(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 353 630**

(51) Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **08705734 .5**
(96) Fecha de presentación : **07.01.2008**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2111405**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **28.10.2009**

(54) Título: **Productos intermedios útiles en la preparación de determinados compuestos de pirrolotriazina y un procedimiento de fabricación de productos intermedios.**

(30) Prioridad: **08.01.2007 US 883850 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.03.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.03.2011

(73) Titular/es: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
Route 206 And Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

(72) Inventor/es: **Fink, Brian E.**

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a la 4-cloro-2-yodopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina, que es un producto intermedio útil para preparar compuestos de pirrolotriazina 2,4-disustituidos, y a un procedimiento para fabricar dicho producto intermedio. El compuesto de la invención es un producto intermedio usado para preparar compuestos que pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer.

Antecedentes de la Invención

Las enfermedades hiperproliferativas, tales como el cáncer, se caracterizan en general por la proliferación celular incontrolada y/o la alteración de la muerte celular programada. La proliferación celular no controlada se produce a menudo por daño genético de las rutas celulares responsables de regular las funciones celulares, tales como, el metabolismo, desarrollo del ciclo celular, adhesión celular, función vascular, apoptosis, y angiogénesis. Como resultado, un procedimiento usado en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas ha implicado el dirigirse a al menos una proteína implicada en regular las funciones celulares.

Las proteínas cinasas (PK) son una clase de proteínas que se ha identificado por tener una función importante en la regulación de las funciones celulares. Realmente, muchas enfermedades están asociadas a respuestas celulares anormales producidas por sucesos mediados por PK. Dichas enfermedades incluyen, pero sin limitar, por ejemplo, enfermedades autoinmunes, enfermedades óseas, enfermedades/trastornos inflamatorios, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas con hormonas.

Las PK son un grupo grande y diverso de enzimas que se pueden dividir en grupos basados en los aminoácidos particulares (serina/treonina, tirosina, lisina e histidina) a los que se dirige cada PK. Por ejemplo, las tirosina cinasas receptoras y no receptoras se dirigen a la tirosina, mientras que las cinasas dependientes de ciclina (CDK) y las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK) se dirigen tanto a la tirosina como a la serina/treonina.

Los ejemplos de PK incluyen, pero sin limitar, tirosina cinasas receptoras (RTK); tirosina cinasas no receptoras o tirosina cinasas celulares (CTK); serina/treonina cinasas (STK); cinasas dependientes de ciclina (CDK); y proteína cinasas activadas por mitógenos (MAPK).

Los ejemplos de RTK incluyen, pero sin limitar, RTK de tipo III, tales como, Flt3; RTK "HER", tales como receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR), HER2, HER3 y HER4; C-MET; receptor de insulina (IR); factor de crecimiento análogo a la insulina 1 (IGF-1R) y sus ligandos IGF-1 y IGF-2; receptor relacionado con el receptor de insulina (IRR); receptores del

factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), tales como, PDGFRα, PDGFRβ, CSFIR, c-kit, y c-fms; cinasas de hígado fetal (flk), tales como, cinasa de hígado fetal 1 receptora de dominio de inserto de cinasa (KDR/FLK-1, VEGF-R2), flk-1R, flk-4, y tirosina cinasa de tipo fms 1 (flt-1); receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), tales como, FGFR1, FGFR2, FGFR3, y FGFR4 y ligandos FGF, tales como, FGF1, FGF2, FGF3, FGF4, FGF5, FGF6, y FGF7; receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), tales como, VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3; receptores de Tie, tales como por ejemplo, Tie2; y receptores de Trk, tales como, TrkA, TrkB y TrkC. Para una discusión más detallada de las RTK, véase Plowman y col., *KN&P*, 7(6):334-339 (1994).

Las CTK de ejemplo incluyen, pero sin limitar, cinasas Src, tales como, Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr, y Yrk; cinasas Frk; cinasas Btk; cinasas Csk; cinasas Abl; cinasas ZAP70; cinasas Fes; cinasas Fps; cinasas Fak; cinasas Jak; cinasas Ack; y cinasas Kak. Para una discusión más detallada de las CTK conocidas, véase Bolen, *Oncogenes*, 8: 2025-2031 (1993).

Las STK de ejemplo incluyen, pero sin limitar, cinasas S6 ribosómicas p90 (RSK), tales como RSKl1p90Rsk, RSK2, RSK3, y RSK4; proteína cinasas de punto de control, tales como, CHK1 y CHK2; cinasas Aurora, tales como, aurora-A, aurora-B, y aurora-C; y glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3).

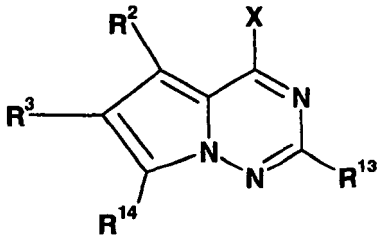
Los ejemplos de CDK incluyen, pero sin limitar, CDK1; CDK2; CDK4; CDK5; CDK6 y CDK 7; y proteínas 2 de control de la división celular (CDC2);

Los ejemplos de MAPK incluyen, pero sin limitar, MAPK 1 (ERK); MAPK3; MAPK7; MAPK 8 (JNK1); MAPK 14 (p38 α); MAPK 10; proteína cinasa JNK 3 α; proteína cinasa activada por estrés JNK 2; y MAPK 14.

En vista de la relación entre las actividades celulares relacionadas con PK y una amplia variedad de trastornos humanos, incluyendo el cáncer, y el descubrimiento de que determinados compuestos que contienen pirrolotriazina presentan actividad inhibidora de al menos una PK, se encontró que dichos compuestos que contenían pirrolotriazina eran útiles para tratar afecciones asociadas con la actividad anómala de PK.

La 2,4-dicloropirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina, como producto intermedio para preparar determinados compuestos de pirrolotriazina, se describe en los documentos USSN 11/426707, presentado el 27 de junio, 2006. Los compuestos de pirrolotriazina 2,4-disustituidos se describen, por ejemplo, en las siguientes solicitudes de patente USSN 11/773,466, USSN 11/835,456, USSN 11/835,469, y PCT/US2007/083436.

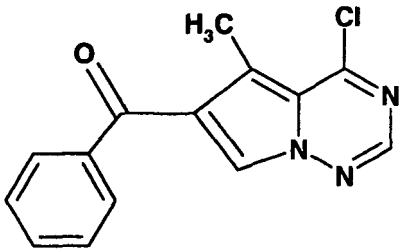
El documento US 2006/0030708 se refiere a procedimientos para preparar compuestos de pirrolotriazina y describe productos intermedios de fórmula (VI):



(VI)

en la que X es halógeno, R^{13} es H, alquilo o arilo, R^2 es alquilo C^{14}, R^3 es alquilo C^{14} o -C(O)OR^5 o -C(O)R^5 en el que R^5 es alquilo C^{14} y R^{14} puede presentar una amplia variedad de posibilidades de sustituyentes.

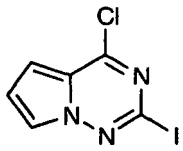
El documento WO 2005/037838 se refiere a compuestos de pirrolo-triazina sustituidos con heteroarilo útiles como inhibidores de cinasa y describe, entre otros, el siguiente compuesto intermedio 25D:



(25D)

Resumen de la Invención

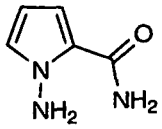
En el presente documento se describe el compuesto de fórmula I,



(I)

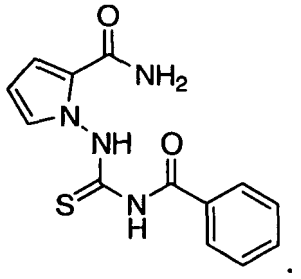
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, se describe en el presente documento un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende hacer reaccionar el Compuesto A de fórmula,



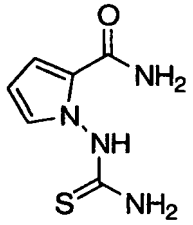
(A)

con isotiocianato de benzoilo, en un disolvente para proporcionar el Compuesto B de fórmula



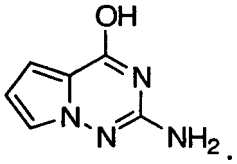
(B)

El Compuesto B se hidroliza en medio acuoso para proporcionar el Compuesto C de fórmula



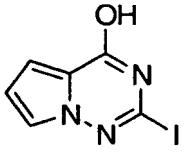
(C)

el cual se cicla para proporcionar el Compuesto D de fórmula



(D)

El Compuesto D se puede hacer reaccionar con nitrito de n-pentilo, seguido de una fuente de haluro que contiene yodo, tal como diyodometano, para proporcionar el Compuesto E de fórmula



(E)

que se puede tratar con un agente de cloración en presencia de una base para proporcionar el Compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Descripción Detallada de la Invención

Las características y ventajas de la invención se pueden entender más fácilmente por los

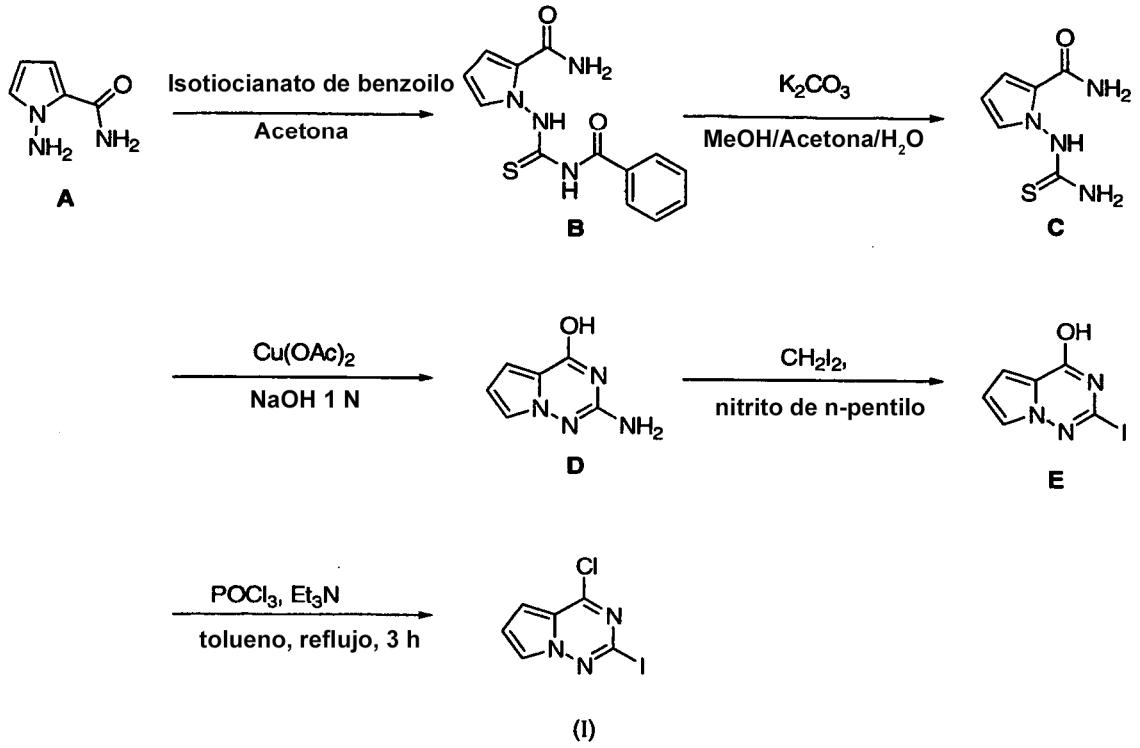
expertos en la materia tras la lectura de la siguiente descripción detallada.

El compuesto de fórmula I también puede formar sal o sales. Los ejemplos de sal o sales ácidas de fórmula I que se puede formar con ácidos orgánicos y/o inorgánicos incluyen, pero sin limitar, por ejemplo, acetatos, tales como los formados con ácido acético o tricloroacético; adipatos; alginatos; ascorbatos; aspartatos; benzoatos; bencenosulfonatos; bisulfatos; boratos; butiratos; citratos; canforatos; canforsulfonatos; ciclopentanopropionatos; digluconatos; dodecilsulfatos; etanosulfonatos; fumaratos; glucoheptanoatos; glicerofosfatos; hemisulfatos; heptanoatos; hexanoatos; hidrocloruros; hidrobromuros; hidroyoduros; hidroxietanosulfonatos, tales como, por ejemplo, 2-hidroxietanosulfonatos; lactatos; maleatos; metanosulfonatos; naftalenosulfonatos, tales como, por ejemplo, 2-naftalenosulfonatos; nicotinatos; nitratos; oxalatos; pectinatos; persulfatos; fenilpropionatos, tales como, por ejemplo, 3-fenilpropionatos; fosfatos; picratos; pivalatos; propionatos; salicilatos; succinatos; sulfatos, tales como, por ejemplo, los formados con ácido sulfúrico; sulfonatos; tartratos; tiocianatos; y toluenosulfonatos, tales como, por ejemplo, tosilatos y undecanoatos. Dichas sales se pueden formar de acuerdo con procedimientos conocidos para un experto en la materia.

La sal o sales básicas de ejemplo que pueden formar los compuestos de fórmula I con bases orgánicas y/o inorgánicas incluyen, pero sin limitar, por ejemplo, sales de amonio; sales de metal alcalino, tales como por ejemplo, sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como, por ejemplo, sales de calcio y magnesio; sales formadas con bases orgánicas, tales como, por ejemplo, benzatinas, diciclohexilaminas, hidrabaminas (tales como, por ejemplo, N,N-bis(deshidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, y t-butilaminas; sales formadas con aminoácidos, tales como, por ejemplo, arginina y lisina; y sales formadas usando agentes tales como, por ejemplo, haluros de alquilo inferior (p. ej. cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo), sulfatos de dialquilo (p.ej. sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo), haluros de cadena larga (p. ej. cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), y haluros de aralquilo (p. ej. bromuros de bencilo y fenetilo) para cuaternizar grupos que contienen nitrógeno básico. Dichas sales se pueden formar de acuerdo con procedimientos conocidos por un experto en la materia.

En general, el compuesto de fórmula I se puede preparar de acuerdo con el esquema 1 y el conocimiento general del experto en la materia.

Esquema 1



Etapa 1

El Compuesto **B** se puede preparar haciendo reaccionar la 1-aminopirrol-2-carboxamida (*J. Heterocyclic Chemistry* 1994, 31, 781-6) con isotiocianato de benzoilo en un disolvente adecuado tal como acetona. La hidrólisis del Compuesto **B** en medio acuoso proporciona el Compuesto **C**, que se puede ciclar para proporcionar el Compuesto **D** usando $Cu(OAC)_2$ en disolución acuosa de hidróxido sódico. El Compuesto **D** se puede convertir en el Compuesto E por diazotación del grupo amino en C-2 con nitrito de n-pentilo, seguido de desplazamiento con una fuente de haluro adecuada que contenga yodo, tal como diyodometano. El tratamiento del Compuesto **E** con $POCl_3$ en presencia de base se puede usar para producir el Compuesto I. Las reacciones en el Esquema 1 se pueden llevar a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos para la persona experta en la materia.

EJEMPLOS

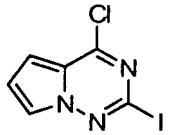
La invención se define además en los siguientes Ejemplos. Debe entenderse que los

Ejemplos se dan solo a modo de ilustración.

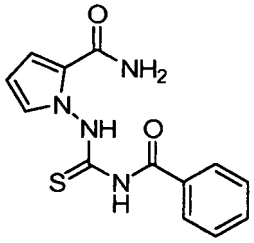
Todas las temperaturas están en grados Celsius (ºC) salvo que se indique otra cosa.

Ejemplo 1

4-Cloro-2-yodopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina

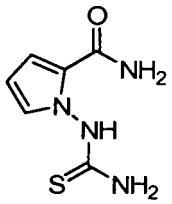


1A. Preparación de 1-(3-benzoiltioureido)-1H-pirrol-2-carboxamida



Una disolución de isotiocianato de benzoilo (1,2 ml, 8,8 mmol) en acetona (10 ml) se trató con 1-aminopirrol-2-carboxamida (1,0 g, 8,0 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó durante 1 hora y después se enfrió a 0ºC. El material sólido se recogió por filtración a vacío y se lavó con éter dietílico antes de secar a vacío para proporcionar el compuesto **1A** (2,2g, 96%). HPLC tR = 2,55 min (YMC S5 Combiscreen ODS 4,6 x 50 mm, gradiente de metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2% 4 min, con seguimiento a 254 nm). $[M+H]^+$ = 289,29. RMN ^1H (400 MHz, $DMSOd_6$) δ 12,9 (s, 1H), 11,9 (s, 1H), 8,0 (dd, 2H, J = 1,2, 7,2 Hz), 7,68 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,55 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 6,92 (s ancho, 1H), 6,82 (dd, 1H, J = 1,6, 4,0 Hz), 6,11 (dd, 1H, J = 3,2, 4,0 Hz).

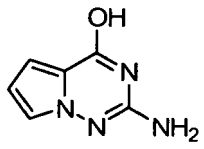
1B. Preparación de 1-tioureido-1H-pirrol-2-carboxamida



El Compuesto 1A (2,2 g, 7,6 mmol) se trató con una disolución de K_2CO_3 (2,0 g, 14,8 mmol) en agua (9 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron alcohol metílico (70 ml) y acetona (70 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con ácido acético (2,0 ml, 35 mmol), y después se concentró a aproximadamente 30 ml. La suspensión resultante se enfrió a 0ºC y el producto se recuperó

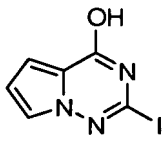
por filtración a vacío para proporcionar el Compuesto **1B** (1,1 g, 79%). HPLC tR = 0,405 min (YMC S5 Combiscreen ODS 4,6 x 50 mm, gradiente de metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2% 4 min, con seguimiento a 254 nm). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,4 (s, 1H), 8,13 (s ancho, 2H), 7,31 (s ancho, 1H), 7,10 (s ancho, 1H), 6,88 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 6,75 (dd, 1H, J = 1,6, 4,0 Hz), 6,05 (t, 1H, J = 3,6 Hz).

1C. Preparación de 2-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ol



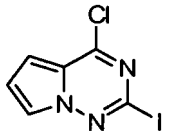
Una disolución del Compuesto **1B** (1,1 g, 6,0 mmol) en NaOH 1 N (35,9 ml, 35,9 mmol) se trató con $Cu(OAc)_2$-H_2O (1,3 g, 6,8 mmol) y se calentó a 85ºC durante 90 minutos. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celita. La almohadilla de celita se lavó con NaOH 1 N (10 ml) y se recogió el filtrado. El filtrado transparente se trató con ácido acético glacial hasta que se alcanzó pH 6 y la suspensión resultante se enfrió a 0ºC durante 1 hora. El producto precipitado se recogió por filtración a vacío y se secó con alto vacío para proporcionar el Compuesto **1C** (780 mg, 87%). HPLC tR = 1,228 min (YMC S5 Combiscreen ODS 4,6 x 50 mm, gradiente de metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2% 4 min, con seguimiento a 254 nm). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,6 (s, 1H), 7,22 (t, 1H, J= 2,0 Hz), 6,69 (dd, 1H, J = 1,2, 4,0 Hz), 6,30 (dd, 1H, J = 2,4, 4,4 Hz), 5,82 (s, 2H).

1D. Preparación de 2-yodopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ol



Una disolución del Compuesto 1C (100 mg, 0,7 mmol) en CH_2I_2 (3 ml) se trató con nitrito de n-pentilo (0,6 ml) a 0ºC. La reacción se calentó a 80ºC y se agitó durante 1 hora, y después se enfrió a temperatura ambiente. Los disolventes se separaron a presión reducida y el residuo se recogió en CH_2Cl_2 y se filtró para proporcionar el Compuesto **1D** deseado (58 mg, 33%). HPLC tR = 2,213 min (YMC S5 Combiscreen ODS 4,6 x 50 mm, gradiente de metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2% 4 min, con seguimiento a 254 nm). $[M+H]^+$ = 262,23. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,3 (s, 1H), 7,58 (s, 1H,), 6,87 (t, 1H, J = 2,8 Hz), 6,46 (s, 1H).

1E. Preparación de 4-cloro-2-yodopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina (Compuesto de Fórmula I)

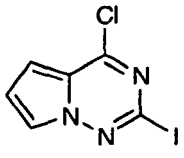


Una disolución del Compuesto **1D** (50 mg, 0,19 mmol) en tolueno (2 ml) se trató con $POCl_3$ (0,02 ml, 0,23 mmol) y Et_3N (0,023 ml, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y se añadió $POCl_3$ adicional (0,02 ml, 0,23 mmol). Después de 3 horas adicionales calentando a reflujo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ enfriada con hielo. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y después se concentraron hasta sequedad para proporcionar el Compuesto **1E** (43 mg, 81%). HPLC tR = 3,205 min (YMC S5 Combiscreen ODS 4,6 x 50 mm, gradiente de metanol acuoso al 10-90% que contiene H_3PO_4 al 0,2% 4 min, con seguimiento a 254 nm). $[M+H]^+$= 280,16.

10

REIVINDICACIONES

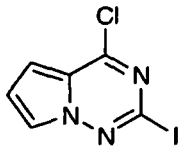
1.- Un compuesto de fórmula



I

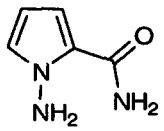
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2.- Un procedimiento para preparar un compuesto I de fórmula,



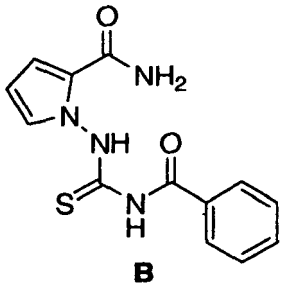
I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende hacer reaccionar el Compuesto A de fórmula



A

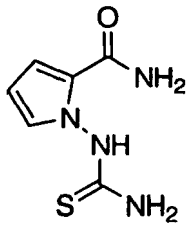
con isotiocianato de benzoilo, en un disolvente para proporcionar el Compuesto B de fórmula



B

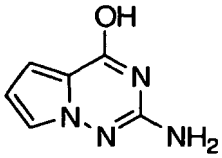
,

hidrolizar el Compuesto B en medio acuoso para proporcionar el Compuesto C de fórmula



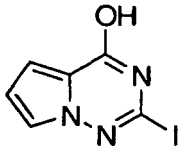
C

ciclar el Compuesto C para proporcionar el Compuesto D de fórmula



D ,

hacer reaccionar el Compuesto D con nitrito de n-pentilo, seguido de una fuente de haluro que contiene yodo, para proporcionar el Compuesto E de fórmula



E ,

y tratar el Compuesto E con un agente de cloración en presencia de una base para proporcionar el Compuesto I.

3.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la fuente de haluro que contiene yodo es diyodometano.

4.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, en el que el agente de cloración es un oxicloruro de fósforo.