos clínicos tales como muerte o enfermedad vulgar (microcefalia, hepatosplenomegalia, ictericia, retraso mental), retinitis que conduce a ceguera o, en formas menos graves, retraso en el desarrollo motor, y susceptibilidad a infecciones de pecho y oído. La infección por CMV en pacientes que están inmunocomprometidos por ejemplo como resultado de malignidad, tratamiento con fármacos inmunosupresores después de trasplante o infección con Virus de Inmunodeficiencia Humana, puede dar lugar a retinitis, neumonía, trastornos gastrointestinales y enfermedades neurológicas. La infección por CMV también está asociada a enfermedades cardiovasculares y afecciones que incluyen reestenosis y arteriosclerosis.

La principal enfermedad provocada por VEB es mononucleosis infecciosa aguda o crónica (fiebre glandular). Los ejemplos de otras enfermedades de VBE o asociadas a VEB incluyen enfermedad linfoproliferativa que se produce frecuentemente en personas con deficiencia inmune celular congénita o adquirida, enfermedad linfoproliferativa unida a X que tiene lugar a saber en chicos jóvenes, tumores de células B asociados a VBE, enfermedad de Hodgkin, carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Burkitt, linfoma no Hodgkin, timomas y leucoplasia peluda oral. Las infecciones por VBE también se han encontrado junto con una variedad de tumores cerebrales derivados de células epiteliales del tracto respiratorio superior e inferior incluyendo el pulmón. La infección por VBE también se ha asociado a otras enfermedades y afecciones que incluyen síndrome de fatiga crónica, esclerosis múltiple y enfermedad de Alzheimer.

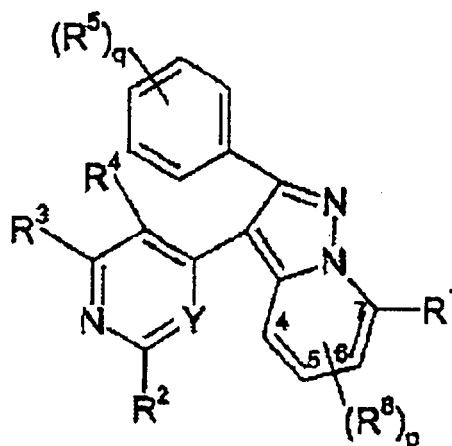
VHH-6 se ha mostrado que es un agente causante de infarto súbito en niños y rechazo de riñón y neumonía intersticial en pacientes de trasplante de riñón y médula ósea, respectivamente, y pueden estar asociadas a otras enfermedades tales como esclerosis múltiple. Existe evidencia de represión de recuentos de células del tronco en pacientes de trasplante de médula ósea. VHH-7 es de etiología de enfermedad indeterminada.

El virus de la hepatitis B (VHB) es un patógeno viral de importancia principal en todo el mundo. El virus está etiológicamente asociado a carcinoma hepatocelular primario y se cree que provoca el 80% de cáncer de hígado en el

mundo. Los efectos clínicos de la infección con VBH varían entre cefalea, fiebre, malestar, náuseas, vómitos, anorexia y dolores abdominales. La réplica del virus está usualmente controlada por la respuesta inmune, con un curso de carencia de recuperación de semanas o meses en seres humanos, pero la infección puede ser más grave conduciendo a enfermedad hepática crónica persistente indicada anteriormente.

Breve resumen de la invención

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



en la que

R^1 es H;

R^2 se selecciona entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAr$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^9$, $-S(O)_nAr$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-NHR^{10}Ar$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7Ar$;

cada R^7 y R^8 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)_2R^9$, $-C(O)NR^9R^{11}$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^9R^{11}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}cicloalquilo$, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^{10}$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHSO_2R^9$, $-R^{10}NHCOR^9$ y $-R^{10}SO_2NHCOR^9$;

cada R^9 y R^{11} son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, $-R^{10}cicloalquilo$, $-R^{10}OH$, $-R^{10}C(OR^{10})_w$ en el que w es 1-10, y $-R^{10}NR^{10}R^{10}$;

cada R^{10} es igual o diferente y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno y alquino;

n es 0, 1, 6 2;

Ay es arilo;

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

Y es N o CH;

R^3 y R^4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAr$, $-C(O)R^7$, $-C(O)Ar$, $-CO_2R^7$, $-CO_2Ar$, $-SO_2NHR^9$, $-NR^7R^8$, $-NR^7Ar$, $-NHHet$, $-NR^{10}Het$, $-R^{10}OR^7$, $-R^{10}OAr$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7Ar$;

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R^5 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAr$, $-OHet$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)Ar$, $-C(O)NR^7Ar$, $-C(O)Het$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7Ar$, $-S(O)_nR^9$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7Ar$, $-NR^7R^8$, $-NR^7Ar$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ar$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}cicloalquilo$, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7Ar$,

ES 2 266 487 T3

$-R^{10}C(O)R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^9$, $-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, ciano, nitro y azido; o

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

p es 1, 2 ó 3; y

cada R^6 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAr$, $-OHet$, $-OR^{10}Ar$, $-OR^{10}Het$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)Ar$, $-C(O)NR^7Ar$, $-C(O)NHR^{10}Ar$, $-C(O)Het$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7Ar$, $-S(O)_nR^9$, $-S(O)_nAr$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7Ar$, $-NR^7R^8$, $-NR^7Ar$, $-NHR^{10}Ar$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}Ar$, $-R^{10}Het$, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}-O-C(O)R^9$, $-R^{10}-O-C(O)Ar$, $-R^{10}-O-C(O)Het$, $-R^{10}-O-S(O)_nR^9$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7Ar$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^9$, $-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, ciano, nitro y azido; o

dos grupos R^6 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C_{5-6} o grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos;

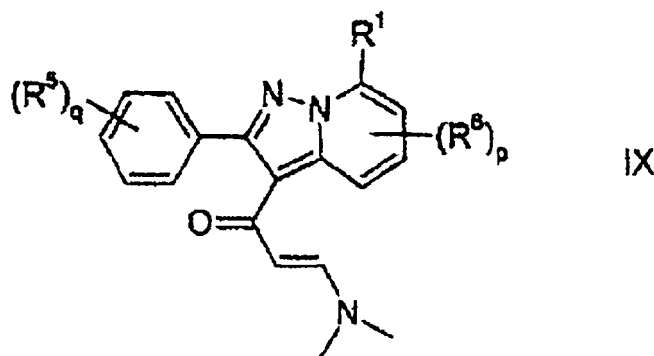
en la que al menos un R^6 se selecciona entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$, $-NR^7Ar$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ar$ y $-NHR^{10}Het$; y

en el que Y es CH, R^3 no es $-NR^7Ar$;

y sus sales y solvatos y derivados fisiológicamente funcionales farmacéuticamente aceptables.

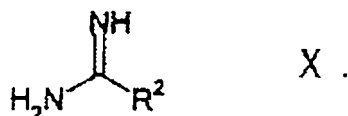
De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I). En una realización, la composición farmacéutica comprende además un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En una realización, la composición farmacéutica comprende además un agente antiviral seleccionado entre el grupo constituido por aciclovir y valaciclovir.

De acuerdo con otro aspecto la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) en la que Y es N, R^2 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAr$, $-OHet$, $-OR^{10}Ar$, $-S(O)_nR^9$, $-S(O)_nAr$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ar$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7Ar$; y R^3 y R^4 son H, comprendiendo dicho procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX)



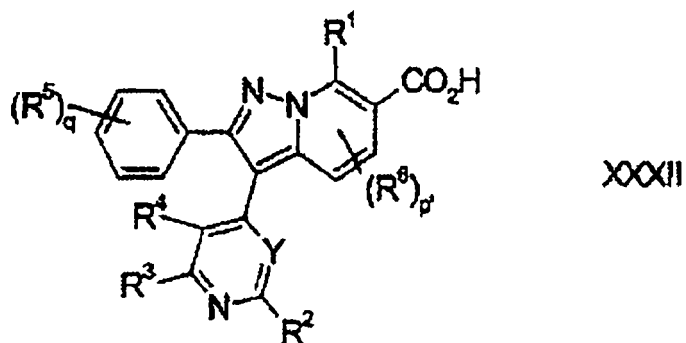
en la que al menos un R^6 se selecciona entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$, $-NR^7Ar$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ar$ y $-NHR^{10}Het$;

con una amina de fórmula (X)



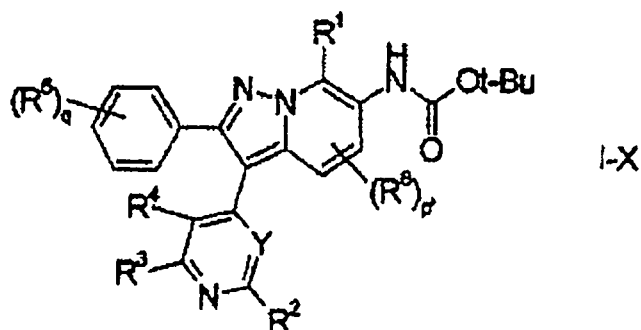
De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I). El procedimiento comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXXII)

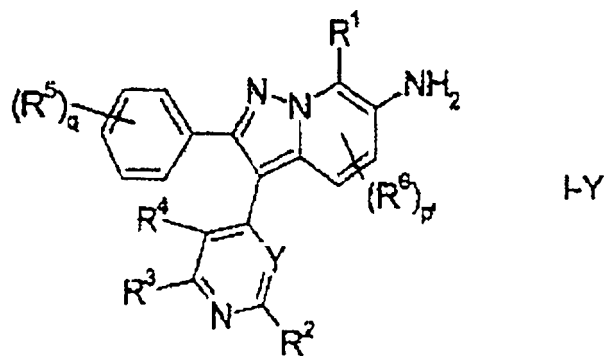


en la que p' es 0, 1, ó 2;

con difenilfosforilazida en terc-butanol proporcionando el compuesto de fórmula (I-X)

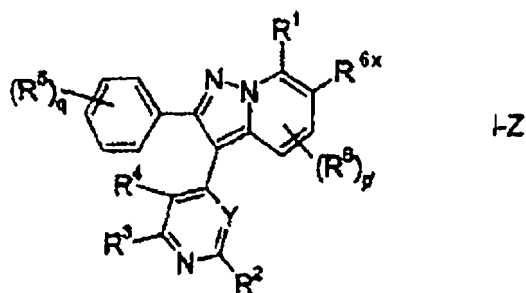


(b) opcionalmente escindir el compuesto de fórmula (I-X) proporcionando el compuesto de fórmula (I-Y)



y

(c) opcionalmente convirtiendo el compuesto de fórmula (I-Y) en un compuesto de fórmula (I-Z)

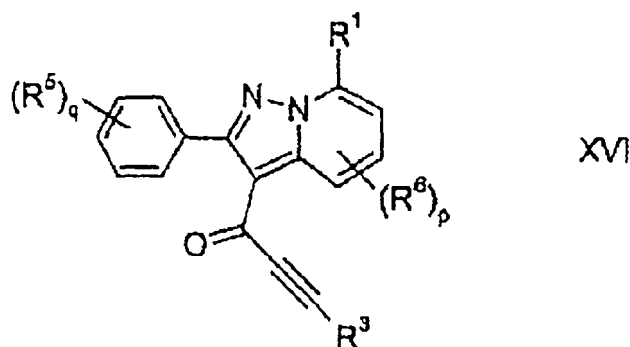


en la que R^{6x} se selecciona entre el grupo constituido por -NR⁷R⁸ donde R⁷ y R⁸ no son ambos H, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay y -NHR¹⁰Het;

usando las condiciones seleccionadas entre el grupo constituido por acoplamiento cruzado, aminación reductora, alquilación, acilación y sulfonylación.

De acuerdo con otro aspecto la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) en la que Y es N, R² se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alqueni-
lo, cicloalqueni-
lo, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR¹⁰Het, -S(O)_nR⁹, -S(O)_nAY, -S(O)_nHet, -S(O)_nNR⁷R⁸, -NR⁷R⁸,
-NHHet, -NHR¹⁰Het, -NHR¹⁰AY, -R¹⁰NR⁷R⁸ y -R¹⁰NR⁷AY; R³ se selecciona entre el grupo constituido por H, alquilo,
cicloalquilo, alqueni-
lo, Ay, Het, -C(O)R⁷, -C(O)AY, -CO₂R⁷, -CO₂AY, -SO₂NHR⁹, -NR⁷R⁸ (donde R⁷ y R⁸ no son H),
-NR⁷AY (donde R⁷ no es H), -R¹⁰OR⁷, -R¹⁰OAY, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷AY; R⁴ es H; y al menos un R⁶ se selecciona entre
el grupo constituido por -NR⁷R⁸, -NR⁷AY, -NHHet, -NHR¹⁰AY y -NHR¹⁰Het, comprendiendo dicho procedimiento las
etapas de:

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

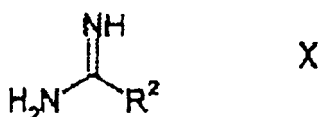


en la que cada R⁶ es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, al-
quilo, cicloalquilo, alqueni-
lo, cicloalqueni-
lo, alquini-
lo, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR¹⁰AY, -OR¹⁰Het, -C(O)R⁹,
-CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)AY, -C(O)NR⁷AY, -C(O)NHR¹⁰AY, -C(O)Het, -C(O)NHR¹⁰Het, -C(S)NR⁹R¹¹, -C(NH)
NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷AY, -S(O)_nR⁹, -S(O)_nAY, -S(O)_nHet, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷AY, -NR⁷R⁸, -NR⁷AY,
-NHR¹⁰AY, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰AY, -R¹⁰Het, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰-O-C(O)R⁹, -R¹⁰-O-C(O)AY,
-R¹⁰-O-C(O)Het, -R¹⁰-O-S(O)_nR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷AY, -R¹⁰C(O)R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹
R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, ciano, nitro y azido;

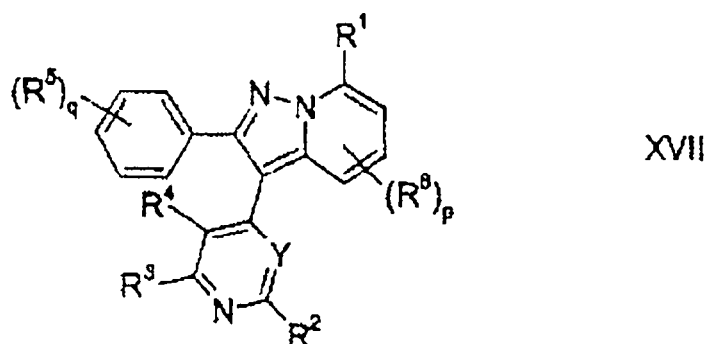
dos grupos R⁶ adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C₅₋₆ o grupo hetero-
cíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos;

en la que al menos un R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por halo, -NR⁷R⁸, -NR⁷AY, -NHHet, -NHR¹⁰AY
y -NHR¹⁰Het; y

con la amina de fórmula (X):



para preparar un compuesto de fórmula (XVII)



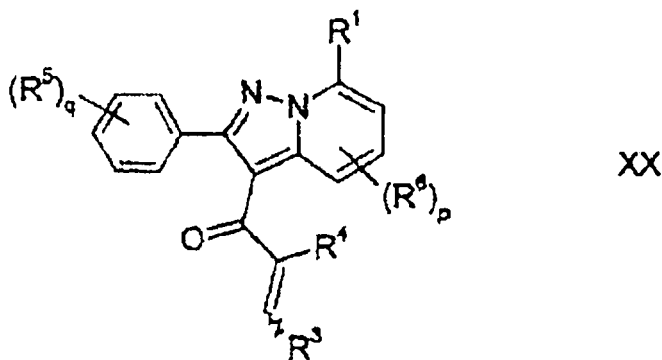
en la que al menos un R^6 se selecciona entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ay$ y $-NHR^{10}Het$; y

b) en la realización en la que ningún R^6 es $-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ay$ o $-NHR^{10}Het$; reemplazando el R^6 halo del compuesto de fórmula (XVII) con un sustituyente amina seleccionado entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ay$ y $-NHR^{10}Het$;

para preparar un compuesto de fórmula (I).

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) en la que Y es N, R^2 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alqueni-
lo, cicloalqueni-
lo, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^9$, $-S(O)_nAy$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $-NR^7R^8$,
-NHHet, $-NHR^{10}Het$, $-NHR^{10}Ay$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7Ay$; R^3 se selecciona entre el grupo constituido por H, alquilo,
cicloalquilo, alqueni-
lo, Ay, Het, $-C(O)R^7$, $-C(O)Ay$, $-CO_2R^7$, $-CO_2Ay$, $-SO_2NHR^9$, $-NR^7R^8$ (donde R^7 y R^8 no son H),
- NR^7Ay (donde R^7 no es H), $-R^{10}OR^7$, $-R^{10}NR^7Ay$; R^4 es H; y al menos un R^6 se selecciona entre el grupo constituido
por H, $-NR^7Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ay$ y $-NHR^{10}Het$. El procedimiento comprende las etapas de:

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

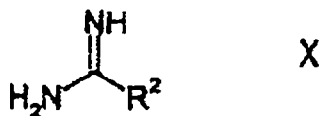


en la que cada R^6 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, al-
quilo, cicloalquilo, alqueni-
lo, cicloalqueni-
lo, alquini-
lo, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-OR^{10}Ay$, $-OR^{10}Het$, $-C(O)R^9$,
- CO_2R^9 , $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)Ay$, $-C(O)NR^7Ay$, $-C(O)NHR^{10}Ay$, $-C(O)Het$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-C(NH)$
- NR^7R^8 , $-C(NH)NR^7Ay$, $-S(O)_nR^9$, $-S(O)_nAy$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7Ay$, $-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, $-NHR^{10}Ay$,
-NHHet, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}Ay$, $-R^{10}Het$, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}-O-C(O)R^9$, $-R^{10}-O-C(O)Ay$, $-R^{10}-O-C(O)Het$,
- $R^{10}-O-S(O)_nR^9$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7Ay$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)$
- NR^9R^{11} , $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^9$, $-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, ciano, nitro y azido; o

dos grupos R^6 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C_{5-6} o grupo hetero-
cíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos;

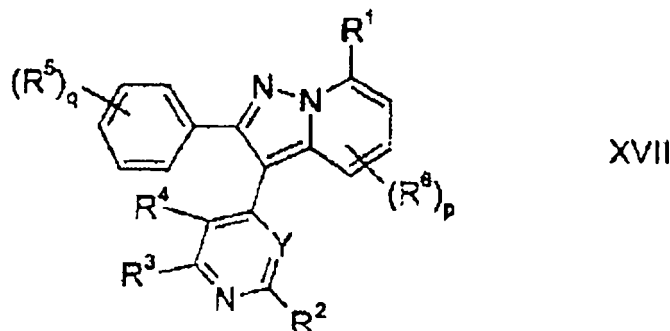
en la que al menos un R^6 se selecciona entre el grupo constituido por halo, $-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ay$
y $-NHR^{10}Het$; y

con la amina de fórmula (X):



para preparar un compuesto intermedio;

b) oxidar el compuesto intermedio para preparar un compuesto de fórmula (XVII)



XVII

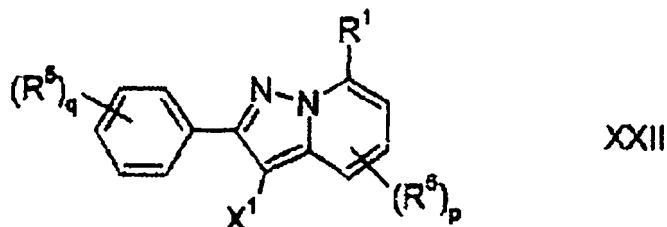
en la que al menos un R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por halo, -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay y -NHR¹⁰Het; y

c) en la realización en la que ninguno de R⁶ es -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay ni -NHR¹⁰Het; reemplazando R⁶ halo del compuesto de fórmula (XVII) con un sustituyente amina seleccionada entre el grupo constituido por -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay y -NHR¹⁰Het;

para preparar un compuesto de fórmula (I).

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) en la que al menos un R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay y -NHR¹⁰Het. El procedimiento comprende las etapas de:

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



XXII

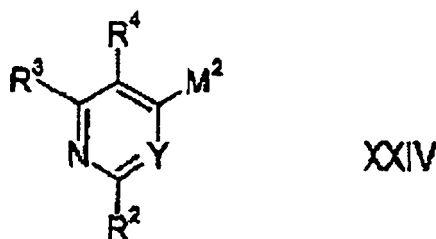
en la que cada R⁶ es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, Ay, Het, -OR⁷, -OAy, -OHet, -OR¹⁰Ay, -OR¹⁰Het, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)Ay, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)NHR¹⁰Ay, -C(O)Het, -C(O)NHR¹⁰Het, -C(S)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷Ay, -S(O)_nR⁹, -S(O)_nAy, -S(O)_nHet, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷Ay, -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHR¹⁰Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰Ay, -R¹⁰Het, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰-O-C(O)R⁹, -R¹⁰-O-C(O)Ay, -R¹⁰-O-C(O)Het, -R¹⁰-O-S(O)_nR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, ciano, nitro y azido; o

dos grupos R⁶ adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C₅₋₆ o grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos;

en la que al menos un R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por halo, -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay y -NHR¹⁰Het; y

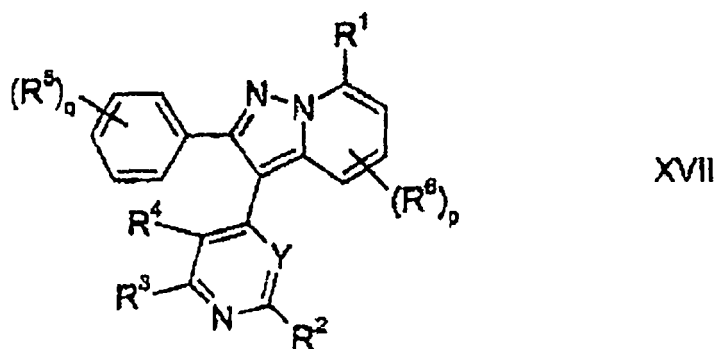
X¹ es cloro, bromo o yodo

con un compuesto de fórmula (XXIV):



en la que M² se selecciona entre el grupo constituido por -B(OH)₂, -B(ORa)₂, -B(Ra)₂, -Sn(Ra)₃, Zn-haluro, ZnRa, y Mg-haluro en los que Ra es alquilo o cicloalquilo y haluro es halo;

para preparar un compuesto de fórmula (XVII)



en la que al menos un R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por halo, -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay y -NHR¹⁰Het; y

b) en la realización en la que ninguno de R⁶ es -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay ni -NHR¹⁰Het; reemplazando R⁶ halo del compuesto de fórmula (XVII) con un sustituyente amina seleccionada entre el grupo constituido por -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay y -NHR¹⁰Het;

para preparar un compuesto de fórmula (I).

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto radiomarcado de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable o derivado fisiológicamente funcional del mismo. En una realización, el compuesto radioomarcado se tritúa. En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto biotinilado de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto radiomarcado de fórmula (I) para uso en terapia. La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para la profilaxis o tratamiento de una infección viral por herpes en un animal. La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para la profilaxis o tratamiento de afecciones o enfermedades asociadas a infección viral por herpes en un animal.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una infección viral por herpes en un animal, preferiblemente seres humanos. La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de afecciones o enfermedades asociadas a infección viral por herpes en un animal, preferiblemente seres humanos.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) para uso en la profilaxis o tratamiento de una infección viral por herpes en un animal.

Descripción detallada de la invención

Como se usa en esta memoria descriptiva, “un compuesto de la invención” o “un compuesto de fórmula (I)” significa un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato, farmacéuticamente aceptable, o derivado fisiológicamente funcional del mismo. De manera similar, con respecto a los intermedios que se pueden aislar tales como por ejemplo, los compuestos de fórmula (IX), (XXXII), (XVI), (XVII), (XX), (XXII), (XXX), (XXXI) y (XXXII), la frase “un compuesto de fórmula (número)” significa un compuesto que tiene esa fórmula y las sales solvatos y derivados fisiológicamente funcionales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ES 2 266 487 T3

Como se usa en esta memoria descriptiva, los términos “alquilo” (y alquilenilo) se refieren a cadenas hidrocarburo lineales o ramificados que contienen entre 1 y 8 átomos de carbono. Los ejemplos de “alquilo” como se usan en esta memoria descriptiva incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, isobutilo, isopropilo, y terc-butilo. Los ejemplos de “alquilenilo” como se usan en esta memoria descriptiva incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno, butileno, e isobutileno. “Alaquilo” también incluye alquilo sustituido. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por mercapto, nitro, ciano y halo. Perhaloalquilo, tal como trifluorometilo, es un grupo alquilo preferido.

Como se usa en esta memoria descriptiva, el término “cicloalquilo” se refiere a un anillo carbocíclico no aromático que tiene entre 3 y 8 átomos de carbono y dobles enlaces carbono-carbono. “Cicloalquilo” incluye a modo de ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, cicloheptilo y ciclooctilo. “Ciclooctilo” también incluye cicloalquilo sustituido. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido en un carbono disponible con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por mercapto, nitro, ciano, halo y alquilo.

Como se usa en esta memoria descriptiva, el término “alquilenilo” (y alquilenilo) se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen entre 2 y 8 átomos de carbono y al menos uno y hasta tres dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de “alquilenilo” como se usa en esta memoria descriptiva incluyen, pero no se limitan a etenilo y propenilo. “Alquilenilo” también incluye alquilenilo. Los grupos alquilenilo pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono disponible con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por mercapto, nitro, ciano, halo y alquilo.

Como se usa en esta memoria descriptiva, el término “cicloalquilenilo” se refiere a un anillo carbocíclico no aromático que tiene entre 3 y 8 átomos de carbono (salvo que se especifique otra cosa) y hasta 3 dobles enlaces carbono-carbono. “Cicloalquilenilo” incluye a modo de ejemplo ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo. “Cicloalquilenilo” también incluye cicloalquilenilo sustituido. El cicloalquilenilo puede estar opcionalmente sustituido en un carbono disponible con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por mercapto, nitro, ciano, halo y alquilo.

Como se usa en esta memoria descriptiva, el término “alquinilo” (y alquinilenilo) se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen entre 2 y 8 átomos de carbono y al menos uno y hasta tres triples enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de “alquinilo” como se usa en esta memoria descriptiva incluyen, pero no se limitan a etinilo y propinilo. “Alquinilo” también incluye alquinilo. Los grupos alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono disponible con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por mercapto, nitro, ciano, halo y alquilo.

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

El término “arilo” se refiere a grupos carbocíclicos monocíclicos y grupos carbocíclicos bicíclicos que tienen entre 5 y 12 átomos de carbono y que tiene al menos un anillo aromático. Los ejemplos de grupos arilo particulares incluyen pero no se limitan a fenilo y naftilo. “Arilo” también incluye arilo sustituido. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono disponible con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halo, alquilo (incluyendo perhaloalquilo), alquilenilo, cicloalquilo, cicloalquilenilo, alcoxi, cicloalcoxi, amino, mercapto, hidroxilo, alquilhidroxilo, alquilamina, cicloalquilamina, carboxi, carboxamida, sulfonamida, Het, amidina, ciano, nitro y azido. Los grupos arilo preferidos de acuerdo con la invención incluyen pero no se limitan a fenilo y fenilo sustituido.

El término “heterocíclico” (o “heterociclo”) se refiere a un grupo no aromático saturado monocíclico o no saturado y grupos no aromáticos bicíclicos condensados, que tienen el número especificado de miembros y que contienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S. Los ejemplos de grupos heterocíclicos particulares incluyen pero no se limitan a tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, pirano, oxetano, tietano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxalano, piperidina, piperazina, tetrahidropirimidina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, tiazolidina, oxazolidina, tetrahidrotiopirano, tetrahidrotiofeno, y similares. “Heterocíclico” también incluye heterocíclico sustituido. El grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido en un carbono o heteroátomo disponible, con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halo, alquilo (incluyendo perhaloalquilo), alquilenilo, cicloalquilo, cicloalquilenilo, alcoxi, cicloalcoxi, amino, mercapto, hidroxilo, alquilhidroxilo, alquilamina, cicloalquilamina, carboxi, carboxamida, sulfonamida, Het, amidina, ciano, nitro y azido. Los grupos heterocíclicos preferidos de acuerdo con la invención incluyen pero no se limitan a pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina y piperazina y las variantes sustituidas de los mismos.

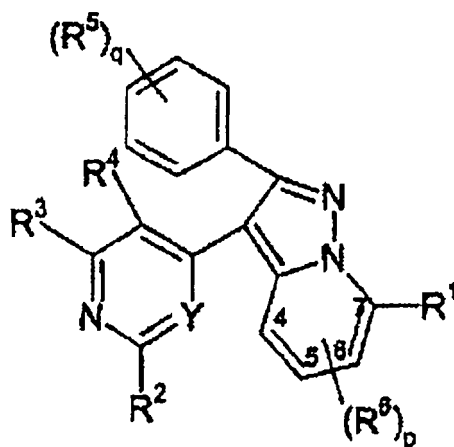
El término “heteroarilo” se refiere a grupos monocíclicos aromáticos y grupos bicíclicos condensados aromáticos en los que al menos un anillo es aromático, que tiene el número especificado de miembros (carbono y heteroátomos totales) y que contiene 1, 2, 3, ó 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Los ejemplos de grupos heteroarilo particulares incluyen pero no se limitan a furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, isotiazol, iridina, piridazina, pirazina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, benzofurano, benzotiofeno, indol, e inadzol. “Heteroarilo” también incluye heteroarilo sustituido. El grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido en un carbono o heteroátomo disponible con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halo, alquilo (incluyendo perhaloalquilo), alquilenilo, cicloalquilo, cicloalquilenilo, alcoxi, cicloalcoxi, amino, mercapto, hidroxilo, alquilhidroxilo, alquilamina, cicloalquilamina, carboxi, carboxamida, sulfonamida,

Het, amidina, ciano, nitro y azido. Los grupos heteroarilo preferidos de acuerdo con la invención incluyen pero no se limitan a piridina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, y pirimidina, y las variantes sustituidas de los mismos.

El término “miembros” y las variantes de los mismos (por ejemplo, “de miembros”) en el contexto de los grupos heterocíclicos y heteroarilo se refiere a los átomos totales, carbono y heteroátomos N, O, y/o S, que forman el anillo. De este modo, un ejemplo de un anillo heterocíclico de 6 miembros es piperidina y un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros es piridina.

Como se usa en esta memoria descriptiva el término “opcionalmente” significa que el caso (s) descrito (s) posteriormente puede (n) o no puede (n) producirse, e incluye tanto el (los) caso (s) que se producen como los casos que no se producen.

La presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I):



en la que

R¹ es H;

R² se selecciona entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR¹⁰Het, -S(O)_nR⁹, -S(O)_nAY, -S(O)_nHet, -S(O)_nNR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -NHR¹⁰AY, -R¹⁰NR⁷R⁸ y -R¹⁰NR⁷AY;

cada R⁷ y R⁸ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, -OR⁹, -C(O)R⁹, -C(O)₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁹R¹¹, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R¹⁰, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHSO₂R⁹, -R¹⁰NHCOR⁹ y -R¹⁰SO₂NHCOR⁹;

cada R⁹ y R¹¹ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰OH, -R¹⁰C(OR¹⁰)_w en el que w es 1-10, y -R¹⁰NR¹⁰R¹⁰;

cada R¹⁰ es igual o diferente y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo y alquinilo;

n es 0, 1, ó 2;

AY es arilo;

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

Y es N o CH;

R³ y R⁴ son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -C(O)R⁷, -C(O)AY, -CO₂R⁷, -CO₂AY, -SO₂NHR⁹, -NR⁷R⁸, -NR⁷AY, -NHHet, -NR¹⁰Het, -R¹⁰OR⁷, -R¹⁰OR⁷, -R¹⁰OAY, -R¹⁰NR⁷R⁸ y -R¹⁰NR⁷AY;

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

ES 2 266 487 T3

5 cada R⁵ es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)Het, -C(O)NHR¹⁰Het, -C(S)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷Ay, -S(O)_nR⁹, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷Ay, -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, ciano, nitro y azido; o

dos grupos R⁵ adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C₅₋₆ o arilo;

10 p es 1, 2 ó 3; y

15 cada R⁶ es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR¹⁰Ay, -OR¹⁰Het, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)NR⁷Het, -C(O)NHR¹⁰Ay, -C(O)NHR¹⁰Het, -C(S)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷Ay, -S(O)_nR⁹, -S(O)_nAy, -S(O)_nHet, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷Ay, -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHR¹⁰Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰Ay, -R¹⁰Het, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰-O-C(O)R⁹, -R¹⁰-O-C(O)Ay, -R¹⁰-O-C(O)Het, -R¹⁰-O-S(O)_nR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, ciano, nitro y azido; o

20 dos grupos R⁶ adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C₅₋₆ o grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos;

25 en la que al menos un R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay y -NHR¹⁰Het; y

en el que Y es CH, R³ no es -NR⁷Ay; y las sales y solvatos y derivados fisiológicamente funcionales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 En una clase preferida de compuestos de fórmula (I), Y es CH. En otra realización preferida, se definen los compuestos de fórmula (I) en la que Y es N.

35 Los compuestos de fórmula (I) incluyen los compuestos definidos en los que R² contiene un resto heterocíclico o heteroarilo tal como Het, -OHet, -OR¹⁰Het, -S(O)_nHet, -NHHet, y -NHR¹⁰Het. Otra clase de compuestos de fórmula (I) incluye los compuestos definidos en los que R² no contiene un resto arilo, heterocíclico o heteroarilo. En tales realizaciones R² se selecciona preferiblemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, -OR⁷, -S(O)_nR⁹, -S(O)_nNR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, y -R¹⁰NR⁷R⁸. Todavía otra clase de compuestos incluyen los definidos en los que R² no contiene un resto heterocíclico o heteroarilo pero puede contener un resto arilo. En tales realizaciones R² se selecciona preferiblemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, Ay, -OR⁷, -OAY, -S(O)_nR⁹, -S(O)_nAy, -S(O)_nNR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -NHR¹⁰Ay, -R¹⁰NR⁷R⁸ y -R¹⁰NR⁷Ay.

40 Preferiblemente, R² se selecciona entre el grupo constituido por Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR¹⁰Het, -S(O)_nR⁹, -S(O)_nAy, -NR⁷R⁸, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰NR⁷R⁸ y -R¹⁰NR⁷Ay, o cualquier subconjunto del mismo. Más preferiblemente, R² se selecciona entre el grupo constituido por Het, -NR⁷R⁸, -NHHet y -NHR¹⁰Het, o cualquier subconjunto del mismo. Los compuestos particularmente preferidos de fórmula (I) se definen en los que R² se selecciona entre el grupo constituido por -NR⁷R⁸ y Het, o cualquier subconjunto del mismo. En una realización R² se selecciona entre el grupo constituido por -NR⁷R⁸.

50 En una realización preferida, R² se selecciona entre el grupo constituido por -NH₂, -NH-alquilo, -NH-cicloalquilo, -N-(alquil)(alquilo), Het (por ejemplo, pirrolidina), -NHHet y -NH-alquilo, o cualquier subconjunto del mismo. Más preferiblemente R² se selecciona entre el grupo constituido por -NH-alquilo, -NH-cicloalquilo, o cualquier subconjunto del mismo.

55 Los ejemplos específicos de algunos grupos R² se seleccionan entre el grupo constituido por NH₂, -NH-metilo, -NH-etilo, -NH-propilo, -NH-isopropilo, -NH-ciclopropilo, -NH-butilo, -NH-isobutilo, -NH-ciclopentilo, -NH-ciclohexilo, -NH(CH₂)₂OCH₃; y pirrolidina (por ejemplo, pirrolidina unida mediante N).

60 Preferiblemente, R⁷ y R⁸ son cada uno de ellos iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁹R¹¹, -C(O)R⁹ y -R¹⁰CO₂R⁹, o cualquier subconjunto de los mismos. Más preferiblemente R⁷ y R⁸ son cada uno de ellos iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, -R¹⁰cicloalquilo, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización R⁷ y R⁸ son cada uno de ellos iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo y cicloalquilo, o cualquier subconjunto de los mismos.

65 Preferiblemente R⁹ y R¹¹ son cada uno de ellos iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, y -R¹⁰cicloalquilo, o cualquier subconjunto de los mismos. Más preferiblemente R⁹ y R¹¹ son cada uno de ellos iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H y alquilo, o cualquier subconjunto de los mismos.

Probablemente R^{10} es alquilo o cicloalquilo, alqueno; más preferiblemente alquilo.

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) incluyen los compuestos definidos en los que al menos uno de R_3 y R_4 contienen un resto heterocíclico o heteroarilo. Otra realización incluye los compuestos de fórmula (I) en los que ni R_3 y R_4 contienen un resto heterocíclico o heteroarilo.

R^3 se selecciona preferiblemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, $-OR^7$, $-CO_2R^7$, y $-NR^7R^8$, o cualquier subconjunto de los mismos. Más preferiblemente, R^3 se selecciona entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, $-OR^7$, y $-NR^7R^8$, o cualquier subconjunto de los mismos. Lo más preferiblemente R^3 es H o alquilo. En una realización R^3 es H.

R^4 se selecciona preferiblemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, $-OR^7$, $-CO_2R^7$, y $-NR^7R^8$, o cualquier subconjunto de los mismos. Más preferiblemente, R^4 se selecciona entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, $-OR^7$, y $-NR^7R^8$, o cualquier subconjunto de los mismos. Lo más preferiblemente R^4 es H o alquilo. En una realización, R^4 es H.

Preferiblemente q es 0, 1 ó 2. En una realización q es 0. En una realización preferida q es 1. En una realización, q es 2 y los dos grupos R^5 están unidos a átomos de carbono adyacentes, y opcionalmente, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_{5-6} o arilo. La frase "dos grupos R^5 adyacentes" se refiere a dos grupos R^5 , cada uno de ellos unido a átomos de carbono adyacentes en el anillo fenilo. En la realización en las que dos grupos R^5 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo o arilo, q es preferiblemente 2, 3, 4 ó 5; más preferiblemente 2.

R^5 puede estar en posición orto, meta o para.

Otra clase de compuestos de fórmula (I) incluye aquellos compuestos definidos en los que al menos un grupo R^5 contiene un resto arilo, heterocíclico o heteroarilo (preferiblemente un resto heterocíclico o heteroarilo) y dos grupos R^5 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos no forman un cicloalquilo C_{5-6} o arilo. Otra clase de compuestos de fórmula (I) incluye los compuestos definidos en los que q es 3, 4, ó 5, al menos un grupo R^5 contiene un resto arilo, heterocíclico o heteroarilo (preferiblemente un resto heterocíclico o heteroarilo) y dos grupos R^5 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C_{5-6} o arilo. Una clase preferida de compuestos de fórmula (I) incluye los compuestos definidos en los que ningún grupo R^5 contiene un resto arilo, heterocíclico o heteroarilo (o en una realización ningún grupo R^5 contiene un resto heterocíclico o heteroarilo) y dos grupos R^5 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos no forman un cicloalquilo C_{5-6} o arilo. Otra clase de compuestos de fórmula (I) incluye los compuestos definidos en los que q es 2, 3, 4, ó 5, ningún grupo R^5 contiene un resto arilo, heterocíclico o heteroarilo (o en una realización ningún grupo R^5 contiene un resto heterocíclico o heteroarilo) y dos grupos R^5 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos no forman un cicloalquilo C_{5-6} o arilo.

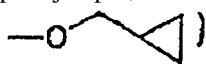
En las realizaciones en las que grupos R^5 adyacentes junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo o arilo, cada grupo R^5 puede ser igual o diferente y preferiblemente se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, y alqueno. Por ejemplo, en una realización dos grupos R^5 adyacentes son alquilo y junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo cicloalquilo tal como:



A partir de este ejemplo, las realizaciones adicionales, que incluyen aquellas en las que dos grupos R^5 adyacentes junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un grupo arilo se puede determinar por los expertos en la técnica. Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) se definen en los que dos grupos R^5 adyacentes junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un grupo arilo no forman un cicloalquilo C_{5-6} o arilo.

Preferiblemente, cada grupo R^5 es igual o diferente e independientemente se selecciona entre el grupo constituido por halo, alquilo, alqueno, Ay, Het, $-OR^7$, $-CO_2R^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-NHR^{10}Ay$, ciano, nitro y azido, o cualquier subconjunto de los mismos. Más preferiblemente, cada grupo R^5 es igual o diferente e independientemente se selecciona entre el grupo constituido por $-OR^7$, $-NR^7R^8$, Ay, Het, ciano, nitro y azido, o cualquier subconjunto de los mismos. Lo más preferiblemente, cada grupo R^5 es igual o diferente e independientemente se selecciona entre el grupo constituido por halo, alquilo, $-OR^7$ y ciano, o cualquier subconjunto de los mismos.

En particular, las realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (I) se definen en las que R^5 es H, halo (por ejemplo, fluro, cloro o bromo), alquilo (por ejemplo, metilo), O-alquilo (por ejemplo, O-metilo, O-isobutilo, y



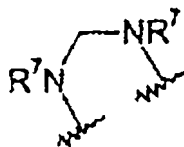
ciano, $-NH-CH_3$, y $-N(CH_3)_2$.

p es preferiblemente 1 ó 2, más preferiblemente 1.

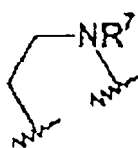
R^6 puede estar en la posición 4, 5 ó 6. En una realización, p es 1 y R^6 está en la posición C-5. En una realización, p es 1 y R^6 está en la posición C-6. En una realización p es 2 y un R^6 está en la posición C-5 y un R^6 está en la posición C-6.

Otra clase de compuestos de fórmula (I) incluye aquellos compuestos definidos en los que al menos un grupo R^6 contiene un resto arilo, heterocíclico o heteroarilo (preferiblemente un resto heterocíclico o heteroarilo) y dos grupos R^6 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos no forman un cicloalquilo C_{5-6} o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos. Otra clase de compuestos de fórmula (I) incluye aquellos compuestos definidos en los que p es 3, al menos un grupo R^6 contiene un resto arilo, heterocíclico o heteroarilo (preferiblemente un resto heterocíclico o heteroarilo) y dos grupos R^6 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C_{5-6} o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos. Una clase preferida de compuestos de fórmula (I) incluye los compuestos definidos en los que ningún grupo R^6 contiene un resto arilo, heterocíclico o heteroarilo (o en una realización ningún grupo R^6 contiene un resto heterocíclico o heteroarilo) y dos grupos R^6 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos no forman un cicloalquilo C_{5-6} o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos. Otra clase de compuestos de fórmula (I) incluye los compuestos definidos en los que p es 2 ó 3, ningún grupo R^6 contiene un resto arilo, heterocíclico o heteroarilo (o en una realización ningún grupo R^6 contiene un resto heterocíclico o heteroarilo) y dos grupos R^6 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C_{5-6} o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos.

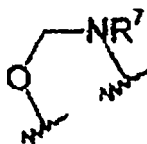
En las realizaciones en las que dos grupos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C_{5-6} o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos, cada grupo R^6 puede ser igual o diferente y se selecciona preferiblemente entre el grupo constituido por alquilo, alqueno, OR^7 , $-NR^7R^8$, y $-S(O)_nR^9$. En una realización preferida, cuando dos grupos R^6 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo, es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un N. Por ejemplo, en una realización dos grupos R^6 adyacentes son $-NR^7R^8$ y junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo heterocíclico tal como:



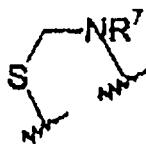
En otra realización un grupo R^6 $-NR^7R^8$ y otro es alquilo y junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo heterocíclico tal como:



En otra realización dos grupos R^6 adyacentes se definen como $-OR^7$, $-NR^7R^8$ respectivamente y junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo heterocíclico tal como:



En otra realización dos grupos R^6 adyacentes se definen como $-S(O)_nR^9$, $-NR^7R^8$ respectivamente y junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo heterocíclico tal como:



A partir de estos ejemplos, las realizaciones adicionales se pueden determinar fácilmente por los expertos en la técnica.

En una realización preferida, cada R^6 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por cada R^6 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAr$, $-OHet$, $-OR^{10}Ar$, $-OR^{10}Het$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)Ar$, $-C(O)NR^7Ar$, $-C(O)NHR^{10}Ar$, $-C(O)Het$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7Ar$, $-S(O)_nR^9$, $-S(O)_nAr$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7Ar$, $-NR^7R^8$, $-NR^7Ar$, $-NHR^{10}Ar$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}Ar$, $-R^{10}Het$, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}-O-C(O)R^9$, $-R^{10}-O-C(O)Ar$, $-R^{10}-O-C(O)Het$, $-R^{10}-O-S(O)_nR^9$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7Ar$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^9$, $-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, ciano, nitro y azido. Es decir, preferiblemente los compuestos de fórmula (I) se definen en los que dos grupos R^6 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos no forman un cicloalquilo C_{3-6} o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos.

Preferiblemente, cada R^6 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAr$, $-OHet$, $-CO_2R^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)NR^7Ar$, $-NR^7R^8$, $-NR^7Ar$, $-NHR^{10}Ar$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, y ciano, o cualquier subconjunto de los mismos; en los que al menos un R^6 se selecciona entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$, $-NR^7Ar$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ar$ y $-NHR^{10}Het$. Más preferiblemente, cada R^6 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ar$, $-NHR^{10}Het$, y ciano, o cualquier subconjunto de los mismos; en los que al menos un R^6 se selecciona entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$, $-NR^7Ar$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ar$, $-NHR^{10}Het$. Lo más preferiblemente cada R^6 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, $-NR^7R^8$, $-NR^7Ar$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ar$ y $-NHR^{10}Het$, o ciano, o cualquier subconjunto de los mismos; en los que al menos un R^6 se selecciona entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$, $-NR^7Ar$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ar$ y $-NHR^{10}Het$.

En una realización preferida, al menos un R^6 se selecciona entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$ y $-NHHet$; más preferiblemente al menos un R^6 es $-NR^7R^8$.

Los ejemplos específicos de los grupos R^6 incluyen pero no se limitan a $-NH_2$, $-NH$ -alquilo, $-NHR^{10}OR^9$, $-NH$ -cicloalquilo, $-NH-SO_2$ -alquilo. En una realización preferida, R^6 se selecciona entre el grupo constituido por $-NH_2$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-NH$ -ciclopropilo, $-NH$ -ciclopentilo, $-NH(CH_3)_2-O-CH_3$, y $-NH-SO_2-CH_3$.

Se ha de entender que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares y péricidos definidos en esta memoria descriptiva anteriormente.

Los compuestos preferidos de fórmula (I) incluyen pero no se limitan a:

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

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

N-[3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]metanosulfonamida;

3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-6-amina;

N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-6-amina;

3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]piridin-6-amina;

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

3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]piridin-5-amina;

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

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

4-Bromo-N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidin-4-il]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina;

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

4-Bromo-N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina;

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

ES 2 266 487 T3

N-Butil-3-[2-(butilamino)piridin-4-il]-2-(4-(fluorofenil)-pirazolo[1,5-a]piridin-4-amina;

4-{5-(Ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]pirazolo-[1,5-a]piridin-2-il}fenol;

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

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

10 sus sales solvatos y derivados fisiológicamente funcionales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos particularmente preferidos de fórmula (I) incluyen pero no se limitan a:

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

3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-6-amina;

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

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

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

25 N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-ciclopropilmetoxi)fenil]pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina;

y

sus sales solvatos y derivados fisiológicamente funcionales farmacéuticamente aceptables.

30 Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en la forma de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales convencionales formadas a partir de ácidos o bases inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables así como las sales de amonio cuaternario. Los ejemplos más específicos de sales de ácidos adecuados de sales de ácidos incluyen clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, perclórico, fumárico, acético, propiónico, succínico, glicólico, fórmico, láctico, maleico, tartárico, cítrico, palmoico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, funárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, naftaleno-2-sulfónico, bencenosulfónico, yodhídrico, málico, esteroico, tánico y similares. Otros ácidos tales como oxálico, aunque no en sí mismo farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 Los ejemplos más específicos de las sales básicas adecuadas incluyen sales de sodio, litio, potasio, magnesio, aluminio, calcio, cinc, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaína.

45 El término "solvato" como se usan en esta memoria descriptiva se refiere a un complejo de estequiometría variable formada por un soluto (un compuesto de fórmula (I)) y un disolvente. Los disolventes, a modo de ejemplo, incluyen agua, metanol, etanol, o ácido acético.

50 El término "derivado fisiológicamente funcional" como se usa en esta memoria descriptiva se refiere a cualquier derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, un éster o amida de un compuesto de fórmula (I), que tras la administración a un animal, particularmente un mamífero, tal como un ser humano, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la presente invención o un metabolito activo del mismo. Véase, por ejemplo, Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5ª edición, Vol 1: Principles And Practice.

55 Los procedimientos para preparar las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) son convencionales en la técnica. Véase, por ejemplo Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5ª edición, Vol 1: Principles And Practice.

60 Como será evidente para los expertos en la técnica, en los procedimientos descritos más adelante para la preparación de los compuestos de fórmula (I), ciertos intermedios, pueden estar en la forma de sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales farmacéuticamente aceptables del compuesto. Los términos como se aplican a cualquier intermedio empleado en el procedimiento de la preparación de compuestos de fórmula (I) tienen los mismos significados que se han indicado anteriormente con respecto a los compuestos de fórmula (I). Los procedimientos para preparar las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales farmacéuticamente aceptables de tales intermedios se conocen en la técnica y son análogos al procedimiento de preparación de las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I).

65

Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos o pueden exhibir isomería cis-trans). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y las mezclas de éstos están incluidas dentro del ámbito de la presente invención. La presente invención también cubre los isómeros individuales de los compuestos representados por la fórmula (I) como mezclas con isómeros de los mismos en los que uno o más centros quirales están invertidos. Del mismo modo, se entiende que los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas tautómeras distintas de las mostradas en la fórmula y éstas se incluyen también dentro del ámbito de la presente invención.

La presente invención proporciona adicionalmente compuestos de fórmula (I) para uso en terapia médica, por ejemplo, en el tratamiento o profilaxis, incluyendo supresión de repetición de los síntomas, de una enfermedad viral en un animal, por ejemplo un mamífero tal como un ser humano. Los compuestos de fórmula (I) son especialmente útiles para el tratamiento o profilaxis de enfermedades virales tales como infecciones virales por herpes. Las infecciones virales por herpes incluyen, por ejemplo, virus herpes simplex 1 (VSH-1), virus herpes simplex 2 (VSH-2), citomegalovirus (CMV), virus Épsatein Barr (VEB), virus zoster de la varicela (VZV), virus herpes humano 6 (VHH-6), virus herpes humano 7 (VHH-7), y virus herpes humano 8 (VHH-8). De este modo, los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento o profilaxis de los síntomas o efectos de infecciones por virus herpes.

Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento o profilaxis de afecciones y enfermedades asociadas a infecciones por virus herpes, particularmente afecciones o enfermedades asociadas a infecciones por virus herpes latentes en un animal, por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano. Por afecciones o enfermedades asociadas a infecciones virales por herpes se quiere decir una afección o enfermedad, excluyendo la infección viral *per se*, que se produce por la presencia de la infección viral, tal como síndrome de fatiga crónica que está asociado a infección por VBE; esclerosis múltiple que ha estado asociada a infecciones virales por herpes tales como VBe y VHH-6, que han estado asociadas con infección por VSH-1. Los ejemplos adicionales de tales afecciones o enfermedades se describen en la sección de antecedentes anterior.

Además de las afecciones y enfermedades, los compuestos de la presente invención también se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de enfermedades y afecciones cardiovasculares asociadas a infecciones por virus herpes, en particular aterosclerosis, enfermedad de arterias coronarias y reestenosis y específicamente reestenosis que siguen a angioplastia (RFA). La reestenosis es el estrechamiento de los vasos sanguíneos que se pueden producir después de la lesión a la pared del vaso, por ejemplo lesión provocada por angioplastia de globo u otras técnicas quirúrgicas y/o de diagnóstico, y se caracteriza por una excesiva proliferación de células de músculo liso en las paredes del vaso sanguíneo a tratar. Se cree que en muchos pacientes que sufren de RFA, infección viral, particularmente por CMV y/o VHH-6-del paciente juega un papel central en la proliferación de las células de músculo liso en el vaso coronario tratado. La reestenosis puede producirse después de un número de técnicas quirúrgicas y/o de diagnóstico, por ejemplo, cirugía de trasplante, injerto de venas, injerto de desviación coronaria y, los más comúnmente después de angioplastia.

Existe evidencia a partir del trabajo hecho tanto *in vitro* como *in vivo*, que indica que la reestenosis es un proceso multifactorial. Varias citoquinas y factores de crecimiento, que actúan conjuntamente, estimulan la migración y proliferación de células de músculo liso (SMC) y producción de material de matriz extracelular, que se acumulan ocluyendo el vaso sanguíneo. Además de los supresores de crecimiento actúan inhibiendo la proliferación de SMC y producción de material de matriz extracelular.

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

De este modo, la presente invención describe un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de una infección viral en un animal tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano), particularmente una infección viral por herpes, dicho procedimiento comprende la administración al animal de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I).

Como se usa en esta memoria descriptiva, el término “profilaxis” se refiere a la prevención completa de infección, la prevención de aparición de síntomas en un sujeto infectado, la prevención de repetición de síntomas en un sujeto infectado, o una disminución en la gravedad o frecuencia de síntomas de infección viral, afección o enfermedad en el sujeto.

Como se usa en esta memoria descriptiva, el término “tratamiento” se refiere a la eliminación parcial o total de síntomas o disminución en la gravedad de los síntomas de infección viral, afección o enfermedad en el sujeto, o al eliminación o disminución de la presencia viral en el sujeto.

Como se usa en esta memoria descriptiva, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de un compuesto de fórmula (I) que es suficiente, en el sujeto al que se administra, para tratar o prevenir la enfermedad, afección o infección establecida. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de una infección viral por herpes es una cantidad suficiente para tratar la infección por virus herpes en el sujeto.

La presente invención también describe un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de afecciones o enfermedades asociadas a infección viral por herpes en un animal tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano), que comprende la administración al animal de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I). En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de síndrome de fatiga crónica y esclerosis múltiple en un animal tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano), que comprende la administración al animal de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). El procedimiento anterior es particularmente útil para el tratamiento o profilaxis de síndrome de fatiga crónica y esclerosis múltiple asociados a infección latente con un virus herpes.

En otra realización, la presente invención describe un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de una afección cardiovascular tal como aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria o reestenosis (particularmente la reestenosis que sigue a cirugía tal como angioplastia), que comprende la administración al animal de una cantidad antiviral terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I).

La presente invención describe adicionalmente un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de virus de hepatitis B o hepatitis C en un animal tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano), que comprende la administración al animal de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I).

La presente invención describe adicionalmente un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de virus de papiloma humano en un animal tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano), que comprende la administración al animal de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I).

La presente invención describe adicionalmente un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de VIH en un animal tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano), que comprende la administración al animal de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I).

La presente invención también describe el uso del compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una infección viral en un animal tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano), particularmente una infección viral por herpes; el uso del compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de afecciones o enfermedades asociadas a infección viral por herpes; y el uso del compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de virus de hepatitis B o hepatitis C, virus de papiloma humano o VIH. En particular, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de síndrome de fatiga crónica o esclerosis múltiple. En una realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedad cardiovascular, tal como reestenosis y aterosclerosis.

Los compuestos de fórmula (I) se administran convenientemente en la forma de composiciones farmacéuticas. Tales composiciones se pueden presentar convenientemente para uso de una manera convencional en mezcla con uno o más vehículos o diluyentes fisiológicamente aceptables.

Aunque es posible que los compuestos de la presente invención se puedan administrar terapéuticamente como el compuesto químico bruto, es preferible presentar el ingrediente activo como una formulación o composición farmacéutica. La composición farmacéutica puede comprender un vehículo o diluyente. El (los) vehículo (s) o diluyente (s) debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial al receptor del mismo.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona adicionalmente una formulación farmacéutica o composición que comprende un compuesto de fórmula (I). En una realización, la composición farmacéutica comprende adicionalmente uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, distinto de los ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

Las formulaciones incluyen los adecuados para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, por ejemplo, mediante inyección o mediante comprimido de liberación prolongada, intradérmica, intratecal, intramuscular, por ejemplo mediante liberación prolongada e intravenosa), rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal y sublingual), aunque la vía más adecuada puede depender de por ejemplo la condición, edad, y trastorno del receptor así como la infección o enfermedad viral que se está tratando. Las formulaciones se pueden convenientemente presentar en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de poner junto (s) un (unos) compuesto (s) de fórmula (I) ("ingrediente activo") con el vehículo que constituye uno o más ingredientes adicionales. En general las formulaciones se preparan poniendo juntos de manera uniforme e íntimo el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y después, si es necesario, configurando el producto en la formulación deseada.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables en particular para la administración pediátrica) conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; en forma de polvo o gránulos; en forma de una solución o suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión líquida de aceite

en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también se puede presentar en forma de un bolo, electuario o pasta.

Un comprimido también se puede preparar por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos también se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma suelta tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con otros excipientes convencionales tales como agentes de unión (por ejemplo, jarabe, goma arábica, gelatina, sorbitol, tragacanto o almidón o polivinilpirrolidona), cargas (por ejemplo, lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato de calcio o sorbitol), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilén glicol o sílice), disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato sódico); o agentes humectantes tal como lauril sulfato sódico. Los comprimidos moldeados también se pueden preparar mediante moldeado en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos también pueden opcionalmente recubrirse o rayarse y se pueden formular de manera que se proporcione liberación lenta o controlada del ingrediente activo en ellos. Los comprimidos se pueden revestir por procedimientos bien conocidos en la técnica.

Como alternativa, los compuestos de la presente invención se pueden incorporar en preparaciones líquidas orales, tales como suspensiones, soluciones, emulsiones acuosas, jarabes o elixires, por ejemplo. Además, las formulaciones que contienen estos compuestos se pueden presentar en forma de un producto seco con agua u otro vehículo adecuado antes de uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión tales como jarabe de sorbitol, metilcelulosa, glucosa/jarabe de azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetil celulosa, estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes tales como lecitina, mono-oleato de sorbitán goma arábica; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites) tales como aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, estrés oleosos, propilenglicol o alcohol etílico; y conservantes tales como p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico. Tales preparaciones se pueden también formular como supositorios, conteniendo, por ejemplo, bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Las formulaciones para la administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor propuesto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosificación unitaria o multidosis, por ejemplo ampollas y viales selladas, y se pueden almacenar en una condición secada por congelación (liofilizada) que requiere solamente la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo, inyección para agua, inmediatamente antes de uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporánea se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente descritos. Las formulaciones para la administración rectal se pueden presentar en forma de un supositorio con los vehículos usuales tales como manteca de cacao, grasa dura o polietilenglicol.

Las formulaciones adecuadas para la aplicación tópica o intranasal incluyen pomadas, cremas, lociones, pastas, ges, pulverizaciones, aerosoles y aceites. Los vehículos adecuados para tales formulaciones incluyen gelatina de petróleo, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes, y las combinaciones de los mismos.

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

Los compuestos también se pueden formular como preparaciones de liberación prolongada. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante implante (por ejemplo por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. De este modo, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos poliméricos (por ejemplo en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o en forma de derivados escasamente solubles, por ejemplo, en forma de una sal escasamente soluble.

Además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que tienen relación con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

Los expertos en la técnica apreciarán que la cantidad de un compuesto de la invención requerida para uso en el tratamiento variará con la naturaleza de la afección que se está tratando y la edad y la condición del paciente y por último estará a la discreción del médico o veterinario asistente. Sin embargo, en general las dosis empleadas para tratamiento de seres humanos adultos estarán típicamente en el intervalo de 0,02-5000 mg al día, preferiblemente 1-1500 al día. La dosis deseada se puede presentar convenientemente en una única dosis o dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis al día. Las formulaciones de acuerdo con la invención pueden contener entre 0,1-99% del ingrediente activo, convenientemente entre 30-95% para comprimidos y cápsulas y 3-50% para preparaciones líquidas.

El compuesto de fórmula (I) para uso en la presente invención se puede usar en combinación con otros agentes terapéuticos por ejemplo, inhibidores de la transcriptasa inversa de no nucleótido, inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos, inhibidores de la proteasa y/u otros agentes antivirales. De este modo la invención proporciona en un aspecto adicional el uso de una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) con un agente terapéutico adicional en el tratamiento de infecciones virales. Los agentes antivirales particulares que se pueden combinar con los compuestos de la presente invención incluyen aciclovir, valaciclovir, famciclovir, ganciclovir, docosanol, amprenavir, lamivudina, zidovudina, zidovudina, y abacavir. Los agentes antivirales preferidos para combinar con los compuestos de la presente invención incluyen aciclovir y valaciclovir. De este modo la presente invención proporciona en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) y un agente antiviral seleccionado entre el grupo constituido por aciclovir y valaciclovir; el uso de tal combinación en el tratamiento de infecciones virales y la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones virales, y un procedimiento de tratamiento de infecciones virales que comprende la administración de un compuesto de fórmula (I) y un agente antiviral seleccionado entre el grupo constituido por aciclovir y valaciclovir.

Cuando se usa un compuesto de fórmula (I) en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos se pueden administrar o bien secuencialmente o simultáneamente mediante cualquier vía convencional.

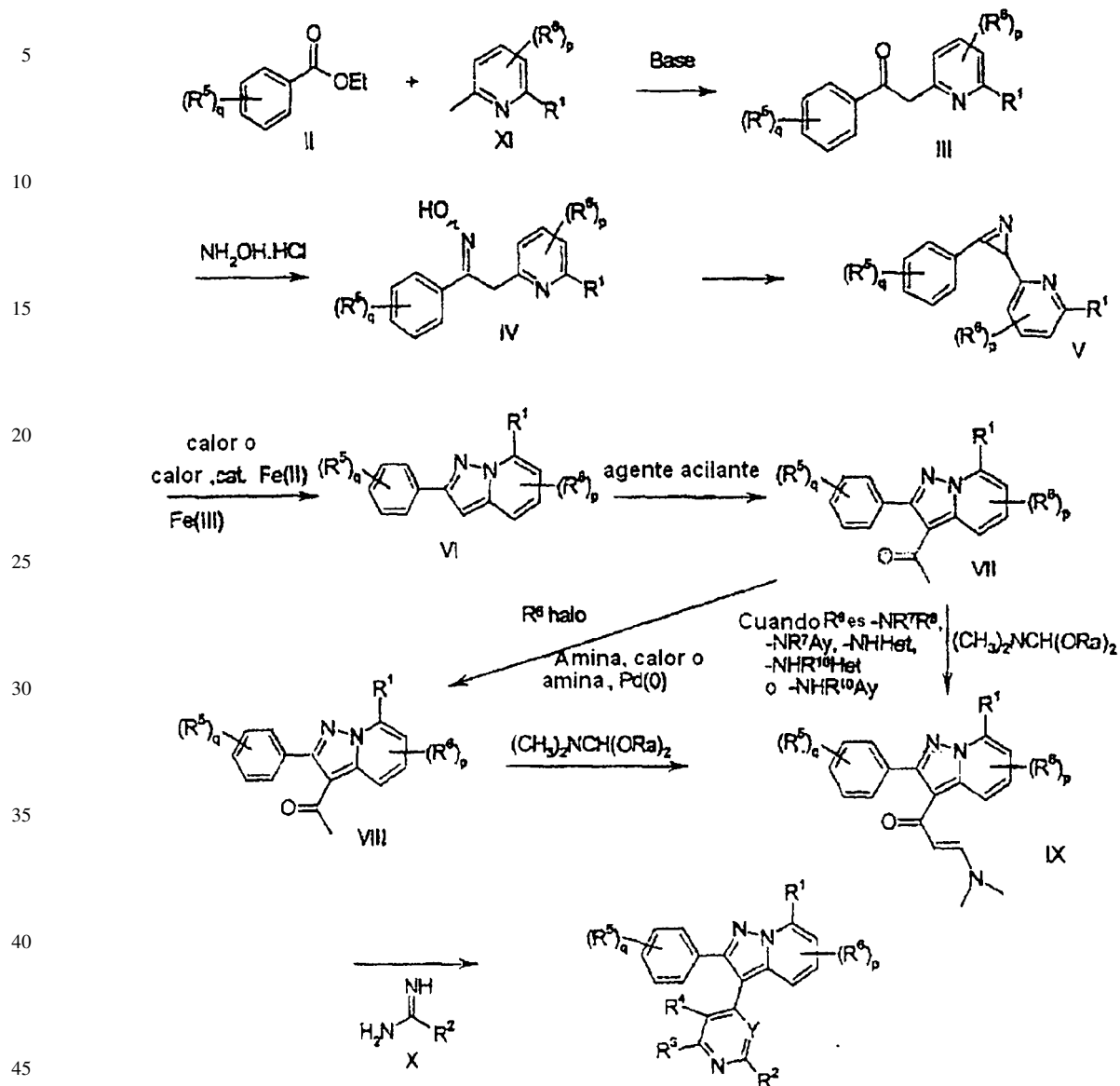
Las combinaciones mencionadas anteriormente se pueden presentar convenientemente para uso en la forma de una formulación farmacéutica y de este modo formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente de manera óptima junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de tales combinaciones se pueden administrar o bien secuencialmente o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. Cuando se combinan en la misma formulación se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y los otros componentes de la formulación se pueden formular para administración. Cuando se formulan separadamente se pueden proporcionar en cualquier formulación conveniente, convenientemente en una manera tal como se conoce para tal compuesto en la técnica.

Cuando se usa un compuesto de fórmula (I) en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la infección viral la dosis de cada compuesto puede diferir de la que cuando se usa el compuesto solo. Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente las dosis apropiadas.

Los compuestos de fórmula (I) en la que Y es N, R^2 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAr$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^9$, $-S(O)_nAr$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-NHR^{10}Ar$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7Ar$; R^3 y R^4 son H; y al menos un R^6 se selecciona entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$, $-NR^7Ar$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ar$ y $-NHR^{10}Het$, se pueden preparar conveniente mediante el procedimiento indicado en el esquema 1 más adelante.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 1



en la que

R^1 es H;

R^2 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, Ay, Het, - OR^7 , - OAr , - OHet , - OR^{10}Het , - $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$, - $\text{S}(\text{O})_n\text{Ar}$, - $\text{S}(\text{O})_n\text{Het}$, - $\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^7\text{R}^8$, - NR^7R^8 , - NHHet , - $\text{NHR}^{10}\text{Het}$, - NHR^{10}Ar , - $\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{R}^8$ y - $\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{Ar}$;

cada R^7 y R^8 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, - OR^9 , - $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, - $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^9$, - $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{11}$, - SO_2R^{10} , - $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, - $\text{R}^{10}\text{cicloalquilo}$, - R^{10}OR^9 , - $\text{R}^{10}\text{NR}^9\text{R}^{11}$, - $\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, - $\text{R}^{10}\text{CO}_2\text{R}^9$, - $\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{11}$, - $\text{R}^{10}\text{C}(\text{S})\text{NR}^9\text{R}^{11}$, - $\text{R}^{10}\text{NHC}(\text{NH})\text{NR}^9\text{R}^{11}$, - $\text{R}^{10}\text{C}(\text{NH})\text{NR}^9\text{R}^{11}$, - $\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{10}$, - $\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{11}$, - $\text{R}^{10}\text{NHCOR}^9$ y - R^{10}SO_2 , - $\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{11}$, - $\text{R}^{10}\text{NHSO}_2\text{R}^9$, - $\text{R}^{10}\text{NHCOR}^9$ y - $\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NHCOR}^9$;

cada R^9 y R^{11} son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, - $\text{R}^{10}\text{cicloalquilo}$, - R^{10}OH , - $\text{R}^{10}\text{C}(\text{OR}^{10})_w$ en el que w es 1-10, y - $\text{R}^{10}\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$;

cada R^{10} es igual o diferente y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo y alquinilo;

n es 0, 1, ó 2;

Ay es arilo;

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

Y es N;

R³ y R⁴ son ambos H;

10

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

15 cada R⁵ es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalqueno, alquino, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷AY, -C(O)Het, -C(O)NHR¹⁰Het, -C(S)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷AY, -S(O)_nR⁹, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷AY, -NR⁷R⁸, -NR⁷AY, -NHHet, -NHR¹⁰AY, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷AY, -R¹⁰C(O)R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, ciano, nitro y azido; o

20 dos grupos R⁵ adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C₅₋₆ o arilo;

p es 1, 2 ó 3; y

25 cada R⁶ es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR¹⁰AY, -OR¹⁰Het, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)AY, -C(O)NR⁷AY, -C(O)NHR¹⁰AY, -C(O)Het, -C(O)NHR¹⁰Het, -C(S)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷AY, -S(O)_nR⁹, -S(O)_nAY, -S(O)_nHet, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷AY, -NR⁷R⁸, -NR⁷AY, -NHHet, -NHR¹⁰AY, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰AY, -R¹⁰Het, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰O-C(O)R⁹, -R¹⁰O-C(O)AY, -R¹⁰O-C(O)Het, -R¹⁰O-S(O)_nR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷AY, -R¹⁰C(O)R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, ciano, nitro y azido; o

30 dos grupos R⁶ adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C₅₋₆ o grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos;

35 en la que los compuestos de fórmulas (XI), (III), (IV), (V), (VI) y (VII) al menos un R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por halo, -NR⁷R⁸, -NR⁷AY, -NHHet, -NHR¹⁰AY y -NHR¹⁰Het; y

40 en la que los compuestos de fórmulas (VIII), (IX) y al menos un R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por -NR⁷R⁸, -NR⁷AY, -NHHet, -NHR¹⁰AY y -NHR¹⁰Het; y

Ra es alquilo o cicloalquilo.

45 Generalmente, el procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) en la que Y es N, R² se selecciona entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR¹⁰Het, -S(O)_nR⁹, -S(O)_nAY, -S(O)_nHet, -S(O)_nNR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -NHR¹⁰AY, -R¹⁰NR⁷R⁸ y -R¹⁰NR⁷AY; R³ y R⁴ son H, y al menos un R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por -NR⁷R⁸, -NR⁷AY, -NHHet, -NHR¹⁰AY y -NHR¹⁰Het (habiéndose definido todas las fórmulas y todas las otras variables anteriormente con respecto al esquema 1) comprende las etapas de:

50 (a) hacer reaccionar una picolina de fórmula (XI) con un agente de benzoilación de fórmula (II) para preparar un compuesto de fórmula (III);

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con una fuente de hidroxilamina para preparar un compuesto de fórmula (IV);

55 (c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un agente de acilación o de sulfonilación para preparar un compuesto de fórmula (V);

(d) transponer el compuesto de fórmula (V) para preparar un compuesto de fórmula (VI);

60 (e) acilar el compuesto de fórmula (VI) para preparar un compuesto de fórmula (VII);

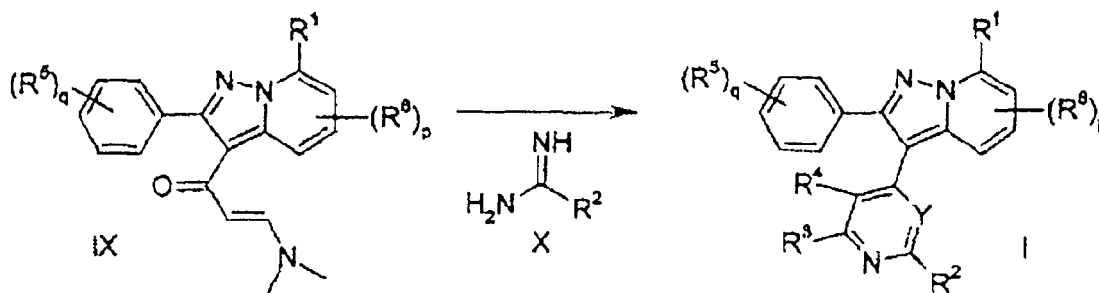
(f) en la realización en la que R⁶ en el compuesto de fórmula (VII) se selecciona entre el grupo constituido por -NR⁷R⁸, -NR⁷AY, -NHHet, -NHR¹⁰AY y -NHR¹⁰Het (es decir, dicho al menos sobre R⁶ es halo, aquí "R⁶ halo") reemplazando el R⁶ halo del compuesto de fórmula (VII) con un sustituyente amina seleccionado entre el grupo constituido por -NR⁷R⁸, -NR⁷AY, -NHHet, -NHR¹⁰AY y -NHR¹⁰Het para preparar un compuesto de fórmula (VIII);

65

(g) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) con un dimetilformamida dialquil acetal de fórmula $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}(\text{ORa})_2$ para preparar un compuesto de fórmula (IX); y

(h) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de fórmula (X) para preparar un compuesto de fórmula (I).

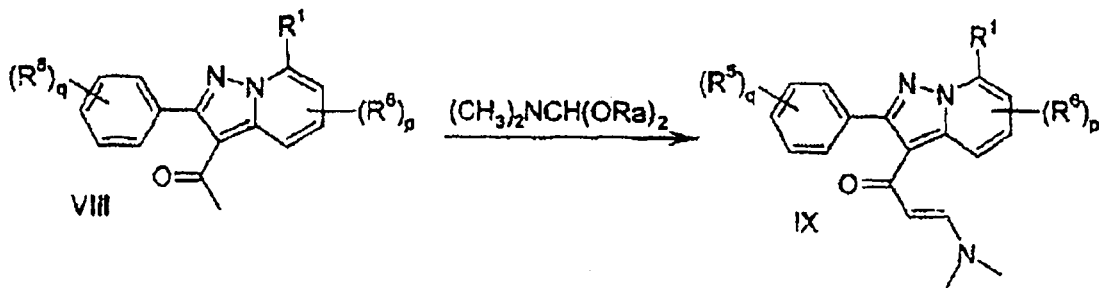
Más específicamente, los compuestos de fórmula (I) en la que Y es N, R^2 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, Ay, Het, $-\text{OR}^7$, $-\text{OAr}$, $-\text{OHet}$, $-\text{OR}^{10}\text{Het}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{Ar}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{Het}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Ar}$, $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{R}^8$ y $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{Ar}$; R^3 y R^4 son H, y al menos un R^6 se selecciona entre el grupo constituido por halo, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{Ar}$, $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Ar}$ y $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$ se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de fórmula (X).



en el que todas las variables son como se han definido anteriormente con respecto al esquema 1.

Este procedimiento se puede llevar a cabo fácilmente mezclando un compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de fórmula (X) en un disolvente adecuado, opcionalmente en presencia de una base (preferiblemente cuando la amina es una forma de sal), y calentar la reacción hasta 50-150°C. Los disolventes típicos incluyen alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida o similares. La base es típicamente un alcóxido de sodio, carbonato potásico, o una base amina tal como trietilamina. En una realización, el disolvente es dimetilformamida y la base es cacarbonato de potasio, o una base amina tal como trietilamina.

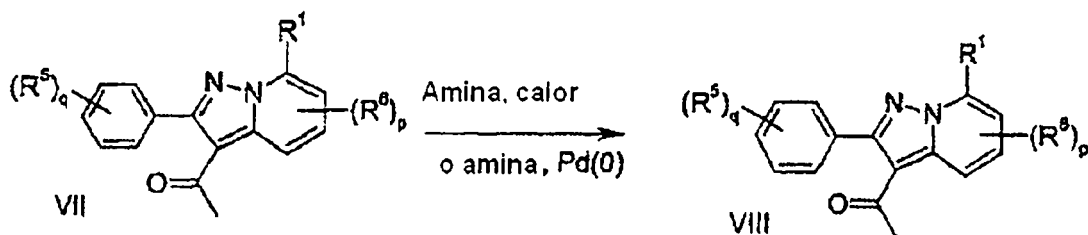
Los compuestos de fórmula (IX) se pueden preparar convenientemente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) con un dimetilformamida dialquil acetal de fórmula $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}(\text{ORa})_2$.



en el que todas las variables son como se han definido anteriormente con respecto al esquema 1.

Los compuestos típicos de dimetilformamida dialquilacetal para uso en este procedimiento incluyen pero no se limitan a dimetilformamida dimetilacetal y dimetilformamida di-*tert*-butilacetal. La reacción se lleva a cabo mezclando un compuesto de fórmula (VIII) con el dimetilformamida dialquilacetal, opcionalmente con calentamiento. Como apreciarán los expertos en la técnica, esto también abarca la reacción de un compuesto de fórmula (VII) cuando al menos un R^6 en el compuesto de fórmula (VII) se selecciona entre el grupo constituido por $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{Ar}$, $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Ar}$ y $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$. De este modo, cuando el compuesto de fórmula (VII) se define en la que al menos un R^6 se selecciona entre el grupo constituido por NR^7R^8 , $-\text{NR}^7\text{Ar}$, $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Ar}$ y $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$, entonces la siguiente reacción del compuesto de fórmula (VII) con la amina es innecesaria, y el compuesto de fórmula (VII) es de hecho un compuesto de fórmula (VIII) para los propósitos de preparar un compuesto de fórmula (I) conforme a este procedimiento.

En la realización, en la que los compuestos de fórmula (VII) se definen de manera que ningún R^6 sea $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{Ar}$, $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Ar}$ o $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$ (es decir, los compuestos de fórmula (VII) se definen en los que dicho al menos un R^6 es halo; aquí "R⁶ halo" los compuestos de fórmula (VIII) se pueden preparar mediante reemplazo del halógeno en los compuestos de fórmula (VII) (es decir, reemplazo del R^6 halo) con un sustituyente amina seleccionado entre el grupo constituido por $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{Ar}$, $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Ar}$ y $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$.



en el que todas las variables son como se han definido anteriormente con respecto al esquema 1.

Típicamente el reemplazo se lleva a cabo mezclando el compuesto de fórmula (VII) con un nucleófilo amina seleccionado entre el grupo constituido por $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Ay}$ y $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$; y opcionalmente calentando la reacción.

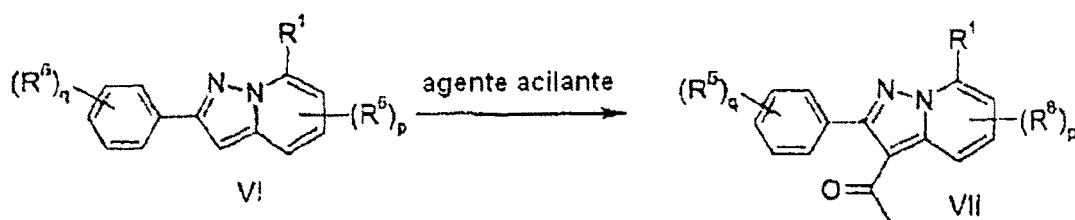
Como alternativa, el procedimiento de convertir un compuesto de fórmula (VII) en un compuesto de fórmula (VIII) se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII) con una imina en presencia de una fuente de paladio (0), una base y un ligando adecuado, seguido de hidrólisis proporcionando un compuesto de fórmula (VIII). Véase J. Wolfe, y col., Tetrahedron Letters 38: 6367 - 6370 (1997). Típicamente la imina es benzofenonaimina, la fuente de paladio (0) es tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0), la base es *tert*-butoxido de sodio y el ligando es racémico-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo. Los disolventes adecuados incluyen N,N-dimetilformamida y similares.

La reacción también se puede llevar a cabo mediante una adaptación de los procedimientos encontrados en la bibliografía (Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. J. Org. Chem. 2000, 65, 1144) en los que un compuesto de fórmula (VII) se trata con una amina, una fuente de paladio (0) o níquel (0) y una base en un disolvente adecuado. Las fuentes de paladio (0) incluyen pero no se limitan a acetato de paladio (II) y tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0).

Las bases típicas para uso en la reacción incluyen, por ejemplo *tert*-butoxido de sodio y carbonato de cesio. Tolueno es un ejemplo de un disolvente adecuado.

El procedimiento presente para convertir el sustituyente R^6 halo en los compuestos de fórmula (VII) en el sustituyente amina seleccionado entre el grupo constituido por $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Ay}$ y $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$, se describe como produciéndose hacia el final de la síntesis, sin embargo, los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que la conversión del halógeno en la amina se puede producir en las fases más tempranas en el procedimiento también, usando las mismas técnicas como se han descrito en esta memoria descriptiva. Por ejemplo, cualquiera de los intermedios halogenados se pueden convertir en los análogos de amina antes de proceder con la con la siguiente etapa de la síntesis. Esto debe de hecho eliminar la necesidad de realizar esta conversión más tarde. Las diversas permutaciones de la síntesis precedente en la que la conversión del halógeno en la amina se produce antes en la síntesis están contempladas por la presente invención y abarcada dentro de su ámbito. De este modo, el orden de las etapas anteriores de la síntesis no es crítica para obtener los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar de manera conveniente a partir de los compuestos de la fórmula (VI) usando un procedimiento de acilación.

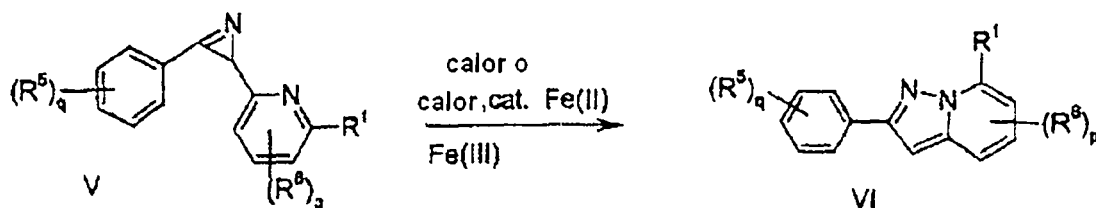


en el que todas las variables son como se han definido anteriormente con respecto al esquema 1.

Típicamente la acilación se lleva a cabo tratando los compuestos de fórmula (VI) con un agente acilante, opcionalmente en presencia de un catalizador de ácido o de ácido de Lewis en un disolvente inerte con calentamiento opcional. Los agentes acilantes típicos serán determinados fácilmente por los expertos en la técnica. Un agente acilante preferido es anhídrido acético. Los catalizadores de ácidos de Lewis son también conocidos por los expertos en la técnica.

Un catalizador preferido de ácido de Lewis para uso en esta reacción es trifluoruro de boro dietil etearato. Un disolvente adecuado es tolueno.

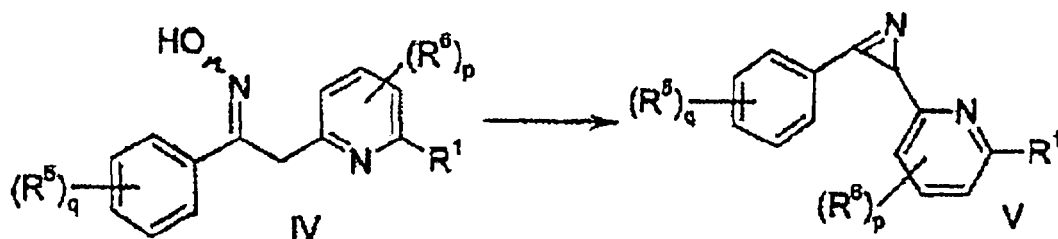
Los compuestos de fórmula (VI) se preparan de manera conveniente volviendo a disponer un compuesto de asirían de fórmula (V).



en el que todas las variables son como se han definido anteriormente con respecto al esquema 1.

La transposición de las azirinas de fórmula (V) se pueden llevar a cabo calentando una solución de la azirina de fórmula (V) en un disolvente adecuado a una temperatura de aproximadamente 160-200°C. Los disolventes inertes adecuados incluyen, pero no se limitan a, 1-metil-2-pirrolidinona, y 1,2,4-triclorobenceno. Un procedimiento más preferido para la transposición del compuesto de fórmula (V) con cloruro ferroso (FeCl_2) o cloruro férrico (FeCl_3). Véase la publicación N° WO 01/83479, publicada el 8 de noviembre de 2001 de GlaxoSmithKline Inc. Esta reacción se realiza típicamente en un disolvente inerte con calentamiento. Un disolvente preferido para esta reacción es 1,2-dimetoxietano y similares.

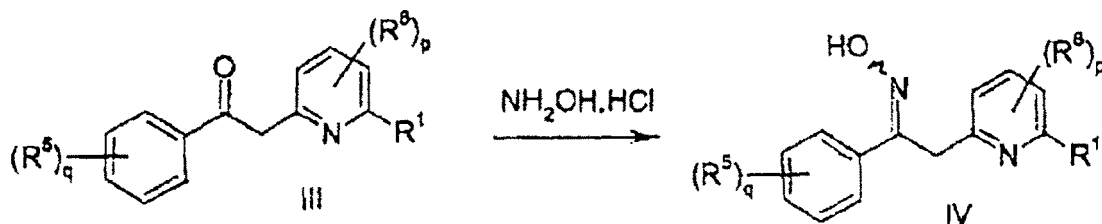
Típicamente las azirinas de fórmula (V) se preparan a partir de compuestos de oxima de fórmula (IV) mediante tratamiento con acilación de agentes de sulfonilación en presencia de una base.



en el que todas las variables son como se han definido anteriormente con respecto al esquema 1.

Los agentes de acilación o sulfonilación típicos incluyen pero no se limitan a, anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético, cloruro de metanosulfonilo cloruro de toluenosulfonilo y similares. Las bases típicas incluyen, pero no se limitan a, trietilamina, diisopropilamina, piridina, y similares. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte como por ejemplo, cloroformo, diclorometano, tolueno y similares.

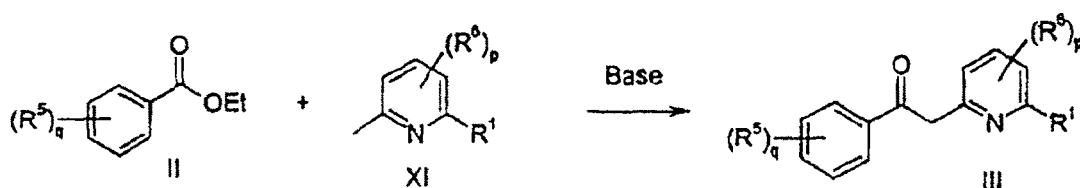
Los compuestos de oxima de fórmula (IV) se preparan fácilmente tratando los compuestos de cetona de fórmula (III) con una fuente de hidroxilamina, en un disolvente adecuado, y opcionalmente con una base.



en el que todas las variables son como se han definido anteriormente con respecto al esquema 1.

Preferiblemente la hidroxilamina es clorhidrato de hidroxilamina y la base es una solución acuosa de hidróxido sódico. Los disolventes adecuados incluyen alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, o isopropanol.

Los compuestos de cetona de la fórmula (III) se pueden preparar mediante tratamiento de una picolina de fórmula (XI) con un agente de benzoilación de fórmula (II) en presencia de una base.



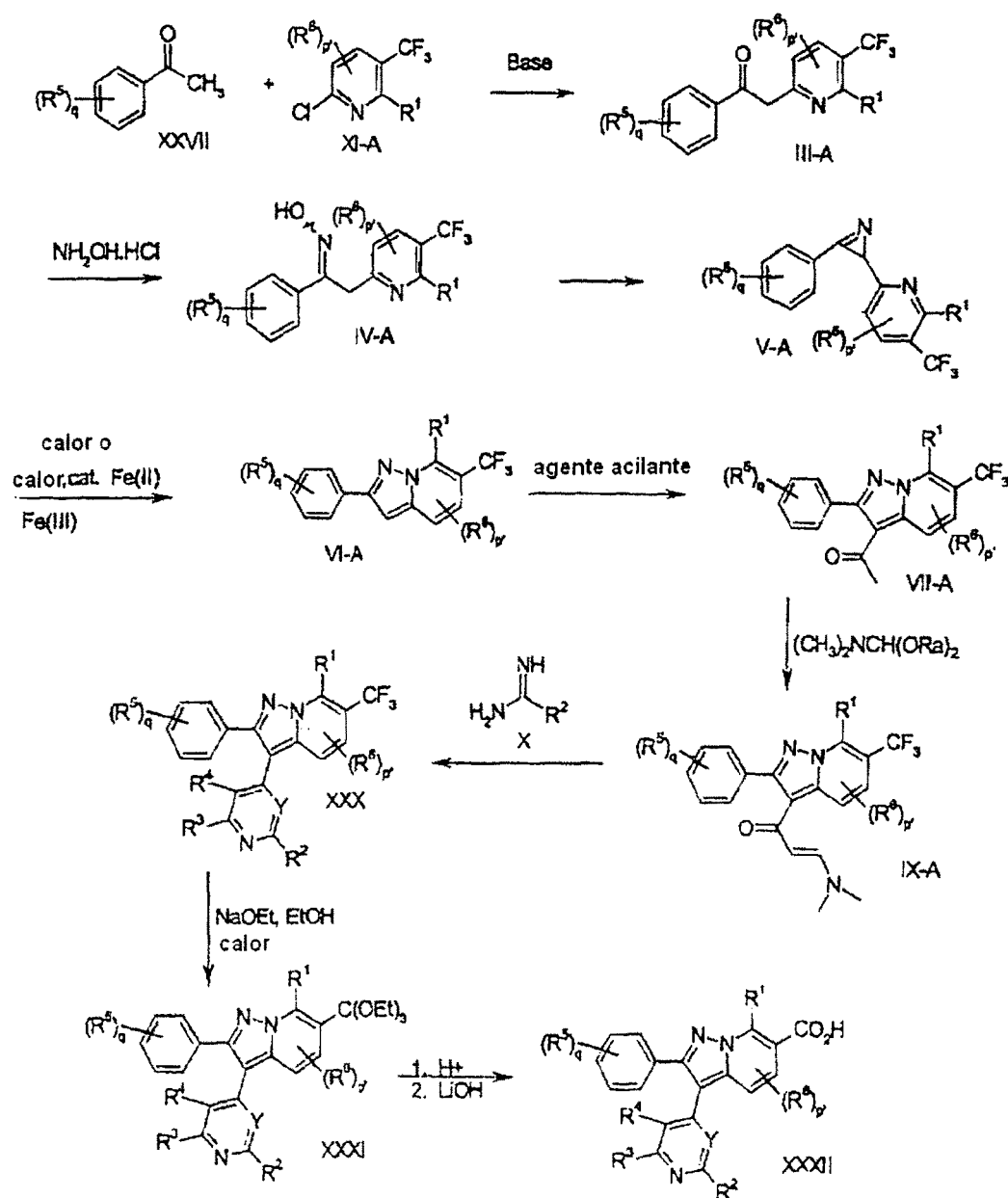
en el que todas las variables son como se han definido anteriormente con respecto al esquema 1.

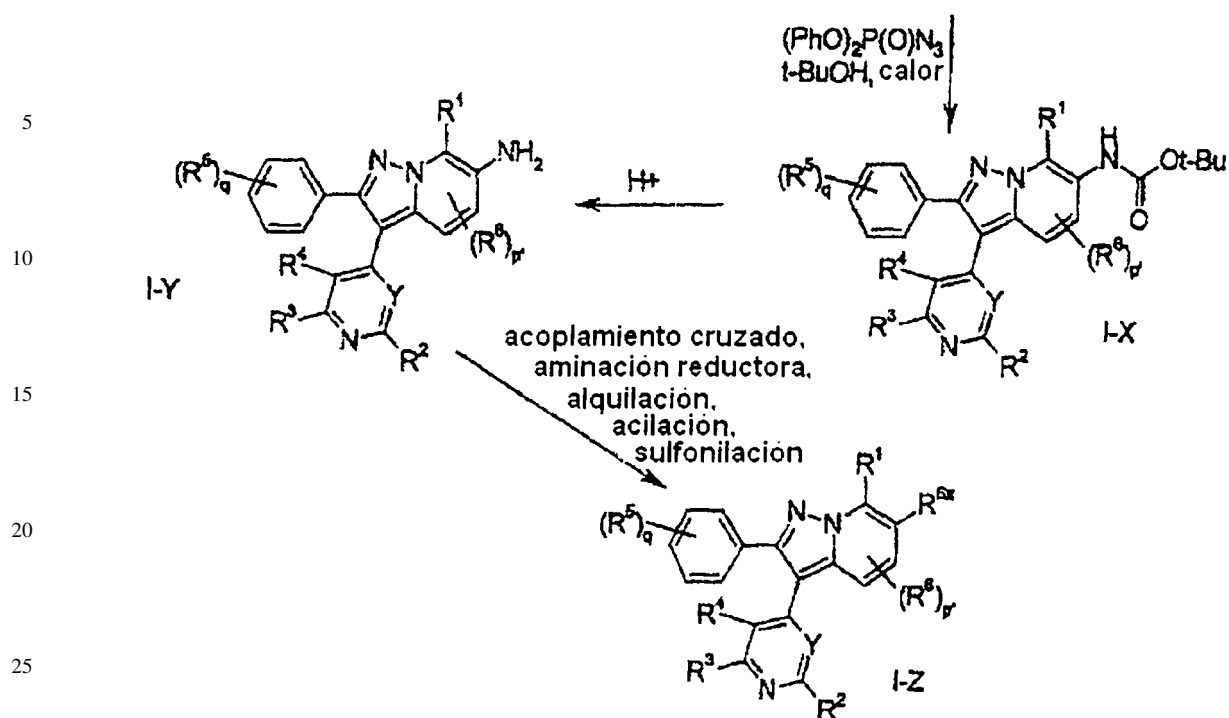
Los agentes de benzilación preferidos de fórmula (II) incluyen, pero no se limitan a, estrés de benzoílo. Un ejemplo de una picolina preferida es una cloropicolina. Un ejemplo de una base adecuada es bis(trimetilsilil)amiduro de litio en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano. Las cetonas tales como las de fórmula (III) se pueden preparar fácilmente usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica y/o descritos en la bibliografía (Cassity, R. P.; Taylor, L.T.; Wolfe, J. F. J. Org. Chem. 1978, 2286).

Además de los procedimientos anteriores para preparar ciertos compuestos de fórmula (I), la presente invención también proporciona ciertos compuestos intermedios para uso en la preparación de tales compuestos de fórmula (I) de acuerdo con el procedimiento anterior. Tales intermedios se representan en el esquema 1 anterior.

En una realización anterior de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) en la que Y es N; R² se selecciona entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR¹⁰Het, -S(O)_nR⁹, -S(O)_nAY, -S(O)_nHet, -S(O)_nNR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -NHR¹⁰AY, -R¹⁰NR⁷R⁸ y -R¹⁰NR⁷AY; y R³ y R⁴ son H, se pueden preparar convenientemente mediante los procedimientos perfilados en el esquema 1-A a continuación.

Esquema 1-A





en la que:

R^1 es H;

R^2 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, Ay, Het, $-\text{OR}^7$, $-\text{OAY}$, $-\text{OHet}$, $-\text{OR}^{10}\text{Het}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{AY}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{Het}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$, $-\text{NHR}^{10}\text{AY}$, $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{R}^8$ y $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{AY}$;

cada R^7 y R^8 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{R}^{10}\text{cicloalquilo}$, $-\text{R}^{10}\text{OR}^9$, $-\text{R}^{10}\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{R}^{10}\text{CO}_2\text{R}^9$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{S})\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{NHC}(\text{NH})\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{NH})\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{NHCOR}^9$ y $-\text{R}^{10}\text{SO}_2$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{NHSO}_2\text{R}^9$, $-\text{R}^{10}\text{NHCOR}^9$ y $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NHCOR}^9$;

cada R^9 y R^{11} son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, $-\text{R}^{10}\text{cicloalquilo}$, $-\text{R}^{10}\text{OH}$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{OR}^{10})_w$ en el que w es 1-10, y $-\text{R}^{10}\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$;

cada R^{10} es igual o diferente y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo y alquinilo;

n es 0, 1, ó 2;

Ay es arilo;

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

Y es N o CH;

R^3 y R^4 son ambos H;

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R^5 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, Ay, Het, $-\text{OR}^7$, $-\text{OAY}$, $-\text{OHet}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{CO}_2\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{AY}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{AY}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Het}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{10}\text{Het}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^7\text{AY}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{AY}$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{AY}$, $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{AY}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$, $-\text{R}^{10}\text{cicloalquilo}$, $-\text{R}^{10}\text{OR}^9$, $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{AY}$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{R}^{10}\text{CO}_2\text{R}^9$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{S})\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{NHC}(\text{NH})\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{NH})\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NHCOR}^9$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{11}$, ciano, nitro y azido; o

ES 2 266 487 T3

dos grupos R^5 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} o arilo;

p' es 0, 1 ó 2; y

5 cada R^6 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-OR^{10}AY$, $-OR^{10}Het$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)AY$, $-C(O)NR^7AY$, $-C(O)NHR^{10}AY$, $-C(O)Het$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7AY$, $-S(O)_nR^9$, $-S(O)_nAY$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7AY$, $-NR^7R^8$, $-NR^7AY$, $-NHR^{10}AY$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}AY$, $-R^{10}Het$, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}-O-C(O)R^9$, $-R^{10}-O-C(O)AY$, $-R^{10}-O-C(O)Het$, $-R^{10}-O-S(O)_nR^9$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7AY$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^9$, $-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, ciano, nitro y azido; o

15 dos grupos R^6 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} o grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos;

15 R^{6x} se selecciona entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$ donde R^7 y R^8 no son ambos H, $-NR^7AY$, $-NHHet$, $-NHR^{10}AY$ y $-NHR^{10}Het$; y

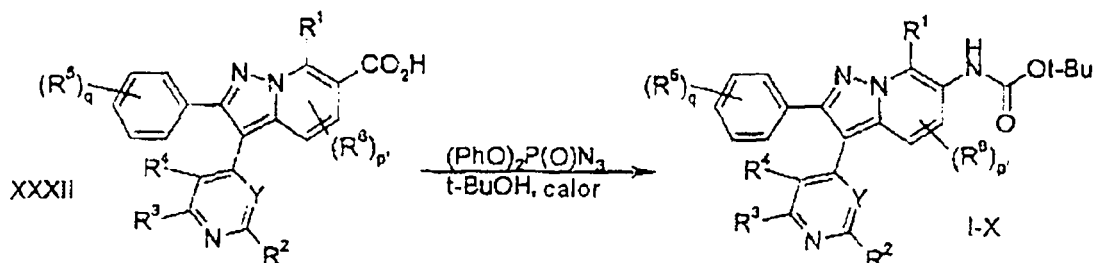
Ra es alquilo o cicloalquilo.

20 Generalmente, el procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) en la que Y es N; R^2 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^9$, $-S(O)_nAY$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-NHR^{10}AY$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7AY$; y R^3 y R^4 son H; (habiéndose definido todas las fórmulas y todas las otras variables anteriormente con respecto al esquema 1-A) comprende las etapas de:

- (a) hacer reaccionar una 2-cloro-5-trifluorometilpiridina de fórmula (XI-A) con una acetofenona de fórmula (XXVII) para preparar un compuesto de fórmula (III-A);
- 30 (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III-A) con una fuente de hidroxilamina para preparar un compuesto de fórmula (IV-A);
- (c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV-A) con un agente de acilación o de sulfonilación para preparar un compuesto de fórmula (V-A);
- 35 (d) transponer el compuesto de fórmula (V-A) para preparar un compuesto de fórmula (VI-A);
- (e) acilar el compuesto de fórmula (VI-A) para preparar un compuesto de fórmula (VII-A);
- 40 (f) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII-A) con un dimetilformamida dialquil acetal de fórmula $(CH_3)_2NCH(ORa)_2$ para preparar un compuesto de fórmula (IX-A);
- (g) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX-A) con un compuesto de fórmula (X) para preparar un compuesto de fórmula (XXX);
- 45 (h) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXX) con un etóxido de sodio para preparar un compuesto de fórmula (XXXI);
- (i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXXI) con un ácido, seguido de hidrólisis del éster resultante para proporcionar un compuesto de fórmula (XXXII);
- 50 (j) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXXII) con difenilfosforilazida en terc-butanol para proporcionar un compuesto de fórmula (I-X);
- 55 (k) opcionalmente escindir el compuesto de fórmula (I-X) para proporcionar un compuesto de fórmula (I-Y); y
- (l) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I-Y) en un compuesto de fórmula (I-Z) usando las condiciones seleccionadas entre el grupo constituido por acoplamiento cruzado, aminación reductora, alquilación y sulfonilación.
- 60

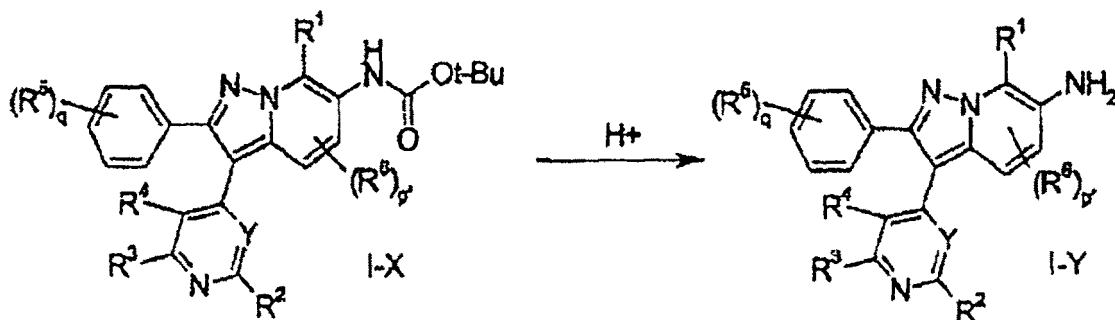
Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de fórmula (XXX), (XXXI) y (XXXII) en éste y los siguientes esquemas son de hecho compuestos de fórmula (I) en la que p' es 1 ó 2 y al menos un R^6 se selecciona entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$, $-NR^7AY$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$ y $-NHR^{10}AY$. Cuando los compuestos de las fórmulas (XXX), (XXXI) y (XXXII) se definen en las que p es 0 ó ningún R^6 se selecciona entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$, $-NR^7AY$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$ y $-NHR^{10}AY$, los compuestos de fórmula (XXX), (XXXI) y (XXXII) se pueden convertir en los compuestos de fórmula (I) usando los procedimientos siguientes.

Más específicamente, los compuestos de fórmula (I) en la que Y es N; R^2 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, cicloalquenoilo, Ay, Het, $-\text{OR}^7$, $-\text{OAY}$, $-\text{OHet}$, $-\text{OR}^{10}\text{Het}$, $-\text{S(O)}_n\text{R}^9$, $-\text{S(O)}_n\text{Ay}$, $-\text{S(O)}_n\text{Het}$, $-\text{S(O)}_n\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Ay}$, $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{R}^8$ y $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{Ay}$; y R^3 y R^4 son H, se puede preparar mediante una transposición de Curtius bien conocida por los expertos en la técnica.



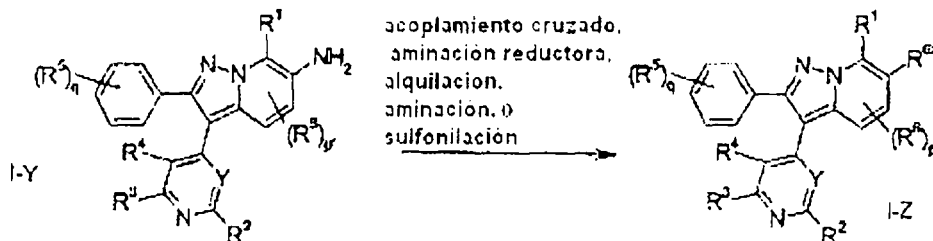
La transposición se puede realizar tratando un compuesto de fórmula (XXXII) con difosforil azida en terc-butanol en presencia de una base con calentamiento. Otras transposiciones migratorias derivadas de ácido carboxílico comúnmente conocidos por los expertos en la técnica (tales como reacciones de Lossen, Hofmann, y Schmidt) también pueden ser útiles a este respecto.

La reacción anterior produce compuestos particulares de fórmula (I) (es decir, compuestos de fórmula (I-X) en las que al menos un R^6 es $-\text{NR}^7\text{R}^8$ en la que R^7 es H y R^8 es CO_2R^9 y R^9 es terc-butilo. Los compuestos de fórmula (I-X) se pueden convertir adicionalmente en otros compuestos de fórmula (I) (es decir, los compuestos de fórmula (I-Y) en las que al menos un R^6 es $-\text{NR}^7\text{R}^8$ y R^7 y R^8 son ambos H, mediante hidrólisis catalizada por ácido del carbamato de terc-butilo en un disolvente adecuado.



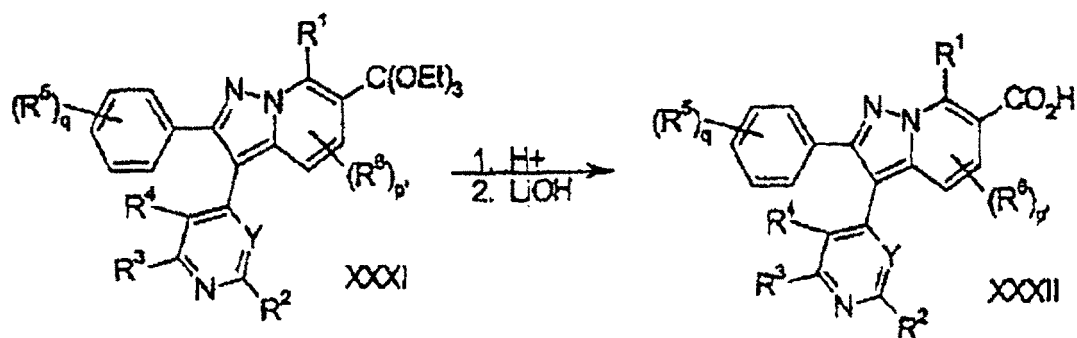
Los ácidos adecuados incluyen ácido clorhídrico y ácido trifluoroacético y similares. Los disolventes adecuados incluyen dioxano, dietil éter, tetrahydrofurano, diclorometano y similares.

Los compuestos de fórmulas (I-Y) se pueden opcionalmente convertir en otros compuestos de fórmula (I) (es decir, los compuestos de fórmula (I-Z) en la que al menos un R^{6x} se selecciona entre el grupo constituido por $-\text{NR}^7\text{R}^8$ (en las que R^7 y R^8 no son ambas H), $-\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$ y $-\text{NHR}^{10}\text{Ay}$, mediante reacción de acoplamiento cruzado (por ejemplo, un acoplamiento de Buchwald), aminación reductora, alquilación, acilación o sulfonilación, dependiendo del compuesto particular de las fórmulas (I-Z) que se desea.



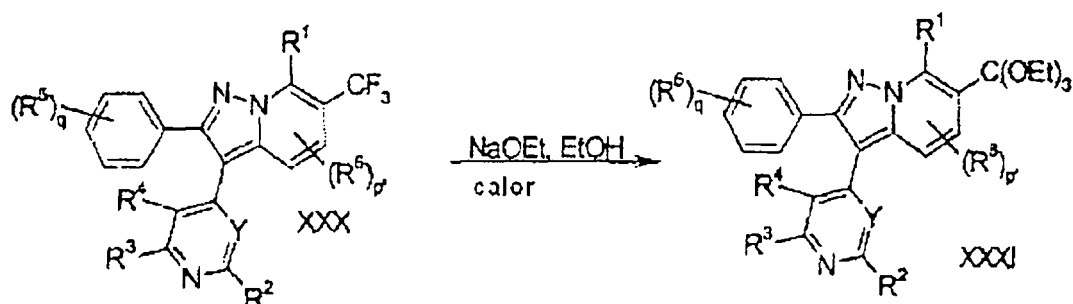
Los expertos en la técnica serán fácilmente capaces de convertir los compuestos de fórmula (I-Z) usando las técnicas generales.

Los compuestos de fórmula (XXXII), se sintetizan a partir de los compuestos de fórmula (I-X), se pueden preparar fácilmente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXXI) con un ácido, seguido de hidrólisis del éster resultante.



Los ácidos adecuados incluyen pero no se limitan a ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido piridinio p-canforsulfónico y similares. Se puede usar un disolvente apropiado tal como acetona. La hidrólisis se puede realizar usando hidrólisis de litio y similares en un sistema de disolvente puro o mixto que incluye, pero no se limita a disolventes tales como tetrahidrofurano, metanol, y agua.

Los compuestos de fórmula (XXXI) se preparan tratando un compuesto de fórmula (XXX) con una sal de alcóxido en un disolvente alcohólico.



Las condiciones adecuadas para la reacción anterior incluyen el uso de etóxido de sodio como el alcóxido, y etanol como un disolvente de elección. La reacción se puede opcionalmente calentar hasta 60°C.

Los compuestos de fórmula (XXX) se pueden preparar usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con el esquema 1, con la excepción de que la primera etapa (es decir, la preparación de compuestos de fórmula (III-A) implica la condensación de 2-cloro-5-trifluorometilpiridina con la acetofenona de fórmula (XXVII) en condiciones básicas, en lugar de la reacción de la picolina de fórmula (XI) con el agente de benzoilación de fórmula (II) como se emplea en al síntesis del compuesto de fórmula (III) en el esquema 1.

En una realización adicional de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) en la que Y es N; R² se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR¹⁰Het, -S(O)_nR⁹, -S(O)_nAY, -S(O)_nHet, -S(O)_nNR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -NHR¹⁰AY, -R¹⁰NR⁷R⁸ y -R¹⁰NR⁷AY; y R³ se selecciona entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, -R¹⁰OR⁷, -NR⁷R⁸, (donde R⁷ y R⁸ no son H), Ay, -R¹⁰OAY, -NR⁷AY (donde R⁷ no es H), -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷AY, -C(O)R⁷, -C(O)AY, -CO₂R⁷, -CO₂AY, -SO₂NHR⁹ y Het; R⁴ es H; y al menos un R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por -NR⁷R⁸, -NR⁷AY, -NHHet, -NHR¹⁰AY y -NHR¹⁰Het, se puede preparar convenientemente mediante el procedimiento esbozado en el esquema 2 a continuación.



ES 2 266 487 T3

n es 0, 1, ó 2;

Ay es arilo;

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

Y es N;

10 R^3 se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, $-R^{10}OR^7$, $-NR^7R^8$, (donde R^7 y R^8 no son H), Ay, $-R^{10}OAY$, $-NR^7AY$ (donde R^7 no es H), $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7AY$, $-C(O)R^7$, $-C(O)AY$, $-CO_2R^7$, $-CO_2AY$, $-SO_2NHR^9$ y Het;

R^4 es H;

15 q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R^5 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, cicloalquenoilo, alquinoilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)AY$, $-C(O)NR^7AY$, $-C(O)Het$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7AY$, $-S(O)_nR^9$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7AY$, $-NR^7R^8$, $-NR^7AY$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-NHR^{10}AY$, $-R^{10}cicloalquilo$, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7AY$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^9$, $-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, ciano, nitro y azido; o

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

p es 1, 2 ó 3; y

30 cada R^6 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, cicloalquenoilo, alquinoilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-OR^{10}AY$, $-OR^{10}Het$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)AY$, $-C(O)NR^7AY$, $-C(O)NHR^{10}AY$, $-C(O)Het$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7AY$, $-S(O)_nR^9$, $-S(O)_nAY$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7AY$, $-NR^7R^8$, $-NR^7AY$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}cicloalquilo$, $-R^{10}AY$, $-R^{10}Het$, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}O-C(O)R^9$, $-R^{10}O-C(O)AY$, $-R^{10}O-C(O)Het$, $-R^{10}O-S(O)_nR^9$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7AY$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^9$, $-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, ciano, nitro y azido; o

35 dos grupos R^6 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C_{5-6} o grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos;

40 en la que en los compuestos de fórmula (XI), (III), (IV), (V), (VI), (XIII), (XV), (XVI) y (XVII) al menos un R^6 se selecciona entre el grupo constituido por halo, $-NR^7R^8$, $-NR^7AY$, $-NHHet$, $-NHR^{10}AY$ y $-NHR^{10}Het$;

en la que en los compuestos de fórmula (I) al menos un R^6 se selecciona entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$, $-NR^7AY$, $-NHHet$, $-NHR^{10}AY$ y $-NHR^{10}Het$; y

45 M^1 es Li, haluro de magnesio o haluro de cerio, en los que haluro es halo.

50 Generalmente, el procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) en la que Y es N; R^2 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, cicloalquenoilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^9$, $-S(O)_nAY$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-NHR^{10}AY$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7AY$; y R^3 se selecciona entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, $-R^{10}OR^7$, $-NR^7R^8$, (donde R^7 y R^8 no son H), Ay, $-R^{10}OAY$, $-NR^7AY$ (donde R^7 no es H), $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7AY$, $-C(O)R^7$, $-C(O)AY$, $-CO_2R^7$, $-CO_2AY$, $-SO_2NHR^9$ y Het; R^4 es H; y al menos un R^6 se selecciona entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$, $-NR^7AY$, $-NHHet$, $-NHR^{10}AY$ y $-NHR^{10}Het$, (habiéndose definido todas las otras variables con respecto al esquema 2), comprende las etapas de:

- 55 (i) hacer reaccionar una picolina de fórmula (XI) con un agente de benzoilación de fórmula (II) para preparar un compuesto de fórmula (III);
- (j) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con una fuente de hidroxilamina para preparar un compuesto de fórmula (IV);
- 60 (k) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un agente de acilación o de sulfonilación para preparar un compuesto de fórmula (V);
- (l) transponer el compuesto de fórmula (V) para preparar un compuesto de fórmula (VI);
- 65 (m) formular el compuesto de fórmula (VI) para preparar un compuesto de fórmula (XIII);

(n) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIII) con un compuesto de fórmula (XIV) para preparar un compuesto de fórmula (XV);

(o) oxidar el compuesto de fórmula (XV) para preparar un compuesto de fórmula (XVI);

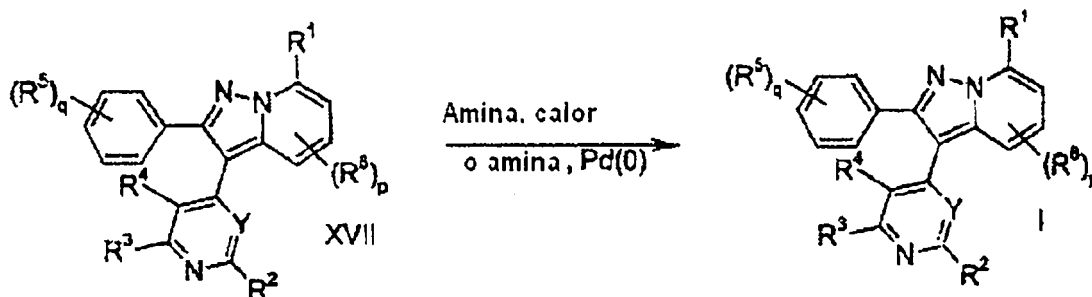
(p) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XVI) con un compuesto de fórmula (X) para preparar un compuesto de fórmula (XVII); y

(i) en la realización en la que ningún R^6 en el compuesto de fórmula (XVII) es $-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ay$ o $-NHR^{10}Het$ reemplazando el R^6 halo del compuesto de fórmula (XVII) con un sustituyente amina seleccionado entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ay$ y $-NHR^{10}Het$ para preparar un compuesto de fórmula (I); en la que al menos un R^6 se selecciona entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ay$ y $-NHR^{10}Het$.

Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de fórmula (XVII) en éste y los siguientes esquemas son de hecho compuestos de fórmula (I) en la que p es 1 ó 2 y al menos un R^6 se selecciona entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ay$ y $-NHR^{10}Het$. Cuando los compuestos de la fórmula (XVII) se definen en la que p es 0 ó ningún R^6 se selecciona entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$ y $-NHR^{10}Ay$, los compuestos de fórmula (XVII) o las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden convertir en los compuestos de fórmula (I) usando los procedimientos siguientes. Aunque las fórmulas químicas de los compuestos de fórmula (XVII) y los compuestos de fórmula (I) se representan de la misma manera, la definición de la variable R^6 es diferente; con respecto a los compuestos de fórmula (XVII) al menos un R^6 se debe seleccionar entre el grupo constituido por halo, $-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ay$ y $-NHR^{10}Het$, mientras que en los compuestos de fórmula (I) al menos un R^6 se debe seleccionar entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ay$ y $-NHR^{10}Het$.

El procedimiento anterior y esquemas siguientes implican la conversión del sustituyente R^6 halo sobre los compuestos de fórmula (XVII) en el sustituyente amina ($-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$ o $-NHR^{10}Ay$) en los compuestos de fórmula (I) se describe como se produce al final de la síntesis. Sin embargo, los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que la conversión del halógeno en el sustituyente amina se puede producir en las etapas tempranas en el procedimiento también, usando las mismas técnicas como se han descrito en esta memoria descriptiva. Por ejemplo, cualquiera de los intermedios halogenados se pueden convertir en los análogos de amina antes de proceder con la con la siguiente etapa de la síntesis. Esto debe de hecho eliminar la necesidad de realizar esta conversión como la etapa final. Las diversas permutaciones de la síntesis precedente en la que la conversión del halógeno en la amina se produce antes en la síntesis están contempladas por la presente invención y abarcada dentro de su ámbito. De este modo, el orden de las etapas anteriores de la síntesis no es crítica para obtener los compuestos de fórmula (I). En las realizaciones en las que la conversión del sustituyente halógeno en la amina se produce antes en la síntesis, o cuando al menos un R^6 en el compuesto de fórmula (XVI) se selecciona entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ay$ y $-NHR^{10}Het$, los compuestos de fórmula (I) son un resultado directo de la reacción del compuesto de fórmula (XVI) y un compuesto de fórmula (X) y la etapa de aminación mostrada más tarde no se requiere.

Más específicamente, en la que ningún R^6 en el compuesto de fórmula (XVII) se selecciona entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ay$ y $-NHR^{10}Het$ (es decir, dicho al menos un R^6 es halo; aquí " R^6 halo"), los compuestos de fórmula (I) en la que Y es N ; R^2 se selecciona entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, Ay , Het , $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^9$, $-S(O)_nAY$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-NHR^{10}Ay$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7Ay$; R^3 se selecciona entre el grupo constituido por H , alquilo, cicloalquilo, alquenilo, $-R^{10}OR^7$, $-NR^7R^8$, (donde R^7 y R^8 no son H), Ay , $-R^{10}OAY$, $-NR^7Ay$ (donde R^7 no es H), $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7Ay$, $-C(O)R^7$, $-C(O)AY$, $-CO_2R^7$, $-CO_2AY$, $-SO_2NHR^9$ y Het ; R^4 es H ; y al menos un R^6 se selecciona entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ay$ y $-NHR^{10}Het$, se puede preparar reemplazando el R^6 halo en los compuestos de fórmula (XVII) con un sustituyente amina seleccionado entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$ y $-NHR^{10}Ay$.

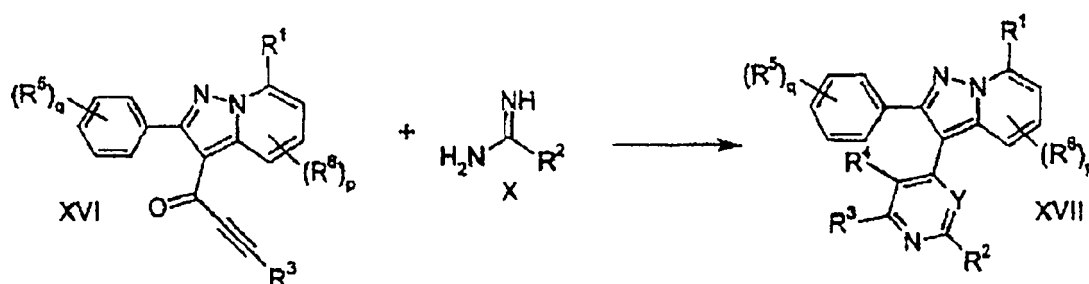


Típicamente el reemplazo se lleva a cabo mezclando el compuesto de fórmula (XVII) con un nucleófilo amina seleccionado entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ay$ y $-NHR^{10}Het$; y opcionalmente calentando la reacción.

Como alternativa, el procedimiento de conversión de los compuestos de fórmula (XVII) en los compuestos de fórmula (I) se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVII) con una imina en presencia de una fuente de paladio (0), una base y un ligando adecuado, seguido de hidrólisis para proporcionar un compuesto de fórmula (I). Véase J. Wolfe, y col., Tetrahedron Letters 38:6367-6370 (1997). Típicamente la imina es benzofenonaimina, la fuente de paladio (0) es tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), la base es *tert*-butóxido de sodio y el ligando es racémico-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo. Los disolventes adecuados incluyen N,N-dimetilformamida y similares.

La reacción también se puede llevar a cabo mediante una adaptación de los procedimientos encontrados en la bibliografía (Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. J. Org. Chem. 2000, 65, 1144) en los que un compuesto de fórmula (XVII) se trata con una amina, una fuente de paladio (0) o níquel (0) y una base en un disolvente adecuado. Las fuentes de paladio (0) incluyen pero no se limitan a acetato de paladio (II) y tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0). Las bases típicas para uso en la reacción incluyen, por ejemplo *tert*-butóxido de sodio y carbonato de cesio. Tolueno es un ejemplo de un disolvente adecuado.

Los compuestos de fórmula (XVII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVI) con un compuesto de fórmula (X).



en el que todas las variables son como se han definido anteriormente con respecto al esquema 2. Como será evidente para los expertos en la técnica, cuando los compuestos de fórmula (XVI) se definen donde al menos un R^6 se selecciona entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ay$ y $-NHR^{10}Het$, los compuestos de fórmula (I) se producen directamente de la reacción anterior.

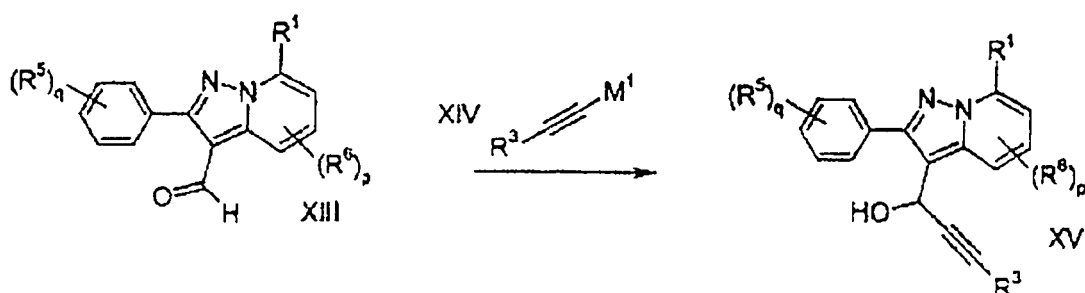
Este procedimiento se puede llevar a cabo fácilmente mezclando un compuesto de fórmula (XVI) con un compuesto de fórmula (X) en un disolvente adecuado, opcionalmente en la presencia de una base. la reacción se puede calentar hasta 50-150°C o realizarse a temperatura ambiente. Los disolventes típicos incluyen pero no se limitan a alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol y similares. Las bases típicas incluyen por ejemplo, alcóxido de sodio, carbonato de potasio, o una base amina tal como trietilamina. En otra realización, el disolvente es N,N-dimetilformamida y la base es carbonato de potasio, o una base amina tal como trietilamina.

Los compuestos de la fórmula (XVI) se pueden preparar convenientemente mediante oxidación de un compuesto de fórmula (XV).



en el que todas las variables son como se han definido anteriormente con respecto al esquema 2. Los agentes oxidantes preferidos incluyen pero no se limitan a, diclorometano, cloroformo, N,N-dimetilformamida, éter, y similares.

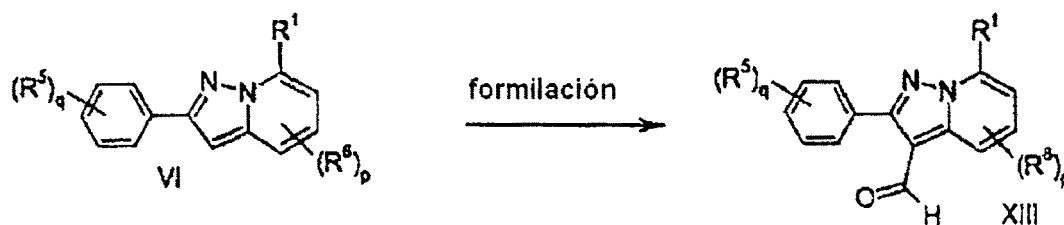
Los compuestos de la fórmula (XV) se pueden preparar convenientemente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIII) con un compuesto de fórmula (XIV).



en el que todas las variables son como se han definido anteriormente con respecto al esquema 2.

Los metales preferidos (M^1) en los compuestos de fórmula (XIV) incluyen pero no se limitan a, litio, haluros de magnesio (II), haluros de cerio (III), y similares. Los compuestos de fórmula (XIV) se pueden comprar a partir de fuentes comerciales o prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica.

Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden preparar convenientemente a partir de compuestos de fórmula (VI) mediante un procedimiento de formilación.



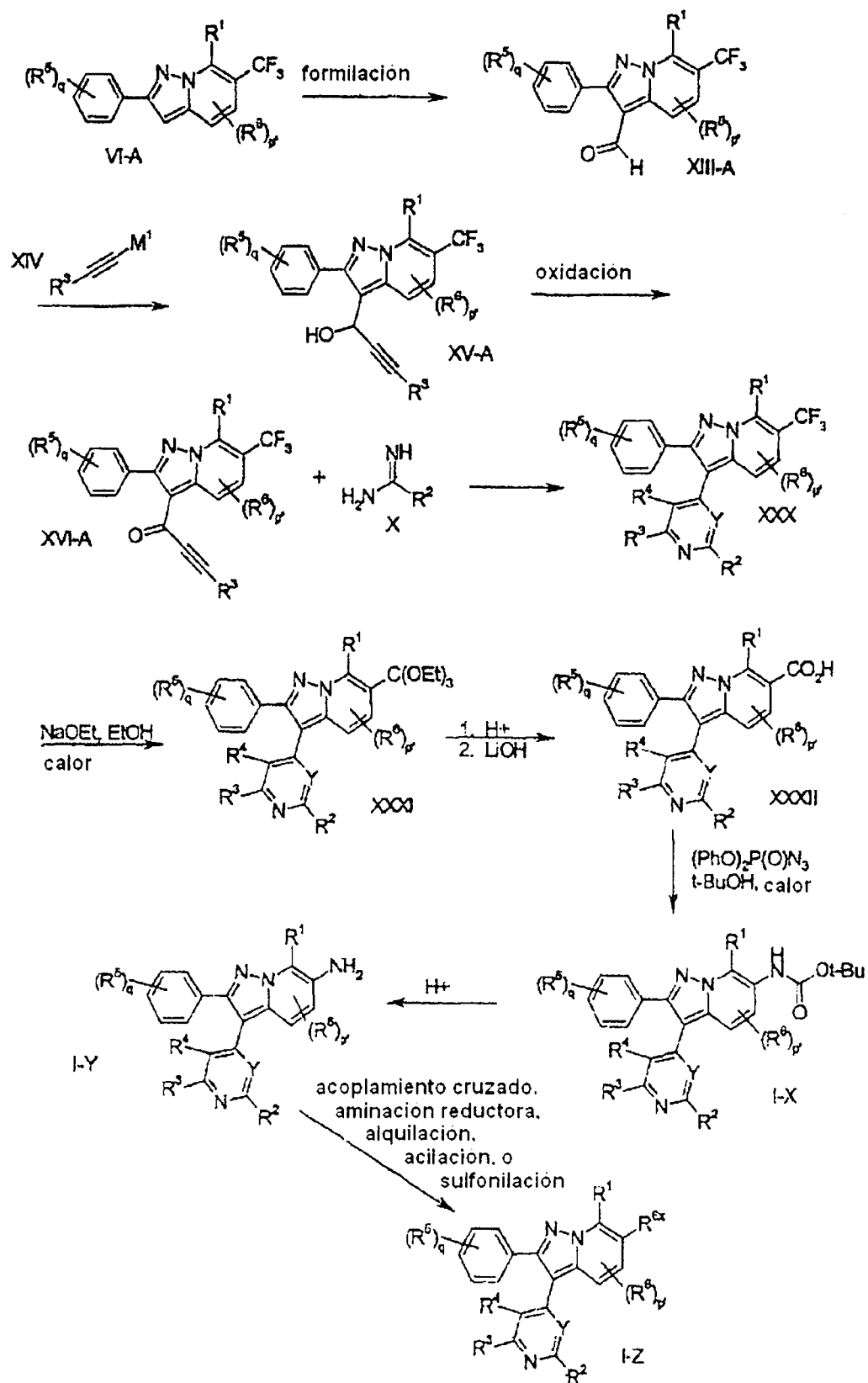
en el que todas las variables son como se han definido anteriormente con respecto al esquema 2.

Típicamente la formilación se lleva a cabo mediante la reacción de Vilsmeier-Haack. Los reactivos de Vilsmeier-Haack se pueden comprar a partir de fuentes comerciales o prepararse *in situ*. Las condiciones preferibles incluyen, pero no se limitan a tratamiento de compuestos de fórmula (VI) con una solución premezclada de oxiclóruo de fósforo en N,N-dimetilformamida opcionalmente con calentamiento de la reacción hasta 50-150°C. Los compuestos de fórmula (VI) se preparan mediante el procedimiento descrito anteriormente con respecto al esquema 1.

Además del procedimiento anterior para preparar ciertos compuestos de fórmula (I), la presente invención también proporciona ciertos compuestos intermedios para uso en la preparación de tales compuestos de fórmula (I) de acuerdo con el procedimiento anterior. Tales intermedios se muestran en el esquema 2 anterior.

En una realización adicional de la invención, los compuestos de fórmula (I) en la que Y es N; R^2 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^9$, $-S(O)_nAY$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-NHR^{10}AY$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7AY$; R^3 se selecciona entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, Ay, Het, $-C(O)R^7$, $-C(O)AY$, $-CO_2R^7$, $-CO_2AY$, $-SO_2NHR^9$, $-NR^7R^8$ (donde R^7 y R^8 no son H), $-NR^7AY$ (donde R^7 no es H), $-R^{10}OR^7$, $-R^{10}OAY$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7AY$; y R^4 es H, se puede preparar convenientemente mediante el procedimiento esbozado en el esquema 2-A a continuación.

Esquema 2-A



ES 2 266 487 T3

R^2 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAy$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^9$, $-S(O)_nAy$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-NHR^{10}Ay$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7Ay$;

5 cada R^7 y R^8 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)_2R^9$, $-C(O)NR^9R^{11}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-R^{10}cicloalquilo$, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^{10}$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHCOR^9$ y $-R^{10}SO_2$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHSO_2R^9$, $-R^{10}NHCOR^9$ y $-R^{10}SO_2NHCOR^9$;

10 cada R^9 y R^{11} son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, $-R^{10}cicloalquilo$, $-R^{10}OH$, $-R^{10}C(OR^{10})_w$ en el que w es 1-10, y $-R^{10}NR^{10}R^{10}$;

15 cada R^{10} es igual o diferente y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno y alquino;

n es 0, 1, ó 2;

Ay es arilo;

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

Y es N;

25 R^3 se selecciona entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, $-R^{10}OR^7$, $-NR^7R^8$, (donde R^7 y R^8 no son H), Ay, $-R^{10}OAy$, $-NR^7Ay$ (donde R^7 no es H), $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7Ay$, $-C(O)R^7$, $-C(O)Ay$, $-CO_2R^7$, $-CO_2Ay$, $-SO_2NHR^9$ y Het;

R^4 es H;

30 q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

35 cada R^5 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAy$, $-OHet$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)NR^7Ay$, $-C(O)Het$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7Ay$, $-S(O)_nR^9$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7Ay$, $-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ay$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}cicloalquilo$, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7Ay$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^9$, $-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, ciano, nitro y azido; o

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

p' es 0, 1 ó 2; y

45 cada R^6 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAy$, $-OHet$, $-OR^{10}Ay$, $-OR^{10}Het$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)NR^7Ay$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)NHR^{10}Ay$, $-C(O)Het$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7Ay$, $-S(O)_nR^9$, $-S(O)_nAy$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7Ay$, $-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, $-NHR^{10}Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}cicloalquilo$, $-R^{10}Ay$, $-R^{10}Het$, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}O-C(O)R^9$, $-R^{10}O-C(O)Ay$, $-R^{10}O-C(O)Het$, $-R^{10}O-S(O)_nR^9$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7Ay$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^9$, $-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, ciano, nitro y azido; o

50 dos grupos R^6 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C_{5-6} o grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos;

55 R^{6x} se selecciona entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$ donde R^7 y R^8 no son ambos H, $-NR^7Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ay$ y $-NHR^{10}Het$; y

M^1 es Li, haluro de magnesio o haluro de cerio, en los que haluro es halo.

60 Generalmente, el procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) en la que Y es N; R^2 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAy$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^9$, $-S(O)_nAy$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-NHR^{10}Ay$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7Ay$; R^3 se selecciona entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, Ay, Het, $-C(O)R^7$, $-C(O)Ay$, $-CO_2R^7$, $-CO_2Ay$, $-SO_2NHR^9$; NR^7R^8 (donde R^7 y R^8 no son H), $-NR^7Ay$ (donde R^7 no es H), $-R^{10}OR^7$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7Ay$; R^4 es H, (habiéndose definido todas las otras variables con respecto al esquema 2-A), comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar una 2-cloro-5-trifluorometilpiridina de fórmula (XI-A) con una acetofenona de fórmula (XXVII) para preparar un compuesto de fórmula (III-A);

- (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III-A) con una fuente de hidroxilamina para preparar un compuesto de fórmula (IV-A);
- (c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV-A) con un agente de acilación o de sulfonilación para preparar un compuesto de fórmula (V-A);
- (d) transponer el compuesto de fórmula (V-A) para preparar un compuesto de fórmula (VI-A);
- (e) formular el compuesto de fórmula (VI-A) para preparar un compuesto de fórmula (XIII-A);
- (f) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIII-A) con un compuesto de fórmula (XIV) para preparar un compuesto de fórmula (XV-A);
- (g) oxidar el compuesto de fórmula (XV-A) para preparar un compuesto de fórmula (XVI-A);
- (h) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XVI-A) con un compuesto de fórmula (X) para preparar un compuesto de fórmula (XXX);
- (i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXX) con etóxido de sodio para preparar un compuesto de fórmula (XXXI);
- (j) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXXI) con un ácido, seguido de hidrólisis del éster resultante para proporcionar un compuesto de fórmula (XXXII);
- (k) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXXII) con difenilfosforil azida en terc-butanol para proporcionar un compuesto de fórmula (I.X);
- (l) opcionalmente escindir el compuesto de fórmula (I-X) para proporcionar un compuesto de fórmula (I-Y); y
- (m) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I-Y) en un compuesto de fórmula (I-Z) usando las condiciones seleccionadas entre el grupo constituido por acoplamiento cruzado, aminación reductora, alquilación y sulfonilación.

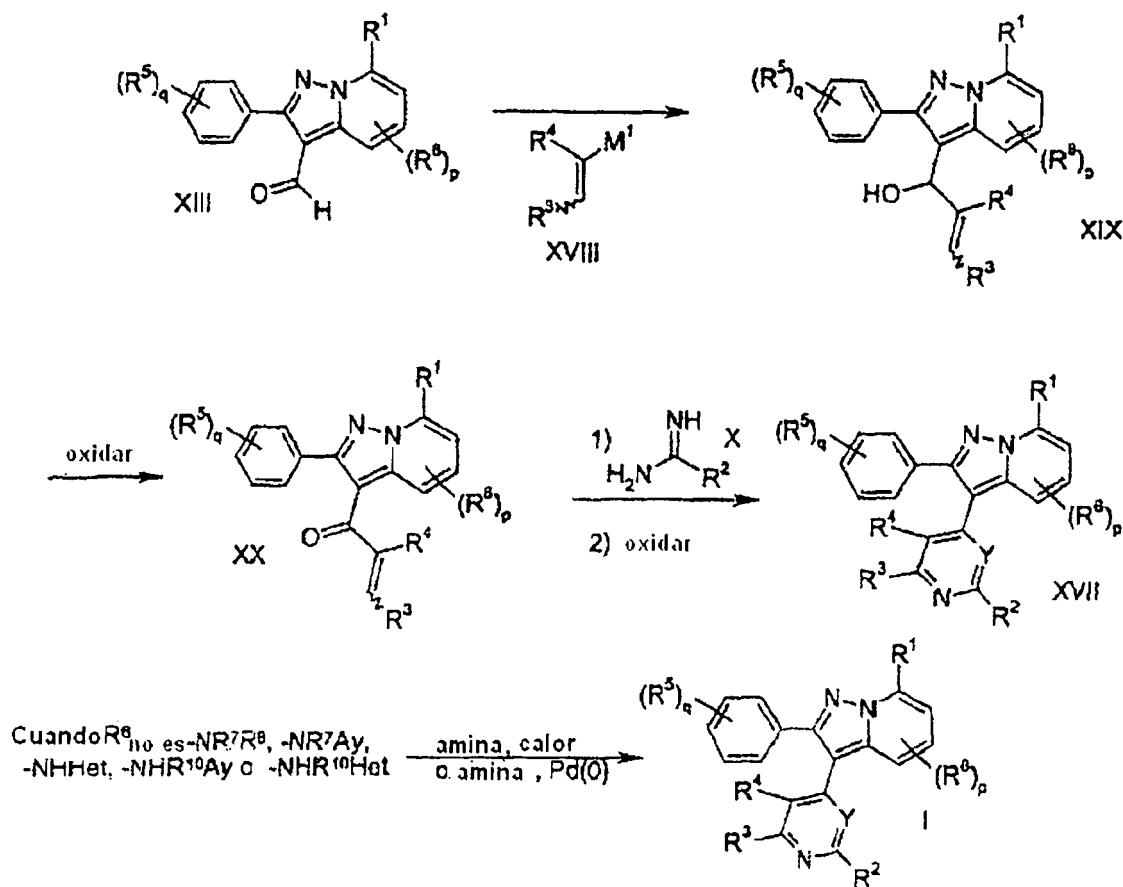
En particular, los compuestos de fórmula (I) en la que Y es N; R^2 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^9$, $-S(O)_nAy$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-NHR^{10}Ay$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7Ay$; R^3 se selecciona entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, Ay, Het, $-C(O)R^7$, $-C(O)Ay$, $-CO_2R^7$, $-CO_2Ay$, $-SO_2NHR^9$, $-NR^7R^8$ (donde R^7 y R^8 no son H), $-NR^7Ay$ (donde R^7 no es H), $-R^{10}OR^7$, $-R^{10}OAY$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7Ay$; y R^4 es H, se puede preparar convirtiendo los compuestos de fórmula (XXX) en los compuestos de fórmula (I) usando los procedimientos descritos anteriormente con respecto al procedimiento del esquema 1-A.

Los compuestos de fórmula (XXX) se pueden preparar usando los procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de fórmula (XVII) de acuerdo con el esquema 2, con la excepción que la primera etapa (es decir, la preparación de compuestos de fórmula (III-A)) implica la condensación de 2-cloro-5-trifluorometilpiridina con una cetofenona de fórmula (XXVII) en condiciones básicas, en lugar de la reacción de la picolina de fórmula (XI) con el agente de benzopilación de fórmula (II) como se emplea en la síntesis de los compuestos de fórmula (VI) en el esquema 1.

Los compuestos de fórmula (XXX) se pueden convertir en los compuestos de fórmula (I) usando los procedimientos descritos con respecto al esquema (1-A).

Los compuestos de fórmula (I) en la que Y es N; R^2 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^9$, $-S(O)_nAy$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-NHR^{10}Ay$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7Ay$; y al menos un R^6 se selecciona entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ay$ y $-NHR^{10}Het$, se pueden preparar convenientemente mediante el procedimiento esbozado en el esquema 3 a continuación.

Esquema 3



en el que:

R^1 es H;

R^2 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^9$, $-S(O)_nAy$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-NHR^{10}Ay$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7Ay$;

cada R^7 y R^8 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)_2R^9$, $-C(O)NR^9R^{11}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^{10}$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHCOR^9$ y $-R^{10}SO_2$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHCO_2R^9$ y $-R^{10}NHCO_2R^9$;

cada R^9 y R^{11} son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}OH$, $-R^{10}C(OR^{10})_w$ en el que w es 1 - 10, y $-R^{10}NR^{10}R^{10}$;

cada R^{10} es igual o diferente y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo y alquinilo;

n es 0, 1, ó 2;

Ay es arilo;

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

Y es N;

R^3 y R^4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-C(O)R^7$, $-C(O)AY$, $-CO_2R^7$, $-CO_2AY$, $-SO_2NHR^9$, $-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, $-NHHet$, $-NR^{10}Het$, $-R^{10}OR^7$, $-R^{10}OAY$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7Ay$;

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

5 cada R⁵ es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)Het, -C(O)NHR¹⁰Het, -C(S)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷Ay, -S(O)_nR⁹, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷Ay, -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, ciano, nitro y azido; o

10 dos grupos R⁵ adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C₅₋₆ o arilo;

p es 1, 2 ó 3; y

15 cada R⁶ es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR¹⁰Ay, -OR¹⁰Het, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)Ay, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)NHR¹⁰Ay, -C(O)Het, -C(O)NHR¹⁰Het, -C(S)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷Ay, -S(O)_nR⁹, -S(O)_nAy, -S(O)_nHet, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷Ay, -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHR¹⁰Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰Ay, -R¹⁰Het, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰-O-C(O)R⁹, -R¹⁰-O-C(O)Ay, -R¹⁰-O-C(O)Het, -R¹⁰-O-S(O)_nR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, ciano, nitro y azido; o

dos grupos R⁶ adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C₅₋₆ o grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos;

25 en el que en los compuestos de fórmulas (XIII), (XIX), (XX) y (XVII) al menos un R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay y -NHR¹⁰Het.

en el que los compuestos de fórmula (I) al menos un R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay y -NHR¹⁰Het; y

30

M¹ es Li, haluro de magnesio o haluro de cerio, en los que haluro es halo.

35 Generalmente, el procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) en la que Y es N; R² se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR¹⁰Het, -S(O)_nR⁹, -S(O)_nAy, -S(O)_nHet, -S(O)_nNR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -NHR¹⁰Ay, -R¹⁰NR⁷R⁸ y -R¹⁰NR⁷Ay; y al menos un R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay y -NHR¹⁰Het, (habiéndose definido todas las fórmulas y otras variables con respecto al esquema 3), comprende las etapas de:

40 (a) hacer reaccionar una picolina de fórmula (XI) con un agente de benzoilación de fórmula (II) para preparar un compuesto de fórmula (III);

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con una fuente de hidroxilamina para preparar un compuesto de fórmula (IV);

45 (c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un agente de acilación o de sulfonilación para preparar un compuesto de fórmula (V);

(d) transponer el compuesto de fórmula (V) para preparar un compuesto de fórmula (VI);

50 (e) formular el compuesto de fórmula (VI) para preparar un compuesto de fórmula (XIII);

(f) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIII) con un compuesto de fórmula (XVIII) para preparar un compuesto de fórmula (XIX);

55 (g) oxidar el compuesto de fórmula (XX) para preparar un compuesto de fórmula (XVI);

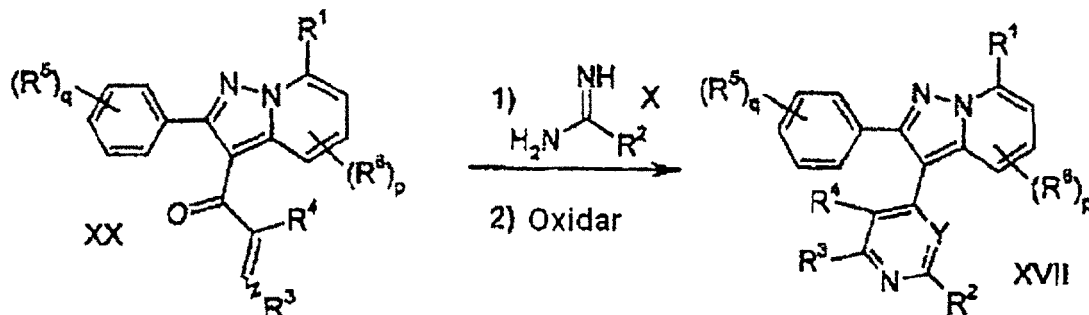
(h) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XX) con un compuesto de fórmula (X) seguida de aromatización oxidante para preparar un compuesto de fórmula (XVII); y

60 (i) en la realización en la que ningún R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay y -NHR¹⁰Het (es decir, R⁶ halo) reemplazando el R⁶ halo del compuesto de fórmula (XVII) con un sustituyente amina seleccionado entre el grupo constituido por -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay y -NHR¹⁰Het para preparar un compuesto de fórmula (I).

65 Más específicamente, en la que ningún R⁶ en el compuesto de fórmula (XVII) se selecciona entre el grupo constituido por -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay y -NHR¹⁰Het (es decir, dicho al menos un R⁶ es halo; aquí "R⁶ halo"), los compuestos de fórmula (I) en la que Y es N; R² se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR¹⁰Het, -S(O)_nR⁹, -S(O)_nAy, -S(O)_nHet, -S(O)_nNR⁷R⁸,

-NR⁷R⁸, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -NHR¹⁰Ay, -R¹⁰NR⁷R⁸ y -R¹⁰NR⁷Ay; y al menos un R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay y -NHR¹⁰Het, se puede preparar reemplazando el R⁶ halo en el compuesto de fórmula (XVII)) con un sustituyente amina seleccionado entre el grupo constituido por -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay y -NHR¹⁰Het. Los procedimientos para la conversión de los compuestos de fórmula (XVII) en los compuestos de fórmula (I) se describen anteriormente con respecto a la síntesis de acuerdo con el esquema 2.

Los compuestos de fórmula (XVII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XX) con un compuesto de fórmula (X) seguido de la aromatización oxidante.

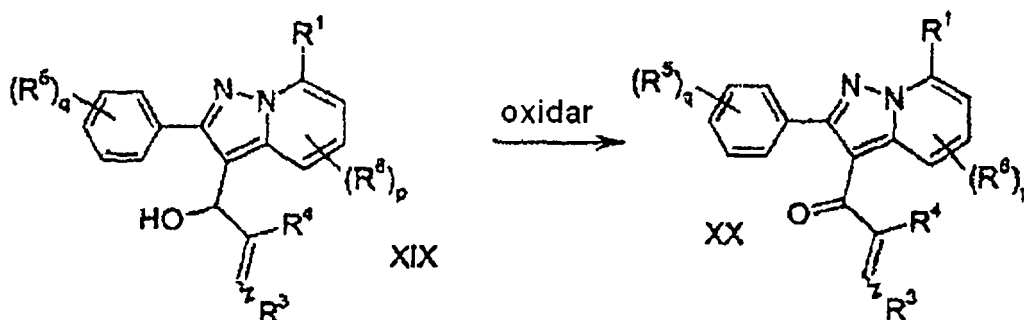


en el que todas las variables son como se han definido anteriormente con respecto al esquema 3.

La condensación se lleva a cabo convenientemente tratando el compuesto de fórmula (XX) con un compuesto de fórmula (X) en un disolvente inerte, opcionalmente en presencia de una base. La reacción se puede calentar hasta 50-150°C o se realiza a temperatura ambiente. Los disolventes inertes adecuados incluyen alcoholes inferiores, tales como por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol y similares. La base es típicamente alcóxido de sodio, carbonato de potasio, o una base amina tal como trietilamina. En otra realización, el disolvente es N,N-dimetilformamida y la base es carbonato de potasio, o una base amina tal como trietilamina, la reacción produce un intermedio de dihidropirimidina.

Preferiblemente en el mismo recipiente de reacción, el intermedio de dihidropirimidina se puede oxidar a un compuesto de fórmula (I) mediante la adición de un agente oxidante. La reacción se puede calentar hasta 50-150°C o se realiza a temperatura ambiente. Preferiblemente, el agente oxidante es oxígeno (O₂), paladio sobre carbono, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, o similares.

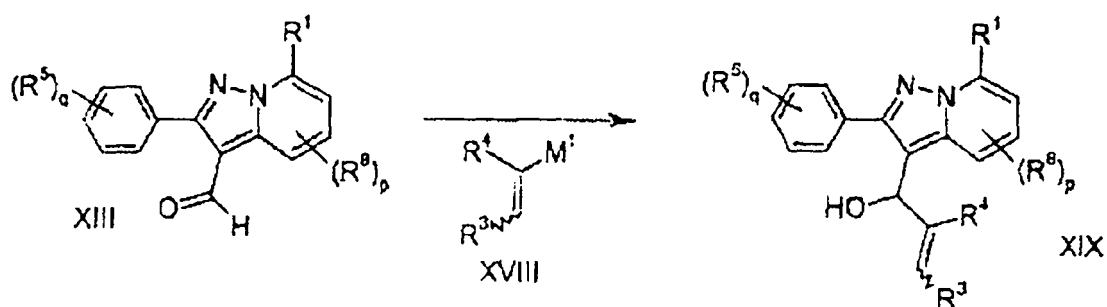
Los compuestos de fórmula (XX) se pueden preparar convenientemente mediante oxidación de los compuestos de fórmula (XIX).



en el que todas las variables son como se han definido anteriormente con respecto al esquema 3.

Los agentes oxidantes apropiados para la oxidación de los compuestos de fórmula (XIX) incluyen pro no se limitan a dióxido de manganeso, y similares. La oxidación se lleva a cabo típicamente en un disolvente inerte tal como por ejemplo, diclorometano, cloroformo, N,N-dimetilformamida, éter, y similares.

Los compuestos de fórmula (XIX) se pueden preparar convenientemente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIII) con un compuesto de fórmula (XVIII).



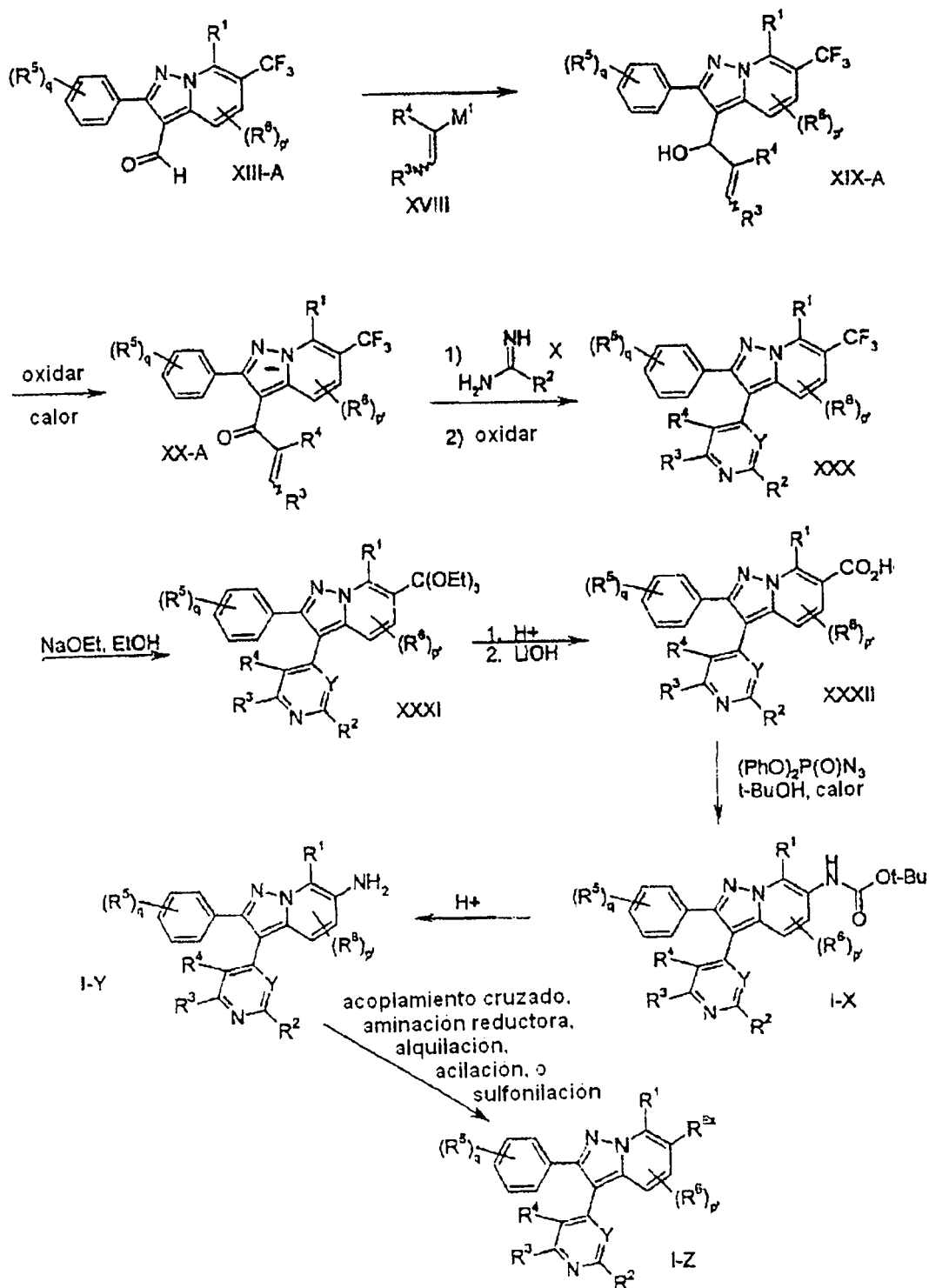
en el que M^1 es un metal como por ejemplo, litio, haluros de magnesio (II), haluros de cerio (III), y similares y todas las otras variables son como se han definido anteriormente con referencia al esquema 3. Los compuestos de fórmula (XVIII) se pueden comprar en fuentes comerciales o prepararse mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden preparar usando los procedimientos descritos con referencia al esquema 2 anterior.

Además del procedimiento anterior para preparar ciertos compuestos de fórmula (I), la presente invención también proporciona ciertos compuestos intermedios para uso en la preparación de tales compuestos de fórmula (I) de acuerdo con el procedimiento anterior. Tales intermedios se muestran en el esquema 3 anterior.

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) en la que Y es N; R^2 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAr$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^9$, $-S(O)_nAr$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-NHR^{10}Ar$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7Ar$, se pueden preparar convenientemente mediante el procedimiento descrito en el esquema 3-A a continuación.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 3-A



en la que:

R^1 es H;

R^2 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, Ay, Het, $-\text{OR}^7$, $-\text{OAr}$, $-\text{OHet}$, $-\text{OR}^{10}\text{Het}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{Ar}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{Het}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Ar}$, $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{R}^8$ y $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{Ar}$;

ES 2 266 487 T3

5 cada R⁷ y R⁸ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, -OR⁹, -C(O)R⁹, -C(O)₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹¹, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁹R¹⁰, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R¹⁰, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHCOR⁹ y -R¹⁰SO₂, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHSO₂R⁹, -R¹⁰NH

10 cada R⁹ y R¹¹ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰OH, -R¹⁰C(OR¹⁰)_w en el que w es 1-10, y -R¹⁰NR¹⁰R¹⁰;

10 cada R¹⁰ es igual o diferente y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno y alquino;

n es 0, 1, ó 2;

15 Ay es arilo;

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

Y es N;

20 R³ y R⁴ son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -C(O)R⁷, -C(O)AY, -CO₂R⁷, -CO₂AY, -SO₂NHR⁹, -NR⁷R⁸, -NR⁷AY, -NHHet, -NR¹⁰Het, -R¹⁰OR⁷, -R¹⁰OR⁷, -R¹⁰OAY, -R¹⁰NR⁷R⁸ y -R¹⁰NR⁷AY;

25 q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

30 cada R⁵ es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)AY, -C(O)NR⁷AY, -C(O)Het, -C(O)NHR¹⁰Het, -C(S)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷AY, -S(O)_nR⁹, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷AY, -NR⁷R⁸, -NR⁷AY, -NHHet, -NHR¹⁰AY, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷AY, -R¹⁰C(O)R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -R¹⁰SO₂NHR⁹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, ciano, nitro y azido; o

35 dos grupos R⁵ adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆ o arilo;

p' es 0, 1 ó 2; y

40 cada R⁶ es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR¹⁰AY, -OR¹⁰Het, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)AY, -C(O)NR⁷AY, -C(O)NHR¹⁰AY, -C(O)Het, -C(O)NHR¹⁰Het, -C(S)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷AY, -S(O)_nR⁹, -S(O)_nAY, -S(O)_nHet, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷AY, -NR⁷R⁸, -NR⁷AY, -NHR¹⁰AY, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰AY, -R¹⁰Het, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰-O-C(O)R⁹, -R¹⁰-O-C(O)AY, -R¹⁰-O-C(O)Het, -R¹⁰-O-S(O)_nR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷AY, -R¹⁰C(O)R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -R¹⁰SO₂NHR⁹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, ciano, nitro y azido; o

45 dos grupos R⁶ adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆ o grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos;

50 R^{6x} se selecciona entre el grupo constituido por -NR⁷R⁸ donde R⁷ y R⁸ no son ambos H, -NR⁷AY, -NHHet, -NHR¹⁰AY y -NHR¹⁰Het; y

M¹ es Li, haluro de magnesio o haluro de cerio, en los que haluro es halo.

55 Generalmente, el procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) en la que Y es N; R² se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR¹⁰Het, -S(O)_nR⁹, -S(O)_nAY, -S(O)_nHet, -S(O)_nNR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -NHR¹⁰AY, -R¹⁰NR⁷R⁸ y -R¹⁰NR⁷AY; (habiéndose definido todas las fórmulas y todas las otras variables anteriormente con respecto al esquema 3-A) comprende las etapas de:

60 (a) hacer reaccionar una 2-cloro-5-trifluorometilpiridina de fórmula (XI-A) con una acetofenona de fórmula (XXVII) para preparar un compuesto de fórmula (III-A);

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III-A) con una fuente de hidroxilamina para preparar un compuesto de fórmula (IV-A);

65 (c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV-A) con un agente de acilación o de sulfonilación para preparar un compuesto de fórmula (V-A);

- (d) transponer el compuesto de fórmula (V-A) para preparar un compuesto de fórmula (VI-A);
- (e) formular el compuesto de fórmula (VI-A) para preparar un compuesto de fórmula (XIII-A);
- 5 (f) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIII-A) con un compuesto de fórmula (XVIII) para preparar un compuesto de fórmula (XIX-A);
- (g) oxidar el compuesto de fórmula (XV) para preparar un compuesto de fórmula (XVI);
- 10 (h) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIX-A) para preparar un compuesto de fórmula (XX-A);
- (i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XX-A) con un compuesto de fórmula (X) seguido de aromatización oxidante para preparar un compuesto de fórmula (XXXI);
- 15 (j) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXXI) con un ácido, seguido de hidrólisis del éster resultante para proporcionar un compuesto de fórmula (XXXII);
- (k) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXXII) con difenilfosforilazida en terc-butanol para proporcionar un compuesto de fórmula (I-X);
- 20 (l) opcionalmente escindir el compuesto de fórmula (I-X) para proporcionar un compuesto de fórmula (I-Y); y
- 25 (m) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I-Y) en un compuesto de fórmula (I-Z) usando las condiciones seleccionadas entre el grupo constituido por acoplamiento cruzado, aminación reductora, alquilación y sulfonilación.

Más específicamente, los compuestos de fórmula (I) en la que Y es N; R^2 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAr$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^9$, $-S(O)_n$ 30 Ay, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-NHR^{10}Ay$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7Ay$; se puede preparar convirtiendo un compuesto de fórmula (XXX) en un compuesto de fórmula (I) usando los procedimientos descritos anteriormente con referencia al procedimiento del esquema 1-A.

Los compuestos de fórmula (XXX) se pueden preparar usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de fórmula (XVII) de acuerdo con el esquema 3, con la excepción de 35 que la primera etapa (es decir, la preparación de compuestos de fórmula (III-A) implica la condensación de 2-cloro-5-trifluorometilpiridina con la acetofenona de fórmula (XXVII) en condiciones básicas, en lugar de la reacción de la picolina de fórmula (XI) con el agente de benzoilación de fórmula (II) como se emplea en la síntesis del compuesto de fórmula (VI) en el esquema 1.

Los compuestos de fórmula (XXX) se pueden convertir en los compuestos de fórmula (I) usando los procedimientos descritos anteriormente con respecto al esquema (1-A).

Los compuestos de fórmula (I), se pueden preparar convenientemente mediante el procedimiento esbozado en el 45 esquema 4 más adelante.

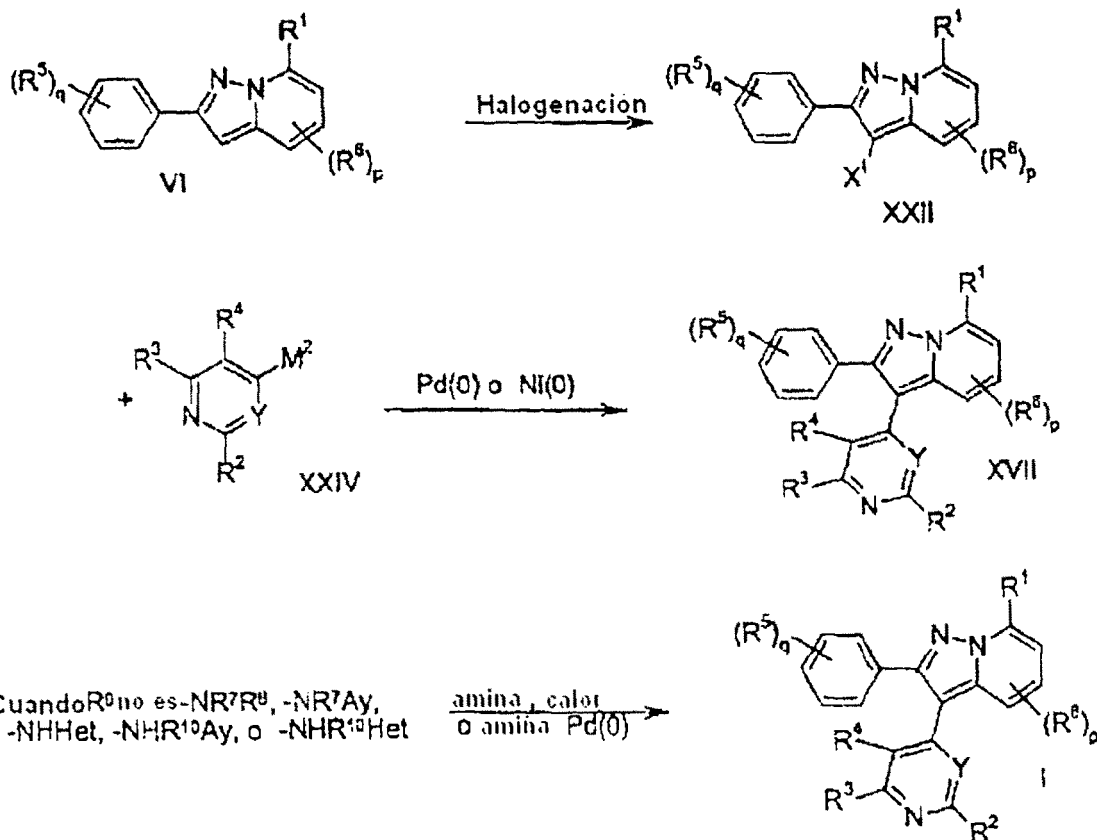
50 (Esquema pasa a página siguiente)

55

60

65

Esquema 4



en la que:

R^1 es H;

R^2 se selecciona entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, Ay, Het, $-\text{OR}^7$, $-\text{OAy}$, $-\text{OHet}$, $-\text{OR}^{10}\text{Het}$, $-\text{S(O)}_n\text{R}^9$, $-\text{S(O)}_n\text{Ay}$, $-\text{S(O)}_n\text{Het}$, $-\text{S(O)}_n\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Ay}$, $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{R}^8$ y $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{Ay}$;

cada R^7 y R^8 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, $-\text{OR}^9$, $-\text{C(O)}\text{R}^9$, $-\text{C(O)}_2\text{R}^9$, $-\text{C(O)}\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{R}^{10}\text{cicloalquilo}$, $-\text{R}^{10}\text{OR}^9$, $-\text{R}^{10}\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{C(O)}\text{R}^9$, $-\text{R}^{10}\text{CO}_2\text{R}^9$, $-\text{R}^{10}\text{C(O)}\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{C(S)}\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{NHC(NH)}\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{C(NH)}\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{NHCOR}^9$ y $-\text{R}^{10}\text{SO}_2$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{NHSO}_2\text{R}^9$, $-\text{R}^{10}\text{NHCOR}^9$ y $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NHCOR}^9$;

cada R^9 y R^{11} son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, $-\text{R}^{10}\text{cicloalquilo}$, $-\text{R}^{10}\text{OH}$, $-\text{R}^{10}\text{C(OR}^{10})_w$ en el que w es 1-10, y $-\text{R}^{10}\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$;

cada R^{10} es igual o diferente y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo y alquinilo;

n es 0, 1, ó 2;

Ay es arilo;

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

Y es N o CH;

R^3 y R^4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, Ay, Het, $-\text{OR}^7$, $-\text{OAy}$, $-\text{OHet}$, $-\text{C(O)}\text{R}^7$, $-\text{C(O)}\text{Ay}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{CO}_2\text{Ay}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^9$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{NHHet}$, $-\text{NR}^{10}\text{Het}$, $-\text{R}^{10}\text{OR}^7$, $-\text{R}^{10}\text{OR}^7$, $-\text{R}^{10}\text{OAy}$, $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{R}^8$ y $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{Ay}$;

ES 2 266 487 T3

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R⁵ es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, cicloalquenoilo, alquinoilo, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)Ay, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)Het, -C(O)NHR¹⁰Het, -C(S)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷Ay, -S(O)_nR⁹, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷Ay, -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, ciano, nitro y azido; o

10 dos grupos R⁵ adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C₅₋₆ o arilo;

p es 1, 2 ó 3; y

15 cada R⁶ es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloal-
quilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, Ay, Het, -OR⁷, -OAr, -OHet, -OR¹⁰Ay, -OR¹⁰Het, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -C(O)
NR⁷R⁸, -C(O)Ar, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)NHR¹⁰Ay, -C(O)Het, -C(O)NHR¹⁰Het, -C(S)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸,
-C(NH)NR⁷Ay, -S(O)_nR⁹, -S(O)_nAr, -S(O)_nHet, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷Ay, -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHR¹⁰Ay, -NHHet,
-NHR¹⁰Het, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰Ay, -R¹⁰Het, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰O-C(O)R⁹, -R¹⁰O-C(O)Ar, -R¹⁰O-C(O)Het, -R¹⁰O-S
20 (O)_nR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹,
-R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, ciano, nitro y azido; o

dos grupos R⁶ adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C₅₋₆ o grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos;

25 en el que los compuestos de fórmula (VI), (XXII) y (XVII) al menos un R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay y -NHR¹⁰Het;

en el que los compuestos de fórmula (I), al menos un R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay y -NHR¹⁰Het;

30 X¹ es cloro, bromo o yodo; y

M² es -B(OH)₂, -B(ORa)₂, -B(Ra)₂, -Sn(Ra)₃, haluro de Zn, ZnRa, haluro de Mg donde Ra es alquilo o cicloalquilo y halo es halo.

Generalmente, el procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) (habiéndose definido todas las fórmulas y todas las otras variables anteriormente con respecto al esquema 4) comprende las etapas de:

40 (a) hacer reaccionar una picolina de fórmula (XI) con un agente de benzoilación de fórmula (II) para preparar un compuesto de fórmula (III);

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con una fuente de hidroxilamina para preparar un compuesto de fórmula (IV);

45 (c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un agente de acilación o de sulfonilación para preparar un compuesto de fórmula (V);

(d) transponer el compuesto de fórmula (V) para preparar un compuesto de fórmula (VI);

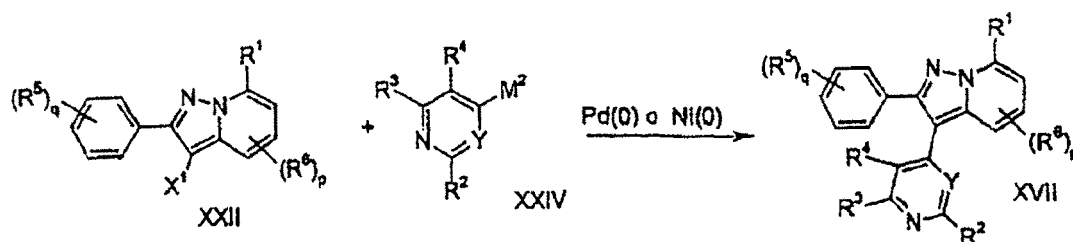
50 (e) halogenar un compuesto de fórmula (VI) para preparar un compuesto de fórmula (XXII);

(f) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXII) con un compuesto de fórmula (XXIV) para preparar un compuesto de fórmula (XVII); y

55 (g) en la realización en la realización en la que ningún R⁶ en el compuesto de fórmula (XVII) se selecciona entre el grupo constituido por -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay y -NHR¹⁰Het (es decir, “R⁶ halo”), reemplazando el R⁶ halo de los compuestos de fórmula (XVII) con un sustituyente amina seleccionado entre el grupo constituido por -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay y -NHR¹⁰Het para preparar un compuesto de fórmula (I).

Más específicamente, cuando ningún R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay y -NHR¹⁰Het (es decir, R⁶ es halo), los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante reemplazo del R⁶ halo en los compuestos de fórmula (XVII) con un sustituyente amina seleccionado entre el grupo constituido por -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay y -NHR¹⁰Het. Los procedimientos para la conversión de los compuestos de fórmula (XVII) en los compuestos de fórmula (I) se han descrito anteriormente con la descripción del esquema 2.

Los compuestos de fórmula (XVII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXII) con un compuesto de fórmula (XXIV).



en la que todas las variables son como se han definido anteriormente con respecto al esquema 4.

La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte, en presencia de catalizador de paladio (0) o de níquel. La reacción se puede opcionalmente calentar hasta aproximadamente 50-150°C. Preferiblemente la reacción se realiza haciendo reaccionar cantidades equimolares de un compuesto de fórmula (XXII) con un compuesto Het-metal de fórmula (XXIV), pero la reacción también se puede realizar en presencia de un exceso de compuesto de la fórmula (XXIV). El catalizador de paladio o de níquel preferiblemente está presente en 1-10 moles % comparado con el compuesto de fórmula (XXII). Los ejemplos de catalizadores adecuados incluyen pero no se limitan a, tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tris (dibenciliden acetona) dipaladio (0) y dicloruro de bis(difenilfosfinoferroceno)paladio (II). Los disolventes adecuados incluyen pero no se limitan a, N,N-dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, y 1-metil-2-pirrolidinona. Cuando el compuesto Het-metal de fórmula (XXIV) es un ácido arilborónico o éster o un arilborinato la reacción se lleva a cabo más convenientemente añadiendo una base en una proporción equivalente, o mayor que, la del compuesto de fórmula (XXIV). Los compuestos Het-metal de fórmula (XXIV) se pueden obtener a partir de Fuentes comerciales o prepararse o bien como compuestos aislados discretos o generarse *in situ* usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica (Suzuki, A. J. J Organomet. Chem. 1999, 576, 147; Stille, J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508; Snieckus, V. J. Org. Chem. 1995, 60, 292).

Los compuestos de fórmula (XXII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VI) mediante un procedimiento de halogenación.



en el que todas las variables son como se han definido anteriormente con respecto al esquema 4.

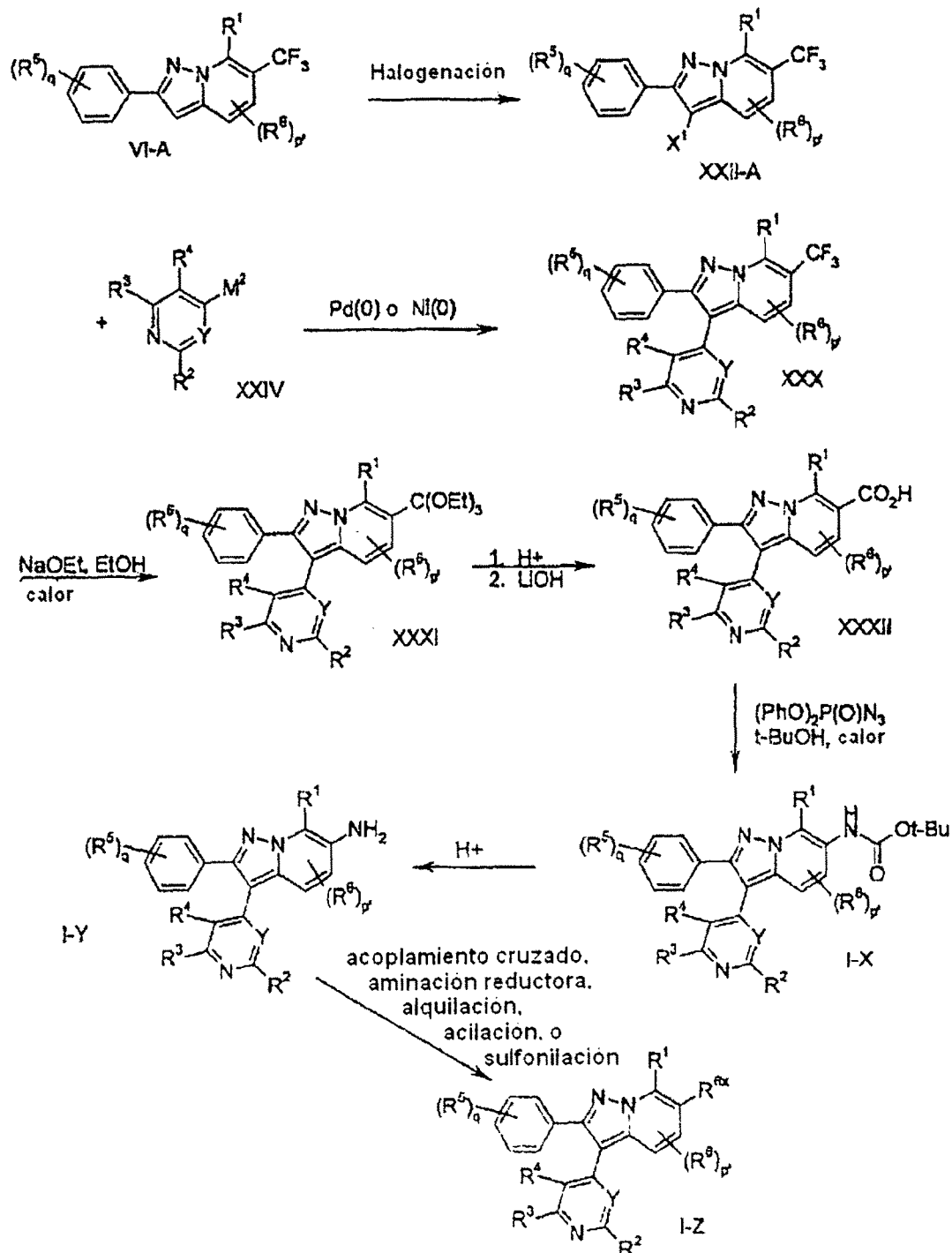
Típicamente, la reacción de halogenación se lleva a cabo sometiendo los compuestos de fórmula (VI) a un agente de halogenación en un disolvente adecuado. Los agentes de halogenación adecuados incluyen pero no se limitan a, N-bromosuccinimida, trialquilamonio, tribromuros, bromo, N-clorosuccinimida, N-yodosuccinimida, monocloruro de yodo, y similares. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano, 1-metil-2-pirrolidinona, tetracloruro de carbono, tolueno, diclorometano, dietil éter, y similares.

Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente con respecto al esquema 1.

Además del procedimiento anterior para preparar los compuestos de fórmula (I), la presente invención también proporciona ciertos compuestos intermedios para uso en la preparación de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con el procedimiento anterior. Tales intermedios se muestran en el esquema 4 anterior.

Todavía en otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de manera convenientemente mediante el procedimiento esbozado en el esquema 4-A más adelante.

Esquema 4-A



en la que:

R^1 es H;

R^2 se selecciona entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAy$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^9$, $-S(O)_nAy$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-NHR^{10}Ay$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7Ay$;

cada R^7 y R^8 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)_2R^9$, $-C(O)NR^9R^{11}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-R^{10}$ cicloal-

ES 2 266 487 T3

quilo, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^{10}$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHCOR^9$ y $-R^{10}SO_2$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHSO_2R^9$, $-R^{10}NHCOR^9$ y $-R^{10}SO_2NHCOR^9$;

5 cada R^9 y R^{11} son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}OH$, $-R^{10}C(OR^{10})_w$ en el que w es 1-10, y $-R^{10}NR^{10}R^{10}$;

cada R^{10} es igual o diferente y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno y alquino;

10 n es 0, 1, ó 2;

Ay es arilo;

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

Y es N o CH;

20 R^3 y R^4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-C(O)R^7$, $-C(O)AY$, $-CO_2R^7$, $-CO_2AY$, $-SO_2NHR^9$, $-NR^7R^8$, $-NR^7AY$, $-NHHet$, $-NR^{10}Het$, $-R^{10}OR^7$, $-R^{10}OR^7$, $-R^{10}OAY$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7AY$;

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

25 cada R^5 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)AY$, $-C(O)NR^7AY$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7AY$, $-S(O)_nR^9$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7AY$, $-NR^7R^8$, $-NR^7AY$, $-NHHet$, $-NHR^{10}AY$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7AY$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^9$, $-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, ciano, nitro y azido; o

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

p' es 0, 1, ó 2; y

35 cada R^6 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-OR^{10}AY$, $-OR^{10}Het$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)AY$, $-C(O)NR^7AY$, $-C(O)NHR^{10}AY$, $-C(O)Het$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7AY$, $-S(O)_nR^9$, $-S(O)_nAY$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7AY$, $-NR^7R^8$, $-NR^7AY$, $-NHR^{10}AY$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}AY$, $-R^{10}Het$, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}O-C(O)R^9$, $-R^{10}O-C(O)AY$, $-R^{10}O-C(O)Het$, $-R^{10}O-S(O)_nR^9$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7AY$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^9$, $-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, ciano, nitro y azido; o

45 dos grupos R^6 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C_{5-6} o grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos;

R^{6x} se selecciona entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$ donde R^7 y R^8 no son ambos H, $-NR^7AY$, $-NHHet$, $-NHR^{10}AY$ y $-NHR^{10}Het$; y

50 X^1 es cloro, bromo, o yodo; y

M^2 es $-B(OH)_2$, $-B(ORa)_2$, $-B(Ra)_2$, $-Sn(Ra)_3$, Zn-haluro, ZnRa, y Mg-haluro en los que Ra es alquilo o cicloalquilo y haluro es halo;

55 Generalmente, el procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) (habiéndose definido todas las fórmulas y las variables anteriormente con respecto al esquema 4-A) comprende las etapas de:

(n) hacer reaccionar una 2-cloro-5-trifluorometilpiridina de fórmula (XI-A) con una acetofenona de fórmula (XXVII) para preparar un compuesto de fórmula (III-A);

(o) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III-A) con una fuente de hidroxilamina para preparar un compuesto de fórmula (IV-A);

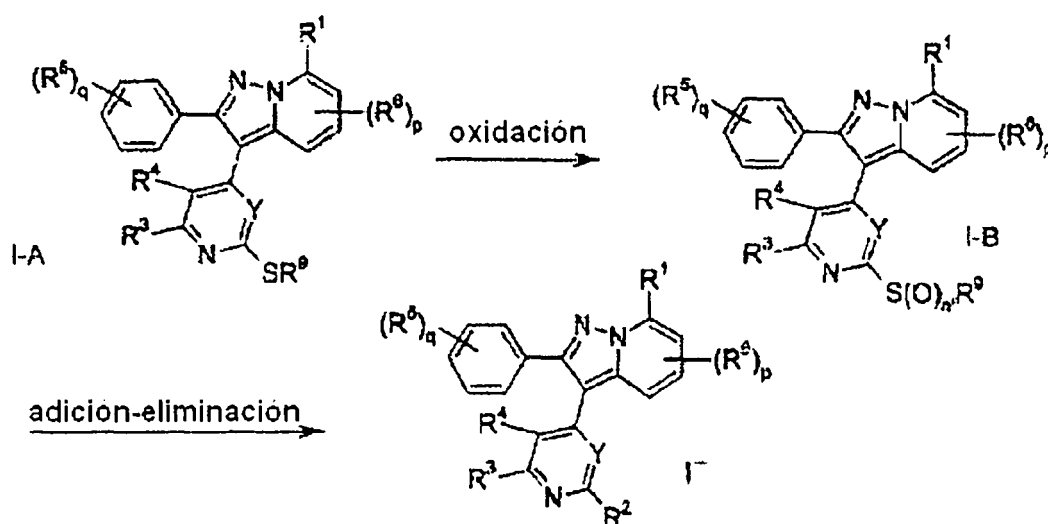
(p) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV-A) con un agente de acilación o de sulfonilación para preparar un compuesto de fórmula (V-A);

(q) transponer el compuesto de fórmula (V-A) para preparar un compuesto de fórmula (VI-A);

- (r) halogenar el compuesto de fórmula (VI-A) para preparar un compuesto de fórmula (XXII-A);
- (s) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXII-A) con un compuesto de fórmula (XXIV) para preparar un compuesto de fórmula (XXX);
- (t) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXX) con etóxido de sodio para preparar un compuesto de fórmula (XXXI);
- (u) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXXI) con un ácido, seguido de hidrólisis del éster resultante proporcionando un compuesto de fórmula (XXXII);
- (v) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXXII) con difenilfosforilazida en terc-butanol proporcionando un compuesto de fórmula (I-X);
- (w) opcionalmente escindir el compuesto de fórmula (I-X) proporcionando un compuesto de fórmula (I-Y); y
- (x) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I-Y) en un compuesto de fórmula (I-Z) usando las condiciones seleccionadas entre el grupo constituido por acoplamiento cruzado, aminación reductora, alquilación y sulfonilación.

Más específicamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar convirtiendo los compuestos de fórmula (XXX) en compuestos de fórmula (I) usando los procedimientos descritos anteriormente con respecto al procedimiento del esquema 1-A.

Los compuestos de fórmula (XXX) se pueden preparar usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (XVII) de acuerdo con el esquema 4, con la excepción de que la primera etapa (es decir, la preparación de compuestos de fórmula (III-A) implican la condensación de 2-cloro-5-trifluorometilpiridina con la acetofenona de fórmula (XXVII) en condiciones básicas, en lugar de la reacción de picolina de fórmula (XI) con el agente de benzilación de fórmula (II) como se emplea en la síntesis de los compuestos de fórmula (VI) como se ha descrito en el esquema 1. Como será evidente para los expertos en la técnica, un compuesto particular de fórmula (I) se puede convertir en otros compuestos de fórmula (I) usando técnicas bien conocidas en la técnica. Las síntesis anterior de los esquemas 1-A, 2-A, 3-A, y 4-A demuestran ciertos procedimientos para convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I). Otro procedimiento de conversión de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I) comprende a) oxidar el compuesto de fórmula (I-A) para preparar un compuesto de fórmula (I-B) y después b) opcionalmente hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I-B) con un oxígeno o nucleófilo de amina de fórmula R^2 , en la que R^2 se selecciona entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$, $-OR^7$, $-OAr$, Het unido mediante N, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $OHet$ y $-OR^{10}Het$ para producir un compuesto de fórmula I, en la que R^2 se selecciona entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$, $-OR^7$, $-OAr$, Het unido mediante N, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $OHet$ y $-OR^{10}Het$.



en el que R^2 se selecciona entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$, $-OR^7$, $-OAr$, Het unido mediante N, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $OHet$ y $-OR^{10}Het$; p es 1, 2 ó 3; n' es 1 ó 2 y todas las otras variables son como se han definido con respecto a cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente.

Más específicamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I-B) (es decir, los compuestos de fórmula I en la que R^2 es $S(O)_{n'}R^9$ donde n' es 1 ó 2) con un oxígeno o nucleófilo de amina de fórmula R^2 , en la que R^2 se selecciona entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$, $-OR^7$, $-OAr$, Het unido mediante N, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $OHet$ y $-OR^{10}Het$. La reacción se puede llevar a cabo sola o en un disolvente

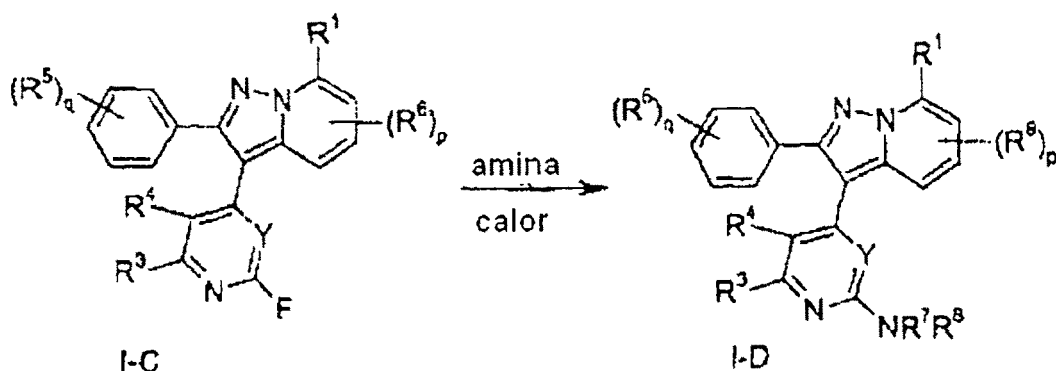
adecuado y se puede calentar hasta 50-150°C. Típicamente el disolvente es un alcohol inferior tal como metanol, isopropanol y similares o el disolvente tal como N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano, y similares. Opcionalmente se puede usar una base para facilitar la reacción. Típicamente la base puede ser carbonato de potasio, o una base de amina tal como trietilamina.

Los compuestos de fórmula (I-B) se pueden preparar convenientemente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I-A) (es decir, los compuestos de fórmula (I) en la que R^2 es $-S(O)_nR^9$ donde n es 0) con un agente oxidante en un disolvente inerte en presencia de una base.

Típicamente el agente oxidante es un peróxido tal como ácido m-cloroperbenzoico o similares opcionalmente con una base tal como bicarbonato de sodio. El control cuidadoso de la estequiometría entre el agente oxidante y el sustrato permite la distribución del producto entre sulfóxido ($n = 1$), y sulfato ($n = 2$) a controlar. Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, diclorometano, cloroformo y similares.

Los compuestos de fórmula (I-A) se preparan mediante procedimientos descritos anteriormente en la que R^2 es $-SR^9$ a partir de la reacción de los compuestos seleccionados entre el grupo constituido por los compuestos de fórmula (XVI), los compuestos de fórmula (IX) y los compuestos de fórmula (XX) con un compuesto de fórmula (X-A) (es decir, el compuesto de fórmula (X) en la que R^2 es $-SR^9$). El compuesto requerido de fórmula (X-A) se puede obtener a partir de fuentes comerciales o prepararse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

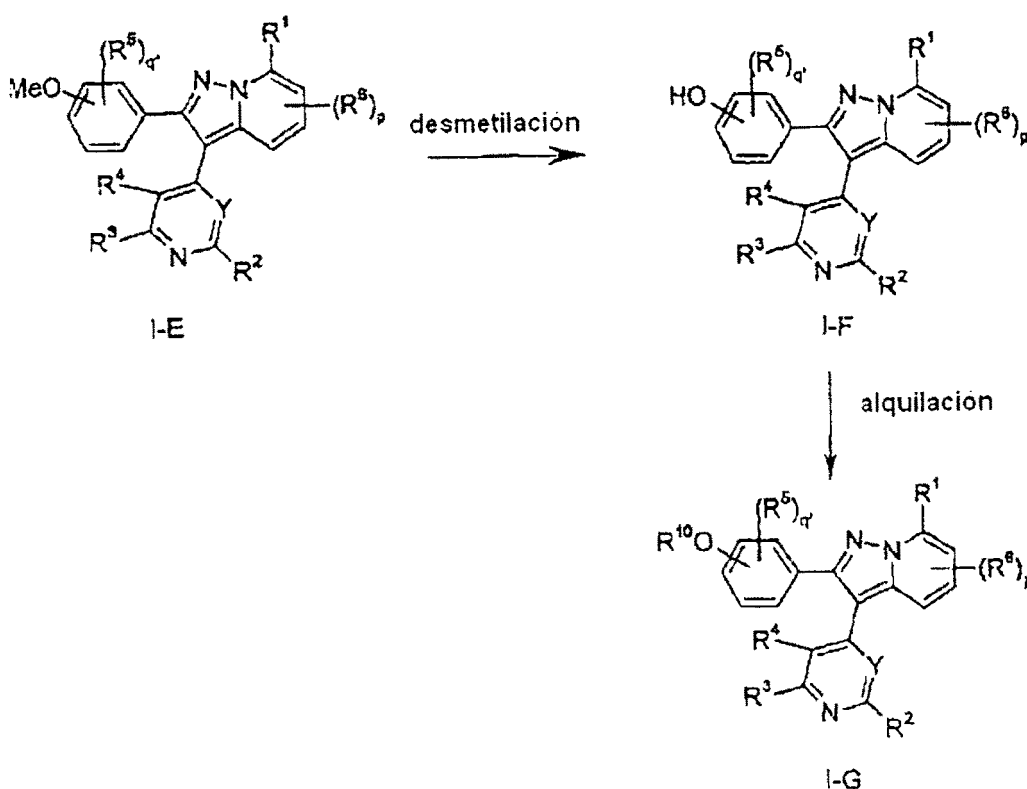
Otro procedimiento particularmente útil para convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I) comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I-C) (es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que R^2 es fluor) con una amina (incluyendo aminas sustituidas, heterociclos, particularmente los unidos a través de N), y opcionalmente calentando la mezcla hasta 50-150°C para preparar un compuesto de fórmula (I-D) (es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que R^2 se selecciona entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$, Het, $-NHHet$ y $-NHR^{10}Het$).



en el que todas las otras variables son como se han definido con respecto a cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente.

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

Como un ejemplo adicional, un compuesto de fórmula (I-E) (es decir, un compuestos de fórmula (I) en la que q es 1 o más y al menos un R^5 es O-metilo) se puede convertir en un compuesto de fórmula (I-F) (es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que q es 1 o más y al menos un R^5 es OH) usando técnicas convencionales de desmetilación. Adicionalmente, un compuesto de fórmula (I-F) se puede convertir opcionalmente en un compuesto de fórmula (I-G) (es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que q es 1 o más y al menos un R^5 es OR^{10}). Por ejemplo, las siguientes conversiones se representan esquemáticamente como sigue:

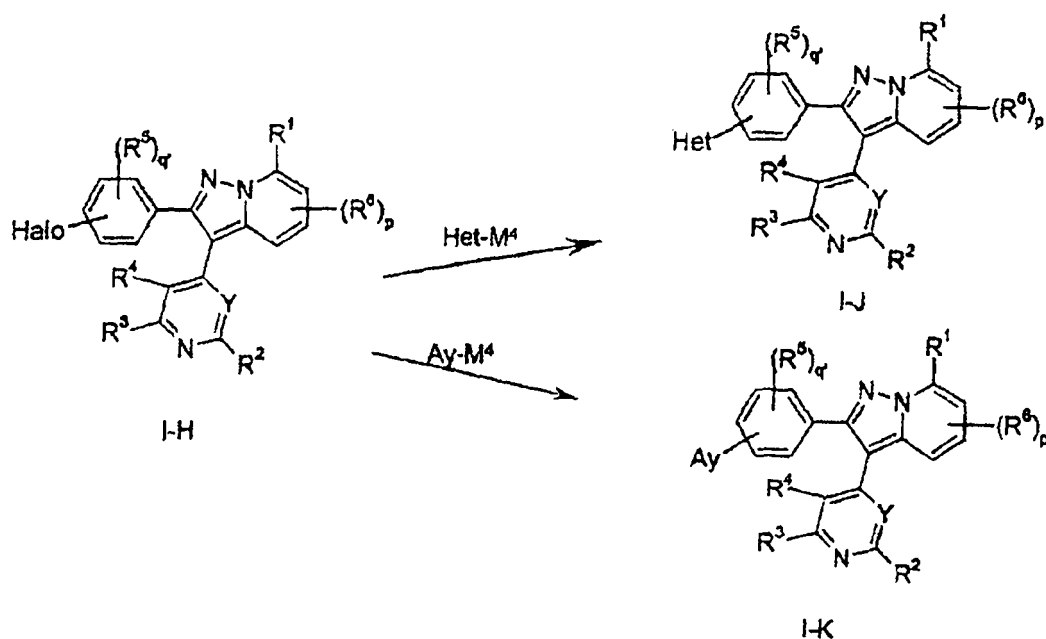


en el que q' es 0, 1, 2, 3 ó 4; Me es metilo, y todas las otras variables son como se han definido con respecto a cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente.

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

Opcionalmente, un compuesto de fórmula (I-F) se puede convertir adicionalmente en un compuesto de fórmula (I-G) mediante una reacción de alquilación. La reacción de alquilación se puede llevar a cabo tratando un compuesto de fórmula (I-F) en un disolvente adecuado con un haluro de alquilo de fórmula R¹⁰-halo donde R¹⁰ es como se ha definido anteriormente, para formar un compuesto de fórmula (I-G). La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base y opcionalmente con calentamiento hasta 50-200°C. La reacción se puede llevar a cabo en disolventes tales como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares. Típicamente la base es carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio o similares. Adicionalmente, como será evidente para los expertos en la técnica, la reacción de alquilación se puede llevar a cabo en condiciones de Mitsunobu.

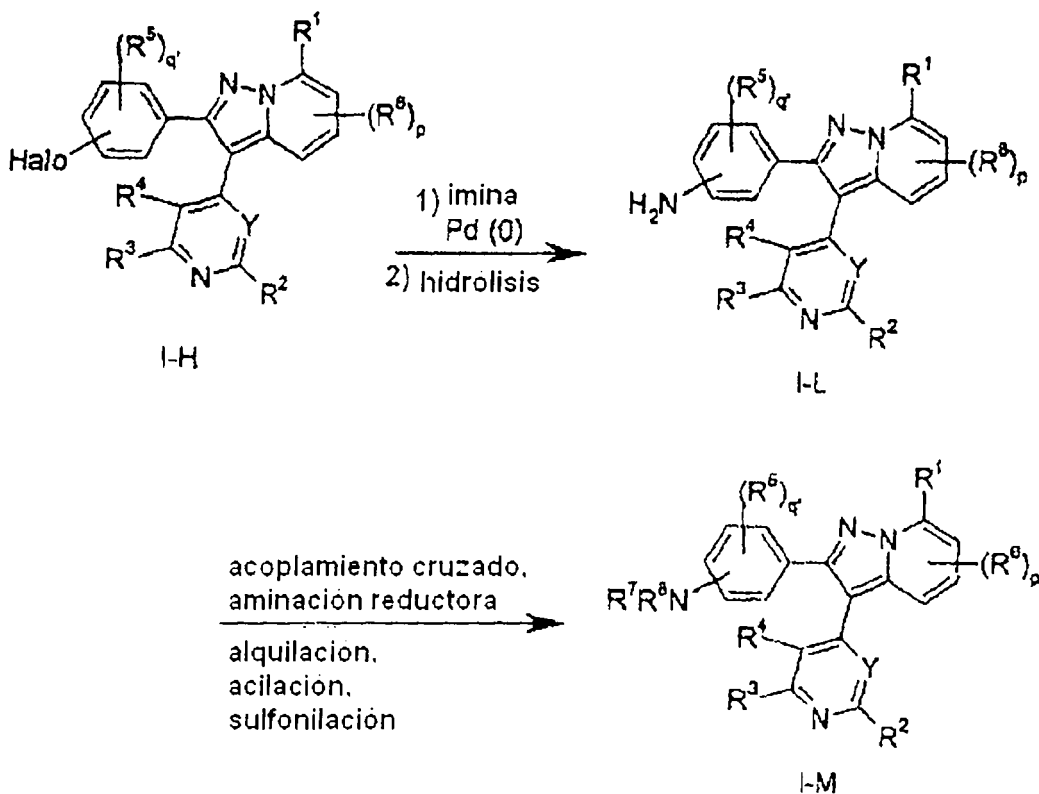
Como un ejemplo adicional de los procedimientos para convertirán compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I), un compuesto de fórmula (I-H) (es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que q es 1 o más y al menos un R⁵ es halo) se puede convertir en un compuesto de fórmula (I-J) (es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que q es 1 o más y al menos un R⁵ es Het) o un compuesto de fórmula (I-K) (es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que q es 1 o más y al menos un R⁵ es Ay). Por ejemplo, la conversión de un compuesto de fórmula (I-J) o un compuesto de fórmula (I-K) se muestra esquemáticamente a continuación.



en la que q' es 0, 1, 2, 3 ó 4; M^4 se selecciona entre el grupo constituido por $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{B}(\text{ORa})_2$, $-\text{B}(\text{Ra})_2$ y $-\text{Sn}(\text{Ra})_2$ en los que Ra es alquilo o cicloalquilo; y todas las otras variables son como se han definido con respecto a cualquiera de los procedimientos anteriormente.

La conversión de un compuesto de fórmula (I-H) en un compuesto de fórmula (I-J) o (I-K) se lleva a cabo acoplado el compuesto de fórmula (I-H) con un compuesto de fórmula Het-M^4 para preparar un compuesto de fórmula (I-J) o un compuesto de fórmula Ay-M^4 para preparar un compuesto de fórmula (I-K). La reacción se puede llevar a cabo en un diluyente inerte, en presencia de una fuente de paladio (0). La reacción se puede opcionalmente calentar hasta 50-150°C. Preferiblemente la reacción se realiza haciendo reaccionar cantidades equimolares de un compuesto de fórmula (I-H) con un compuesto de fórmula Het-M^4 o Ay-M^4 (dependiendo de si un compuesto de fórmula (I-J) o un compuesto de fórmula (I-K) se desean). La reacción también se puede realizar en presencia de un exceso de Het-M^4 o Ay-M^4 . El catalizador de paladio (0) está preferiblemente presente en 1 - 25 moles% comparado con el compuesto de fórmula (I-H). Los ejemplos de catalizadores de paladio adecuados incluyen pero no se limitan a, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), y bicloruro de bis(difenilfosfino-ferroceno)paladio (II). Los disolventes adecuados incluyen pero no se limitan a, N,N-dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, y 1-metil-2-pirrolidinona. Cuando el compuesto de fórmula Het-M^4 o Ay-M^4 es un ácido o éster borónico o un borinato la reacción se lleva a cabo más convenientemente añadiendo una base en una proporción equivalente a, o mayor que, la del compuesto de fórmula Het-M^4 o Ay-M^4 . Los compuestos de fórmula Het-M^4 y Ay-M^4 se pueden obtener a partir de fuentes comerciales o prepararse o bien como compuestos aislados discretos o generarse *in situ* usando los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica (Sukuki, A. J. Organomet. Chem. 1999, 576, 147; Stille, J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25; Snieckus, V. J. Org. Chem. 1995, 60, 292).

Todavía en otro ejemplo, un compuesto de fórmula (I-H) (es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que q es 1 o más y al menos un R^5 es halo) se convierte en un compuesto de fórmula (I-L) (es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que q es 1 o más y al menos un R^5 es NH_2). Opcionalmente, un compuesto de fórmula (I-L) se puede después convertir en un compuesto de fórmula (I-M) (es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que q es 1 o más y al menos un R^5 es $-\text{NR}^7\text{R}^8$). Por ejemplo, las conversiones anteriores se representan esquemáticamente como sigue:



en el que q' es 0, 1, 2, 3 ó 4, y todas las otras variables son como se han definido con respecto a cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente, con la condición de que en los compuestos de fórmula (I-M) tanto R^7 como R^8 de la amina unida al 2-fenilo no sean H.

El procedimiento de convertir un compuesto de fórmula (I-H) en un compuesto de fórmula (I-L) se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I-H) con una imina en presencia de una fuente de paladio (0), una base y un ligando adecuado, seguido de hidrólisis proporcionando un compuesto de fórmula (I-L). Véase J. Wolfe, y col., *Tetrahedron Letters* 38:6367-6370 (1997). Típicamente, la imina es benzofenonaimina, la fuente de paladio (0) es tris (dibencilidenacetona)dipaladio (0), la base es terc-butoxido de sodio y el ligando es racémico-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo. Los disolventes adecuados incluyen N,N-dimetilformamida y similares.

La reacción de un compuesto de fórmula (I-L) con un compuesto de fórmula R^7 -halógeno en un disolvente adecuado en presencia de una base, opcionalmente con calentamiento se puede usar para preparar un compuesto de fórmula (I-M). Típicamente la base es trietilamina o piridina y el disolvente N,N-dimetilformamida y similares. Las transformaciones bien conocidas por los expertos en la técnica para uso con anilinas se pueden usar para convertir los compuestos de fórmula (I-L) en los compuestos de fórmula (I-M).

Los compuestos adicionales de fórmula (I-M) se pueden obtener mediante afinación reductora de los compuestos de fórmula (I-L) con cetonas o aldehídos. Véase, Abdel-Magid, y col., *J. Org. Chem.* 61:3849-3862 (1996). Típicamente un compuesto de fórmula (I-L) se trata con un aldehído o una cetona en presencia de un ácido, tal como ácido acético, y un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro de sodio y similares, en un disolvente inerte tal como dicloroetano y similares.

Basándose en esta descripción y los ejemplos contenidos en este documento los expertos en la técnica se pueden convertir fácilmente los compuestos de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional farmacéuticamente aceptable del mismo en otros compuestos de fórmula (I), o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

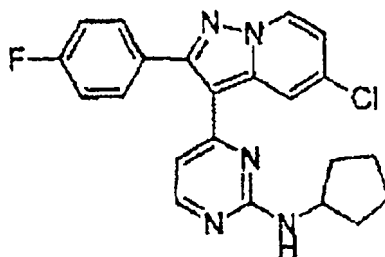
En una realización preferida, los compuestos de fórmula (I) están tritiados.

Los compuestos radiomarcados de fórmula (I) y los compuestos biotinilados de fórmula (I) son útiles en los ensayos para la identificación de los compuestos para el tratamiento o profilaxis de infecciones virales tales como infecciones virales por herpes. De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona un procedimiento de ensayo para identificar compuestos que tienen actividad para el tratamiento o profilaxis de infecciones virales tales como infecciones virales por herpes, dicho procedimiento comprende la etapa de unir específicamente el compuesto radiomarcado de fórmula (I) o el compuesto biotinilado de fórmula (I) en la proteína diana. Más específicamente, los procedimientos de ensayo adecuados incluirán ensayos de unión. Los compuestos radiomarcados de fórmula (I) y los compuestos biotinilados de fórmula (I) se pueden emplear en ensayos de acuerdo con los procedimientos convencionales en la técnica.

Los siguientes ejemplos se proponen para ilustración solamente y no pretenden limitar el ámbito de la invención de ninguna manera. Los reactivos están comercialmente disponibles o se preparan de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía. Los números de los ejemplos se refieren a los compuestos enumerados en las tablas anteriores. Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN se obtuvieron en espectrómetros de RMN Varian Unity Plus a 300 ó 400 MHz, y 75 ó 100 MHz respectivamente. ^{19}F RMN se registraron a 282 MHz. Los espectros de masa se obtuvieron en espectrómetros de masas Micromass Platform, o ZMD de Micromass Ltd. Altricham, Reino Unido, usando o bien Ionización Química a Presión Atmosférica (IQPA) o Ionización por Electro Pulverización (IEP). La cromatografía de capa fina analítica se usó para verificar la pureza de algunos intermedios que no se podrían aislar o que eran demasiado inestables para la caracterización total, y para permitir en progreso de las reacciones. Salvo que se indique otra cosa, esto se hizo utilizando gel de sílice (gel de sílice 60 de Merck F254). Salvo que se indique otra cosa, la cromatografía en columna para la purificación de algunos compuestos, usaban del de sílice 60 de Merck (malla 230-400), y el sistema de disolvente establecido bajo presión. Todos los compuestos se caracterizaron en forma de su base libre salvo que se establezca otra cosa. En ocasiones las sales clorhidrato correspondientes se formaron para generar sólidos cuando se indica.

Ejemplo 1

4-[5-cloro-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinamina



a) 2-(4-cloro-2-piridinil)-1-(4-fluorofenil)etanona

A una solución fría (0°C) de 4-cloro-2-picolina (5,0 g, 39 mmoles) y 4-fluorobenzoato de etilo (6,6 g, 39 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amídico de litio (80 ml, 1,0 M en tetrahidrofurano, 80 mmoles) mediante un embudo ecualizador de presión durante 30 minutos. Tras la adición completa, el baño frío se retiró y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió metanol a la reacción, dando como resultado la formación de un precipitado de color blanco. Se recogió el precipitado mediante filtración y se secó proporcionando 2-(4-cloro-2-piridinil)-1-(4-fluorofenil)etanol (9,6 g, 99%) en forma de un sólido de color blanco. ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ 7,90 (m, 3H), 7,11 (t, 2H), 6,56 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,14 (m, 2H); ^{19}F -RMN (DMSO- d_6): δ 115,67; EM m/z 250 (M + 1).

b) 2-(4-cloro-2-piridinil)-1-(4-fluorofenil)etanona oxima

A una solución de 2-(4-cloro-2-piridinil)-1-(4-fluorofenil)etanol (9,6 g, 38 mmoles) en metanol (200 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (13,5 g, 190 mmoles) seguido de la adición de una solución de hidróxido de sodio (7,8 g, 190 mmoles en 50 ml de agua). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 2 horas y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se añadió agua a la suspensión resultante. Se formó un precipitado de color blanco, que se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó (sulfato de magnesio) proporcionando 2-(4-cloro-2-piridinil)-1-(4-fluorofenil)etanona oxima (8,45 g, 84%) en forma de un sólido de color blanco. ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ 11,56 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 4,29 (s, 2H); ^{19}F -RMN (DMSO- d_6): δ 113,44; EM m/z 265 (M + 1).

c) 5-cloro-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin

A una solución de 2-(4-cloro-2-piridinil)-1-(4-fluorofenil)etanona oxima (8,0 g, 30 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (50 ml) a 0°C se añadió anhídrido de trifluoroacético (6,3 g, 30 mmoles), manteniendo la temperatura por debajo de 10°C durante la adición. Después de que se completó la adición, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. La solución se enfrió después hasta 4°C y se añadió una solución de trietilamina (8,4 ml, 60 mmoles) en 1,2-dimetoxietano

(20 ml) durante un período de 0,5 horas. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. A esta mezcla se añadió cloruro de hierro (II) (40 mg) y la reacción se calentó a 75°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (300 ml). La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron hasta un residuo sólido. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (1:1 de acetato de etilo:hexano) proporcionando 5-cloro-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridina (4,2 g, 57%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,36 (d, 1H), 7,93 (c, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,15 (t, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,69 (s, 1H); ¹⁹F-RMN (CDCl₃): δ 113,30; EM m/z 247 (M + 1).

d) 5-cloro-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridina-3-carbaldehído

Se añadió oxícloruro de fósforo (0,6 ml, 6,4 mmoles) a N,N-dimetilformamida (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió 5-cloro-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridina (1,0 g, 4,1 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua de hielo y se neutralizó hasta pH 7 con hidróxido amónico acuoso. La suspensión resultante se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron proporcionando, después de recristalización en acetonitrilo, 5-cloro-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridina-3-carbaldehído (0,95 g, 85%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 10,07 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,78 (c, 2H), 7,22 (t, 2H), 7,07 (dd, 1H); EM m/z 275 (M + 1).

e) 1-[5-cloro-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-3-il]-2-butin-1-ona

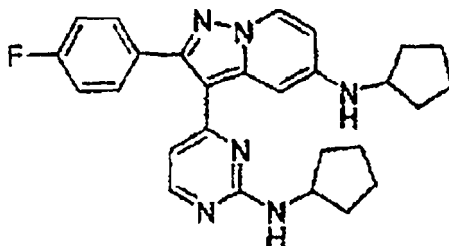
A una solución de 5-cloro-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridina-3-carbaldehído (0,93 g, 3,4 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) a -78°C se añadió bromuro de etinilmagnesio (16 ml, 0,5 M en tetrahidrofurano, 89,0 mmoles). La mezcla se dejó que se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua a la reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró hasta un residuo sólido. Este residuo se disolvió en diclorometano (50 ml) y se añadió dióxido de manganeso (5 g). Esta suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se retiró el dióxido de manganeso por filtración y el filtrado se concentró hasta un sólido. Este sólido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano) proporcionando 1-[5-cloro-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-3-il]-2-butin-1-ona (0,63 g, 62% en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,52 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,69 (c, 2H), 7,18 (t, 2H), 7,07 (dd, 1H), 3,00 (s, 1H); ¹⁹F-RMN (CDCl₃): δ 111,69; EM m/z 299 (M + 1).

f) 4-[5-cloro-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-piridinamina

A una solución de 1-[5-cloro-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-3-il]-2-butin-1-ona (0,61 g, 2,0 mmoles) en N,N-dimetilformamida se añadió clorhidrato de ciclopentil guanidina (0,67 g, 4,1 mmoles) seguido de carbonato potásico anhidro (0,57 g, 4,1 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 12 horas. Tras enfriamiento hasta temperatura ambiente, se añadió agua. la mezcla se extrajo con acetato de etilo. la fase de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (1:1 de acetato de etilo-hexano) proporcionando, después de recristalización en acetonitrilo, 4-[5-cloro-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-piridinamina (0,6 g, 74% en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,54 (s ancho, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,60 (c, 2H), 7,16 (t, 2H), 6,88 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,22 (d, 1H), 4,40 (m, 1H), 1,4 - 2,2 (m, 8H); ¹⁹F-RMN (CDCl₃): δ 112,5; EM m/z 408 (M + 1).

Ejemplo 2

N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-5-amina

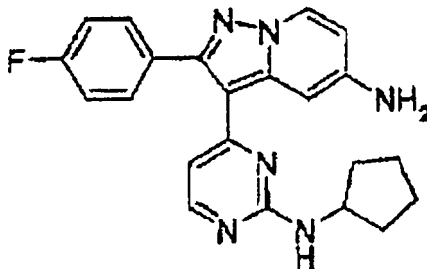


A una solución de 4-[5-cloro-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-piridinamina (0,1 g, 0,25 mmoles) en ciclopentilamina (5 ml) se añadió racémico-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (46 mg, 0,08 mmoles), carbonato de cesio (120 mg, 0,38 mmoles) y acetato de paladio (II) (11 mg, 0,05 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 24 horas, tiempo en el que la reacción se juzgó completa mediante cromatografía en capa fina. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo otra vez con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ul-

trarrápida (1:1 de hexanos-acetato de etilo) proporcionando N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-5-amina (78 mg, 70%) en forma de un sólido de color blanco. ^1H -RMN (CDCl_3): δ 8,16 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,58 (c, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,12 (t, 2H), 6,24 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 1,5 - 2,2 (m, 16H); ^{19}F -RMN (CDCl_3): δ 113,7; EM m/z 457 (M + 1).

Ejemplo 3

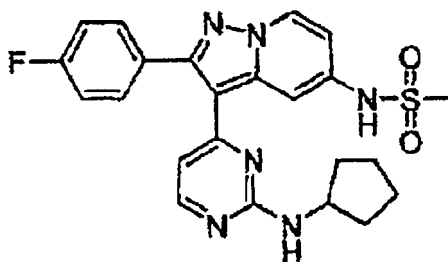
3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-5-amina



A una solución de 4-[5-cloro-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-piridinamina (0,1 g, 0,25 mmoles) en tolueno (5 ml) se añadió benzofenona imina (0,13 g, 0,75 mmoles), tris(diebencilidenacetona)dipaladio (0,02 g, 0,03 mmoles), racémico-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,05 g, 0,09 mmoles) y terc-butoxido de sodio (0,07 g, 0,75 mmoles). La reacción se calentó a 100°C durante 3 horas, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadieron bicarbonato sódico acuoso y acetato de etilo a la mezcla de reacción. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (sulfato de magnesio). La filtración y concentración, seguida de purificación mediante cromatografía ultrarrápida (1:4 acetato de etilo:hexanos a 1:1 acetato de etilo-hexanos) proporcionó 3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-N-(difenilmetileno)-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-5-amina. Este sólido se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). A esta solución a 0°C se añadió ácido clorhídrico 4 N (2 ml) gota a gota. Posteriormente la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, después se añadió bicarbonato acuoso saturado hasta que la fase de acetato de etilo se volvió transparente. la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó (sulfato de magnesio). La filtración y concentración, seguida de cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo) proporcionó 3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-5-amina (54 mg, 57%) en forma de una espuma de color amarillo. ^1H -RMN (CDCl_3): δ 8,22 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,58 (c, 2H), 7,11 (t, 2H), 6,34 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,10 (m, 3H), 1,5 - 2,2 (m, 8H); ^{19}F -RMN (CDCl_3): δ 113,4; EM m/z 389 (M + 1).

Ejemplo 4

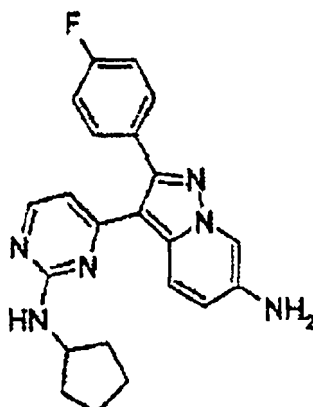
N-[3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-5-il]metanosulfonamida



A una solución de 3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-5-amina (60 mg, 0,15 mmoles) en piridina anhidra (5 ml) se añadió cloruro de metilsulfonilo (36 mg, 0,3 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, después se añadió bicarbonato acuoso saturado. Se separaron las fases, se lavó al fase orgánica con agua, salmuera y se secó (sulfato de magnesio). La filtración y concentración, seguida de cromatografía ultrarrápida (1:1 acetato de etilo:hexano) proporcionó N-[3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-5-il]metanosulfonamida (35 mg, 50%) en forma de un sólido. ^1H -RMN (CDCl_3): δ 8,42 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (c, 2H), 7,13 (t, 2H), 6,90 (dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 5,34 (d, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 1,5 - 2,2 (m, 8H); ^{19}F -RMN (CDCl_3): δ 112,64 EM m/z 467 (M + 1).

Ejemplo 5

[3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-6-amina



a) 1-(4-fluorofenil)-2-(2-(5-trifluorometil)piridil)etanona

A una solución de 4-fluoroacetofenona (13,8 g, 0,100 moles) y 2-cloro-5-trifluorometilpiridina (20,0 g, 0,110 moles) en tetrahidrofurano (400 ml) se añadió hidruro de sodio (95%, 5,56 g, 0,220 moles) en varias porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas, después se inactivó cuidadosamente mediante la adición de agua (300 ml) y dietil éter (200 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo con HCl 6 N (2 x 300 ml). Los extractos acuosos se enfriaron hasta 0°C y se usó NaOH 6 N para ajustar la solución hasta pH 12. Después la mezcla se extrajo con dietil éter y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. Se retiró el agente de secado mediante filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad produciendo el compuesto del título en forma de una mezcla tautómera, 20,9 g (73%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,87 (s), 8,63 (s), 8,14 (dd, J = 5,1, 8,4 Hz), 8,00-7,83 (m), 7,51 (d, J = 8,4 Hz), 7,22-7,12 (m), 6,13 (s), 4,60 (s). EM (EP): 384 (M + 1).

b) 1-(4-fluorofenil)-2-(2-(5-trifluorometil)piridil)etanona oxima

A una solución de 1-(4-fluorofenil)-2-(2-(5-trifluorometil)piridil)etanona (80,0 g, 0,282 moles) en metanol (1 l) a temperatura ambiente se añadió dióxido sódico acuoso al 10% (436 ml, 1,09 moles). La solución resultante se agitó vigorosamente a medida que se añadía clorhidrato de hidroxilamina sólida (98,0 g, 1,40 moles). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, se trató con carbono decolorante mientras estaba caliente, después se filtró a través de Celita mientras estaba caliente. El filtrado se concentró hasta la mitad de su volumen original y después se enfrió hasta 0°C mientras se agitaba durante una hora. Los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua, y se secaron a vacío a 50°C durante toda una noche proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo, 73,9 g (88%). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 11,60 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,14 (dd, 1H, J = 2,1, 8,1 Hz), 7,78 (dd, 2H, J = 5,7, 9,0 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,23 (t, 2H, J = 9,0 Hz), 4,40 (s, 2H). EM (EP): 299 (M + 1).

c) 3-(4-fluorofenil)-2-(2-(5-trifluorometil)piridil)-2H-azirina

A una solución de 1-(4-fluorofenil)-2-(2-(5-trifluorometil)piridil)etanona oxima (25,0 g, 0,084 moles) en cloruro de metileno (400 ml) se añadió trietilamina (46,7 ml, 0,335 moles). La solución se enfrió hasta 0°C en una atmósfera de nitrógeno, y se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (14,1 ml, 0,100 moles). La reacción se agitó durante 0,5 horas después se inactivó con agua. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se retiró el agente de secado mediante filtración y se evaporó el disolvente del filtrado dejando un aceite. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 15% en hexanos proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite que se solidificó tras reposo, 19,4 g (82%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,76 (s, 1H), 7,93 (dd, 2H, J = 5,4, 8,7 Hz), 7,83 (dd, 1H, J = 2,1, 8,4 Hz), 7,27 (t, 2H, J = 8,7 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 3,54 (s, 1H). EM (EP): 281 (M + 1).

d) 2-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)pirazolo[1,5- α]piridina

3-(4-fluorofenil)-2-(2-(5-trifluorometil)piridil)-2H-azirina (40,0 g, 0,143 moles) se disolvió en 1,2,4-triclorobenceno (400 ml) y la mezcla se calentó hasta 200°C durante 10 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en una columna de gel de sílice. La columna se eluyó con hexanos retirando el 1,2,4-triclorobenceno, y después con dietil éter al 20% en hexanos eluyendo el producto. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporó el disolvente a presión reducida dejando el compuesto del título, 28,7 g (71%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,84 (s, 1H), 7,98 (dd, 2H, J = 5,4, 8,7 Hz), 7,65 (dd, 1H, J = 9,3 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,20 (t, 2H, J = 8,7 Hz), 6,68 (s, 1H). EM (EP): 281 (M + 1).

e) 2-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)pirazolo[1,5- α]piridina-3-carbaldehído

A una solución fría (0°C) de oxícloruro de fósforo (8,0 ml, 86 mmoles) en N,N-dimetilformamida (160 ml) se añadió 2-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)pirazolo[1,5- α]piridina (11,0 g, 39,3 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas, después se inactivó con agua de hielo. Se recogió el precipitado se recogió en un filtro proporcionando 2-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)pirazolo[1,5- α]piridina-3-carbaldehído (11,4 g, 94%) en forma de un sólido de color blanco. R_f 0,45 (4:1 de hexanos:acetato de etilo); $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10,15 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,27 (t, 2H); $^{19}\text{F-RMN}$ (CDCl_3): δ -62,62, -110,62 EM m/z 307 (M - 1).

f) 1-[2-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)pirazolo[1,5- α]piridin-3-il]-2-propil-1-ol

A una suspensión fría (-78°C) de 2-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)pirazolo[1,5- α]piridina-3-carbaldehído (11,4 g, 37,0 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió bromuro de etilmagnesio (111 ml, 0,5 M en tetrahidrofurano, 56 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se ajustó hasta pH neutro con ácido clorhídrico acuoso 1 N. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio. La filtración y concentración proporcionó 1-[2-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)pirazolo[1,5- α]piridin-3-il]-2-propil-1-ol (11,9 g, 96%) en forma de un sólido de color tostado. R_f 0,18 (4:1 de hexanos:acetato de etilo); $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,81 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,19 (t, 2H), 5,76 (s, 1H), 2,71 (d, 1H), 2,60 (d, 1H); EM m/z 307 (M - 1).

g) 1-[2-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)pirazolo[1,5- α]piridin-3-il]-2-propin-1-ona

A una solución fría (0°C) de 1-[2-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)pirazolo[1,5- α]piridin-3-il]-2-propil-1-ol (5,00 g, 15,0 moles) en cloroformo (400 ml) se añadió dióxido de manganeso (130 g, 150 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celita. el filtrado se concentró a vacío proporcionando 1-[2-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)pirazolo[1,5- α]piridin-3-il]-2-propin-1-ona (3,44 g, 69%) en forma de un aceite transparente. R_f 0,39 (4:1 de hexanos:acetato de etilo); $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,90 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,72-7,69 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 3,06 (s, 1H); EM m/z 333 (M + 1).

h) N-Ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)pirazolo[1,5- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina

A una suspensión de clorhidrato de N-ciclopentilguanidina fría (2,20 g, 13,5 mmoles) en etanol (70 ml) se añadió etóxido de sodio (4,5 ml, 3 M en etanol, 14 mmoles). la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se enfrió hasta 0°C. A esta mezcla se añadió 1-[2-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)pirazolo[1,5- α]piridin-3-il]-2-propin-1-ona (3,44 g, 10,4 moles) por partes. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, seguido de temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (400 ml). El precipitado sólido se recogió en un filtro proporcionando N-Ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)pirazolo[1,5- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina (4,48 g, 98%) en forma de un sólido de color naranja. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,84 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,64 (dd, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,17 (t, 2H), 6,33 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,34 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 2H), 1,84-1,52 (m, 6H); $^{19}\text{F-RMN}$ (CDCl_3): δ -62,70, -112,25 EM m/z 442 (M + 1); p. de f. 155-156°C.

i) N-Ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)-6-(trietoximetil)pirazolo[1,5- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina

A un matraz de fondo redondo seco se añadió sodio metálico (1,9 g, 83 mmoles). Se añadió etanol (110 ml) y se dejó reaccionar con sodio a temperatura ambiente hasta que se disolvió completamente. Se añadió N-Ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)pirazolo[1,5- α]piridin-3-il]-2-piridinamina (4,48 g, 10,1 mmoles) y la mezcla de reacción se enfrió y se concentró a vacío hasta aproximadamente un cuarto del volumen original. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración y concentración proporcionó N-Ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)-6-(trietoximetil)pirazolo[1,5- α]piridin-3-il]-2-piridinamina (4,86 g, 92%) en forma de un sólido de color blanquecino. R_f 0,15 (4:1 de hexanos: acetato de etilo); $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,81 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,14 (t, 2H), 6,32 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,43 (c, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,80-1,51 (m, 6H), 1,21 (t, 9H); EM m/z 520 (M + 1).

j) 3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridina-6-carboxilato de etilo

A una solución de N-Ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)-6-(trietoximetil)pirazolo[1,5- α]piridin-3-il]-2-piridinamina (1,0 g, 1,9 mmoles) en acetona (40 ml) y agua (10 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (915 mg, 4,81 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El pH de al mezcla de reacción se ajustó hasta ligeramente básico usando solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla de reacción se concentró a vacío hasta un tercio del volumen original, después se diluyó con agua. Se recogió el precipitado en un filtro proporcionado 3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridina-6-carboxilato de etilo (722 mg, 85%) en forma de un sólido de color naranja. R_f 0,15 (4:1 de hexanos: acetato de etilo); $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,22 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,08 (a, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,16 (t, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,26 (a, 1H), 4,44 (c, 62H), 4,35 (a, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,80 - 1,52 (m, 6H), 1,43 (t, 3H); EM m/z 446 (M + 1).

k) *clorhidrato del ácido 3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridina-6-carboxílico*

A una solución de 3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridina-6-carboxilato de etilo (385 mg, 0,864 mmoles) en dioxano (9 ml) y agua (1 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (109 mg, 2,60 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 95°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Una suspensión del residuo concentrado en agua se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N. El precipitado sólido se recogió en un filtro proporcionando clorhidrato del ácido 3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridina-6-carboxílico (359 mg, 92%) en forma de un sólido de color naranja. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,27 (s, 1H), 8,73 (a, 1H), 8,46 (a, 1H), 8,12 (a, 1H), 7,97 (a, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,36 (t, 2H), 6,35 (a, 1H), 4,18 (a, 1H), 1,95 (a, 2H), 1,71 (a, 2H), 1,56 (a, 4H); EM m/z 418 (M + 1).

l) *3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-6-carbamato de *tert*-butilo*

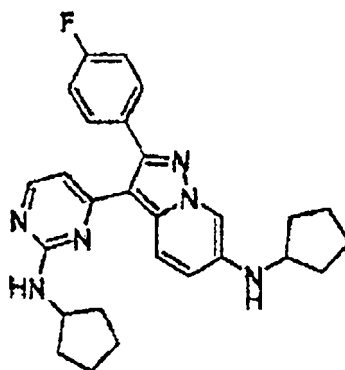
A una suspensión del clorhidrato del ácido 3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridina-6-carboxílico (60 mg, 0,13 mmoles) en *tert*-butanol se añadió trietilamina (39 μ l, 0,28 mmoles) y difenilfosforil azida (34 μ l, 0,16 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, agua, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración y concentración seguida de cromatografía ultrarrápida (36:1 diclorometano:metanol) proporcionó 3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-6-carbamato de *tert*-butilo (35 mg, 54%) en forma de un aceite de color verde claro. R_f 0,32 (29:1 de diclorometano:metanol). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,95 (a, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,01 (a, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,12 (t, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,31 (d, 1H), 4,34 (m, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,90-1,52 (m, 6H), 1,53 (s, 9H); EM m/z 489 (M + 1).

m) *diclorhidrato de 3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-6-amina*

A una solución del 3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-6-carbamato de *tert*-butilo (35 mg, 0,072 mmoles) en diclorometano se añadió cloruro de hidrógeno (144 μ l, 4 N en dioxano, 0,58 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter y los sólidos precipitados se recogieron en un filtro proporcionando clorhidrato de 3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-6-amina (9 mg, 27%) en forma de un sólido de color marrón. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,25 (a, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,26 (t, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,15 (a, 1H), 4,14-3,85 (a, 1H), 1,85 (a, 2H), 1,65 (a, 2H), 1,48 (a, 4H); EM m/z 389 (M + 1).

Ejemplo 6

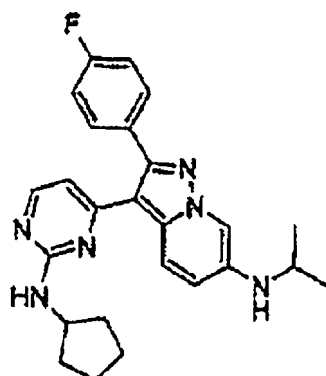
N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-6-amina



A una suspensión del clorhidrato de 3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-6-amina (90 mg, 0,20 mmoles) en 1,2-dicloroetano se añadió ciclopentanona (26 μ l, 0,29 mmoles), ácido acético (56 μ l, 0,98), y triacetoxiborohidruro de sodio (82 mg, 0,39 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas después se inactivó con agua. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se separó la fase orgánica y se lavó con éter y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio. La filtración y concentración seguida de cromatografía ultrarrápida (4:1 de hexanos:acetato de etilo a 7:3 de hexanos:acetato de etilo) proporcionó *N*-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-6-amina (40 mg, 45%) en forma de un aceite de color verde. R_f 0,25 (2:1 de hexanos:acetato de etilo); ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,25 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,23 (a, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,54 (d, 1H), 2,14-2,02 (m, 4H), 1,81-1,51 (m, 12H); EM m/z 457 (M + 1). A una solución del producto en éter se añadió HCl 1 M en éter. El sólido precipitado se aisló proporcionando la sal de HCl correspondiente.

Ejemplo 7

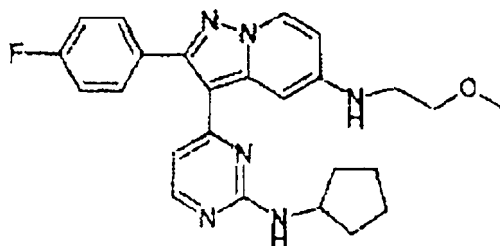
3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-N-isopropilpirazolo[1,5- α]piridin-6-amina



De una manera similar a la descrita en el ejemplo 6 a partir clorhidrato de 3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-6-amina (40 mg, 0,087 mmoles) y acetona se obtuvo 3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-N-isopropilpirazolo[1,5- α]piridin-6-amina (16 mg, 43%) en forma de un sólido de color verde pálido. R_f 0,21 (2:1 de hexanos:EtOAc); 1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,25 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,78-1,51 (m, 6H), 1,24 (d, 6H); EM m/z 431 ($M + 1$).

Ejemplo 8

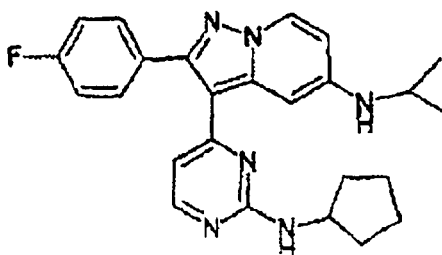
3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-N-(2-metoxietil)pirazolo[1,5- α]piridin-5-amina



Se trataron 4-[5-cloro-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinamina (0,1 g, 0,25 mmoles) y 2-metoxietilamina con rac-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, carbonato de cesio y acetato de paladio (II) como se describe en el ejemplo 2 proporcionando, después de purificación mediante cromatografía ultrarrápida (1:1 de hexanos:acetato de etilo), 3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-N-(2-metoxietil)pirazolo[1,5- α]piridin-5-amina (65 mg, 59%) en forma de un sólido. 1H -RMN ($CDCl_3$): δ 8,2 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,1 (t, 2H), 6,32 (dd, 1H), 6,2 (d, 1H), 5,3 (s a, 1H), 4,54 (t, 1H), 4,4 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,4 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,5-1,8 (m, 6H); ^{19}F -RMN ($CDCl_3$): δ -113,46; EM m/z 447 ($M + 1$).

Ejemplo 9

3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-N-isopropilpirazolo[1,5- α]piridin-5-amina

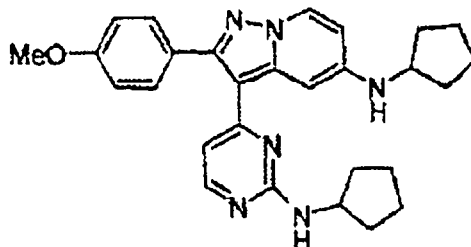


Se trataron 4-[5-cloro-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinamina (0,1 g, 0,25 mmoles) e isopropilamina con rac-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, carbonato de cesio y acetato de paladio (II) como se describe en el ejemplo 2 proporcionando, después de purificación mediante cromatografía ultrarrápida (1:1 de hexanos:acetato de etilo), 3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-N-isopropilpirazolo[1,5- α]piridin-

5-amina (70 mg, 66%) en forma de un sólido. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 8,17 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,58 (c, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,15 (t, 2H), 6,24 (dd, 1H), 6,2 (d, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,4 (t, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,1 (m, 2H), 1,5-1,8 (m, 6H), 1,30 (d, 6H); $^{19}\text{F-RMN}$ (CDCl_3): δ -113,45; EM m/z 431 ($M + 1$).

5 Ejemplo 10

N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-N-isopropilpirazolo[1,5- α]piridin-5-amina



a) 2-(4-cloro-2-piridinil)-1-(4-metoxifenil)etanona

A una solución fría (0°C) de 4-cloro-2-picolina (10 g, 78,4 mmoles) y 4-metoxibenzoato de etilo (14,1 g, 78,4 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amiduro de litio (157 ml, 1,0 M en tetrahidrofurano, 157 mmoles) mediante un embudo ecualizador de presión durante una hora y media. Tras la adición completa, el baño de hielo se retiró y la solución resultante se agitó a 45°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se concentró la solución. Se añadió metanol para inactivar la reacción, dando como resultado la formación de un precipitado de color amarillo. Se recogió el precipitado mediante filtración y se secó proporcionando una mezcla de los tautómeros enol y cetona. EM m/z 262 ($M + 1$).

b) 2-(4-cloro-2-piridinil)-1-(4-metoxifenil)etanona oxima

A una solución de 2-(4-cloro-2-piridinil)-1-(4-metoxifenil)etanona en metanol (200 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (27,2 g, 392 mmoles) seguido de la adición de una solución de hidróxido de sodio (15,7 g, 392 mmoles en 50 ml de agua). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 1 hora y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se añadió agua a la suspensión resultante. Se formó un precipitado de color blanco, que se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó (sulfato de magnesio) proporcionando 2-(4-cloro-2-piridinil)-1-(4-metoxifenil)etanona oxima (11,8 g, 84%) en forma de un sólido de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,47 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 6,91 (d, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,84 (s, 3H); EM m/z 277 ($M + 1$).

c) 5-cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridina

A una solución de 2-(4-cloro-2-piridinil)-1-(4-metoxifenil)etanona oxima (11,8 g, 42,6 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (200 ml) a 0°C se añadió anhídrido de trifluoroacético (6,3 g, 44,8 mmoles), manteniendo la temperatura por debajo de 10°C durante la adición. Después de que se completó la adición, la reacción se calentó hasta 15°C. La solución se enfrió después hasta 4°C y se añadió una solución de trietilamina (12,5 ml, 89,5 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) durante un período de 0,5 horas. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. A esta mezcla se añadió cloruro de hierro (II) (0,11 g, 0,85 mmoles) y la reacción se calentó a 75°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (300 ml). La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró hasta un sólido. Este residuo se cristalizó en metanol proporcionando 5-cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridina (6,64 g, 60%) en forma de agujas incoloras. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 8,35 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,85 (s, 3H); EM m/z 259 ($M + 1$).

d) 1-[5-(cloro)-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridina-3-il]etanona

A una solución de 5-cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridina (3,0 g, 11,6 mmoles) en tolueno (100 ml) a temperatura ambiente se añadió anhídrido acético (1,6 ml, 17,4 mmoles). Después se añadió dietileterato de trifluoruro de boro (1,8 ml, 13,9 mmoles) gota a gota y la solución resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición gota a gota de bicarbonato sódico acuoso saturado. La reacción se extrajo con acetato de etilo, y la fase de acetato de etilo con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante recristalización en acetato de etilo-hexanos proporcionando 1-[5-(cloro)-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridina-3-il]etanona (2,31 g, 66%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 8,44 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 6,97 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); EM m/z 301 ($M + 1$).

e) 1-[5-(ciclopentilamino)-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridin-3-il]etanona

A una solución de 1-[5-(cloro)-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridina-3-il]etanona (1,77 g, 5,88 mmoles) en tolueno (60 ml) se añadió sucesivamente racémico-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (220 mg, 0,35 mmoles), carbonato de cesio (2,88 g, 8,83 mmoles), ciclopentilamina (2,9 ml, 29,4 mmoles), y acetato de paladio (II) (53 mg, 0,24 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 95°C durante 3 días, momento en el que la reacción se juzgó completa mediante cromatografía en capa fina. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron dietil éter y agua a la mezcla de reacción. Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo otra vez con dietil éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (3:2 de hexanos:acetato de etilo) proporcionando 1-[5-(ciclopentilamino)-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridin-3-il]etanona (1,14 g, 56%) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,19 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,35 (dd, 1H), 4,15 (s a, 3H), 2,15 (s, 3H); EM m/z 301 (M + 1).

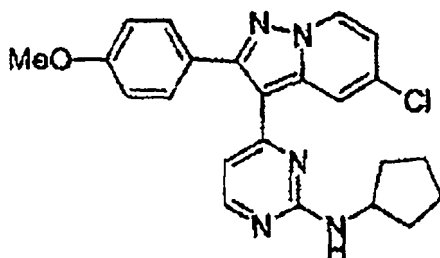
f) 1-[5-(ciclopentilamino)-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridin-3-il]-3-(dimetilamino)-2-propen-1-ona

A una solución de 1-[5-(ciclopentilamino)-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridin-3-il]etanona (1,14 g, 3,26 mmoles) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (25 ml) se calentó a reflujo durante 5 días. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. El residuo resultante se cristalizó en acetato de etilo proporcionando 1-[5-(ciclopentilamino)-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridin-3-il]-3-(dimetilamino)-2-propen-1-ona (1,05 g, 80%) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,11 (d, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,22 (dd, 1H), 5,07 (d, 1H), 4,11 (d, 3H), 3,95 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,0-2,3 (ancho, 6H), 2,12 (m, 2H), 1,74-1,48 (m, 6H); EM m/z 405 (M + 1).

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

A una solución de 1-[5-(ciclopentilamino)-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridin-3-il]-3-(dimetilamino)-2-propen-1-ona (1,05 g, 2,60 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió clorhidrato de N-ciclopentil guanidina (1,27 g, 7,79 mmoles; preparada mediante modificación de un procedimiento de Bannard, R. A. B. y col., Can. J. Chem. 1958, 36, 1541-1549), seguido de carbonato potásico (0,54 g, 3,89 mmoles). La solución resultante se calentó a reflujo durante 15 horas. Tras enfriamiento hasta temperatura ambiente, se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (4:6 de acetato de etilo:hexano) proporcionando N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridin-5-amina (1,06 g, 87%) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,15 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,26 (d, 1H), 6,22 (dd, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,09 (d, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,10-2,01 (m, 4H), 1,76-1,52 (m, 12H); EM m/z 469 (M + 1).

Ejemplo 11

4-[5-cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinaminaa) 5-cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridina-3-carbaldehído

Se añadió oxiclورو de fósforo (0,54 ml, 7,8 mmoles) a N,N-dimetilformamida (20 ml) a 0°C. Después de que se completó la adición, se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. A esto se añadió 5-cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridina (1,0 g, 3,86 mmoles) y la solución resultante se duró durante 2 horas. Se añadió agua seguida de diclorometano. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se secaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvo un compuesto cristalino de color blanco, 5-cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridina-3-carbaldehído (0,9 g, 81%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 10,12 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,11-7,06 (mt, 3H), 3,93 (s, 3H); EM m/z 287 (M + 1).

b) 1-[5-cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridina-3-il]-2-propin-1-ol

A una suspensión fría (-78°C) de 5-cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridina-3-carbaldehído (0,90 g, 3,140 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio (7,5 ml, 0,5 M en tetrahidrofurano, 3,77 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora, después a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución resultante se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. La filtración y concentración proporcionó 1-[5-cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridina-3-il]-2-propin-1-ol (1,05 g, 100%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,40 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,80 (dd, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,74 (s, 1H), 2,53 (s, 1H); EM m/z 313 (M + 1).

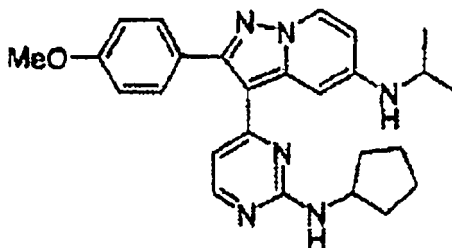
c) 1-[5-cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridina-3-il]-2-propin-1-ona

A una solución de 1-[5-cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridina-3-il]-2-propin-1-ol (1,05 g, 3,14 moles) en cloroformo (100 ml) se añadió dióxido de manganesio (6,82 g, 78,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celita y el filtrado se concentró proporcionando 1-[5-cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridina-3-il]-2-propin-1-ona (0,99 g, 100%) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,50 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,04 (dd, 1H), 6,98 (d, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,99 (s, 1H); EM m/z 295 (M + 1).

d) 4-[5-cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridina-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinamina

Se añadieron secuencialmente etilato de sodio (0,7 ml, (2,09 mmoles), 21% en etanol) y clorhidrato de ciclopentil guanidina (0,47 g, 2,88 mmoles) a etanol (30 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 1-[5-cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridina-3-il]-2-propin-1-ona (0,5 g, 1,61 moles), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se inactivó mediante la adición de agua. La fase acuosa se extrajo mediante acetato de etilo. Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. La filtración y concentración proporcionó un sólido. Este sólido se recrystalizó en metanol proporcionando 4-[5-cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridina-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinamina (0,45 g, 66%) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,59 (b, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,91 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 5,34 (s a, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,86-1,60 (m, 6H); EM m/z 420 (M + 1).

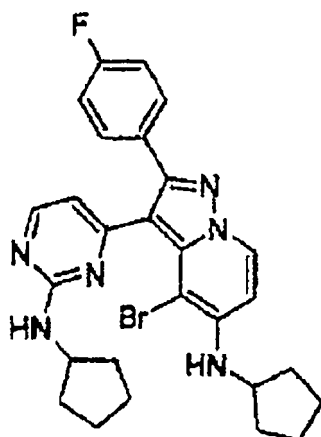
Ejemplo 12

3-[2-(Ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-N-isopropil-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridin-5-amina

A una solución de 4-[5-cloro-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridina-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinamina (100 mg, 0,24 mmoles) en ciclopentilamina (50 ml) se añadió sucesivamente racémico-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (71 mg, 0,11 mmoles), carbonato de cesio (155 mg, 0,48 mmoles) y acetato de paladio (II) (16 mg, 0,07 mmoles). La mezcla resultante se calentó hasta 95°C durante 2 días momento en el que la reacción se juzgó completa mediante cromatografía en capa fina. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. La filtración y concentración, seguida de cromatografía ultrarrápida (3:2 de hexanos-acetato de etilo) proporcionó 3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-N-isopropil-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridin-5-amina (62 mg, 58%) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,13 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,44 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,25 (d, 1H), 6,19 (dd, 1H), 5,25 (d, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,69 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,71 - 1,48 (m, 6H), 1,23 (d, 6H); EM m/z 443 (M + 1).

Ejemplo 13

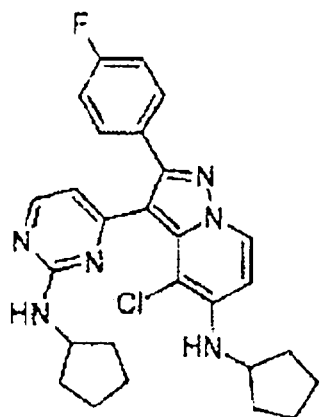
4-Bromo-N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-5-amina



Se disolvió N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-5-amina (100 mg, 0,22 mmoles) en diclorometano (5 ml) y se trató con N-bromosuccinimida (40 mg, 0,22 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadieron adicionalmente diclorometano e hidróxido sódico acuoso 1 N. Se separaron las fases, la fase orgánica se lavó con agua, se secó (sulfato de magnesio) se filtró y se concentró hasta sequedad proporcionando 100 mg del compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo. ^1H -RMN (CDCl_3): δ 8,32 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,53 (c, 2H), 7,04 (t, 2H), 6,53 (m, 2H), 5,17 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 2,1-1,4 (m, 16H); ^{19}F RMN (CDCl_3): δ -113,97; EM m/z 536 (M + 1).

Ejemplo 14

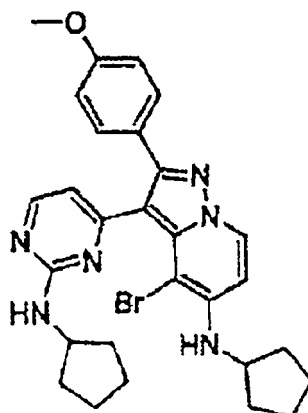
4-Cloro-N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-5-amina



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita anteriormente. ^1H -RMN (CDCl_3): δ 8,30 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,54 (c, 2H), 7,05 (t, 2H), 6,53 (m, 2H), 5,14 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 2,1-1,4 (m, 16H); ^{19}F RMN (CDCl_3): δ -113,99; EM m/z 492 (M + 1).

Ejemplo 15

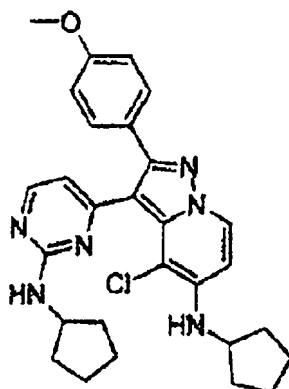
4-Bromo-N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridin-5-amina



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita anteriormente. ^1H -RMN (CDCl_3): δ 8,32 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,48 (c, 2H), 6,87 (d, 2H), 6,54 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,20 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,1-1,4 (m, 16H); EM m/z 549 (M + 1).

Ejemplo 16

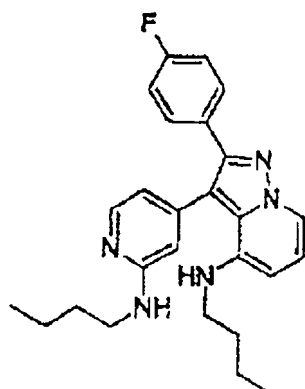
4-Cloro-N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridin-5-amina



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita anteriormente. ^1H -RMN (CDCl_3): δ 8,30 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,54 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,1-1,4 (m, 16H); EM m/z 504 (M + 1).

Ejemplo 17

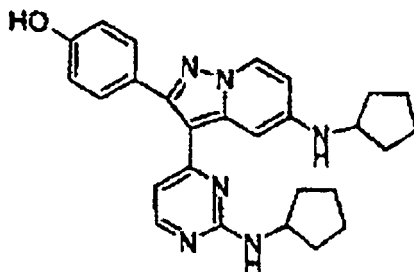
N-Butil-3-[2-(butilamino)piridin-4-il]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-5-amina



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita anteriormente. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 8,01 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,78 (t, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 1,56 (m, 4H), 1,42 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,94 (m, 6H); EM m/z 432 ($M + 1$).

5 Ejemplo 18

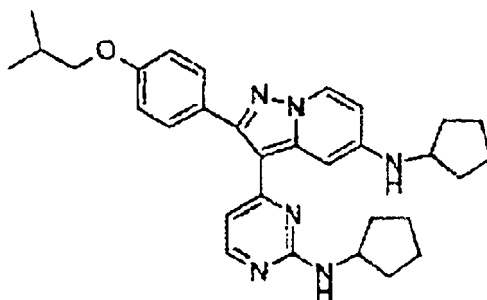
4-{5-(ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5- α]piridin-2-il}fenol



El tratamiento de N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridin-5-amina (500 mg, 1,07 mmoles) en diclorometano con tribromuro de boro, seguido de procesamiento acuoso, proporcionó 4-{5-(ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5- α]piridin-2-il}fenol (390 mg, 81%) en forma de un sólido de color amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ 8,16 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,40 (m, 3H), 6,90 (d, 2H), 6,53 (dd, 1H), 6,27 (d, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 2,11 (m, 4H), 1,84-1,58 (m, 12H); EM m/z 455 ($M + 1$).

Ejemplo 19

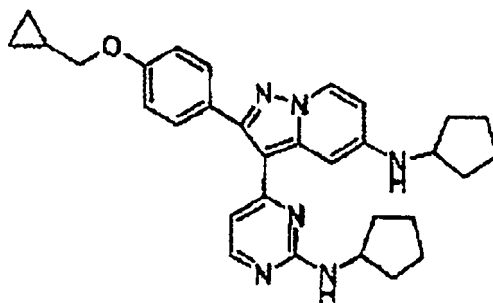
N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-isobutoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridin-5-amina



El tratamiento de 4-{5-(ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5- α]piridin-2-il}fenol (100 mg, 0,22 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) con bromuro de isobutilo y carbonato de potasio proporcionó N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-isobutoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridin-5-amina (83 mg, 74%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ 8,14 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,27 (d, 1H), 6,20 (dd, 1H), 5,10 (d, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,13 (d, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,76 (d, 2H), 2,05 (m, 5H), 1,76-1,52 (m, 12H), 1,02 (d, 6H). EM m/z 511 ($M + 1$).

50 Ejemplo 20

N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-(ciclopropilmetoxi)fenil)pirazolo[1,5- α]piridin-5-amina



De una manera similar descrita anteriormente a partir de 4-{5-(ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]pirazolo[1,5- α]piridin-2-il}fenol (100 mg, 0,22 mmoles) se obtuvo N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-

pirimidinil]-2-(4-(ciclopropilmetoxi)fenil]pirazolo[1,5- α]piridin-5-amina (69 mg, 62%) en forma de un sólido de color amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ 8,11 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,25 (d, 1H), 6,19 (dd, 1H), 5,18 (s a, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,19 (s a, 1H), 3,83 (m, 3H), 2,04 (m, 4H), 1,70-1,49 (m, 12H), 1,25 (m, 1H), 0,63 (m, 2H), 0,35 (m, 2H). EM m/z 509 ($M + 1$).

Ejemplo 21

Actividad biológica

En los siguientes ejemplos, “MEM” significa Medios Esencial Mínimo; “FBS” significa Suero Bovino Fetal; “NP40” e “Igepal” son detergentes; “MOI” significa Multiplicidad de Infección; “NAOH” significa Hidróxido Sódico; “ MgCl_2 ” significa cloruro de magnesio; “dATP” significa desoxiadenosina 5’ trifosfato; “dUTP” significa desoxiuridina 5’ trifosfato; “dCTP” significa desoxicitidina 5’ trifosfato; “dGTP” significa desoxiguanosina 5’ trifosfato; “GuSCN” significa Guanidinio Trifosfato; “EDTA” significa ácido etilendiaminotetra acético; “TE” significa Tris-EDTA; “SCC” significa cloruro sódico/citratado sódico; “APE” significa solución de acetato de amonio, fosfato de amonio, EDTA; “PBS” significa solución salina tamponada con fosfato; y “HRP” significa peroxidasa de rábano picante.

a) Cultivo de tejidos e infección por VSH

Se mantuvieron células Vero 76 en MEM con sales de Earle, L-glutamina, FBS al 8% (Hyclone, A1111-L) y 100 unidades/ml de penicilina 100 $\mu\text{g/ml}$ de estreptomicina. Para las condiciones de ensayo, se redujo FBS al 2%. Se sembraron células en placas de cultivo de tejido de 96 pocillos a una densidad de 5×10^4 células/pocillo después de incubarse durante 45 minutos a 37°C en presencia de VSH-1 o VSH-2 ($\text{MOI} = 0,001$). Se añaden los compuestos de ensayo a los pocillos y se incuban las placas a 37°C durante 40-48 horas. Se preparan lisados de células como sigue: se retiró el medio y se reemplazó con 150 $\mu\text{l/pocillo}$ de NaOH 0,2 N con Igepal CA 630 o NP-40 al 1%. Se incubaron las placas hasta 14 días a temperatura ambiente en una cámara humidificada para evitar la evaporación.

b) Preparación de ADN de detección

Para la sonda de detección, se utilizó un fragmento de PCD de 710 pares de bases de la secuencia de VSH UL-15 purificado por gel, marcado con digoxigenina. Las condiciones de PCR incluían cebadores 0,5 μM , dTTP μM , dUTP-digoxigenina 20 μM (Boehringer Mannheim 1558706), 200 μM de cada uno de dATP, dCTP, y dGTP, 1X de tampón II de PCR (Perkin Elmer), 2,5 mM de MgCl_2 , 0,025 unidades/ μl de AmpliTaq Gold polimerasa (Perkin Elmer), y 5 ng de ADN de VSH purificado por gel por 100 μl . Las condiciones de extensión eran 10 minutos a 95°C , seguido de 30 ciclos de 95°C durante 1 minuto, 55°C durante 30 segundos, y 72°C durante 2 minutos. La amplificación se completó con una incubación de 10 minutos a 72°C . Los cebadores se seleccionaron para amplificar una sonda de 728 pares de bases que se extiende sobre una sección de la fase abierta de lectura de VSH1 UL15 (nucleótidos 249-977). Las transcripciones de cadena sencilla se purificaron con kits Promega M13 Wizard. El producto final se mezcló con una mezcla 1:1 de GuSCN 6 M, EDTA 100 mM y 200 $\mu\text{g/ml}$ de ADN de esperma de arenque y se almacenó a 4°C .

c) Preparación de placas de captura

El plásmido de ADN de captura (región VSH UL13 en pUC) se linealizó cortando con Xba I, se desnaturalizó durante 15 minutos a 95°C y se diluyó inmediatamente en Reacti-Bind ADN Coating Solution (Pierce, 17250, se diluyó 1:1 con tampón TE, pH 8) a y ng/ μl . Se añadieron 75 $\mu\text{l/pocillo}$ a placas de 96 pocillos de color blanco de Corning (n° 3932 ó 9690) y se incubaron a temperatura ambiente durante al menos 4 horas antes de lavar dos veces con 300 $\mu\text{l/pocillo}$ de 0,2 X SSC/Tween al 0,05% - 20 (SSC/tampón T). Después las placas se incubaron durante toda una noche a temperatura ambiente con 150 $\mu\text{l/pocillo}$ de NaOH 0,2 N y 10 $\mu\text{g/ml}$ de ADN de esperma de arenque.

d) Hibridación

Veinte siete (27) μl de lisado de células se combinaron con 45 μl de solución de hibridación (concentración final: 3 M GuSCN, EDTA 50 mM, 100 $\mu\text{g/ml}$ de ADN de esperma de salmón, solución de Denhardt 5 X, APE 0,25 X, y 5 ng de la sonda de detección marcada con digoxigenina). APE es NH_4 -Acetato 1,5 M, fosfato de NH_4H_2 0,15 M, y EDTA 5 mM ajustada a pH 6,0. Se añadió aceite mineral (50 μl) para evitar la evaporación. Las placas de hibridación se incubaron a 95°C durante 10 minutos para desnaturalizar el ADN, después se incubaron a 42°C durante toda una noche. Los pocillos se lavaron 6 X con 300 $\mu\text{l/pocillo}$ de SSC/tampón T después se incubaron con 75 $\mu\text{l/pocillo}$ de anti-digoxigenina - HRP-anticuerpo conjugado (Boehringer Mannheim 1207733, 1:5000 en TE) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los pocillos se lavaron 6 X con 300 $\mu\text{l/pocillo}$ con PBS/Tween al 0,05% - 20 antes se añadieron 75 $\mu\text{l/pocillo}$ de sustrato SuperSignal LBA (Pierce). Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos y se midió la quimioluminiscencia en un lector Wallac Victor.

ES 2 266 487 T3

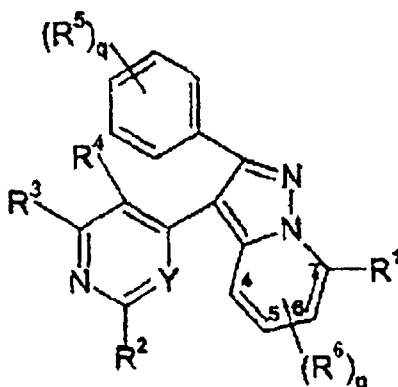
e) Resultados

Se obtuvieron los siguientes resultados para VSH-1.

Nº de ejemplo	CI ₅₀ (μM)
2	0,5
3	5
4	2
5	0,24
6	1
7	1,2
8	1
9	2,9
10	0,2
12	0,8
13	3,0
14	1,9
15	3,5
16	2,8
17	2,5
18	1,2
19	0,5
20	0,3

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

en la que



R² se selecciona entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alquenido, cicloalquenido, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR¹⁰Het, -S(O)_nR⁹, -S(O)_nAY, -S(O)_nHet, -S(O)_nNR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -NHR¹⁰AY, -R¹⁰NR⁷R⁸ y -R¹⁰NR⁷AY;

cada R⁷ y R⁸ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, cicloalquenoilo, -OR⁹, -C(O)R⁹, -C(O)₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁹R¹¹, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R¹⁰, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHSO₂R⁹, -R¹⁰NHCO⁹ y -R¹⁰SO₂NHCO⁹.

cada R⁹ y R¹¹ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰OH, -R¹⁰C(OR¹⁰)_w en el que w es 1-10, y -R¹⁰NR¹⁰R¹⁰;

cada R^{10} es igual o diferente y se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo y alquinilo;

n es 0, 1, ó 2;

Ay es arilo:

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

Yes No CH:

R³ y R⁴ son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, cicloalquilo, alqueniilo, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -C(O)R⁷, -C(O)AY, -CO₂R⁷, -CO₂AY, -SO₂NHR⁹, -NR⁷R⁸, -NR⁷AY, -NHHet, -NR¹⁰Het, -R¹⁰OR⁷, -R¹⁰OAY, -R¹⁰NR⁷R⁸ y -R¹⁰NR⁷AY;

q es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R⁵ es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, cicloalquenoilo, alquinilo, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)Ay, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)Het, -C(O)NHR¹⁰Het, -C(S)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷Ay, -S(O)_nR⁹, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷Ay, -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -R¹⁰SO₂NHCO⁹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, ciano, nitro y azido; o

dos grupos R⁵ adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C₅₋₆ o arilo;

p es 1, 2 ó 3; y

cada R⁶ es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, cicloalquenoilo, alquinilo, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR¹⁰Ay, -OR¹⁰Het, -C(O)R⁹, -CO-R⁹, -C(O)

ES 2 266 487 T3

5 NR^7R^8 , $-\text{C}(\text{O})\text{Ay}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{10}\text{Ay}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Het}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{10}\text{Het}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{Ay}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{Het}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Ay}$, $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$, $-\text{R}^{10}$ cicloalquilo, $-\text{R}^{10}\text{Ay}$, $-\text{R}^{10}\text{Het}$, $-\text{R}^{10}\text{OR}^9$, $-\text{R}^{10}-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{R}^{10}-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{Ay}$, $-\text{R}^{10}-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{Het}$, $-\text{R}^{10}-\text{O}-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$, $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{R}^{10}\text{CO}_2\text{R}^9$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{S})\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{NHC}(\text{NH})\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{NH})\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NHCOR}^9$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{11}$, ciano, nitro y azido; o

dos grupos R^6 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C_{5-6} o grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos;

10 en la que al menos un R^6 se selecciona entre el grupo constituido por $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Ay}$ y $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$; y

en el que Y es CH, R^3 no es $-\text{NR}^7\text{Ay}$;

15 y las sales y solvatos y derivados fisiológicamente funcionales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R^2 se selecciona entre el grupo constituido por Ay, Het, $-\text{OR}^7$, $-\text{OAY}$, $-\text{OHet}$, $-\text{OR}^{10}\text{Het}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{Ay}$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$, $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{R}^8$ y $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{Ay}$.

20 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R^2 es $-\text{NR}^7\text{R}^8$.

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

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

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en el que R^3 y R^4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, $-\text{OR}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^9$ y $-\text{NR}^7\text{R}^8$.

30 7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en el que R^3 y R^4 son cada uno H.

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

35 9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en el que cada R^5 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, alqueno, Ay, Het, $-\text{OR}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NHR}^{10}\text{Ay}$, ciano, nitro y azido.

40 10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en el que cada R^5 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, $-\text{OR}^7$ y ciano.

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en el que p es 1 ó 2.

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en el que p es 1.

45 13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en el que p es 1 y R^6 está en la posición C-5.

50 14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en el que p es 1 y R^6 está en la posición C-6.

15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 en el que cada R^6 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, Ay, Het, $-\text{OR}^7$, $-\text{OAY}$, $-\text{OHet}$, $-\text{CO}_2\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Ay}$ y ciano.

55 16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 en el que cada R^6 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$ y $-\text{NHR}^{10}\text{Ay}$.

17. Un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por:

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

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

65 N-[3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]metanosulfonamida;

3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-6-amina;

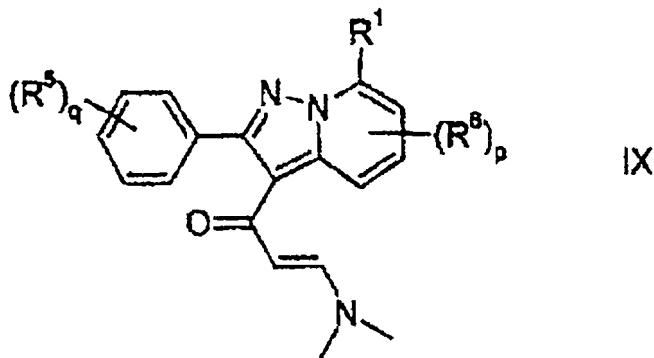
N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-6-amina;
 3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]piridin-6-amina;
 3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-N-(2-metoxietil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina;
 3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]piridin-5-amina;
 N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina; y
 3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-N-isopropil-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina;
 4-Bromo-N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidin-4-il]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5- α]piridin-5-amina;
 4-Cloro-N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidin-4-ilil]-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina;
 4-Bromo-N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5- α]piridin-5-amina;
 4-Cloro-N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidin-4-il]-2-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina;
 N-Butil-3-[2-(butilamino)piridin-4-il]-2-(4-fluorofenil)-pirazolo[1,5- α]piridin-4-amina;
 4-{5-(Ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]pirazolo-[1,5-a]piridin-2-il}fenol;
 N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-isobutoxifenil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina; y
 N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]pirazolo[1,5-a]piridin-5-amina, y
 sus sales solvatos y derivados fisiológicamente funcionales farmacéuticamente aceptables.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17.

19. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 que comprende además un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

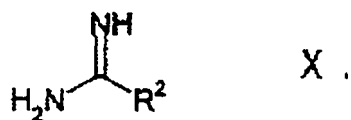
20. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18-19 que comprende además un agente antiviral seleccionado entre el grupo constituido por aciclovir y valaciclovir.

21. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17 en el que Y es N, R² se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR¹⁰Het, -S(O)_nR⁹, -S(O)_nAY, -S(O)_nHet, -S(O)_nNR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, NHHet, -NHR¹⁰AY, -R¹⁰NR⁷R⁸ y -R¹⁰NR⁷AY; y R³ y R⁴ son H, comprendiendo dicho procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX)



en la que al menos un R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por -NR⁷R⁸, -NR⁷AY, NHHet, -NHR¹⁰AY y -NHR¹⁰Het;

con una amina de fórmula (X)



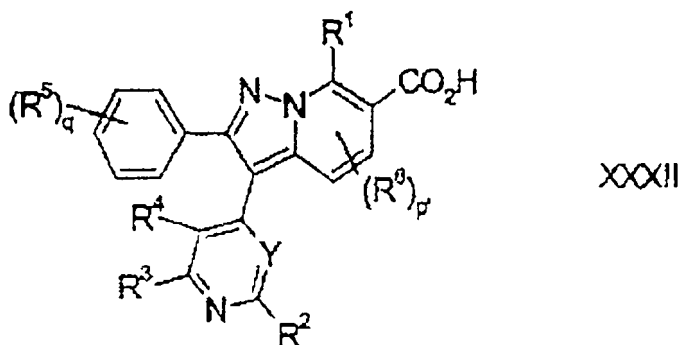
5

22. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

10

(a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXXII)

15



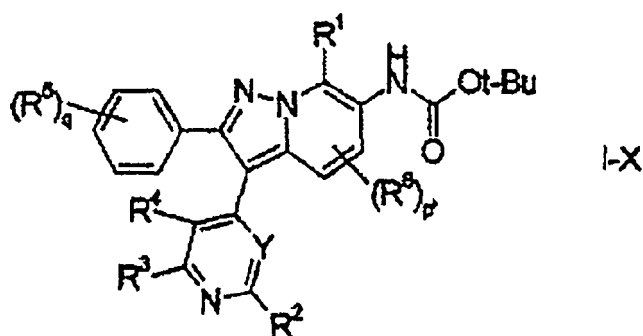
25

en la que p' es 0, 1, ó 2;

30

con difenilfosforilazida en terc-butanol proporcionando el compuesto de fórmula (I-X)

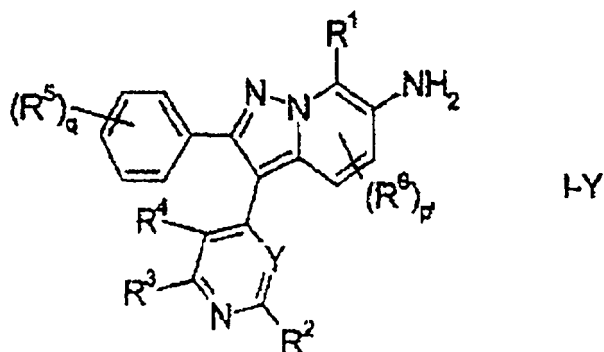
35



45

(b) opcionalmente escindir el compuesto de fórmula (I-X) proporcionando el compuesto de fórmula (I-Y)

50

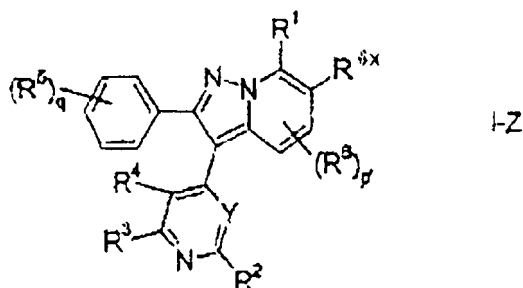


60

y

65

(c) opcionalmente convirtiendo el compuesto de fórmula (I-Y) en un compuesto de fórmula (I-Z)

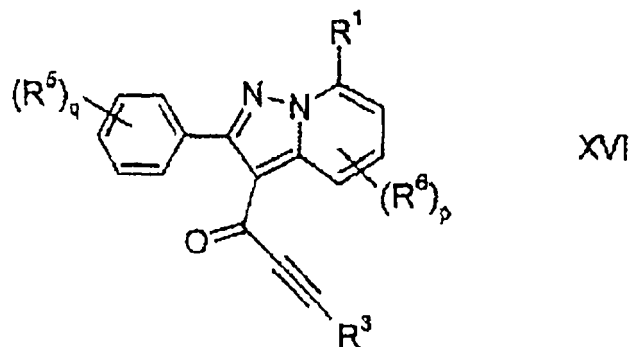


en la que R^{6x} se selecciona entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$ donde R^7 y R^8 no son ambos H, $-NR^7Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ay$ y $-NHR^{10}Het$;

usando las condiciones seleccionadas entre el grupo constituido por acoplamiento cruzado, aminación reductora, alquilación, acilación y sulfonilación.

23. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que Y es N, R^2 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^9$, $-S(O)_nAy$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-NHR^{10}Ay$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7Ay$; R^3 se selecciona entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, Ay, Het, $-C(O)R^7$, $-C(O)AY$, $-CO_2R^7$, $-CO_2AY$, $-SO_2NHR^9$, $-NR^7R^8$ (donde R^7 y R^8 no son H), $-NR^7Ay$ (donde R^7 no es H), $-R^{10}OR^7$, $-R^{10}OAY$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7Ay$; R^4 es H; y al menos un R^6 se selecciona entre el grupo constituido por $-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ay$ y $-NHR^{10}Het$, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

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

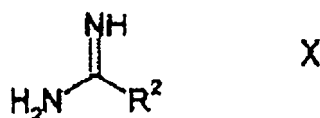


en la que cada R^6 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-OR^{10}Ay$, $-OR^{10}Het$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)AY$, $-C(O)NR^7Ay$, $-C(O)NHR^{10}Ay$, $-C(O)Het$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7Ay$, $-S(O)_nR^9$, $-S(O)_nAy$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7Ay$, $-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, $-NHR^{10}Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}cicloalquilo$, $-R^{10}Ay$, $-R^{10}Het$, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}-O-C(O)R^9$, $-R^{10}-O-C(O)AY$, $-R^{10}-O-C(O)Het$, $-R^{10}-O-S(O)_nR^9$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7Ay$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^9$, $-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, ciano, nitro y azido; o

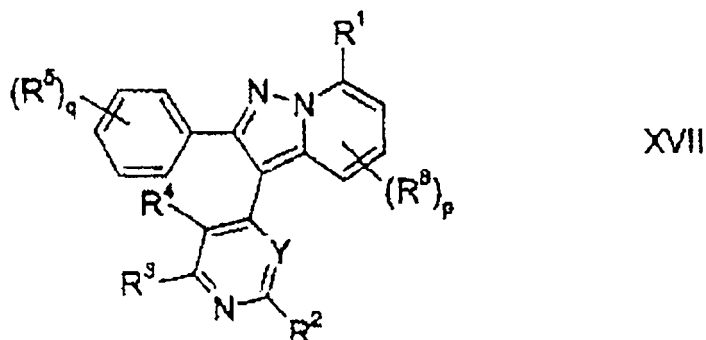
dos grupos R^6 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C_{5-6} o grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos;

en la que al menos un R^6 se selecciona entre el grupo constituido por halo, $-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ay$ y $-NHR^{10}Het$;

con una amina de fórmula (X):



para preparar un compuesto de fórmula (XVII)



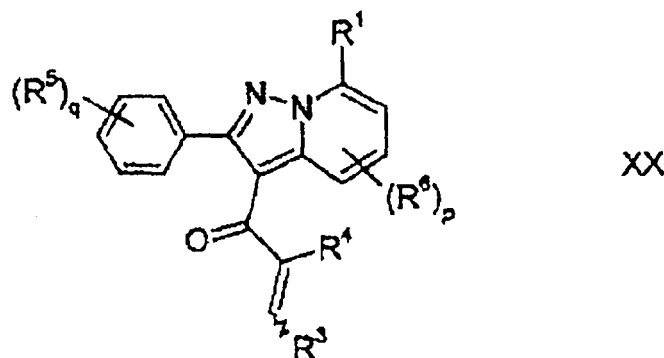
en la que al menos un R^6 se selecciona entre el grupo constituido por - NR^7R^8 , - NR^7Ay , - $NHHet$, - $NHR^{10}Ay$ y - $NHR^{10}Het$; y

b) en la realización en la que ningún R^6 es - NR^7R^8 , - NR^7Ay , - $NHHet$, - $NHR^{10}Ay$ o - $NHR^{10}Het$; reemplazando el halo de R^6 del compuesto de fórmula (XVII) con un sustituyente amina seleccionado entre el grupo constituido por - NR^7R^8 , - NR^7Ay , - $NHHet$, - $NHR^{10}Ay$ y - $NHR^{10}Het$;

para preparar un compuesto de fórmula (I).

24. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que Y es N, R^2 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, Ay, Het, - OR^7 , - OAy , - $OHet$, - $OR^{10}Het$, - $S(O)_nR^9$, - $S(O)_nAy$, - $S(O)_nHet$, - $S(O)_nNR^7R^8$, - NR^7R^8 , - $NHHet$, - $NHR^{10}Het$, - $NHR^{10}Ay$, - $R^{10}NR^7R^8$ y - $R^{10}NR^7Ay$; y al menos un R^6 se selecciona entre el grupo constituido por H, - NR^7Ay , - $NHHet$, - $NHR^{10}Ay$ y - $NHR^{10}Het$, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

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

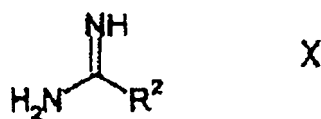


en la que cada R^6 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, Ay, Het, - OR^7 , - OAy , - $OHet$, - $OR^{10}Ay$, - $OR^{10}Het$, - $C(O)R^9$, - CO_2R^9 , - $C(O)NR^7R^8$, - $C(O)Ay$, - $C(O)NR^7Ay$, - $C(O)NHR^{10}Ay$, - $C(O)Het$, - $C(O)NHR^{10}Het$, - $C(S)NR^9R^{11}$, - $C(NH)NR^7R^8$, - $C(NH)NR^7Ay$, - $S(O)_nR^9$, - $S(O)_nAy$, - $S(O)_nHet$, - $S(O)_2NR^7R^8$, - $S(O)_2NR^7Ay$, - NR^7R^8 , - NR^7Ay , - $NHR^{10}Ay$, - $NHHet$, - $NHR^{10}Het$, - R^{10} cicloalquilo, - $R^{10}Ay$, - $R^{10}Het$, - $R^{10}OR^9$, - $R^{10}-O-C(O)R^9$, - $R^{10}-O-C(O)Ay$, - $R^{10}-O-C(O)Het$, - $R^{10}-O-S(O)_nR^9$, - $R^{10}NR^7R^8$, - $R^{10}NR^7Ay$, - $R^{10}C(O)R^9$, - $R^{10}CO_2R^9$, - $R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, - $R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, - $R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, - $R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, - $R^{10}SO_2R^9$, - $R^{10}SO_2NHCOR^9$, - $R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, ciano, nitro y azido; o

dos grupos R^6 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C_{5-6} o grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos;

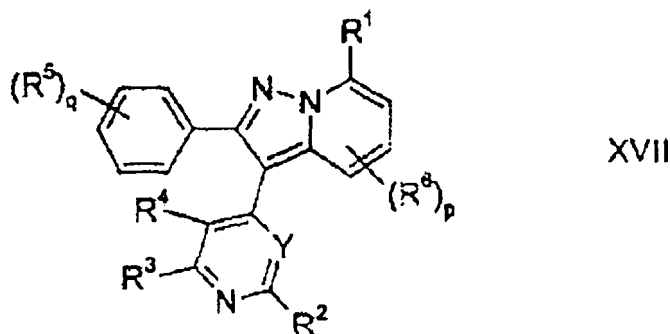
en la que al menos un R^6 se selecciona entre el grupo constituido por halo, - NR^7R^8 , - NR^7Ay , - $NHHet$, - $NHR^{10}Ay$ y - $NHR^{10}Het$;

con la amina de fórmula (X):



para preparar un compuesto intermedio;

b) oxidar el compuesto intermedio para preparar un compuesto de fórmula (XVII)



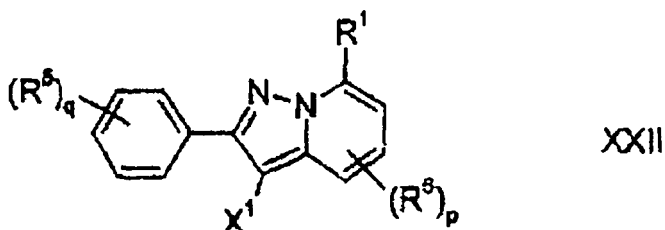
en la que al menos un R^6 se selecciona entre el grupo constituido por halo, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Ay}$ y $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$; y

c) en la realización en la que ninguno de R^6 es $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Ay}$ ni $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$; reemplazando R^6 halo del compuesto de fórmula (XVII) con un sustituyente amina seleccionada entre el grupo constituido por $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Ay}$ y $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$;

para preparar un compuesto de fórmula (I).

25. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que al menos un R^6 se selecciona entre el grupo constituido por $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Ay}$ y $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

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



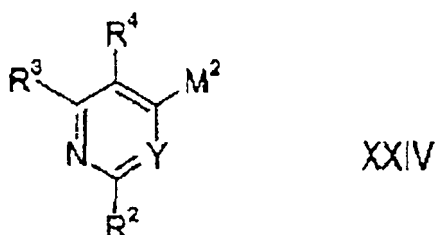
en la que cada R^6 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, Ay, Het, $-\text{OR}^7$, $-\text{OAY}$, $-\text{OHet}$, $-\text{OR}^{10}\text{Ay}$, $-\text{OR}^{10}\text{Het}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{CO}_2\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{Ay}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{10}\text{Ay}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Het}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{10}\text{Het}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{Ay}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{Het}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Ay}$, $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$, $-\text{R}^{10}\text{cicloalquilo}$, $-\text{R}^{10}\text{Ay}$, $-\text{R}^{10}\text{Het}$, $-\text{R}^{10}\text{OR}^9$, $-\text{R}^{10}-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{R}^{10}-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{Ay}$, $-\text{R}^{10}-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{Het}$, $-\text{R}^{10}-\text{O}-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$, $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{R}^{10}\text{CO}_2\text{R}^9$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{S})\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{NHC}(\text{NH})\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{NH})\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NHCOR}^9$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{11}$, ciano, nitro y azido; o

dos grupos R^6 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C_{5-6} o grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos;

en la que al menos un R^6 se selecciona entre el grupo constituido por halo, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Ay}$ y $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$; y

X^1 es cloro, bromo o yodo

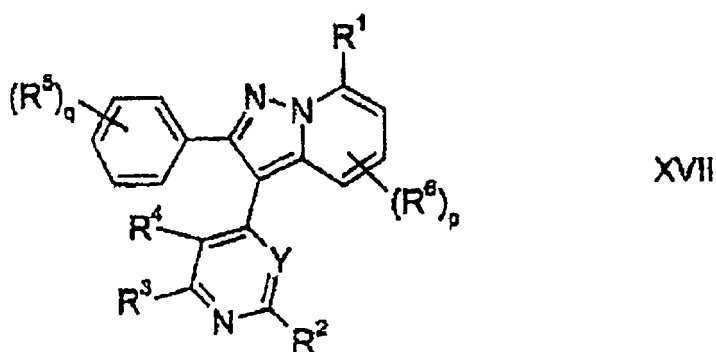
con un compuesto de fórmula (XXIV):



XXIV

en la que M² se selecciona entre el grupo constituido por -B(OH)₂, -B(ORa)₂, -B(Ra)₂, -Sn(Ra)₃, Zn-haluro, ZnRa, y Mg-haluro en los que Ra es alquilo o cicloalquilo y haluro es halo;

para preparar un compuesto de fórmula (XVII)



XVII

en la que al menos un R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por halo, -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay y -NHR¹⁰Het; y

b) en la realización en la que ninguno de R⁶ es -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay ni -NHR¹⁰Het; reemplazando R⁶ halo del compuesto de fórmula (XVII) con un sustituyente amina seleccionada entre el grupo constituido por -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay y -NHR¹⁰Het;

para preparar un compuesto de fórmula (I).

26. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-25 que comprende la etapa de convertir el compuesto de fórmula (I) en una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional farmacéuticamente aceptable del mismo.

27. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-26 que comprende además la etapa de convertir el compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato y derivado fisiológicamente funcional farmacéuticamente aceptable del mismo en otro compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional farmacéuticamente aceptable del mismo.

28. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para uso en terapia.

29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para la profilaxis o tratamiento de una infección viral por herpes en un animal.

30. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para la profilaxis o tratamiento de afecciones o enfermedades asociadas a una infección viral por herpes en un animal.

31. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una infección viral por herpes.

32. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de afecciones o enfermedades asociadas a una infección viral por herpes.

33. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para uso en la profilaxis o tratamiento de una infección viral por herpes en un animal.