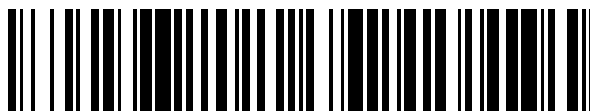


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 703**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/425 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 31/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2011** **E 11771075 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014** **EP 2627653**

54 Título: **Derivados de 3-amino-pirazol útiles contra la tuberculosis**

30 Prioridad:

13.10.2010 EP 10382266

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

31.03.2015

73 Titular/es:

GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

72 Inventor/es:

CASTRO PICHEL, JULIA;
FERNANDEZ MENENDEZ, RAQUEL;
FERNANDEZ VELANDO, ESTHER PILAR;
GONZALEZ DEL VALLE, SILVIA y
MALLO-RUBIO, ARACELI

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 532 703 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 3-amino-pirazol útiles contra la tuberculosis

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos, composiciones que los contienen, que se pueden usar en terapia, por ejemplo en el tratamiento de tuberculosis, y procedimientos para la preparación de dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

10 Los fármacos sintéticos para tratar la tuberculosis (TB) han estado disponibles desde hace más de medio siglo, pero la incidencia de la enfermedad continúa aumentando a nivel mundial. Se estima que, en 2004, 24.500 personas desarrollaron la enfermedad activa y cerca de 5.500 murieron cada día a causa de la TB (Organización Mundial de la Salud, Control Global de la Tuberculosis: Vigilancia, Planificación, Financiación. Informe de la OMS de 2006, Ginebra, Suiza, ISBN 92-4 156314-1). La co-infección con el VIH está impulsando el aumento de la incidencia (Williams, B. G.; Dye, C. Science, 2003, 301, 1535) y la causa de la muerte de un 31% de pacientes con sida en África se puede atribuir a la TB (Corbett, E. L.; Watt, C. J.; Catherine, J.; Walker, N.; Maher D.; Williams, B. G.; Raviglione, M. C.; Dye, C. Arch. Intl. Med., 2003, 163, 1009, Septkowitz, A.; Raffalli, J.; Riley, T.; Kiehn, T. E.; Armstrong, D. Clin. Microbiol. Rev. 1995, 8, 180). Cuando esto se une a la aparición de cepas resistentes a múltiples fármacos de *Mycobacterium tuberculosis* (MDR-TB), se amplifica la escala del problema. Hace más de una década desde que la OMS declaró a la TB como “una emergencia sanitaria global” (Organización Mundial de la Salud, Control Global de la Tuberculosis: Vigilancia, Planificación, Financiación. Informe de la OMS de 2006, Ginebra, Suiza, ISBN 92-4 156314-1).

20 Las limitaciones en la terapia y prevención de la tuberculosis son bien conocidas. La vacuna disponible actualmente, BCG, se introdujo en 1921 y no protege a la mayoría de las personas una vez pasada la infancia. Los pacientes que resultan infectados con la enfermedad activa actualmente soportan una terapia combinada con isoniazida (INH), rifampina, pirazinamida y etambutol durante dos meses y después continúan tomando isoniazida y rifampina durante cuatro meses más. Se requiere la administración diaria, y el bajo seguimiento de la terapia por parte del paciente hace que estén apareciendo y extendiéndose cepas resistentes a múltiples fármacos, que suponen un desafío para el tratamiento. Una revisión detallada publicada recientemente describe muchos aspectos de la TB tales como la patogénesis, epidemiología, descubrimiento de fármacos y desarrollo de vacunas hasta la fecha (Nature Medicine, Vol 13 (3), páginas 263 - 312).

30 Se requieren urgentemente tratamientos más cortos de agentes más activos que se puedan tomar con menos frecuencia y que presenten una barrera alta para la aparición de resistencia, es decir agentes que sean eficaces contra cepas de TB resistentes a múltiples fármacos. Por lo tanto, es necesario descubrir y desarrollar nuevas entidades químicas para tratar la TB. Se revisan rutas sintéticas recientes en: Balcells, L.; Field, R. A.; Duncan, K.; Young, R. J. Antimicrob. Agents Chemother. 2005, 49, 2153.

35 El metabolismo de lípidos es especialmente importante para el género *Mycobacterium* y representa un objetivo bien validado para el desarrollo de agentes antituberculosos selectivos. La enzima denominada “InhA” es una 2-transenol-ACP (proteína transportadora de acilo) reductasa, dependiente de NADH (dependiente de la forma reducida del dinucleótido de nicotinamida y adenina), de la ruta de síntesis de ácidos grasos de tipo 2 (FASII) en *Mycobacterium tuberculosis*. Existen muchas pruebas que indican que la InhA es la diana principal del fármaco antituberculoso de primera línea isoniazida (INH). Las micobacterias aisladas clínicas así como modificadas de laboratorio que sobreexpresan InhA, muestran resistencia a la INH. Estos fármacos inhiben la actividad enzimática de InhA, induciendo una acumulación de ácidos grasos saturados C24 - C26 y bloqueando la producción de moléculas mayores, incluyendo ácido micólicos. Esta inhibición se correlaciona con la muerte de células micobacterianas.

45 También se ha demostrado lo fundamental de la InhA mediante el uso de mutantes de InhA sensibles a la temperatura en *Mycobacterium smegmatis*, en los que un desplazamiento a la temperatura no permisiva da como resultado la lisis rápida y muerte celular.

50 La INH es un fármaco bactericida, que muestra actividad específica contra *Mycobacterium tuberculosis*, y forma parte del régimen de combinación de fármacos de primera línea para la terapia antituberculosa. La INH es activada dentro de la célula micobacteriana por la KatG catalasa. Se cree que la forma activada reacciona de forma covalente con el NADH en el sitio activo de la InhA para formar un aducto inhibidor. Están disponibles las estructuras de rayos X de la InhA unida a diferentes inhibidores, y se están usando para diseñar nuevos inhibidores.

La INH activada *in vitro* forma aductos con cofactores NAD (P) que se unen a e inhiben la InhA y otras enzimas

tales como DHFR (deshidrofolato reductasa); la importancia fisiológica de estas interacciones *in vivo* está clara en el caso de la enoil-reductasa, pero se ha demostrado que era casi irrelevante en el caso de la DHFR; la potencial función de otras posibles dianas de INH en la actividad antituberculosa del fármaco parece mínima o no existe.

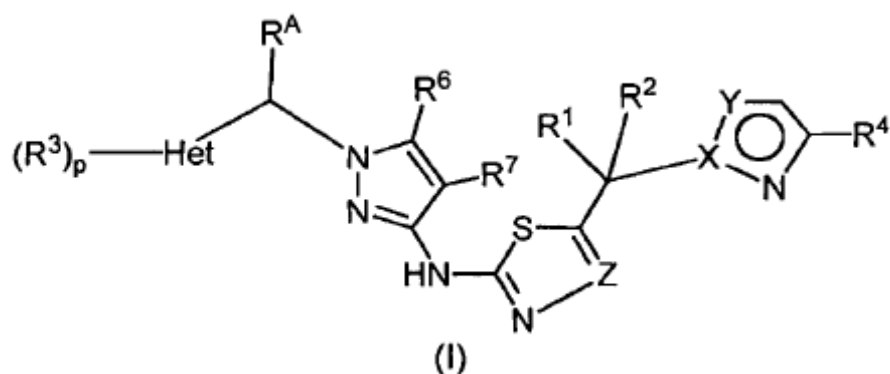
La resistencia a la INH se ha asociado con al menos cinco genes diferentes (KatG, InhA, ahpC, kasA, y ndh); del 60% al 70% de los aislados resistentes se pueden asociar directamente con defectos en el gen KatG (con frecuencia con mutaciones compensatorias en otros genes) y de forma menos común en el gen estructural de la InhA y la región promotora secuencia arriba.

Se espera que un fármaco dirigido a la InhA, que no requiera la activación por KatG, interaccione con la enzima en una forma diferente del complejo NAD-INH, tenga también un perfil farmacológico diferente de la INH, mate a la mayoría de las cepas INH^R (resistentes a isoniazida) actuales y sustituye a la INH en la terapia existente contra la *Mycobacterium tuberculosis*.

La solicitud de patente PCT No. PCT / EP2010 / 002265 (publicada como documento WO2010 / 118882 A1) desvela una clase de compuestos que están dirigidos a la InhA y no requieren la activación por KatG, y que presentan actividad contra H37Rv de *Mycobacterium tuberculosis*. El documento WO 2010/058423 A2 desvela compuestos de fenil oxazolidinona útiles como agentes antimicrobianos, incluyendo *Mycobacterium tuberculosis*.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

Het es un anillo heteroaromático de 5 a 10 elementos;

X es N e Y es CR⁵, o X es C e Y es S;

Z es seleccionado de N y CH;

R¹ es seleccionado de H y alquilo C₁₋₂;

R² es seleccionado de H, alquilo C₁₋₂, OH, -CH₂OH y alcoxi C₁₋₂;

Cada R³ es seleccionado independientemente de OH, alquilo C₁₋₃, F, Cl, Br, NH₂, y alcoxi C₁₋₃;

R⁴ es seleccionado de alquilo C₁₋₃ y haloalquilo C₁₋₃;

R⁵ es seleccionado de H, alquilo C₁₋₃ y haloalquilo C₁₋₃;

R⁶ y R⁷ son

i) cada uno seleccionado independientemente de H, alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃; o

ii) R⁶ y R⁷ junto con el anillo al que están unidos forman un anillo bicíclico de 9 elementos;

p es 0 - 3; y

R^A es seleccionado de H y alquilo C₁₋₃.

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en

la presente memoria descriptiva.

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

- 5 En un aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

También se describe un procedimiento de tratamiento de la tuberculosis en mamíferos, en particular en seres humanos, cuyo procedimiento comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente del mismo, a un mamífero que necesite dicho tratamiento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 También se describe un procedimiento de tratamiento de la tuberculosis en mamíferos, en particular en seres humanos, cuyo procedimiento comprende la administración a un mamífero que necesite dicho tratamiento, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

15 La invención proporciona además un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente del mismo, para usar en terapia.

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) para usar en terapia.

La invención proporciona además también un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente del mismo, para usar en el tratamiento de la tuberculosis en mamíferos, en particular en seres humanos.

20 En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) para usar en el tratamiento de la tuberculosis en mamíferos, en particular en seres humanos.

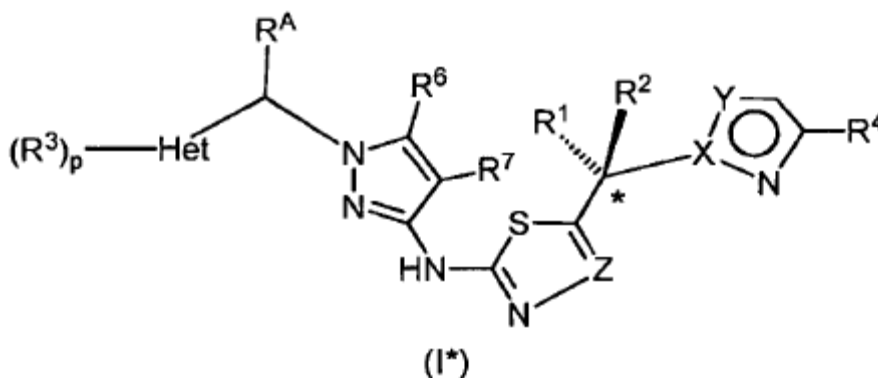
La invención también proporciona además el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente del mismo, en la preparación de un medicamento para usar en el tratamiento de la tuberculosis en mamíferos, en particular en seres humanos.

25 En un aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de la tuberculosis en mamíferos, en particular en seres humanos.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente del mismo, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de la tuberculosis en mamíferos, en particular en seres humanos.

30 En un aspecto de la invención, se proporciona el uso de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes, para usar en el tratamiento de la tuberculosis en mamíferos, en particular en seres humanos.

En un aspecto de la invención, la estereoquímica absoluta del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente del mismo, es como se muestra en la fórmula (I*):



35 **estereoquímica absoluta mostrada**

En un aspecto de la invención, Het se selecciona de piridilo, tiazolilo, quinolinilo, oxazolilo, imidazopiridilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo e isotiazolilo. En otro aspecto, Het se selecciona de piridilo, tiazolilo, quinolinilo, oxazolilo, imidazopiridilo, pirazolilo, isoxazolilo e imidazolilo. En un aspecto adicional, Het se selecciona de piridilo, tiazolilo quinolinilo, oxazolilo, pirazolilo e imidazopiridilo. En todavía un aspecto adicional, Het se selecciona de piridilo y tiazolilo, por ejemplo piridilo. En una realización, Het es 2-piridilo o 3-piridilo. En otra forma de realización, Het es 2-piridilo. En una realización, Het es 4-tiazolilo.

En un aspecto de la invención, X es N e Y es CR⁵.

En un aspecto de la invención, X es C e Y es S.

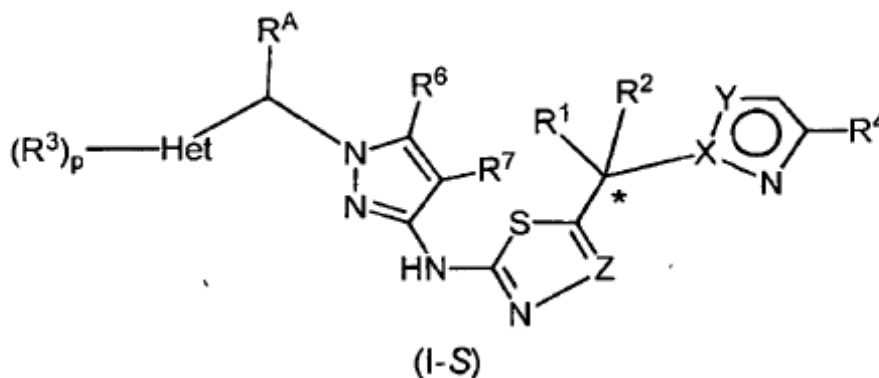
En un aspecto de la invención, Z es N.

En un aspecto de la invención, R¹ es alquilo C₁₋₂, por ejemplo CH₃.

En un aspecto de la invención, R² se selecciona de H, alquilo C₁₋₂, OH y alcoxi C₁₋₂. En otro aspecto, R² es seleccionado de H y OH. En otro aspecto de la invención, cuando X es N e Y es CR⁵, R² se selecciona de H, alquilo C₁₋₂ y CH₂OH. En todavía otro aspecto, cuando X es N e Y es CR⁵, R² es H.

En realizaciones de la invención en las que R¹ y R² son diferentes unos de otros, el átomo de carbono, al cual están unidos grupos R¹ y R² (marcados con la etiqueta "*" en la Fórmula (I*) anteriormente), es un centro estereogénico. Tales realizaciones pueden ser presentes en forma de una mezcla de isómeros, por ejemplo una mezcla racémica de enantiómeros, o presente en forma de un solo isómero, por ejemplo, en al menos el 98% de exceso enantiomérico (ee). En una realización, la invención proporciona el isómero de un compuesto de la invención, en la que R¹ y R² son diferentes unos de otros, por ejemplo en la que R¹ es CH₃ y R² es H o OH. En una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene la química absoluta mostrada en la fórmula (I*).

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que el centro estereogénico marcado * en la Fórmula (I-S) a continuación está en la configuración (S):



En un aspecto, los compuestos que son útiles en la presente invención incluyen los mencionados en los ejemplos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

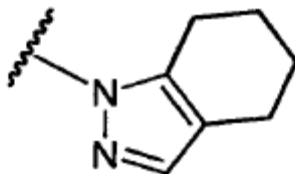
En un aspecto de la invención, cada R³ se selecciona independientemente de OH, CH₃, F, Cl, Br, NH₂, MeO y EtO. En un aspecto de la invención al menos un grupo R³ es CH₃ o F. En un aspecto de la invención, p es 1 ó 2. En otro aspecto, p es 1. En un aspecto de la invención, cuando Het es 2-piridilo, un grupo R³ es F, por ejemplo en la posición 3, y los otros grupos R³ están ausentes (p es 1). En otro aspecto, cuando Het es 2-piridilo, un grupo R³ es F, por ejemplo a la posición 3, y otro grupo R³ es F o CH₃, por ejemplo en la posición 4, y el otro grupo R³ está ausente (p es 2). En otro aspecto de la invención, cuando Het es 4-tiazolilo, un grupo R³ está unido en la posición 2, por ejemplo CH₃, y los otros grupos R³ están ausentes (p es 1).

En un aspecto de la invención R⁴ se selecciona de CH₃, CF₃ y CH₂F. En otro aspecto, R⁴ es CH₃.

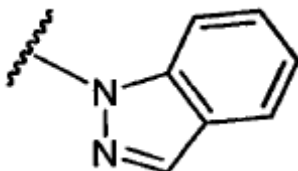
En un aspecto de la invención, R⁵ se selecciona de H, CH₃, CF₃ y CH₂F. En otro aspecto, R⁵ se selecciona de H y CH₃.

En un aspecto de la invención, R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} . En otro aspecto, R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo C_{1-3} , por ejemplo entre H y CH_3 . En todavía en otro aspecto, R^6 es CH_3 y R^7 es H.

- 5 En un aspecto de la invención, R^6 y R^7 junto con el anillo al cual están unidos forman un anillo bicíclico de 9 elementos. En un aspecto, el anillo bicíclico de 9 elementos es tetrahidroindazol:

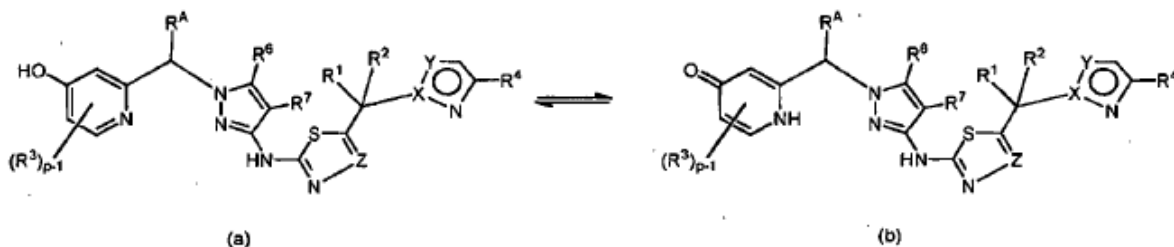


En otro aspecto de la invención, el anillo bicíclico de 9 elementos es indazol:



En un aspecto de la invención, R^A se selecciona de H y CH_3 . En otro aspecto, R^A es H.

- 10 Se apreciará que pueden existir compuestos de la invención en diferentes formas tautómeras. Por ejemplo, cuando Het es piridilo, por ejemplo 2-piridilo, y un R^3 es OH, por ejemplo 4-OH, pueden existir compuestos de Fórmula (I) en la forma tautómera 4-piridinol (a) o la forma tautómera 4-piridinona (4-piridona) (b), o una mezcla de las mismas como sigue:



- 15 Todas las posibles formas tautómeras de los compuestos de Fórmula I se contemplan dentro del alcance de la presente invención. En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula I como se ha definido anteriormente, que es distinto de un compuesto en el que Het es 2-piridilo y un R^3 es 4-OH y Het está en la forma tautómera 4-piridinona (4-piridona) (b).

En otro aspecto, los compuestos que son útiles en la presente invención incluyen:

- 20 1: 5-[1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil]-N-{1-[(5-metil-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}-1,3,4-tiadiazol-2-amina
 2: 5-[1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil]-N-{1-[(3-fluoro-4-metil-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}-1,3,4-tiadiazol-2-amina
 3: N-{1-[(3-fluoro-4-metil-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}-5-[1-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina
 4: 5-[1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil]-N-[1-(3-piridinilmetil)-1H-pirazol-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-amina
 25 5: 5-[1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil]-N-[1-(2-piridinilmetil)-1H-pirazol-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-amina
 6: 5-[1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil]-N-{1-[(3-fluoro-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}-1,3,4-tiadiazol-2-amina
 7: 5-[1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil]-N-{1-[(2-fluoro-3-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}-1,3,4-tiadiazol-2-amina

- 8: N-{1-[(5-chloro-6-metil-3-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}-5-[1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina
- 9: N-{1-[(3,5-dichloro-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}-5-[1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina
- 10: N-{1-[(2-fluoro-3-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}-5-[1-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina
- 5 11: 5-[1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil]-N-{1-[(2-(etiloxi)-3-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}-1,3,4-tiadiazol-2-amina
- 12: 1-[5-({1-[(3,5-difluoro-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol
- 13: N-{1-[(3-fluoro-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}-5-[1-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina
- 14: 1-[5-({1-[(3-metil-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol
- 15: 1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-(5-({1-(2-quinolinilmetil)-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)etanol
- 10 16: 2-[[3-({5-[1-idroxi-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}amino)-1H-pirazol-1-il]metil]-3-piridinol
- 17: 1-[5-({1-[(2-amino-1,3-tiazol-4-il)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol
- 18: 1-[5-({1-[(6-fluoro-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol
- 19: 1-(5-({1-(1-isoquinolinilmetil)-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol
- 20: 1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-(5-({1-(8-quinolinilmetil)-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)etanol
- 15 21: 1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-[5-({1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etanol
- 22: 1-[5-({1-[(5-metil-3-isoxazolil)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol
- 23: 5-[1-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etil]-N-{1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1H-pirazol-3-il}-1,3,4-tiadiazol-2-amina
- 24: 1-(5-({1-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol
- 20 25: 1-[5-({1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol
- 26: 1-[5-({1-[(3,5-dimetil-4-isoxazolil)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol
- 27: N-{1-[(3,5-dimetil-4-isoxazolil)metil]-1H-pirazol-3-il}-5-[1-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina
- 28: 1-[5-({1-[(3-fluoro-2-piridinil)metil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol
- 25 29: N-{1-[(3-fluoro-2-piridinil)metil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-5-[1-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina
- 30: 1-[5-({1-[(5-(etiloxi)-3-fluoro-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol
- 31: 1-[5-({1-[(3,5-dimetil-4-(etiloxi)-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol
- 30 32: 1-(5-({1-[(3,5-difluoro-4-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol
- 33: 3-fluoro-2-[[3-({5-[1-idroxi-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}amino)-1H-pirazol-1-il]metil]-4(1H)-piridinone
- 34: N-{1-[(3-fluoro-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}-5-[1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina
- 35: 5-[1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil]-N-{1-[1-(3-fluoro-2-piridinil)etil]-1H-pirazol-3-il}-1,3,4-tiadiazol-2-amina
- 35 36: 5-[1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil]-N-{1-[(6-(etiloxi)-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}-1,3,4-tiadiazol-2-amina
- 37: 1-[5-({1-[(3-fluoro-4-metil-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol
- 38: 1-[5-({1-[(3-fluoro-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol

39: N-{1-[(3-fluoro-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}-5-[(1R)-1-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina

40: N-{1-[(3-fluoro-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}-5-[(1S)-1-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina

41: ((1S)-1-[5-({1-[(3-fluoro-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol

5 42: ((1R)-1-[5-({1-[(3-fluoro-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol

43: ((1S)-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-[5-({1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etanol

10 44: ((1R)-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-[5-({1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etanol

45: 1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-[5-({1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1H-indazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etanol

46: N-{5-[1-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1H-indazol-3-amina

47: 1-(4-etiltiazol-2-il)-1-(5-((1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)etanol;

o una sal farmacéuticamente de los mismos.

15 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado de:

40: N-{1-[(3-fluoro-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}-5-[(1S)-1-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina

41: ((1S)-1-[5-({1-[(3-fluoro-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol

20 43: ((1S)-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-[5-({1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etanol;

o una sal farmacéuticamente de los mismos.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado de:

41: ((1S)-1-[5-({1-[(3-fluoro-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol

25 43: ((1S)-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-[5-({1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etanol.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de los Ejemplos 40, 41 o 43 como un solo enantiómero, por ejemplo, en al menos el 98% de exceso enantiomérico (ee).

30 En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (Ia) en la que:

Het es un anillo heteroaromático de 5 a 10 elementos;

X es N e Y es CR⁵, o bien X es C e Y es S;

Z es N;

R¹ es seleccionado de H y alquilo C₁₋₂;

35 R² es seleccionado de H, alquilo C₁₋₂, OH, -CH₂OH y alcoxi C₁₋₂;

Cada R³ es seleccionado independientemente de OH, alquilo C₁₋₃, F, Cl, Br, NH₂, y alcoxi C₁₋₃;

R⁴ es seleccionado de alquilo C₁₋₃ y haloalquilo C₁₋₃;

R⁵ es seleccionado de H, alquilo C₁₋₃ y haloalquilo C₁₋₃;

R⁶ y R⁷ o bien

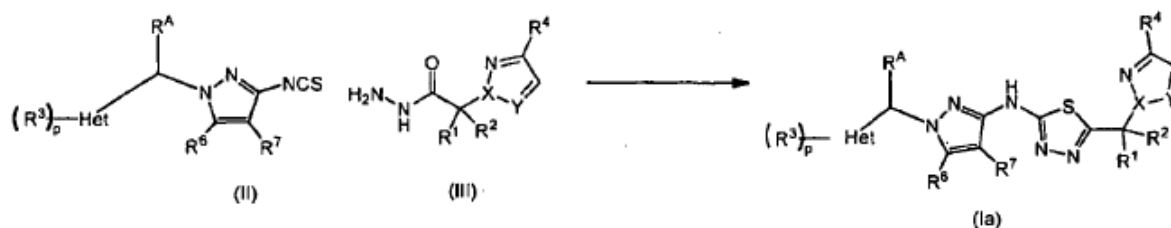
i) se selecciona cada uno independientemente de H, alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃; o bien

ii) R⁶ y R⁷ junto con el anillo al que están unidos forman un anillo bicíclico de 9 elementos;

p es 0-3; y

R^A es seleccionado de H y alquilo C₁₋₃;

5 que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (III):



En otro aspecto, el compuesto de Fórmula (II) se hace reaccionar con el compuesto de Fórmula (III) en un disolvente adecuado tal como DCM o etanol. En otro aspecto, el procedimiento de preparación de un compuesto de Fórmula (Ia) comprende la etapa de hacer reaccionar un intermedio de hidrazinacarbotoamida preparado a partir de la reacción de un compuesto de Fórmula (II) con el compuesto de Fórmula (III) con un reactivo de deshidratación, tal como H₂SO₄ o POCl₃.

Términos y definiciones

El término "anillo heteroaromático de 5 a 10 elementos" como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un anillo aromático monocíclico de 5 a 10 elementos o un anillo aromático bicíclico condensado de 8 a 10 elementos, conteniendo el anillo monocíclico o bicíclico de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. Ejemplos de tales anillos aromáticos monocíclicos incluyen tienilo, furilo, furazanilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, piranilo, pirazolilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo, triazinilo, tetrazinilo y la como. Ejemplos de tales anillos aromáticos bicíclicos incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pteridinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, indolizínilo, indazolilo, purinilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benztienilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo y similares.

El término "anillo bicíclico de 9 elementos" como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un anillo bicíclico condensado que, en una realización, está formado por R⁶ y R⁷ junto con el anillo de pirazolilo al que están unidos. El anillo bicíclico condensado puede ser i) totalmente aromático o ii) parcialmente saturado en el que el anillo de pirazolilo es aromático y el anillo condensado al mismo está saturado o insaturado. Los ejemplos de anillos totalmente aromáticos incluyen indazol. Los ejemplos de anillos parcialmente saturados incluyen tetrahydroindazol.

El término "alquilo C₁₋₂", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo C₁₋₂ incluyen metilo (Me) o etilo (Et).

El término "alquilo C₁₋₃", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo C₁₋₃ incluyen metilo (Me), etilo (Et), n-propilo e iso-propilo.

El término "alquilo C₁₋₄", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo C₁₋₄ incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (Pr) (por ejemplo, n-propilo, iso-propilo), butilo (Bu) (por ejemplo n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo (t-Bu)).

El término "alcoxi C₁₋₂", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alcoxi que tiene de 1 a 2 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alcoxi C₁₋₂ incluyen metoxi (MeO) o etoxi (EtO).

El término "alcoxi C₁₋₃", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alcoxi C₁₋₃ incluyen metoxi (MeO), etoxi (EtO), propoxi (nPro) e isopropoxi (iProO).

El término “haloalquilo C₁₋₃”, tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₃ tal como se define en la presente memoria descriptiva en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con halógeno. Ejemplos de tales grupos incluyen fluorometilo (CH₂F), trifluorometilo (CF₃), fluoroetilo (CH₂CH₂F), trifluoroetilo (CH₂CF₃) y similares.

5 El término “halo”, tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a grupos flúor, cloro, bromo y yodo. En un aspecto, el término “halo”, tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a grupos flúor, cloro y bromo. En otro aspecto, el término “halo”, tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a grupos cloro, bromo y yodo.

10 La expresión "compuestos de la invención", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La expresión "un compuesto de la invención" significa cualquiera de los compuestos de la invención tal como se han definido con anterioridad.

15 Además, se deberá entender que frases tales como "un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" o "compuestos de la invención" pretenden abarcar el compuesto de Fórmula (I), una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del compuesto de Fórmula I, o cualquier combinación de éstos farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, a modo de ejemplo no limitante usado aquí a efectos ilustrativos, "un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" abarca una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) que está presente como un solvato, y esta frase puede incluir una mezcla de un compuesto de Fórmula (I) y una sal de un compuesto de Fórmula (I).

20 Los expertos en la técnica apreciarán que aunque ciertos compuestos de la invención pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con un ácido o una base, ciertos otros compuestos de la invención no pueden formar fácilmente dichas sales. Se apreciará que todas las posibles sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de Fórmula (I) están contempladas dentro del alcance de la presente invención.

25 Se apreciará además que todas las formas cristalinas, polimorfos y enantiómeros de los compuestos de la invención, o mezclas de los mismos, se consideran abarcados dentro del alcance de la presente invención. A menos que se especifique lo contrario (por ejemplo, cuando se muestra la estereoquímica absoluta), para los compuestos de la invención que poseen al menos un estereocentro y que pueden, por lo tanto, formar enantiómeros, (por ejemplo, cuando R¹ y R² son diferentes entre sí, por ejemplo, cuando R¹ es como se define para la fórmula (I) y R² representa hidroxilo (OH)), el compuesto puede contener una mezcla de enantiómeros, por ejemplo una mezcla 1:1 de enantiómeros, es decir, una mezcla racémica de enantiómeros. Éstos se pueden separar usando técnicas convencionales, tales como HPLC quiral. Para un isómero del compuesto de la invención para el que se indica la estereoquímica absoluta, o que se describe de otra forma como un solo enantiómero, dicho isómero de un compuesto de la invención tiene, en una realización, al menos el 80% de e.e. En otra realización, dicho isómero de un compuesto de la invención tiene al menos el 90% de e.e., por ejemplo al menos el 95% de e.e. En otra realización, dicho isómero del compuesto de la invención corresponde a al menos el 98% de e.e., por ejemplo al menos el 99% de e.e.

Algunos de los compuestos de esta invención se pueden cristalizar o recristalizar de disolventes, tales como disolventes acuosos y orgánicos. En estos casos se pueden formar solvatos. Esta invención incluye dentro de su alcance solvatos estequiométricos que incluyen hidratos, así como compuestos que contienen cantidades variables de agua que se pueden producir mediante procedimientos tales como la liofilización.

40 Puesto que los compuestos de Fórmula (I) se pretenden usar en composiciones farmacéuticas, se entenderá con facilidad que en las realizaciones particulares se proporcionan en forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos el 60% pura, más adecuadamente al menos el 75% pura y particularmente al menos el 85% pura, especialmente al menos el 98% pura (los porcentajes se expresan sobre una base ponderal). Las preparaciones impuras de los compuestos se pueden usar para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de los compuestos deben contener al menos el 1%, más adecuadamente al menos el 5% y más particularmente del 10% al 59% de un compuesto de Fórmula (I) o sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

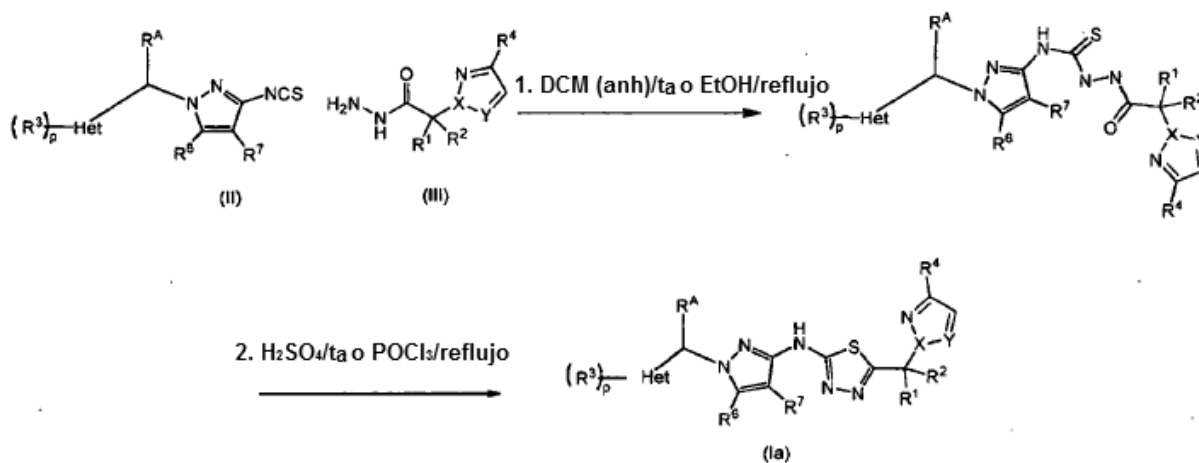
Preparación del compuesto

50 Los procedimientos generales usados para sintetizar los compuestos de Fórmula (I) se describen en los Esquemas de reacción 1-14 y se ilustran en los Ejemplos.

Preparación de compuestos de Fórmula (I)

Los compuestos de Fórmula (Ia) que son compuestos de tiadiazol de Fórmula (I), en la que Z es N, se pueden preparar de acuerdo con el esquema 1, por reacción de un isotiocianato de Fórmula (II), en la que Het, p, R³, R^A, R⁶

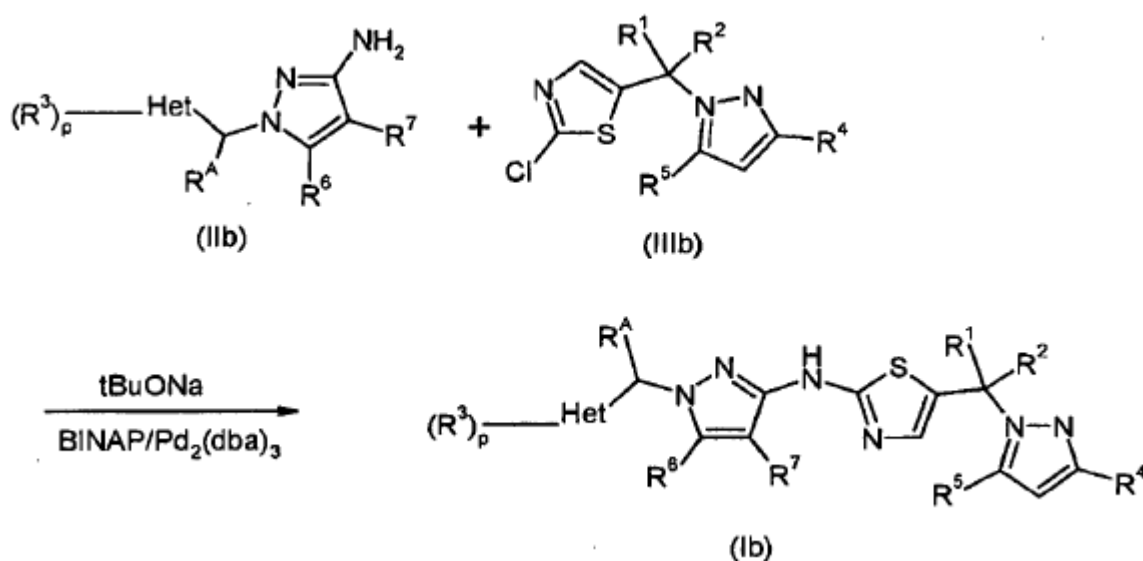
y R^7 son como para la fórmula (I), y una hidrazida de Fórmula (III), en la que R^1 , R^2 y R^4 son como para la fórmula (I), por una hidrazinacarbotoamida intermedia, que se puede aislar y purificar, o emplear directamente en la siguiente etapa sin purificación.



5

Esquema 1a

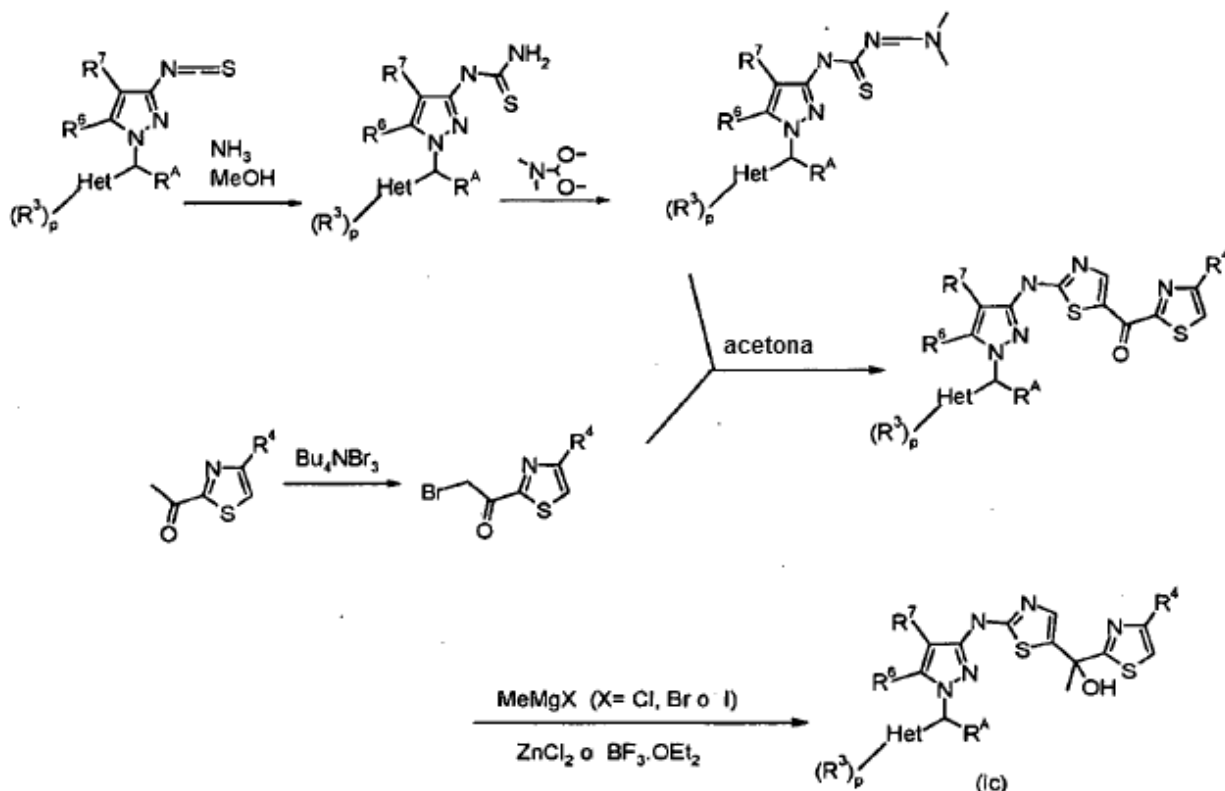
Los compuestos de fórmula (Ib) que son compuestos de tiadiazol de fórmula (I) en la que Z es CH, X es N e Y es CR^5 , se pueden preparar de acuerdo con el esquema 1b por reacción de una amina de fórmula (IIb), en la que R^3 , p, R^6 , R^7 y R^A son como para la fórmula (I), y un tiadiazol-pirazol halogenado de fórmula (IIIb), en la que R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son como para la fórmula (I), respectivamente.



10

Esquema 1b

Los compuestos de fórmula (Ic), que son compuestos de tiazol-tiazol de Fórmula (I) en la que Z es CH, X es C, Y es S, R^1 es metilo y R^2 es OH, se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 1c, en el que a lo largo de todo el esquema, R^3 , p, R^4 , R^6 , R^7 , Het, y R^A son como para la Fórmula (I).

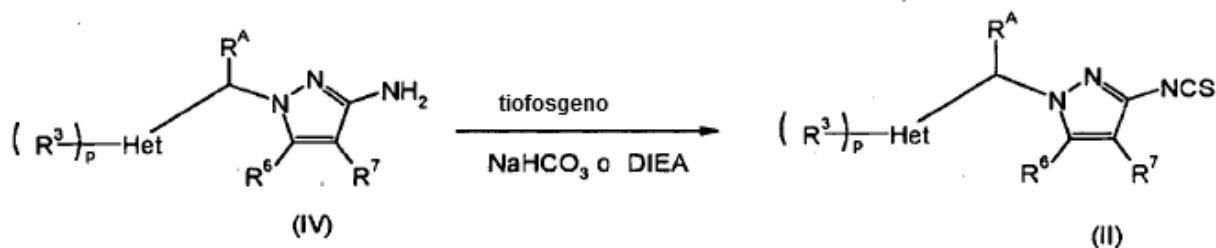


Esquema 1c

Para los compuestos de fórmula (I), en la que al menos un grupo R^3 es NH_2 , se puede llevar a cabo la reacción en el esquema 1a, 1b o 1c, en la que el o los grupos NH_2 están protegidos en forma de un grupo protector adecuado tal como una amida o un carbamato, por ejemplo, para dar los compuestos de fórmula (X) anteriores. El grupo protector se puede eliminar posteriormente en condiciones convencionales para proporcionar los compuestos de fórmula (I).

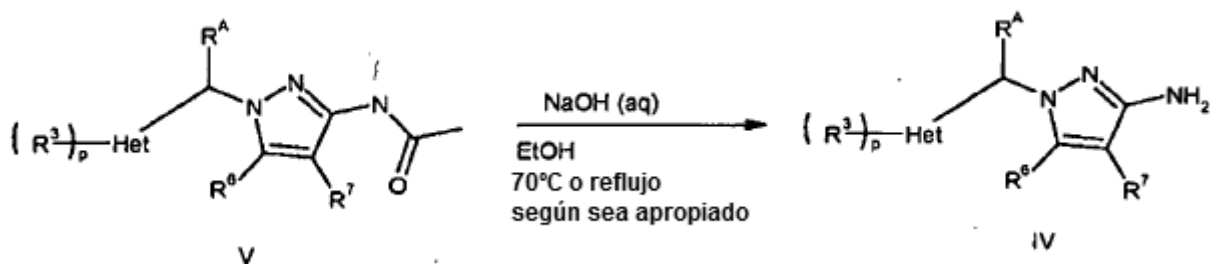
Síntesis de los intermedios de isotiocianato de fórmula (II)

Los intermedios de isotiocianato de fórmula (II), en la que p , R^3 y R^6 son como para la fórmula (I), se pueden preparar a partir de intermedios de 3-amino-pirazol de fórmula (IV) (que es la misma que el compuesto IIb), en la que p , R^3 , R^A , R^6 y R^7 son como para la fórmula (I), como se indica en el esquema 2.

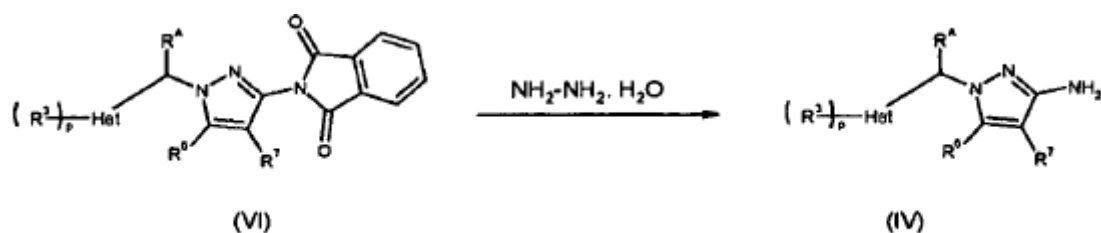


Esquema 2

Los intermedios de 3-amino-pirazol de fórmula (IV) se pueden preparar a partir de intermedios protegidos de fórmula (V), en la que p , R^3 , R^A , R^6 y R^7 son como para la fórmula (I), o intermedios de fórmula (VI), en la que p , R^3 , R^A , R^6 y R^7 son como para la fórmula (I), como se indica en los esquemas 3 y 4 respectivamente.

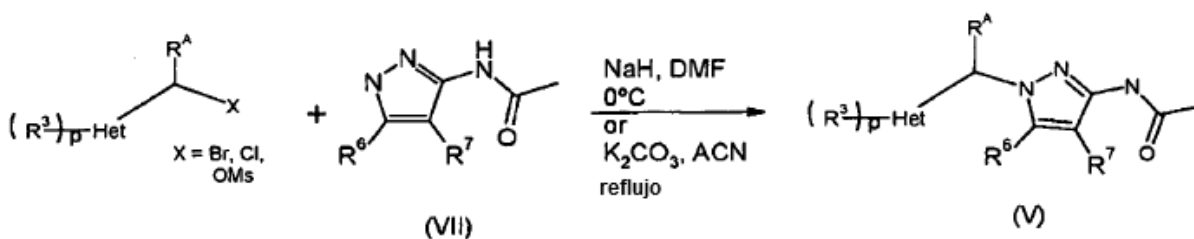


Esquema 3



Esquema 4

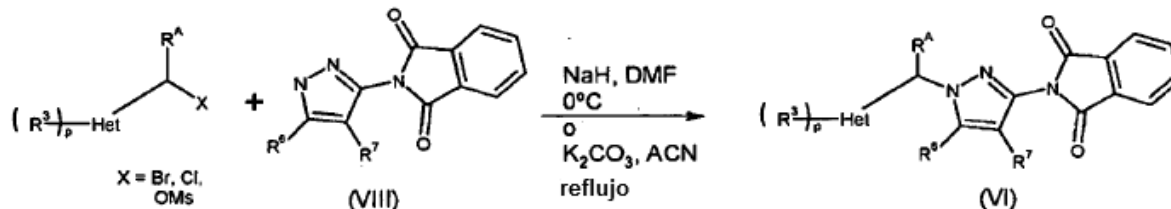
- 5 Los compuestos de 3-amino-pirazol protegidos de fórmula (V) se pueden preparar a partir de una reacción entre un compuesto de 3-acetilamino pirazol de fórmula (VII), en la que R^6 y R^7 son como para la fórmula (I), y un compuesto de cloruro de heteroarilo o un compuesto de mesilato de heteroarilo (OMs) o un bromuro de heteroarilo, en el que p , R^3 y R^A son como para la fórmula (I), como se indica en el esquema 5.



10

Esquema 5

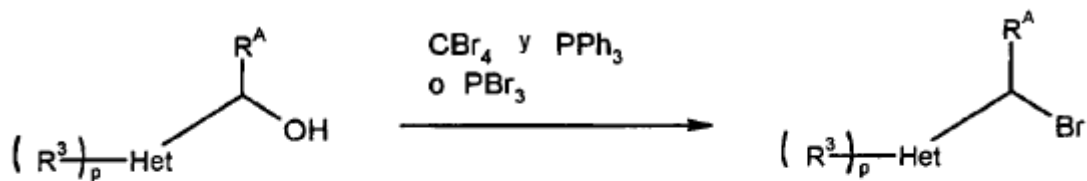
Los intermedios de 3-amino pirazol protegidos de fórmula (VI) se pueden preparar a partir de intermedios de N-ftalimida de fórmula (VIII), en la que R^6 y R^7 son como para la fórmula (I), y un compuesto de bromuro, cloruro o mesilato de heteroarilo, en los que p , R^3 y R^A son como para la fórmula (I), como se indica en el esquema 6.



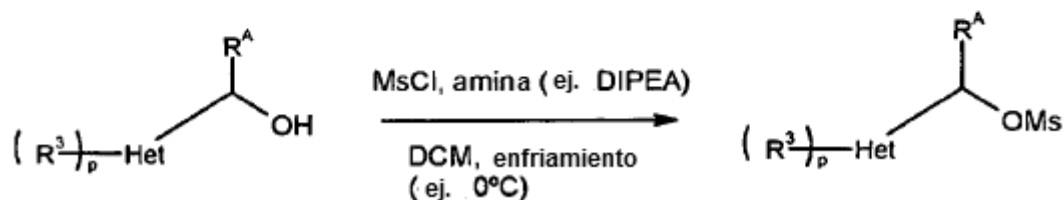
15

Esquema 6

Los compuestos de bromuro de heteroarilo y compuestos de mesilato de heteroarilo, no disponibles en el mercado, se pueden preparar a partir del compuesto de alcohol heteroarílico correspondiente, como se muestra en los Esquemas 7a y 7b, respectivamente.

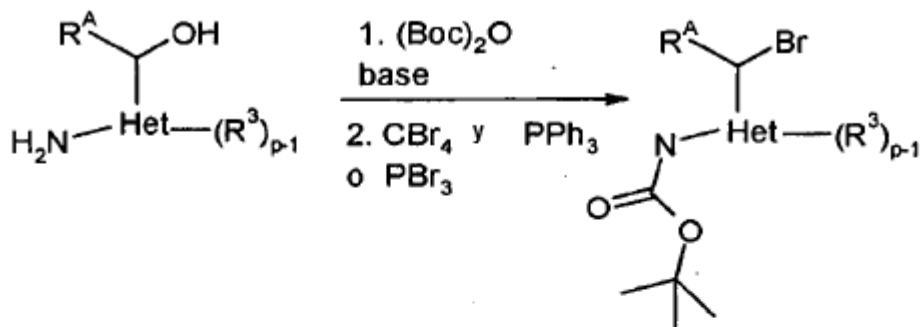


Esquema 7a

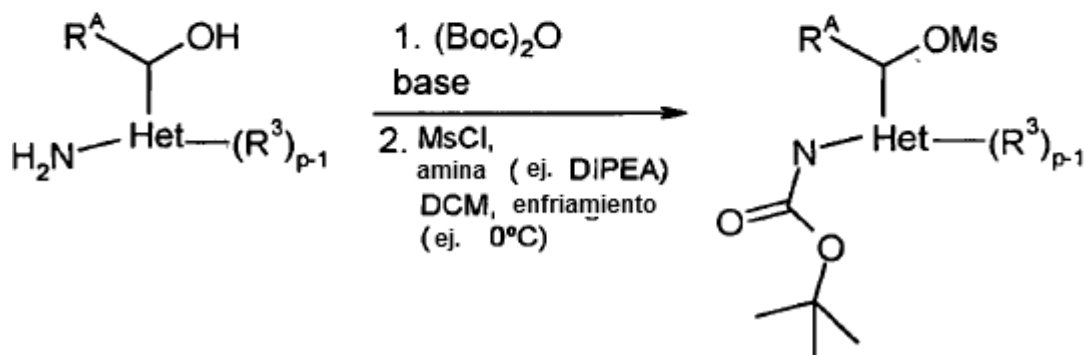


Esquema 7b

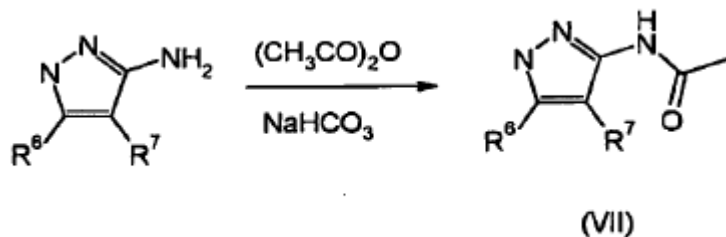
- 5 Los compuestos de bromuro de heteroarilo, o compuestos de mesilato de heteroarilo, en los que un grupo R^3 es una amina protegida, tal como una amina protegida con Boc, se pueden preparar como se indica en los esquemas 8a y 8b, respectivamente, usando anhídrido de Boc en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como THF, seguido de la conversión del resto de alcohol a bromuro o mesilato. El grupo protector de amina se puede eliminar en una etapa adecuada en la preparación de los compuestos de fórmula (I) para proporcionar un compuesto de fórmula (I) en la que un grupo R^3 es NH_2 .



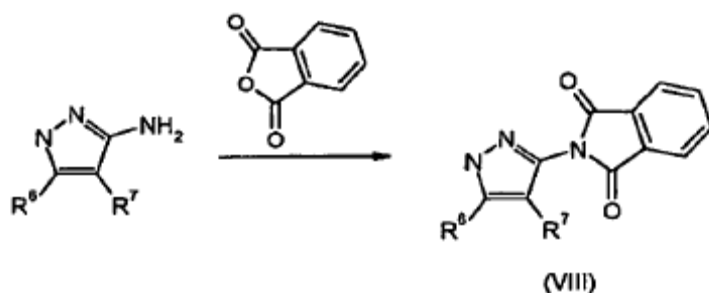
Esquema 8a



- 10 Los intermedios de 3-amino pirazol protegidos de fórmula (VII) y fórmula (VIII) se pueden preparar a partir 3-amino pirazoles disponibles en los que R^6 es como para la Fórmula (I), como se muestra en los Esquemas 9 y 10.



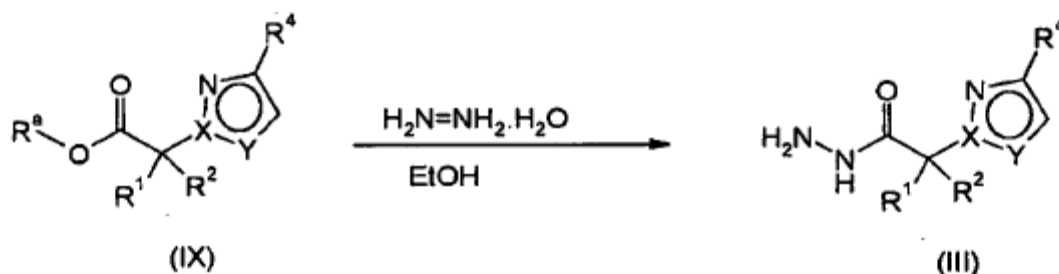
Esquema 9



Esquema 10

5 Síntesis de intermedios de hidrazina de fórmula (III)

Los intermedios de hidrazina de fórmula (III), en la que R^1 , R^2 y R^4 son como para la fórmula (I), se pueden preparar a partir de intermedios de N-alquil-pirazol de fórmula (IX), en la que R^1 , R^2 y R^4 son como para la fórmula (I) y R^7 es alquilo C_{1-4} , como se indica en el esquema 11.

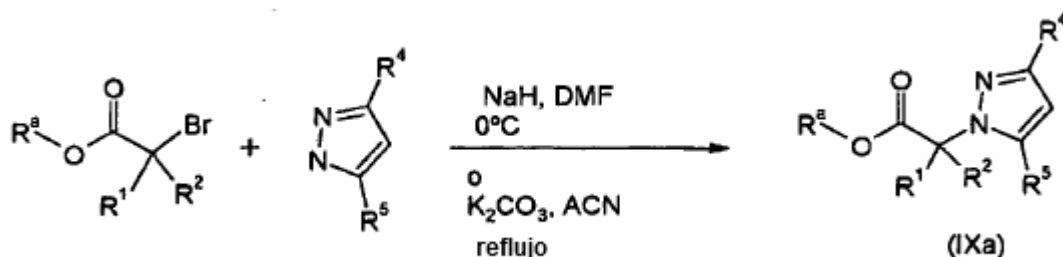


10

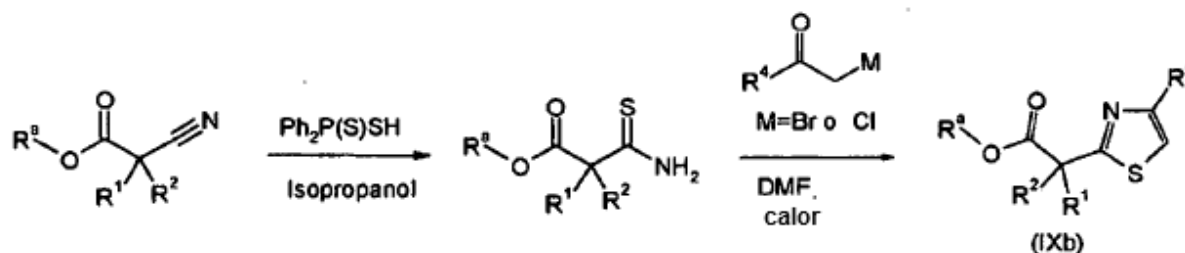
Esquema 11

15

Los compuestos de fórmula (IXa), que son compuestos de N-alquil pirazol de fórmula (IX) en la que X es N e Y es CR^5 y R^1 y R^4 son como para la fórmula (I), R^2 es H, alquilo C_{1-2} o $-CH_2OH$ y R^a es alquilo C_{1-4} , se pueden preparar como se indica en el esquema 12 a partir de un bromuro de alquilo disponible en el mercado, en el que R^1 y R^2 son como para la fórmula (I) y R^a es alquilo C_{1-4} . Los compuestos de fórmula (IXb), que son compuestos de 2-alquil-1,3-tiazol de fórmula (IX) en la que X es C e Y es S y R^1 , R^2 y R^4 son como para la fórmula (I), y R^a es alquilo C_{1-4} , se pueden preparar como se indica en el esquema 13, partiendo de un compuesto de nitrilo disponible en el mercado, en el que R^1 y R^2 son como para la fórmula (I) y R^a es alquilo C_{1-4} , a través de un compuesto intermedio de tioamida.

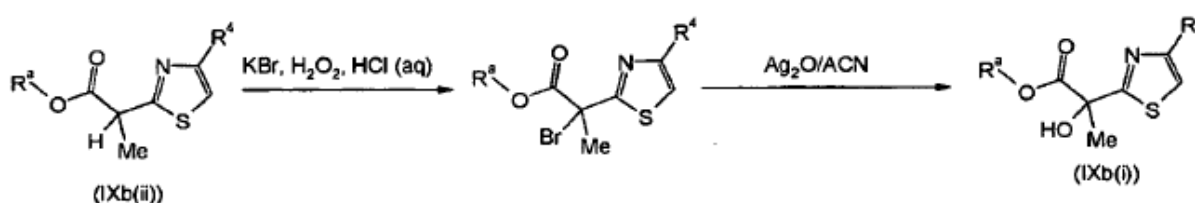


Esquema 12



Esquema 13

- 5 Los compuestos de fórmula (IXb (i)), que son compuestos de fórmula (IXb) en la que R^1 es Me y R^2 es OH, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (IXb (ii)), que son compuestos de fórmula (IXb) en la que R^1 es Me y R^2 es H, según el esquema 14.



Esquema 14

10

Debería observarse que para el compuesto (IXb (ii)) en el que R^1 es Me y R^2 es H, este compuesto sufrirá autooxidación lenta para dar el compuesto (IXb (i)), en el que R^1 es Me y R^2 es OH. Por lo tanto, es mejor usar el compuesto (IXb (ii)) en la siguiente etapa de reacción (esquema 11) tan pronto como sea sintetizado, para minimizar la autooxidación.

- 15 Los expertos en la técnica apreciarán que en la preparación del compuesto de fórmula (I) puede ser necesario y/o deseable proteger uno o más grupos sensibles en la molécula o en el intermedio adecuado para evitar reacciones secundarias indeseables. Los grupos protectores adecuados para usar de acuerdo con la presente invención son bien conocidos por los expertos en la técnica y se pueden usar de manera convencional. Véase, por ejemplo, "Protective groups in organic synthesis" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts (John Wiley & sons 1991) o "Protecting Groups" por P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994). Entre los ejemplos de grupos protectores de amino adecuados, se incluyen los grupos protectores de tipo acilo (por ejemplo formilo, trifluoroacetilo, acetilo), los grupos protectores de tipo uretano aromático (por ejemplo benciloxicarbonilo (Cbz) y Cbz sustituido), los grupos protectores uretano alifáticos (por ejemplo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), N-terc-butiloxicarbonilo (Boc), isopropiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo) y grupos protectores de tipo alquilo o aralquilo (por ejemplo, bencilo, tritilo, clorotritilo). Los ejemplos de grupos protectores de oxígeno adecuados pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilsililo, tales como trimetilsililo o terc-butildimetilsililo; éteres alquílicos, tales como tetrahidropiraniilo o terc-butilo; o ésteres tales como acetato.
- 20
- 25

Será evidente para los expertos en la técnica que se pueden preparar otros compuestos de fórmula (I) usando procedimientos análogos a los señalados anteriormente, o por referencia a procedimientos experimentales

detallados en los Ejemplos proporcionados en la presente memoria descriptiva. En los ejemplos se encuentran otros detalles para la preparación de compuestos de fórmula (I).

Composiciones y formulaciones

- 5 Los compuestos de la invención se pueden formular para la administración por cualquier vía conveniente para uso en medicina humana o veterinaria, por analogía con la formulación de compuestos antibacterianos o formulación de otros agentes antituberculosos.
- 10 Los compuestos de la invención normalmente, aunque no necesariamente, se formularán en composiciones farmacéuticas antes de la administración a un paciente. En un aspecto, la invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto, la invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. El vehículo, excipiente o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para su destinatario.
- 15 Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención se puede determinar por procedimientos conocidos en la técnica. Las cantidades terapéuticamente eficaces dependerán de la edad y del estado fisiológico general del sujeto, la vía de administración y la formulación farmacéutica usada. Las dosis terapéuticas en general estarán entre aproximadamente 1 y 2000 mg/día. La dosis diaria usada para el tratamiento humano agudo o crónico, estará en el intervalo de 0, 01 mg/kg a 250 mg/kg de peso corporal, que se puede administrar en 1 a 4 dosis diarias, por ejemplo, dependiendo de la vía de administración y la afección del sujeto.
- 20 Cuando la composición comprende unidades de dosificación, cada unidad contendrá de 1 mg a 2 g de principio activo.
- La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica para el tratamiento de la tuberculosis, que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 La presente invención se refiere incluso además a una composición farmacéutica que comprende a) de 1 a 2000 mg del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y b) de 0, 1 a 2 g de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen las que tienen una forma adaptada para su uso oral o parenteral, y se pueden usar para el tratamiento de la tuberculosis en mamíferos, incluyendo seres humanos.
- 30 Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen aquellas en una forma adaptada para el uso oral o parenteral en mamíferos, incluyendo seres humanos.
- La composición se puede formular para su administración por cualquier vía conveniente. Para el tratamiento de la tuberculosis, las composiciones pueden estar en la forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas para chupar, aerosoles o preparaciones líquidas, tales como soluciones o suspensiones orales o parenterales estériles.
- 35 Los comprimidos y las cápsulas para la administración por vía oral pueden estar en forma de presentación de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo sirope, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para la preparación de comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo almidón de patata; o agentes humectantes
- 40 aceptables, tales como laurilsulfato sódico. Los comprimidos se pueden recubrir de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica clásica. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma, por ejemplo, de suspensiones, soluciones, emulsiones, siropes o elixires acuosos u oleosos, o se pueden presentar en forma de producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, metilcelulosa, sirope de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas hidrogenadas comestibles, agentes emulgentes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, tales como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o de propilo, o ácido sórbico, y, si se desea, agentes de sabor o colorantes convencionales.
- 45
- 50 Para la administración parenteral, las formas de dosificación unitarias fluidas se preparan usando el compuesto y un vehículo estéril, prefiriéndose agua. El compuesto, dependiendo del vehículo y la concentración usados, puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. En la preparación de disoluciones, el compuesto se puede disolver en agua para inyección y esterilizarse mediante filtración antes de introducirlo en un vial o ampolla adecuado y

sellarse.

En un aspecto de la invención, se pueden disolver en el vehículo agentes tales como un anestésico local, conservantes y agentes tamponantes. Para potenciar la estabilidad, se puede congelar la composición después de introducida en el vial, y se puede eliminar el agua bajo vacío. Después, el polvo liofilizado seco se cierra herméticamente en el vial y se puede proporcionar un vial adjunto de agua para inyección, para reconstituir el líquido antes de usar. Las suspensiones parenterales se preparan esencialmente de la misma manera, salvo que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse, y la esterilización no puede efectuarse por filtración. El compuesto se puede esterilizar mediante exposición a óxido de etileno antes de suspenderse en el vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un tensioactivo o agente humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser el único agente terapéutico en las composiciones de la invención, o puede estar presente en la formulación combinado con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Por lo tanto, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Los ejemplos de dichos uno o más agentes terapéuticos adicionales son agentes antituberculosos que incluyen, pero sin limitar, amikacina, ácido aminosalicílico, capreomicina, cicloserina, etambutol, etionamida, isoniazid, kanamicina, pirazinamida, rifamicinas (tales como rifampina, rifapentina y rifabutina), estreptomycin, claritromicina, azitromicina, oxazolidinonas y fluoroquinolonas (tales como ofloxacina, ciprofloxacina, moxifloxacina y gatifloxacina). Dicha quimioterapia está determinada por el criterio del médico del tratamiento usando combinaciones de fármacos preferidas. Los agentes quimioterapéuticos de "primera línea" usados para tratar una infección por *Mycobacterium tuberculosis* que no es resistente a fármacos incluyen isoniazid, rifampina, etambutol, estreptomycin y pirazinamida. Los agentes quimioterapéuticos de "segunda línea" usados para tratar una infección por *Mycobacterium tuberculosis* que ha demostrado resistencia a fármacos a uno o más fármacos de "primera línea" incluyen ofloxacina, ciprofloxacina, etionamida, ácido aminosalicílico, cicloserina, amikacina, kanamicina y capreomicina. Además de lo mencionado anteriormente, hay una serie de nuevos agentes terapéuticos antituberculosos que surgen de estudios clínicos que también se pueden usar como el uno o más agentes terapéuticos adicionales en combinación con un compuesto de fórmula (I), incluyendo, pero sin limitar, TMC-207, OPC-67683, PA-824, LL-3858 y SQ-109.

En otro aspecto, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales, tales como un agente antituberculoso, en especial isoniazida (INH), rifampina, pirazinamida y etambutol y/o un agente antibacteriano o un agente antiSIDA.

En un aspecto adicional, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son, por ejemplo, un agente útil para el tratamiento de la tuberculosis en un mamífero, vacunas terapéuticas, agentes antibacterianos, agentes antivíricos; antibióticos y/o agentes para el tratamiento del VIH/SIDA. Los ejemplos de dichos agentes terapéuticos incluyen isoniazida (INH), etambutol, rifampina, pirazinamida, estreptomycin, capreomicina, ciprofloxacina y clofazimina.

En un aspecto, el uno o más agentes terapéuticos adicionales, es una vacuna terapéutica. Por lo tanto, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar junto con vacunación contra infección micobacteriana, en particular vacunación contra una infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Las vacunas que existen contra la infección micobacteriana incluyen el bacilo de Calmette Guérin (BCG). Las vacunas actualmente en desarrollo para el tratamiento, la profilaxis o mejora de la infección micobacteriana incluyen: cepas de BCG modificadas que expresan de forma recombinante antígenos, citoquinas y otros agentes dirigidos a mejorar la eficacia o seguridad; micobacterias atenuadas que expresan un catálogo de antígenos más similar a *Mycobacterium tuberculosis* que BCG; y vacunas de subunidades. Las vacunas de subunidades se pueden administrar en forma de uno o más antígenos proteicos individuales, o una fusión o fusiones de múltiples antígenos proteicos, cualquiera de los cuales se puede complementar o en forma de un polinucleótido que codifica uno o más antígenos proteicos individuales, o que codifica una fusión o fusiones de múltiples antígenos proteicos, tal como cuando el polinucleótido se administra en un vector de expresión. Los ejemplos de vacunas de subunidades incluyen, pero sin limitar: M72, una proteína de fusión derivada de los antígenos Mtb32a y Mtb39; HyVac-1, una proteína de fusión derivada del antígeno 85b y ESAT-6; HyVac-4, una proteína de fusión derivada del antígeno 85b y Tb10.4; MVA85a, un virus vaccinia modificado Ankara que expresa el antígeno 85a; y Aeras-402, adenovirus 35 que expresa una proteína de fusión derivada del antígeno 85a, antígeno 85b y Tb10.4.

El compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede i) administrar a un individuo que se ha vacunado previamente contra la infección micobacteriana; ii) administrar a un individuo que

posteriormente es vacunado contra la infección micobacteriana; o iii) se puede coadministrar con una vacuna contra la infección micobacteriana, administrando el compuesto de la invención y la vacuna juntos en la misma forma de dosificación o coadministrando el compuesto de la invención y la vacuna en formas de dosificación separadas.

- 5 Cuando un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, la dosis del compuesto o agente puede diferir de aquella cuando el compuesto o agente se usa solo. Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente las dosis apropiadas. Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención y de uno o más agentes terapéuticos adicionales necesaria para usar en un tratamiento variará dependiendo de la naturaleza del trastorno que se está tratando, y de la edad y estado del paciente y, en último término, se dejará a discreción del médico o veterinario encargado del tratamiento.

- 10 Las combinaciones se pueden presentar de forma conveniente para usar en forma de una formulación farmacéutica. En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Los componentes individuales de dichas combinaciones se pueden administrar de forma secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas, por cualquier vía conveniente.

- 15 Cuando la administración es secuencial, se puede administrar en primer lugar el compuesto de la presente invención o bien uno o más agentes terapéuticos adicionales. Cuando la administración es simultánea, la combinación se puede administrar en la misma o en diferentes composiciones farmacéuticas. Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que el compuesto y los agentes deben ser estables y compatibles entre sí y con los demás componentes de la formulación. Cuando se formulan por separado, se pueden proporcionar en cualquier formulación conveniente, de forma conveniente de una manera conocida en la técnica para dichos compuestos.

25 **Abreviaturas**

Al describir la invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos. Las abreviaturas y los símbolos usados en la presente memoria descriptiva están de acuerdo con el uso común de tales abreviaturas y símbolos por los expertos en la técnica química. En la presente memoria descriptiva se usan las siguientes abreviaturas:

- | | | |
|----|----------------------|--|
| 30 | EtOAc | acetato de etilo |
| | Ac | acetilo |
| | AcOH | ácido acético |
| | Ac ₂ O | anhídrido acético |
| | anh | anhidro |
| 35 | Boc | N-terc-butoxicarbonilo |
| | (Boc) ₂ O | dicarbonato de di-terc-butilo |
| | anhídrido de BOC | dicarbonato de di-terc-butilo |
| | Celite® | un adyuvante de filtración, compuesto por sílice de diatomeas lavada con ácido, (una marca registrada de Manville Corp., Denver, Colorado) |
| 40 | DME | dimetoxietano |
| | DCM | diclorometano |
| | DIBAL-H | hidruro de diisobutilaluminio |
| | DIPEA | diisopropiletilamina |
| | DMF | dimetilformamida |
| 45 | DMSO-d ₆ | dimetilsulfóxido deuterado |

	DMSO	dimetilsulfóxido
	ES MS	Espectrometría de masas por electropulverización
	Et	etilo
	EtOH	etanol
5	h	hora/s
	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
	LCMS	cromatografía de líquidos/espectroscopía de masas
	Mesilato	metanosulfonato
	Me	metilo
10	MeOH	metanol
	OMs	metanosulfonato
	min (s)	minutos
	NaBH(OAc) ₃	triacetoxiborohidruro de sodio
	RMN	espectroscopia de resonancia magnética nuclear
15	Rt	Tiempo de retención
	t-BuOMe	t-butil éter de metilo
	t-BuO	terc-butiloxi
	TFA	ácido trifluoroacético
	TEA	triethylamina
20	THF	tetrahidrofurano
	uv	ultravioleta

Ejemplos

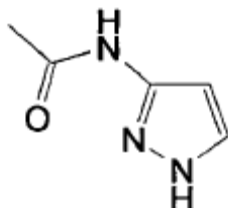
Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la invención, sino proporcionar una guía para que el experto en la técnica prepare y use los compuestos, las composiciones y los procedimientos de la invención. Si bien se describen realizaciones particulares de la invención, el experto en la técnica apreciará que se pueden realizar diversos cambios y modificaciones. Las referencias a las preparaciones llevadas a cabo de forma similar a otras preparaciones, o mediante el procedimiento general de otras preparaciones, pueden abarcar variaciones en parámetros rutinarios tales como tiempo, temperatura, condiciones de trabajo, cambios menores en las cantidades de reactivos, etc.

Se registraron los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (RMN ¹H), y los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (δ) campo abajo del patrón interno de tetrametilsilano (TMS). Las abreviaturas para los datos de RMN son las siguientes: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuartete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, ap = aparente, an = ancho. Los espectros de masas se obtuvieron usando técnicas de ionización por electropulverización (ES). Todas las temperaturas se reseñan en grados centígrados.

Las reacciones que implican hidruros metálicos incluyendo hidruro de litio, hidruro de aluminio y litio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de sodio, borohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio se llevan a cabo en atmósfera de argón o nitrógeno, a menos que se especifique lo contrario.

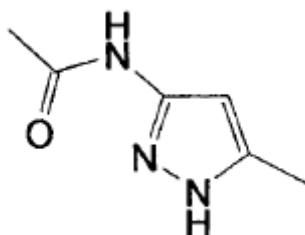
Intermedios

Intermedio 1: N-1H-pirazol-3-ilacetamida



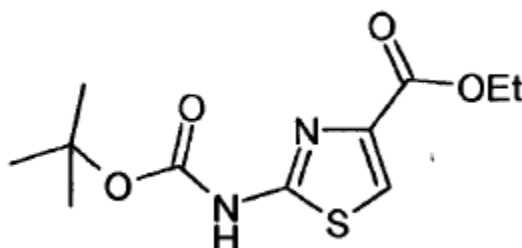
Se disolvió 1H-pirazol-3-amina (ALDRICH, 11, 32 g, 0,136 mol) en 100 ml de agua destilada. Se añadió lentamente NaHCO_3 (34 g, 0,408 mol). Después se añadió anhídrido acético gota a gota (27,55 g, 0,272 mol) y la suspensión resultante se calentó a reflujo durante una noche. Después, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido obtenido se separó por filtración y se caracterizó como el compuesto del título (8,4 g, 0,067 mol, rendimiento al 49%). Después de concentrar el filtrado, se obtuvo un segundo precipitado (2,7 g, 0,021 mol, rendimiento al 16%), que también se caracterizó como el compuesto del título. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 12,23 (s ancho, 1H) , 10,30 (s ancho, 1H) , 7,55 (s ancho, 1H) , 6,45 (s ancho, 1H) , 1,97 (s, 3H) . [ES+ MS] m/z 126 (MH^+).

Intermedio 2: N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)acetamida



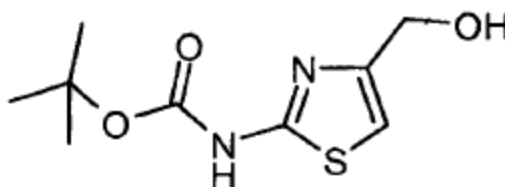
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 1, sustituyendo 1H-pirazol 3-amina con 5-metil-1H-pirazol-3-amina. (ALDRICH, 1,01 g, 7,25 mmol, rendimiento al 70,4%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,89 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 6,22 (s, 1 H), 2,16 (s, 3H), 1,94 (s, 3H). [ES + MS] m / z 140 (MH^+)

Intermedio 3: 2-([[(1,1-dimetiletil) oxi] carbonil} amino) -1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo



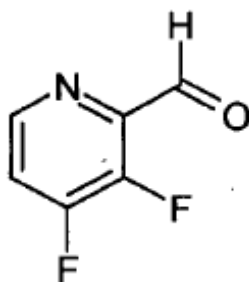
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en Synlett, 1999 (8), págs. 1239 - 1240. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,20 (s a, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,35 (c, 2H), 1,50 (m, 9H), 1,40 (t, 3H). [ES + MS] m / z 273 (MH^+).

Intermedio 4: [4- (hidroximetil) -1,3-tiazol-2-il] carbamato de 1,1-dimetiletilo.



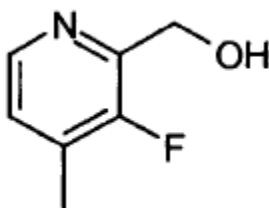
- 5 A una solución agitada del Intermedio 3 (2 - ({[(1,1-dimetiletil) oxi] carbonil} amino) -1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (500 mg, 1,836 mmol) se añadió solución al 65% de hidruro de bis(metoxietoxi) de aluminio y sodio (Rojo-Al) en tolueno (ALDRICH, 1,654 ml, 5,51 mmol) en THF seco (40 ml) en atmósfera de N₂ a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Se añadió THF a la mezcla. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con DCM, se lavó con solución saturada de NaCl (15 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio para dar el compuesto del título (410 mg, 1,78 mmol, rendimiento al 97%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11,33 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,17 (t, 1H), 4,40 (d, 2H), 1,48 (s, 9H). [ES + MS] m / z 231 (MH⁺).

Intermedio 5: 3,4-difluoro-2-piridincarbaldéido



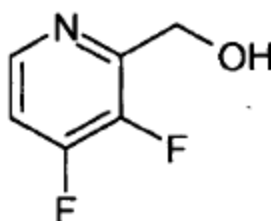
- 10 Se añadió butil-litio gota a gota (ALDRICH, 1,529 ml, 3,82 mmol) durante 10 min a -20°C (CCl₄ / acetona) a una solución de N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (ALDRICH, 0,521 ml, 3,48 mmol) en éter dietílico (anh) (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 1 h y se enfrió a -78°C (acetona / CO₂(s)). Se añadió una solución de 3,4-difluoropiridina (CHEMCOLLECT, 400 mg, 3,48 mmol) en éter dietílico (1 ml) gota a gota durante 15 min a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C de temperatura durante 1 hora, se añadió N,N-dimetilformamida gota a gota (300 μl), previamente disuelto en éter dietílico (1 ml), durante 10 min a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se vertió cuidadosamente sobre una mezcla de hielo / agua agitando rápidamente. La mezcla se agitó durante 20 min y se diluyó con acetato de etilo (15 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (4x15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ (anh) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de sílice usando hexano-AcOEt (1 : 3) como eluyentes para producir el compuesto del título (148 mg, 1,034 mmol, rendimiento al 30%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,02 – 10,03 (m, 1H), 8,63 – 8,66 (m, 1H), 7,87 – 7,93 (m, 1H). [ES + MS] m / z 144 (MH⁺).

Intermedio 6: (3-fluoro-4-metil-2-piridinil) metanol.



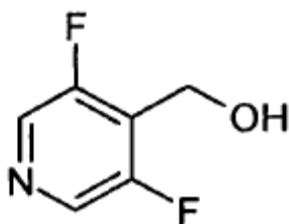
- 25 Se disolvió 3-fluoro-4-metil-2-piridincarbaldéido (ASYMCHEM, 250 mg, 1,797 mmol) en atmósfera de N₂, en MeOH seco (5 ml). Se añadió NaBH₄ (ALDRICH, 187 mg, 4,94 mmol). Después de 2 h se completó la reacción. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se repartió entre solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ (anh), se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (200 mg, 1,42 mmol, 79%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,21 – 8,22 (m, 1H), 7,27 – 7,31 (m, 1H), 5,23 (t, 1H), 4,56 (dd, 2H), 2,27 – 2,28 (m, 3H). [ES + MS] m / z 142 (MH⁺).

- 30 **Intermedio 7:** (3,4-difluoro-2-piridinil) metanol.



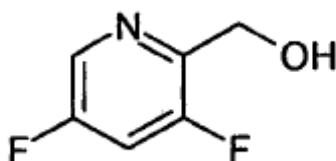
- 5 El Intermedio 5 (142 mg, 0,992 mmol) se disolvió en etanol (5 ml) bajo atmósfera de N₂ (g). Se añadió borohidruro de sodio (ALDRICH, 113 mg, 2,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. El producto bruto de la reacción se repartió entre DCM (15 ml) y agua destilada (15 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2x15 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ (anh), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (3,4-difluoro-2-piridinil) metanol (140 mg, 0,965 mmol, rendimiento al 97%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,37 - 8,40 (m, 1H), 7,50 - 7,55 (m, 1H), 5,45 (t, 1H), 4,61 - 4,63 (m, 2H). [ES + MS] m / z 146 (MH⁺).

Intermedio 8: (3,5-difluoro-4-piridinil) metanol



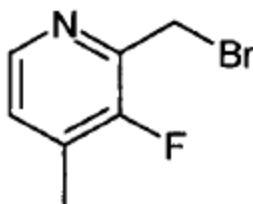
- 10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 7, sustituyendo 3,4- difluoro- -2-piridincarbaldéido con 3,5-difluoro-4-piridincarbaldéido (FRONTIER) y usando MeOH como disolvente. (200 mg, 1,398 mmol, rendimiento al 73%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,51 (s, 2H), 5,55 (t, 1H), 4,55 - 4,57 (m, 2H). [ES + MS] m / z 146 (MH⁺).

Intermedio 9: (3,5-difluoro-2-piridinil) metanol



- 15 Se disolvió ácido 3,5-difluoro-2-piridincarboxílico (ALFAAESAR, 300 mg, 1,886 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml). Se añadió N,N-dietiletanamina (Fluka, 0,549 ml, 3,96 mmol) y la mezcla se enfrió a -10°C (hielo en acetona). Se añadió gota a gota cloroformiato de isobutilo (0,269 ml, 2,074 mmol, FLUKA). La reacción se agitó durante 20 min a - 10°C. La mezcla se filtró en una solución preparada previamente de borohidruro de sodio (ALDRICH, 214 mg, 5,66 mmol) en 2 ml de agua a 0°C y se agitó a 0°C durante 45 min. Se añadió HCl (1 N, ac) lentamente hasta pH neutro. La mezcla acuosa se repartió con DCM (3x15 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ (anhidro), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente lineal de DCM / MeOH para dar el compuesto del título (3,5- difluoro-2-piridinil) metanol (116 mg, 0,799 mmol, rendimiento al 42,4%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,44 - 8,45 (s, 1H), 7,88 - 7,93 (m, 1H), 5,35 (t, 1H), 4,56 - 4,58 (m, 2H). [ES + MS] m / z 146 (MH⁺).
- 20

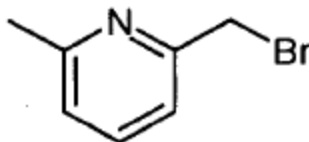
- 25 **Intermedio 10:** 2- (bromometil) -3-fluoro-4-metilpiridina.



- 30 Se disolvió el Intermedio 6 ((3-fluoro-4-metil-2-piridinil) metanol, 246 mg, 1,743 mmol) en 10 ml de THF anhidro. Se añadió tribromuro de fósforo (ALDRICH, 519 mg, 1,917 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre Et₂O y NaHCO₃ (solución saturada acuosa). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ (anh), se filtró y se concentró para dar el compuesto del

título (372 mg, rendimiento cuantitativo). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,23 – 8,24 (m, 1 H), 7,34 - 7,37 (m, 1 H), 4,66 (s, 2H), 2,28 (s, 3H). [ES + MS] m / z 204 (M).

Intermedio 11: 2- (bromometil) -6-metilpiridina.

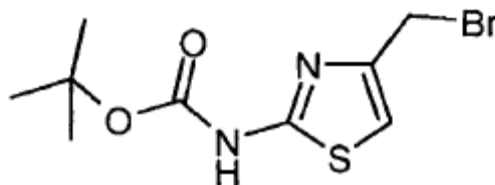


5

Se disolvió (6-metil-2-piridinil) metanol (ALDRICH, 300 mg, 2,436 mmol) en 10 ml de THF anhidro. Se añadió tribromuro de fósforo (ALDRICH, 0,252 ml, 2,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando hexano: EtOAc como eluyentes para dar un sólido blanco. Este sólido se repartió entre EtOAc y agua destilada (se basificó con NH_3 (32%, acuoso). La fase orgánica se secó con MgSO_4 (anh). El disolvente se evaporó para obtener el compuesto del título (152 mg, 0,817 mmol, rendimiento al 33,5%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,68 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 2,44 (s, 3H). [ES + MS] m / z 186 (M).

10

Intermedio 12: [4- (bromometil) -1,3-tiazol-2-il] carbamato de 1,1-dimetiletilo

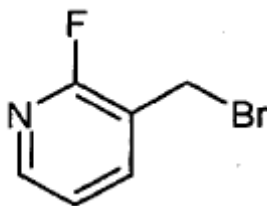


15

El Intermedio 4 (1,1-dimetiletil [4- (hidroximetil) -1,3-il-tiazol-2] carbamato, 410 mg, 1,78 mmol) se disolvió en 5 ml de DCM anhidro. Se añadió tribromuro de fósforo (ALDRICH, 530 mg, 1,958 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se diluyó con 5 ml de agua y se extrajo con DCM (3x5 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 (anh), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (300 mg, 1,02 mmol, rendimiento al 58%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 11,56 (s, 1H), 7,23 (s, 1 H), 4,60 (s, 2H), 1,48 (s, 9H).

20

Intermedio 13: 3- (bromometil) -2-fluoropiridina.



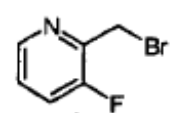
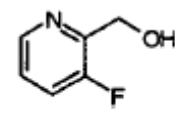
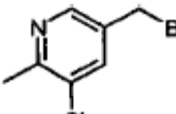
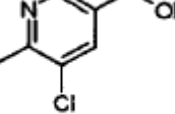
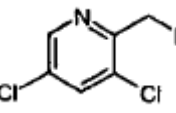
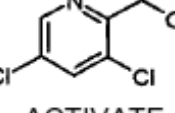
A una solución de (2-fluoro-3-piridinil) metanol (ASYNCHEM, 505 mg, 3,97 mmol) en DCM seco (15 ml), bajo atmósfera de N_2 , se añadió trifenilfosfina (ALDRICH, 1,042 mg, 3,97 mmol) y tetrabromuro de carbono (ALDRICH, 1318 mg, 3,97 mmol) en un baño de hielo - agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió 0,3 eq. de tetrabromuro de carbono (ALDRICH, 409 mg, 1,19 mmol) y 0,3 eq. de trifenilfosfina (ALDRICH, 323 mg, 1,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta que no se detectó el material de partida. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente lineal de hexano-EtOAc. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título (812 mg, 4,27 mmol, rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite amarillo. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,20 – 8,21 (m, 1H), 8,06 – 8,12 (m, 1H), 7,35 - 7,39 (m, 1H), 4,69 (s, 2H). [ES + MS] m / z 190 (M).

25

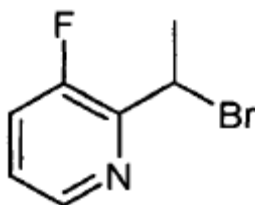
30

Los **Intermedios 14 - 16** se prepararon por procedimientos análogos a los descritos para el Intermedio 13, pero sustituyendo el alcohol ((2-fluoro-3-piridinil) metanol) con los indicados en la Tabla 1.

Tabla 1

Inter.	Estructura	Alcohol	Datos físicos
14		 MAYBRIDGE	^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,40-8,43 (m, 1H), 7,75 - 7,81 (m, 1H), 7,47 - 7,52 (m, 1H), 4,71 (d, 2H), [ES+ MS] m/z 190 (M).
15		 GALCHIMIA	^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,48 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 2,52 (s, 3H).
16		 ACTIVATE	^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,60 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 4,72 (s, 2H).

Intermedio 17: 2- (1-bromoetil) -3-fluoropiridina

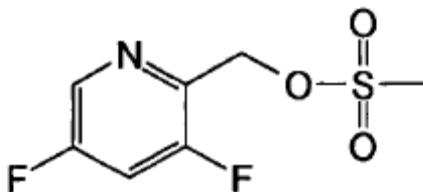


5

Se disolvió 1- (3-fluoro-2-piridinil) etanol (ASYNCHEM, 300 mg, 2,126 mmol) y trifenilfosfina (ALDRICH, 669 mg, 2,55 mmol) en DCM seco (25 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y la solución se enfrió a -10°C . Se añadió N-bromosuccinimida (ALDRICH, 416 mg, 2,338 mmol) en porciones y la reacción se agitó durante 3 h. Se agitó 0,3 eq. de trifenilfosfina (ALDRICH, 168 mg, 0,642 mmol) y 0,3 eq. de N-bromosuccinimida (ALDRICH, 114 mg, 0,642 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad para proporcionar 3,7 g de un sólido oleoso. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando un gradiente lineal de hexano / EtOAc (0% - 50% - 90%) proporcionando el compuesto del título (274 mg, 1,344 mmol, rendimiento al 63%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,43 - 8,44 (m, 1H), 7,71 - 7,77 (m, 1H), 7,46 - 7,50 (m, 1H), 5,64 (c, 1H), 2,00 (d, 3H).

10

15 **Intermedio 18:** metanosulfonato de (3,5-difluoro-2-piridinil) metilo



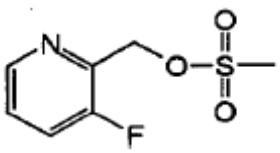
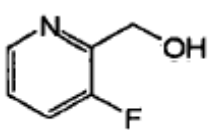
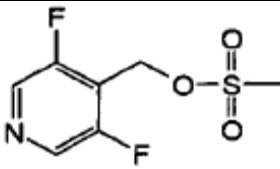
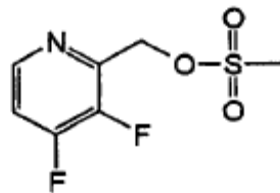
Se disolvió el Intermedio 9 (3,5-difluoro-2-piridinil) metanol (114 mg, 0,786 mmol) en DCM (anh) (6 ml) a 0°C . Se añadió N, N-dietiletanamina (ALDRICH, 0,131 ml, 0,943 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (ALDRICH, 0,067 ml, 0,864 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h 30 min. El producto bruto de la reacción se repartió entre agua y DCM, la fase acuosa se extrajo con DCM (2x10 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4

20

(anh) y se filtraron. El disolvente se eliminó para proporcionar el compuesto del título metanosulfonato de (3,5-difluoro-2-piridinil)metilo (137 mg, 0,614 mmol, rendimiento al 78%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,58 (d, 1H), 08,06 – 08,11 (m, 1 H), 5,36 (d, 2H), 3,27 (s, 3H). [ES + MS] m / z 224 (MH $^+$).

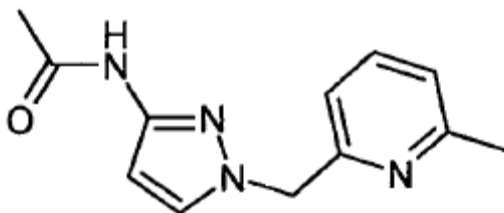
- 5 Los compuestos intermedios 19 - 21 se prepararon por procedimientos análogos a los descritos para el Intermedio 18, pero sustituyendo el alcohol ((3,5-difluoro-2-piridinil) metanol) con los indicados en la Tabla 2. Los tiempos de reacción varían de 1 h a 4 h.

Tabla 2

Inter.	Estructura	Material de partida	Datos físicos
19	 Véase nota (a)	 MAYBRIDGE	^1H RMN (400 MHz, DMSO - d_6) δ ppm: 8,48 - 8,50 (m, 1H), 7,82 - 7,87 (m, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 1H), 5,37 (d, 2H), 3,27 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 206 (MH $^+$).
20		Inter. 8	^1H RMN (400 MHz, DMSO - d_6) δ ppm: 8,65 (s, 2H), 5,39 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 224 (MH $^+$).
21		Inter. 7	^1H RMN (400 MHz, DMSO - d_6) δ ppm: 8,46 - 8,51 (m, 1H), 7,67 - 7,73 (m, 1H), 5,41 (d, 2H), 3,29 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 224 (MH $^+$).
(a) La fase orgánica se concentró, se disolvió en DCM y se lavó con NaHCO $_3$ (ac. sat).			

10

Intermedio 22: N- {1 - [(2-piridinil-6-metil) metil] -1H-pirazol-3-il} acetamida



15

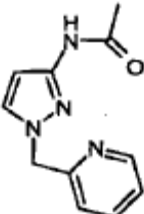
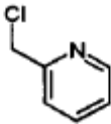
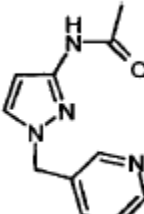
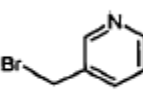
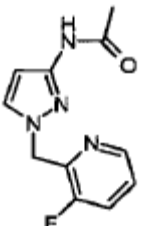
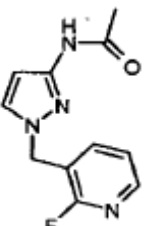
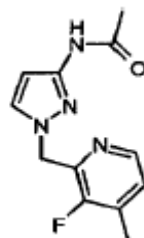
20

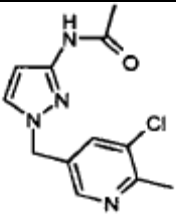
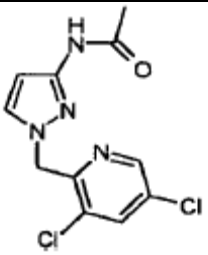
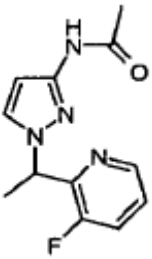
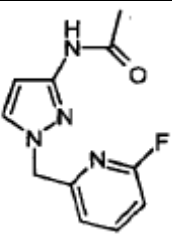
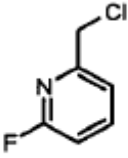
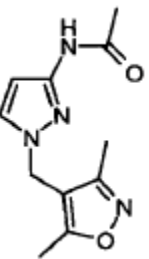
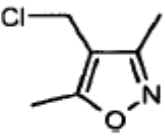
El Intermedio 1 (97 mg, 0,774 mmol) se disolvió en 8 ml de THF (anh), a 0°C. Se añadió NaH (ALDRICH, 31 mg, 0,774 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió una solución del Intermedio 11 (144 mg, 0,774 mmol) en 2 ml de THF (anh) a la mezcla. La reacción se calentó a 75°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua destilada, EtOAc (x3) y DCM. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO $_4$ (anh) y se filtraron. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando un gradiente lineal de DCM / MeOH como eluyentes para dar el compuesto del título (133 mg, 0,578 mmol, rendimiento al 75%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,40 (s a, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 1 H), 7,17 – 7,16 (m, 1H), 6,74 - 6,77 (m, 1 H), 6,49 (d , 1H), 5,24 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,95 (s, 3H). [ES + MS] m / z 231 (MH $^+$).

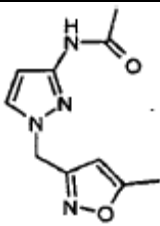
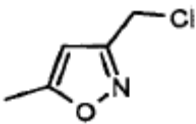
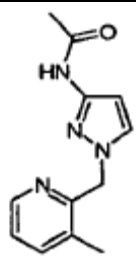
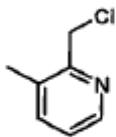
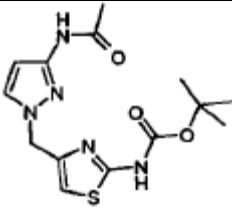
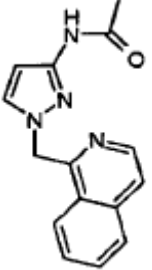
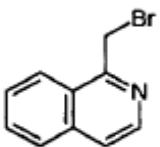
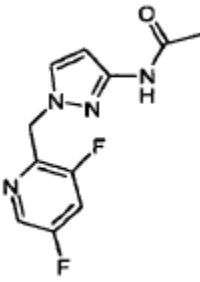
Los intermedios 23 - 39 se prepararon por procedimientos análogos a los descritos para el Intermedio 22, pero

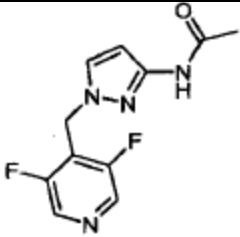
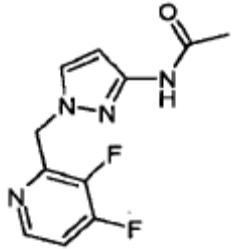
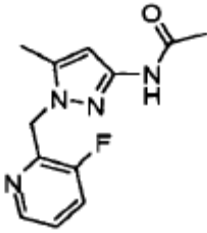
sustituyendo el haluro de bencilo (Intermedio 11) con los indicados en la Tabla 3. También se indican las modificaciones. Los tiempos de reacción variaron de 2h a 3h.

Tabla 3

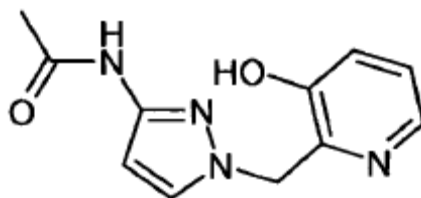
Inter.	Estructura	Haluro de bencilo	Datos físicos
23		 ALDRICH	^1H RMN (300 MHz, DMSO - d_6) δ ppm: 10,40 (s a, 1H), 8,50 - 8,53 (m, 1H), 7,73 - 7,79 (m, 2H), 7,28 - 7,32 (m, 1H), 6,99 - 7,01 (m, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 1,95 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 217 (MH+).
24	 Véase nota b)	 ALDRICH	^1H RMN (300 MHz, DMSO - d_6) δ ppm: 10,39 (s, 1H), 8,48 - 8,50 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 1H), 7,34 - 7,38 (m, 1H), 6,47 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 1,95 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 217 (MH+).
25	 Véase nota b)	Inter. 14 ó Inter 19	^1H RMN (300 MHz, DMSO - d_6) δ ppm: 10,37 (s a, 1H), 8,37 - 8,39 (m, 1H), 7,70 - 7,77 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,36 (d, 1H), 1,93 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 235 (MH+).
26	 Véase nota b) y c)	Inter 13	^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 10,41 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,66 - 7,75 (m, 2H), 7,33 - 7,37 (m, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,28 (s, 2H), 1,94 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 235 (MH+).
27	 Véase nota b) y c)	Inter. 10	^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 10,35 (s a, 1H), 8,19 - 8,21 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,26 - 7,32 (m, 1H), 6,42 (d, 1H), 5,30 - 5,32 (d, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 249 (MH+).

Inter.	Estructura	Haluro de bencilo	Datos físicos
28	 Véase nota a) y b)	Inter. 15	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,39 (s, 1H), 8,33 - 8,34 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,70 - 7,71 (m, 1H), 6,47 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 265 (MH ⁺).
29	 Véase nota a) y b)	Inter. 16	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,36 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 1,92 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 285 (MH ⁺).
30	 Véase nota b)	Inter. 17	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,38 (s, 1H), 8,39 - 8,40 (m, 1H), 7,67 - 7,73 (m, 2H), 7,41 - 7,46 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,82 (c, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,79 (d, 3H), [ES+ MS] m/z 249 MH ⁺ ,
31	 Véase nota b)	 ALLICHEM	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,41 (s, 1H), 7,92 - 8,00 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 6,96 - 7,11 (m, 2H), 6,51 (d, 1H), 5,27 (s, 2H), 1,96 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 235 (MH ⁺).
32	 Véase nota a), b) y c)	 ALDRICH	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃ - d ₆) δ ppm: 7,66 (s a, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 4,90 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,14 - 2,17 (m, 6H), [ES+ MS] m/z 235 (MH ⁺).

Inter.	Estructura	Haluro de bencilo	Datos fisicos
33	 Véase nota a) y b)	 ACROS	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,41 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 221 (MH ⁺).
34	 Véase nota a)	 CHEMBRIDGE	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 10,34 (s, 1 H), 8,33 (m, 1H), 7,59 - 7,62 (m, 2H), 7,23 - 7,27 (m, 1H), 6,44 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 231 (MH ⁺).
35	 Véase nota a)	Inter. 12	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 11,46 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,47 (s, 9H) [ES+ MS] m/z 338 (MH ⁺).
36	 Véase nota a)	 APOLLO	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,37 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,31 - 8,33 (m, 1H), 7,98 - 8,00 (m, 1H), 7,76 - 7,81 (m, 3H), 7,65 - 7,69 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,82 (s, 2H), 1,90 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 267 (MH ⁺).
37	 Véase nota b)	Inter. 18	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,37 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,95 - 8,00 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,35 (d, 2H), 1,93 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 253 (MH ⁺).

Inter.	Estructura	Haluro de bencilo	Datos físicos
38		Inter. 20	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,40 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 7,76 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 5,37 (s, 2H), 1,92 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 253 (MH ⁺).
39	 Véase nota a)	Inter. 21	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,38 (s, 1H), 8,38 - 8,41 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,55 - 7,60 (m, 1H), 6,46 (d, 1H), 5,41 (d, 2H), 1,93 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 253 (MH ⁺).
40	 Véase nota a) y e)	Inter. 19	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,25 (s a, 1H), 8,35 - 8,38 (m, 1H), 7,70 - 7,75 (m, 1H), 7,41 - 7,45 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,29 (d, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 249 (MH ⁺).
a) DMF usado como disolvente. b) Temperatura ambiente. c) Purificado sin un tratamiento previo. d) Purificado mediante cromatografía en columna de sílice con gradiente lineal de hexano / AcOEt. e) El Intermedio 2 se usó en lugar del Intermedio 1.			

Intermedio 41: N- {1 - [(3-hidroxi-2-piridinil) metil] -1H-pirazol-3-il} acetamida

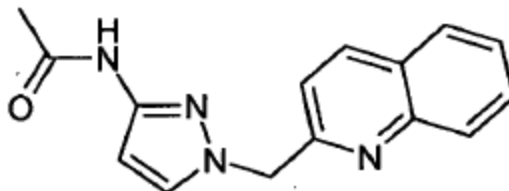


5 El Intermedio 1 (200 mg, 1,598 mmol) se disolvió en 2 ml de DMF anhidro a 0°C. Se añadió hidruro de sodio (ALDRICH, 48,5 mg, 1,920 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos. Se disolvió bromhidrato de 2- (bromometil) - 3-piridinol (ALFAESAR, 301 mg, 1,598 mmol) en 2 ml de DMF (anh) a 0°C. Se añadió hidruro de sodio (ALDRICH, 48,5 mg, 1,920 mmol) y esta solución se agitó a 0°C durante 20 minutos. Se añadió la solución de 2- (bromometil) -3-piridinol gota a gota a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a 80°C durante 24 h. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se repartió entre EtOAc y NH₄Cl. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ (anh), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó usando cromatografía en columna de sílice usando un gradiente lineal de DCM / MeOH como eluyentes para dar el compuesto del título (48,5 mg, 0,207 mmol, rendimiento al 13%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9,70 (s, 1H),

10

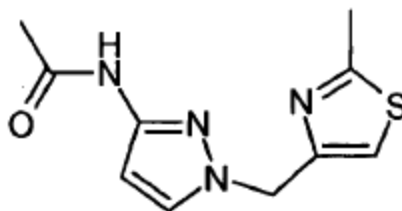
8,04 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,24 (m, 1 H), 6,53 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,27 (s, 3H). [ES + MS] m / z 233 (MH⁺).

Intermedio 42: N- [1- (2-quinolinilmetil) -1H-pirazol-3-il] acetamida



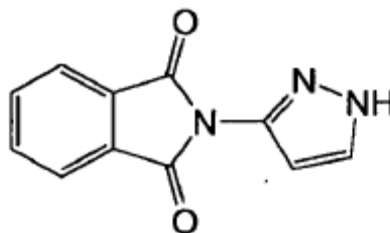
- 5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 41 usando el Intermedio 1 (150 mg, 1,199 mmol), sustituyendo bromhidrato de 2- (bromometil) -3-piridinol con clorhidrato de 2- (clorometil) quinolina (ALDRICH). El compuesto del título se obtuvo (90 mg, 0,338 mmol, rendimiento al 28,2%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,10 (d, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,74 (m, 1H), 7,55 (m, 1 H), 7,46 (d, 1H), 7,07 (d, 1 H), 6,76 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), s2.14 (s a, 3H). [ES + MS] m / z 267 (MH⁺).

- 10 **Intermedio 43:** N- {1 - [(2-metil-1,3-tiazol-4-il) metil] -1H-pirazol-3-il} acetamida



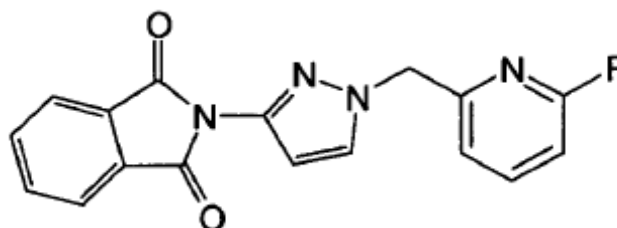
- 15 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 41, sustituyendo el haluro de bencilo por clorhidrato de 4- (clorometil) -2-metil-1,3-tiazol (MAYBRIDGE). El clorhidrato de 4- (clorometil) -2-metil-1,3-tiazol (MAYBRIDGE) también fue liberado usando NaOH (1 N, acuoso) a temperatura ambiente. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,37 (s, 1 H), 7,62 - 7,63 (m, 1 H), 7,25 (s, 1H), 6,43 - 6,44 (m, 1 H), 5,20 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,93 (s, 3H). [ES + MS] m / z 237 (MH⁺).

Intermedio 44: 2- (1H-pirazol-3-il) -1H-isoindol-1,3 (2H) -diona.



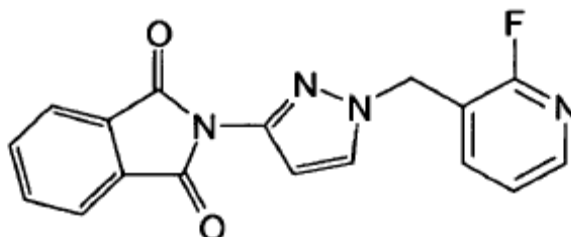
- 20 En un matraz de fondo redondo de 500 ml se agitó una mezcla de 3-aminopirazol (ALDRICH, 10 g, 120 mmol) y anhídrido ftálico (ALDRICH, 24,96 g, 168 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) a reflujo durante 17 h. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se trituró con EtOH para proporcionar (23,6 g, 111 mmol, rendimiento al 92%) del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13,09 (s ancho, 1 H), 7,89 - 7,98 (m, 4H), 7,86 (s ancho, 1 H), 6,36 (d, 1H). [ES + MS] m / z 214 (MH⁺).

Intermedio 45: 2- {1 - [(6-fluoro-2-piridinil) metil] -1H-pirazol-3-il} -1H-isoindol-1,3 (2H) -diona



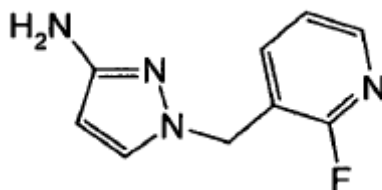
Una mezcla del Intermedio 44 (200 mg, 0,938 mmol), 2- (clorometil) -6-fluoropiridina (ALLICHEM, 137 mg, 0,938 mmol) y carbonato potásico (ALDRICH, 157 mg, 0,938 mmol) disuelta en acetonitrilo (10 ml) se agitó a 80°C durante 6 h. Se añadieron 0,2 eq. de 2- (clorometil) -6-fluoropiridina (ALLICHEM, 27,3 mg, 0,188 mmol) y 5 ml de acetonitrilo seco. La reacción se agitó a 80°C durante la noche. La reacción se diluyó con DCM y se filtró. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando un gradiente lineal de hexano / EtOAc para producir el compuesto del título (94 mg, 0,292 mmol, rendimiento al 31%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,02 - 7,88 (m, 6H), 7,11 (m, 2H), 6,43 (d, 1 H), 5,45 (s, 2H). [ES + MS] m / z 323 (MH +).

Intermedio 46: 2- {1 - [(2-fluoro-3-piridinil) metil] -1H-pirazol-3-il} -1H-isoindol-1,3 (2H) -diona



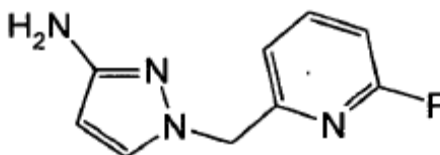
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 45, sustituyendo 2- (clorometil) - 6-fluoropiridina con el Intermedio 13 (200 mg, 1,051 mmol) para producir el compuesto del título (211 mg, 0,655 mmol, rendimiento al 62,3%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,21 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 4H), 7,78 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 5,46 (s, 2H). [ES + MS] m / z 323 (MH +).

Intermedio 47: 1 - [(2-fluoro-3-piridinil) metil] -1H-pirazol-3-amina



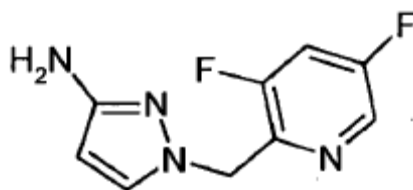
Una mezcla del Intermedio 46 (180 mg, 0,558 mmol) y monohidrato de hidrazina (FLUKA, 0,035 ml, 1,117 mmol) en etanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El precipitado se filtró y lavó con DCM. El filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice usando un gradiente lineal de DCM / MeOH como eluyentes para producir el compuesto del título (102 mg, 0,53 mmol, rendimiento al 95%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,15 (m, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,29 - 7,33 (m, 1H), 5,41 (d, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,62 (s a, 2H). [ES + MS] m / z 193 (MH +).

Intermedio 48: 1 - [(2-piridinil-6-fluoro) metil] -1H-pirazol-3-amina



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 47, sustituyendo el intermedio 46 con el intermedio 45 (90 mg, 0,279 mmol) para producir el compuesto del título (48 mg, 0,250 mmol, rendimiento al 48%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,73 (c, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 6,89 (dd, 1 H), 6,83 (dd, 1 H), 5,67 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 2,87 (s, 2H). [ES + MS] m / z 192 (MH +).

Intermedio 49: 1 - [(3,5-difluoro-2-piridinil) metil] -1H-pirazol-3-amina



5

El Intermedio 37 (94 mg, 0,373 mmol) se disolvió en dioxano (2 ml) y se añadió HCl (acuoso, 2 M) (0,932 ml). La mezcla se calentó a 60°C durante 7 h 30 min. La mezcla de reacción se basificó con Na₂CO₃ (ac, sat) y se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ (anhidro), se filtraron y se concentraron hasta sequedad para dar el compuesto del título (68 mg, 0,324 mmol, rendimiento al 87%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,46 (d, 1H), 7,92 - 7,97 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 5,38 (d, 1H), 5,16 (d, 2H), 4,55 (s, 2H). [ES + MS] m / z 211 (MH⁺).

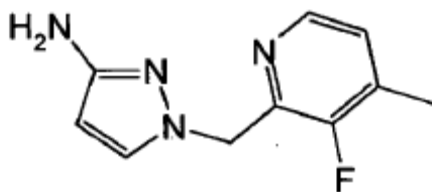
10

Los Intermedios **50** - **52** se prepararon por procedimientos análogos a los descritos para el Intermedio 49, pero sustituyendo el intermedio de acetilo (Intermedio 37) con el intermedio indicado en la Tabla 4. Las modificaciones también se indican. Los tiempos de reacción varían de 5h 30 min a 9h 30 min.

Tabla 4

Inter.	Estructura	Intermedio de acetilo	Datos físicos
50		40	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 8,34 - 8,36 (m, 1H), 7,67 - 7,72 (m, 1H), 7,39 - 7,43 (m, 1H), 5,22 (s, 1H), 5,11 (d, 2H), 4,39 (s a, 2H), [ES+ MS] m/z 207 (MH ⁺).
51		38	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 8,53 (s, 2H), 7,46 (d, 1H), 5,38 (d, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,63 (s a, 2H), [ES+ MS] m/z 211 (MH ⁺).
52	 Véase nota (a)	39	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 7,34 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,95 - 5,99 (m, 1H), 5,31 (d, 1H), 4,78 (d, 2H), 4,42 (s a, 2H), [ES+ MS] m/z 209 (MH ⁺).
(a) La fase acuosa se concentró y el residuo se lavó con DCM: MeOH (10 : 1) y se filtró.			

Intermedio 53: 1 - [(3-fluoro -4-metil-2-piridinil) metil] -1H-pirazol-3-amina



5

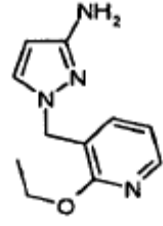
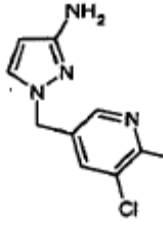
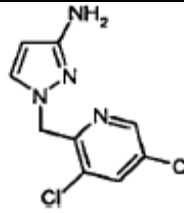
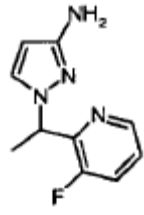
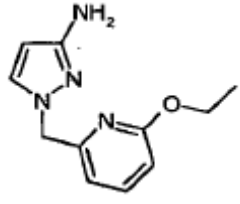
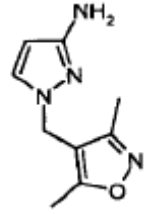
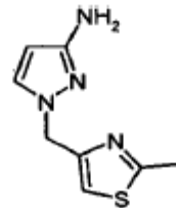
El Intermedio 27 (256 mg, 1,031 mmol) se disolvió en EtOH (15 ml) y se añadió NaOH (acuoso, 25%) (15 ml). La mezcla se calentó a 75°C durante 7 h 30 min. El etanol se evaporó al vacío. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x2), las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ (anh) y se concentraron hasta sequedad para dar el compuesto del título (220 mg, rendimiento cuantitativo). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,19 – 8,21 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,29 – 7,32 (m, 1 H), 5,37 (d, 1H), 5,13 (d, 2H), 4,53 (s, 2H), 2,27 (m, 3H). [ES + MS] m / z 207 (MH⁺).

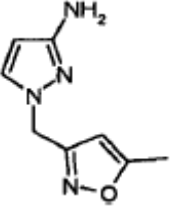
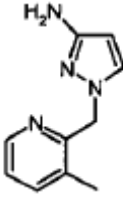
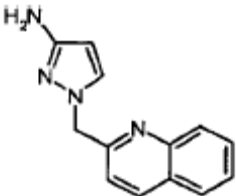
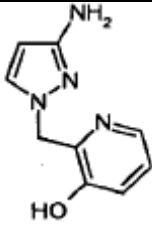
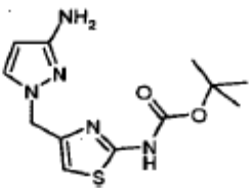
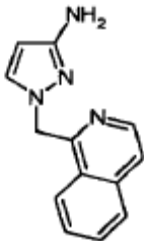
Los intermedios **54** - **71** se prepararon por procedimientos análogos a los descritos para el Intermedio 53, pero sustituyendo el intermedio de acetilo (intermedio 27) con el Intermedio indicado en la Tabla 5. Las modificaciones también se indican. Los tiempos de reacción varían de 1h 30 min a 19 h.

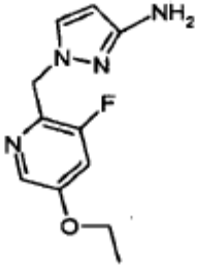
10

Tabla 5

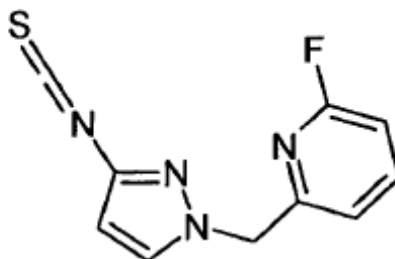
Inter.	Estructura	Intermedio de acetilo	Datos físicos
54	Véase nota (a)	22	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 7,60 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,43 (d, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,58 (s a, 2H), 2,43 (s, 3H), [ES MS] m/z 189 (MH ⁺).
55		23	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 8,48 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,42 (d, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,57 (s a 2H), [ES+ MS] m/z 175 (MH ⁺).
56		24	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 8,44 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 5,40 (d, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,61 (s a, 2H), [ES+ MS] m/z 175 (MH ⁺).
57	Véase nota (b)	25	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 8,35 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 5,37 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,52 (s a, 2H), [ES+ MS] m/z 193 (MH ⁺).

58		26	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 8,03 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,41 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,57 (s a, 2H), 4,32 (c, 2H), 1,31 (t, 3H), [ES+ MS] m/z 219 (MH+).
59		28	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 8,26 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 5,39 (d, 1H), 5,03(s, 2H), 4,61 (s a, 2H), 2,48 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 223 (MH+).
60	 Véase nota (c)	29	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 8,55 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,40 (d,1H), 5,38 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,54 (s a, 2H), [ES+ MS] m/z 243 (MH+).
61		30	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 8,37 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 5,61 (c, 1H), 5,37 (d, 1H), 4,51(s a, 2H), 1,70 (d, 3H),[ES MS] m/z 207 (MH+).
62		31	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 7,60 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 5,43 (d, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,57 (s a, 2H), 4,25 (c, 2H), 1,28 (t, 3H), [ES+ MS] m/z 219 (MH+).
63		32	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 7,35 (d, 1H), 5,35 (d, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,54 (s a, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 193 (MH+).
64		43	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 7,35 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,38 (d, 1 H), 5,02 (s, 2H), 4,53 (s a, 2H), 2,59 (s, 3H), [ES MS] m/z 195 (MH+).

65		33	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 7,41 (d, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,40 (d, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,60 (s a, 2H), 2,34 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 179 (MH+).
66	 Véase nota (d)	34	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,31 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 5,36 (d, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,49 (s a, 2H), 2,27 (s, 3H), [ES+ MS] m/z: 189 (MH+).
67		42	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,09 (m, 2H), 7,81 - 7,70 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), [ES+ MS] m/z 210 (MH+).
68	 Véase nota (e)	41	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,28 (s a, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 5,27 - 5,32 (m, 3H), 5,12 (s, 2H), [ES+ MS] m/z 191 (MH+).
69	 Véase nota (e)	35	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 11,48 (s a, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,39 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,52 (s a, 2H), 1,47 (s, 9H), [ES+ MS] m/z 296 (MH+)
70		36	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 8,43 (d, 1H), 8,33 - 8,35 (m, 1H), 7,97 - 7,99 (m, 1H), 7,74 - 7,79 (m, 2H), 7,64 - 7,68 (m 1H), 7,44 (d, 1H), 5,62 (s, 2H), 5,38 (d, 1H), 4,50 (s a, 2H), [ES+ MS] m/z 267 (MH+).

71		37	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 8,06 - 8,10 (m, 1H), 7,39 - 7,49 (m, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 1H), 5,36 (d, 1H), 5,06 - 5,07 (m, 2H), 4,44 - 4,52 (m, 2H), 4,05 - 4,14 (m, 2H), 1,30 - 1,37 (m, 3H).
(a) NaOH (2N). (b) El producto bruto se purificó usando cartucho de gel de sílice con un gradiente lineal de DCM / MeOH. (c) El producto bruto se purificó dos veces usando cartucho de gel de sílice con un gradiente lineal de DCM / MeOH y se purificó de nuevo por HPLC preparativa, usando una columna de cromatografía XTERRA (19 mm x 150 mm), gradiente de de ACN / NH₄HCO₃ al 10% -100% (ac. 10 mM). (d) La fase acuosa se saturó con NaCl y se extrajo con acetato de etilo. (e) La fase acuosa se extrajo con DCM y se llevó a pH = 7 con HCl 1N.			

Intermedio 72: 2-fluoro-6 - [(3-isotiocianato-1H-pirazol-1-il) metil] piridina

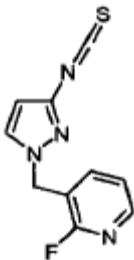


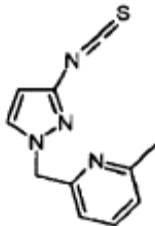
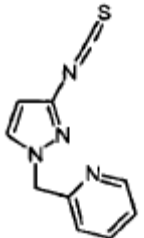
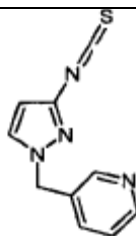
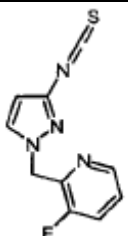
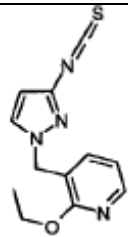
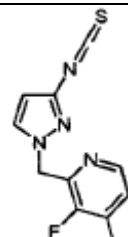
5 El Intermedio 48 (48 mg, 0,250 mmol) se disolvió en 2 ml de DCM. Se añadió 2 ml de solución de bicarbonato de sodio (acuoso, saturado) a la mezcla y, finalmente, se añadió dicloruro de tiocarbonilo (ALDRICH, 0,019 ml, 0,250 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 15 h. El producto bruto se disolvió en 5 ml de DCM y se lavó con 5 ml de agua destilada. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ (anh), se filtró y se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón (45 mg, 0,192 mmol, 77%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,78 (c, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 6,98 (dd, 1 H), 6,89 (dd, 1 H), 6,22 (d, 1H); 5,26 (s, 2H). [ES + MS] m / z 235 (MH +).

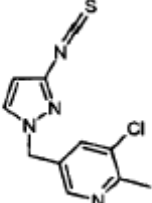
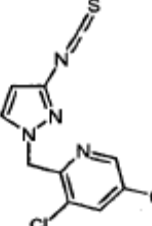
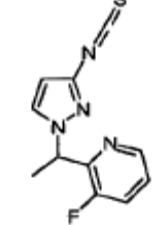
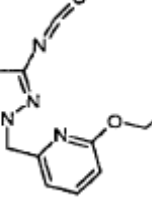
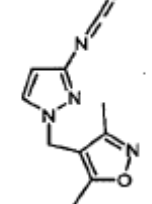
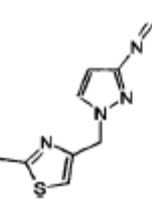
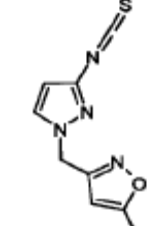
10

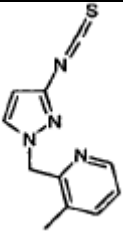
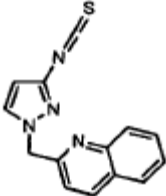
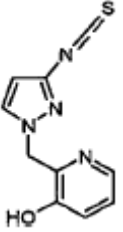
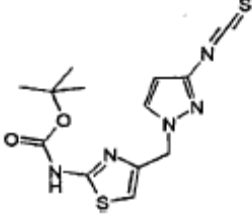
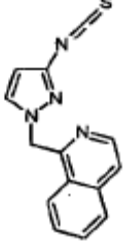
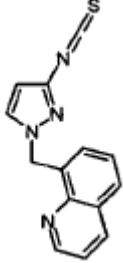
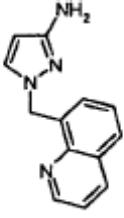
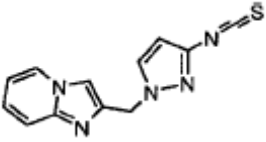
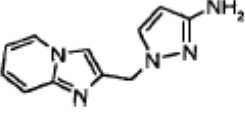
Los intermedios **73 - 100** se prepararon por procedimientos análogos a los descritos para el Intermedio 72, pero sustituyendo el Intermedio 48 con lo indicado en la Tabla 6. Tiempo de reacción: de 20 minutos a 6 horas. Otras modificaciones también se indican.

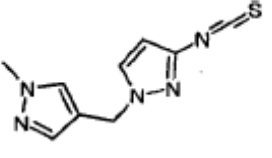
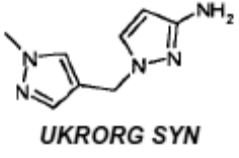
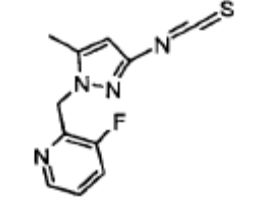
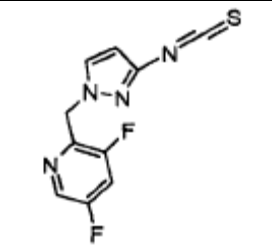
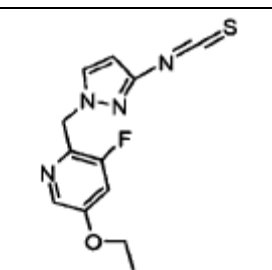
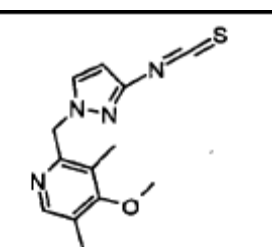
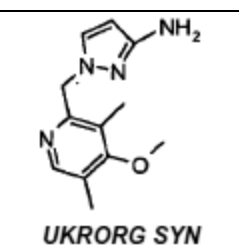
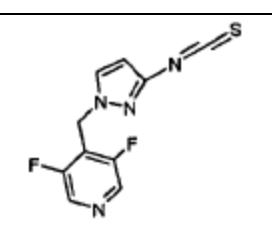
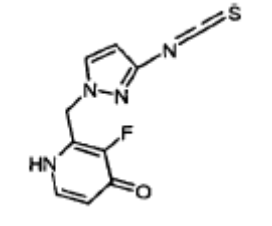
Tabla 6

Inter.	Estructura	Material de partida	Datos físicos
73		47	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 8,21 (m, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 6,47 (d, 1H), 5,38 (s, 2H), [ES+ MS] m/z 235 (MH+).

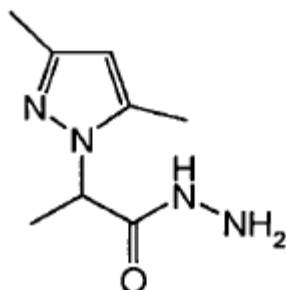
74		54	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 7,95 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 231 (MH ⁺).
75		55	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 8,52 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 5,39 (s, 2H), [ES+ MS] m/z 217 (MH ⁺).
76	 Véase nota (a)	56	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 8,51 (m, 2H), 7,97 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,34 (s, 2H), [ES+ MS] m/z 217(MH ⁺).
77		57	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ, ppm: 8,38 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 6,44 (d, 1H), 5,47 (s, 2H) [ES+ MS] m/z 235 (MH ⁺).
78		58	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 7,94 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 6,67 (m, 2H), 6,46 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,22 (c, 2H), 1,24 (t, 3H), [ES+ MS] m/z 261 (MH ⁺).
79		53	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 8,21 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 6,42 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 249 (MH ⁺).

80		59	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 8,37 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 265 (MH ⁺).
81		60	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), [ES+ MS] m/z 285 (MH ⁺).
82		61	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 8,40 (m, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 6,43 (d, 1H), 5,92 (m, 1H), 1,79 (d, 3H), [ES + MS] m/z 249 (MH ⁺).
83		62	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 7,93 - 7,95 (m, 1H), 7,62 - 7,69 (m, 1H), 6,65 - 6,70 (m, 2H), 6,45 - 6,47 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,18 - 4,25 (m, 2H), 1,22 - 1,27 (m, 3H), [ES+ MS] m/z 261 (MH ⁺).
84		63	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 7,88 (d, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 235 (MH ⁺).
85		64	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 7,87 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 237 (MH ⁺).
86		65	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 7,93 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,35 (d, 2H), 2,36 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 221 (MH ⁺).

87		66	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 8,45 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 231 (MH ⁺).
88		67	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,17 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,84 - 7,73 (m, 3H), 7,58 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,54 (s, 2H), [ES+ MS] m/z 267 (MH ⁺).
89		68	[ES+ MS] m/z 233 (MH ⁺).
90		69	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 11,50 (s a, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,43 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 1,44 (s, 9H), [ES+ MS] m/z 338 (MH ⁺).
91		70	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 8,42 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 6,46 (d, 1H), 5,97 (s, 2H), [ES+ MS] m/z 267 (MH ⁺).
92		 UKRORG SYN	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 8,97 (dd, 1H), 8,42 (dd, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,62 - 7,56 (m 2H), 7,37 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 5,91 (s, 2H), [ES + MS] m/z 267 (MH ⁺).
93		 UKRORG SYN	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 8,83 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,38 - 7,42 (m, 1H), 6,51 (d, 1H), 5,62 (s, 2H), [ES+ MS] m/z 256 (MH ⁺).+

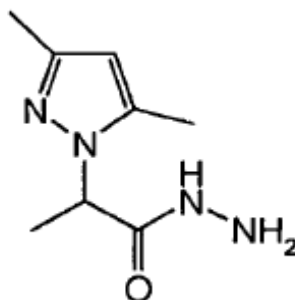
94		 UKRORG SYN	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 7,79 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,37 (d, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 219 (MH ⁺).
95		50	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 8,35 - 8,37 (m, 1H), 7,74 - 7,79 (m, 1H), 7,44 - 7,48 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,43 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 249 (MH ⁺).
96		49	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 8,48 (d, 1H), 7,98 - 8,03 (m, 1H), 7,94 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 5,46 (d, 2H), [ES+ MS] m/z 253 (MH ⁺).
97		71	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 8,08 - 8,12 (m, 1H), 7,83 - 7,90 (m, 1H), 7,45 - 7,55 (m, 1H), 6,41 - 6,42 (m, 1H), 5,34 - 5,37 (m, 2H), 4,09 - 4,15 (m, 2H), 1,31 - 1,35 (m, 3H), [ES+ MS] m/z 279 (MH ⁺).
98		 UKRORG SYN	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 8,56 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,60 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 275 (MH ⁺).
99		51	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 8,58 (s, 2H), 8,01 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 5,47 (s, 2H), [ES+ MS] m/z 253 (MH ⁺).
100		52	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 8,54 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 6,47 (d, 1H), 5,59 (m, 2H), [ES+ MS] m/z 251 (MH ⁺).
(a) El producto bruto se purificó usando cartucho de gel de sílice con un gradiente lineal de hexano : EtOAc.			

Intermedio 101: 2- (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il) propanoato de etilo.



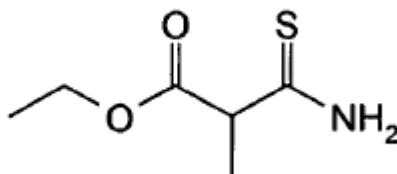
Una suspensión de 3,5-dimetil-1H-pirazol (ALDRICH, 8 g, 0,083 mol), K_2CO_3 anhidro (ALDRICH 11,50 g, 0,083 mol) y 2-bromopropanoato de etilo (ALDRICH, 15 g, 0,083 mol) en 50 ml de ACN seco se calentó a reflujo con agitación mecánica durante 24 h. La reacción se comprobó por TLC (yodo), y se detectó el material de partida, de modo que se añadieron 0,2 equivalentes de K_2CO_3 a la mezcla que se calentó a reflujo a lo largo del fin de semana. Se comprobó la reacción y se detectó todavía el material de partida. Se añadieron 0, 2 eq de K_2CO_3 a la mezcla, que se calentó a reflujo durante 24 h adicionales. La mezcla de reacción se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con 50 ml de DCM, y se lavó con agua. La fase orgánica se separó y la fracción acuosa se extrajo tres veces con 70 ml de DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 (anhidro), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por columna cromatográfica con cartucho de gel de sílice de 70 g con un gradiente lineal de Hexano/EtOAc de 100/0 a 20/80, dando el compuesto del título (11,6 g, 71%) en forma de un aceite incoloro. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 5,83 (s, 1H) , 4,85 (c, 1H) , 4, 08 - 4,25 (m, 2H) , 2,22 - 2,23 (m, 6H) , 1,79 (d, 3H) , 1,23 (t, 3H).

Intermedio 102: 2- (3, 5-dimetil-1H-pirazol-1-il) propanohidrazida



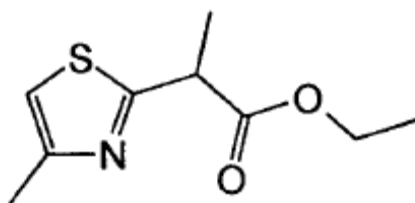
A una solución agitada de hidrato de hidrazina (FLUKA, 0,397 mol, 17,25 ml) en 100 ml de EtOH al 95%, se añadió gota a gota el Intermedio 101 (11,6 g, 0, 066 mol), previamente disuelto en 60 ml de EtOH. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 16 h. La reacción se siguió por TLC (yodo). Se eliminó el disolvente en condiciones de vacío dando (10,7 g, 98%) un sólido blanco caracterizado como el compuesto del título. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,90 (s a, 1H) , 5 85 (s, 1H) , 4,80 (c, 1H) , 3,82 (s a, 2H) , 2,21 - 2,24 (m, 6H) , 1,75 (d, 3H) . [ES+ MS] m/z 183 (MH^+).

Intermedio 103: 3-amino-2-metil-3-tioxopropanoato de etilo



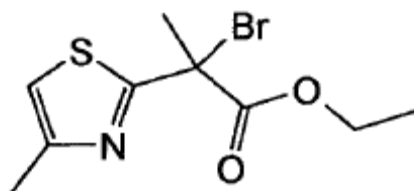
Una mezcla de ácido difenilfosfinoditioico (ALFAAESAR) (37,4 g, 149 mmol) y éster de etilo del ácido 2-cianopropionico (ABCR, 9,90 ml, 74,7 mmol) en isopropanol (350 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. El TLC (Hex: EtOAc 7 : 3) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se colocó en el refrigerador durante la noche. La mezcla de reacción se separó por filtración y se lavó con isopropanol. El residuo se repartió entre acetato de etilo (250 ml) y NaOH 1N (250 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua (300 ml), salmuera (300 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de Hex/EtOAc. Las fracciones adecuadas se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6,6 g, 40,9 mmol, rendimiento al 54,8%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,60 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 4,05 (c, 2H), 3,74 (c, 1 H), 1,29 (d, 3H), 1,15 (t, 3H). [ES + MS] m/z 162 (MH $^+$).

Intermedio 104: 2- (4-metil-1, 3-tiazol-2-il) propanoato de etilo



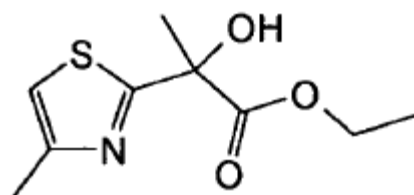
Una mezcla del Intermedio 103 (6,6 mg, 40,9 mmol) y cloroacetona (FLUKA, 3,27 ml, 40,9 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a 80°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con NaHCO_3 (150 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para dar el compuesto del título (7,57 g, 38,0 mmol, rendimiento al 93%) en forma de un aceite amarillo. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,19 (s, 1H) , 4,23 - 4,06 (m, 3H), 2,31 (s, 3H) , 1,48 (d, 3H) , 1,16 (t, 3H) . [ES+ MS] m/z 200 (MH $^+$). Posteriormente se observó que este compuesto sufre autooxidación en el centro estereogénico para formar el 2-hidroxi-2- (4-metil-1, 3-tiazol-2-il) propanoato de etilo. Una vez observada la presencia de este compuesto, el compuesto se sintetizó activamente, descrito en lo a continuación en la presente memoria descriptiva como Intermedio 106.

Intermedio 105: 2-bromo-2- (4-metil-1,3-tiazol-2-il) propanoato de etilo



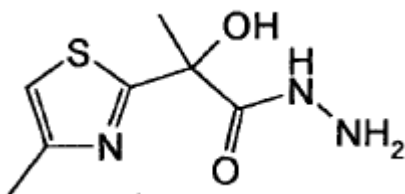
A una solución del Intermedio 104 (7,57 g, 38,0 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió ácido clorhídrico (3,43 ml, 41,8 mmol). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió bromuro de potasio (PANREAC, 4,97 g, 41,8 mmol) y peróxido de hidrógeno (4,59 ml, 49,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 horas y después se inactivó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 1N (150 ml) y solución acuosa de NaHCO_3 saturado (150 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar el compuesto del título (10,22 g, 36,7 mmol, rendimiento al 97%) en forma de aceite. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,43 (m, 1 H), 4,21 – 4,28 (c, 2H), 2,30 - 2,35 (m, 6H), 1,19 – 1,24 (m, 3H).

Intermedio 106: 2-hidroxi-2- (4-metil-1, 3-tiazol-2-il) propanoato de etilo



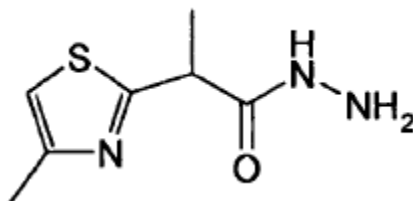
Una mezcla del Intermedio 105 (10,2 g, 36,7 mmol) y óxido de plata (ALDRICH, 4,25 g, 18,33 mmol) en acetonitrilo (112 ml) y agua (28 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite para eliminar los sólidos, y la capa se lavó con una mezcla 95 : 5 DCM-MeOH (300 ml). El filtrado se concentró para dar 8 g de un residuo marrón. Este lote se purificó sobre 150 g de cartucho de gel de sílice y se eluyó con hexano-EtOAc, el gradiente del 0% - 30%, para dar el compuesto del título (4,14 g, 19,23 mmol, rendimiento al 52,4%) en forma de un aceite amarillo. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,19 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,09 (c, 2H), 2,31 - 2,32 (m, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,14 (t, 3H). [ES + MS] m / z 216 (MH^+).

Intermedio 107: 2-hidroxi-2- (4-metil-1, 3-tiazol-2-il) propanohidrazida



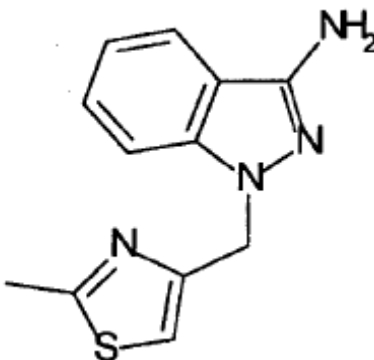
Una solución del Intermedio 106 (4,14 g, 19,23 mmol) en EtOH (60 ml) se trató con monohidrato de hidracina (FLUKA, 9,35 ml, 192 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se trituroó con una mezcla de DCM / hexano y finalmente con éter, y se filtró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente lineal de DCM / MeOH (0% - 5%) en forma de eluyentes para obtener el compuesto del título (3 g, 14,91 mmol, rendimiento al 78%) en forma un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,05 (s a, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 6,59 (s, 1H), 4,23 – 4,25 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,67 (s, 3H). [ES + MS] m / z 202 (MH^+).

Intermedio 108: 2-[4- (metil -1,3-tiazol-2-il)]propanohidrazida



La preparación y caracterización del intermedio 108 se describe en el documento PB63555P.

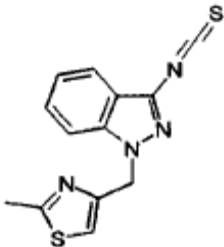
Intermedio 109: 1 - [(2-metil-1,3-tiazol-4-il) metil] -1H-indazol-3-amina



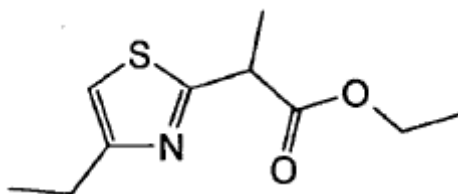
Una solución de 1H-indazol-3-amina (ABCR, 700 mg, 5,26 mmol) en DMSO anhidro (10 ml) se añadió a una suspensión de hidróxido de potasio (PANREAC, 737 mg, 13,14 mmol) en DMSO anhidro (40 ml) y esta mezcla se agitó durante 10 min. Una solución de cloridrato de 4- (clorometil) -2-metil-1,3-tiazol (BUTTPARK, 776 mg, 5,26

- mmol) e hidruro sódico (ALDRICH, 126 mg, 5,26 mmol) en DMSO anhidro (10 ml) se añadió gota a gota a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 32 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo usando DCM (4 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua : salmuera (1 : 1) (100 ml) y se secaron sobre MgSO₄ (anh), se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó usando cromatografía en columna de sílice usando un gradiente lineal de DCM / MeOH (0% ---> 5%) en forma de eluyentes para dar el compuesto del título 1 - [(2-metil-1,3-tiazol-4-il) metil] -1H-indazol-3-amina (988 mg, 4,04 mmol, rendimiento al 77%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,67 - 7,69 (m, 1H), 7,40 - 7,43 (m, 1H), 7,23 - 7,28 (m, 1H), 7,07 (s, 1 H), 6,90 - 6,90 (m, 1 H), 5,46 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 2,57 (s, 3H). [ES + MS] m / z 245 (MH⁺).
- El **Intermedio 110** se preparó por procedimientos análogos a los descritos para el Intermedio 72, pero sustituyendo el Intermedio 48 con el indicado en la tabla 7. Tiempo de reacción: de 20 minutos a 6 horas. Otras modificaciones también se indican.

Tabla 7

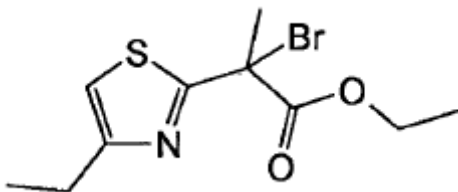
Inter.	Estructura	Material de partida	Datos físicos
110		109	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 7,84 - 7,86 (m, 1H), 7,74 - 7,76 (m, 1H), 7,50 - 7,54 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,27 - 7,31 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), [ES+MS] m/z 287 (MH ⁺),

- Intermedio 111:** 2- (4-etil-1,3-tiazol-2-il) propanoato de etilo



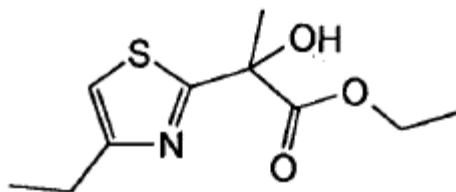
- Preparado siguiendo el mismo procedimiento que el intermedio 104, pero usando 1-cloro-2-butanona (Ukrorg, 198 mg, 1,861 mmol) en lugar de cloroacetona y calentando a reflujo en lugar de a 80°C durante 5 horas. Se obtiene el compuesto del título (340 mg (1,594 mmol, rendimiento al 86%) en forma de un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6,86 (s, 1H), 4,27 (c, 1H), 4,21 (c, 2H), 2,82 (c, 2H), 1,66 (d, 3H), 1,30 (t, 3H), 1,27 (t, 3H).

Intermedio 112: 2-bromo-2- (4-etil-1,3-tiazol-2-il) propanoato de etilo



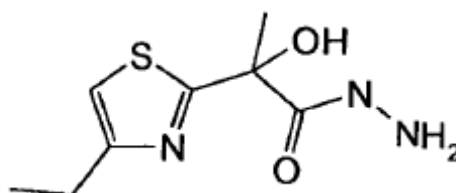
- Preparado siguiendo el mismo procedimiento que el intermedio 105 pero usando el intermedio 111 (330 mg, 1,547mmol). Se obtiene el compuesto del título (410 mg, 1,103 mmol, rendimiento al 91%) en forma de un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6,96 (s, 1H), 4,30 (c, 2H), 2,79 (c, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,31 (t, 3H), 1,28 (t, 3H).

Intermedio 113: 2- (4-etil-1,3-tiazol-2-il) -2-hidroxipropanoato de etilo



Preparado siguiendo mismo procedimiento que intermedio 106 pero usando el intermedio 112 (400 mg, 1,369 mmol). Después de reaccionar durante 24 horas, se añadió una gota de agua adicional para llevar la reacción hasta su finalización y continuó la reacción a temperatura ambiente durante 3 días. Se obtiene el compuesto del título (130 mg, 0,567 mmol, rendimiento al 41%) ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,18 (s, 1H), 4,08 (c, 2H), 2,66 (c, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,19 – 1,10 (m, 6H).

Intermedio 114: 2- (4-etil-1,3-tiazol-2-il) -2-hidroxipropanohidrazida

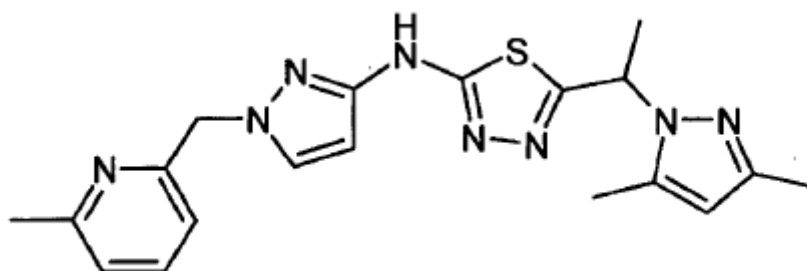


Se preparó siguiendo un procedimiento similar al del intermedio 107. Se usó el intermedio 113 (120 mg, 0,523 mmol). Después de reaccionar con monohidrato de hidrazina (0,127 ml, 2,62 mmol) a 60°C durante la noche, la reacción no terminó. Por esta razón se añadió una cantidad extra de monohidrato de hidrazina (0,127 ml, 2,62 mmol) a 60°C durante otras 18 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título sin necesidad de purificación adicional. Se obtiene el compuesto del título (110 mg, 0,511 mmol, rendimiento al 98%) ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,04 (s a, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 6,58 (s a, 1 H), 4,24 (s a, 2H), 2,67 (c, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,19 (t, 3H).

Ejemplos

Procedimiento A

Ejemplo 1: 5-[1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil]-N-{1-[(6-metil-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}-1,3,4-tiadiazol-2-amina



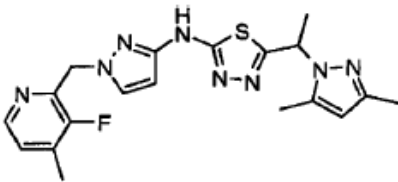
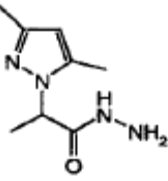
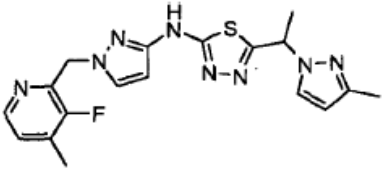
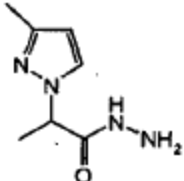
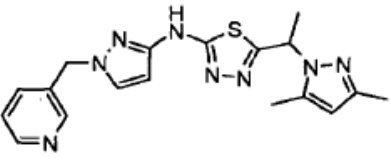
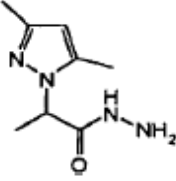
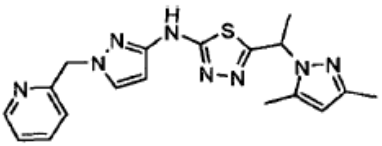
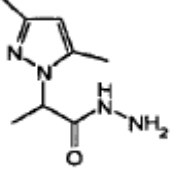
Se disolvió el Intermedio 74 2 - [(3-isotiocianato-1H-pirazol-1-il) metil] -6-metilpiridina (101 mg, 0,439 mmol) en 4 ml de DCM, y después se añadió el Intermedio 102 2- (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il) propanohidrazida (80 mg, 0,439 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó a vacío para dar 2-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)propanoil]-N-{1-[(6-metil-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}hidrazinacarbotoamida (181 mg, 0,439 mmol, rendimiento al 100%) en forma de un sólido amarillo. [ES + MS] m / z 413 (MH⁺). El sólido se disolvió en 5 ml de POCl₃ y la mezcla se agitó a 100°C, hasta que no se detectó el material de partida (1 h 30 minutos). El producto bruto de la reacción se repartió entre DCM y agua destilada. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ (anh), se filtró y se concentró para dar un sólido de color amarillo claro. Este sólido se purificó por HPLC preparativa usando una columna de cromatografía de X-Terra (30 mm x 150 mm), gradiente del 0% al 40% de ACN / H₂O, en condiciones neutras, para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (22 mg, 12,7%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,87 (s a, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,59 – 7,65 (m, 1 H), 7,15 – 7,17 (m, 1H), 6,77 – 6,80 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 5,83 (s a, 1H), 5,77 (c, 1H), 5,26 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (s,

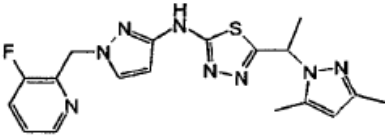
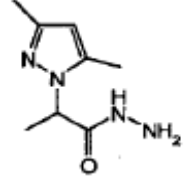
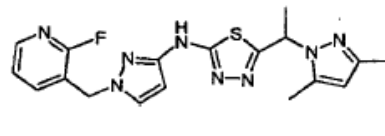
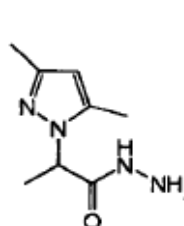
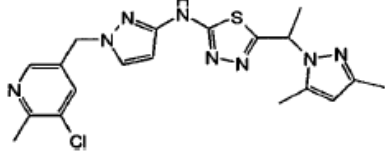
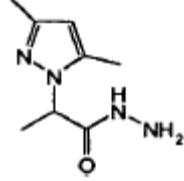
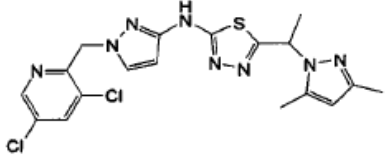
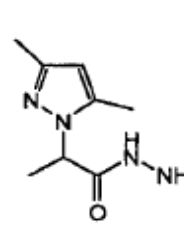
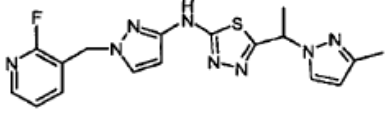
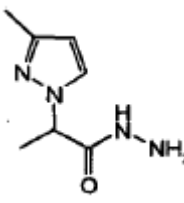
3H), 1,78 (d, 3H). [ES + MS] m / z 395 (MH⁺).

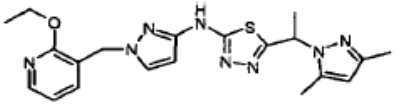
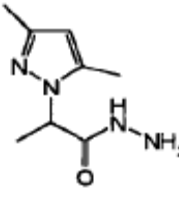
Los ejemplos 2 - 5 se prepararon por procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 1, sustituyendo el isotiocianato y los intermedios de hidrazida 74 y 102 con los indicados en la Tabla 1. También se indican las modificaciones en la etapa de purificación.

5

Tabla 1

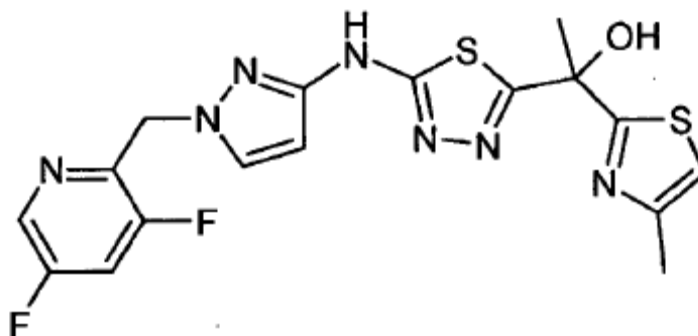
Ej.	Estructura	Intermedio de isotiocianato	Intermedio de hidrazida	Datos físicos
2	 5-[1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil]-N-{1-[(3-fluoro-4-metil-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}-1,3,4-tiadiazol-2-amina Véase nota b)	79 0,322 mmol	 102 0,354 mmol	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,82 (s a, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 5,95 (d, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,75 (c, 1H), 5,32 (d, 2H), 2,39 (s a, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,77 (d, 3H), [ES+ MS] m/z 413 (MH ⁺).
3	 N-{1-[(3-fluoro-4-metil-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}-5-[1-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina Véase nota e)	79 0,262 mmol	 0,288 mmol ARTCHEM	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,84 (s a, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,72 - 7,74 (m, 2H), 7,31 - 7,35 (m, 1H), 6,05 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 5,82 (c, 1H), 5,33 (d, 2H), 2,30 (s a, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,81 (d, 2H), [ES+ MS] m/z 399 (MH ⁺).
4	 5-[1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil]-N-[1-(3-piridinilmetil)-1Hpirazol-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-amina Véase nota c)	76 0,564 mmol	 102 0,564 mmol	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,88 (s a, 1H), 8,49 - 8,51 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,63 - 7,67 (m, 1H), 7,33 - 7,38 (m, 1H), 5,97 (d, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,78 (c, 1H), 5,26 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,79 (d, 3H), [ES+ MS] m/z 381 (MH ⁺).
5	 5-[1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil]-N-[1-(2-piridinilmetil)-1Hpirazol-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-amina Véase nota d)	75 1,013 mmol	 102 1,013 mmol	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 8,51 - 8,53 (m, 1H), 7,72 - 7,79 (m, 2H), 7,28 - 7,33 (m, 1H), 7,02 - 7,05 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,76 (c, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,78 (d, 3H), [ES+ MS] m/z 381 (MH ⁺).

6	 5-[1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil]-N-{1-[(3-fluoro-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}-1,3,4-tiadiazol-2-amina Véase nota a) i d)	77 0,692 mmol	 102 0,692 mmol	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,81 (s a, 1H), 8,35 - 8,37 (m, 1H), 7,68 - 7,75 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 1H), 5,96 (d, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,74 (c, 1H), 5,33 - 5,37 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,77 (d, 3H), [ES+ MS] m/z 399 (MH ⁺).
7	 5-[1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil]-N-{1-[(2-fluoro-3-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}-1,3,4-tiadiazol-2-amina Véase nota a) i d)	73 0,194 mmol	 102 0,194 mmol	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,89 (s a, 1H), 8,17 - 8,19 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,67 - 7,74 (m, 1H), 7,30 - 7,35 (m, 1H), 5,99 (d, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,76 (c, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,78 (d, 3H), [ES+ MS] m/z 399 (MH ⁺).
8	 N-{1-[(5-chloro-6-metil-3-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}-5-[1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina Véase nota e)	80 0,317 mmol	 102 0,317 mmol	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,89 (s a, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 5,97 (d, 1H), 5,74 - 5,82 (m, 2H), 5,33 (s a, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,79 (d, 3H), [ES+ MS] m/z 429 (MH ⁺).
9	 N-{1-[(3,5-dichloro-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}-5-[1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina Véase nota e)	81 0,077 mmol	 102 0,077 mmol	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9,55 (s a, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,70 (c, 2H), 5,41 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,98 (d, 3H), [ES+ MS] m/z 449 MH ⁺).
10	 N-{1-[(2-fluoro-3-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}-5-[1-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina Véase nota e)	73 0,201 mmol	 0,201 mmol ARTCHEM	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,89 (s a, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,65 - 7,74 (m, 2H), 7,30 - 7,35 (m, 1H), 6,06 (d, 1H), 5,99 (d, 1H), 5,82 (c, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,81 (d, 3H), [ES+ MS] m/z 385 (MH ⁺).

11	 5-[1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil]-N-(1-[[2-(etiloxi)-3-piridinil]metil]-1H-pirazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina Véase nota a) i d)	78 0,269 mmol	 102 0,269 mmol	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,86 (s a, 1H), 8,07 - 8,09 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,28 - 7,31 (m, 1H), 6,89 - 6,93 (m, 1H), 5,96 (d, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,76 (c, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,31 (c, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,78 (d, 3H), 1,30 (t, 3H), [ES+ MS] m/z 425 (MH ⁺).
a) El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida DCM / MeOH (0% - 20%). b) El residuo se purificó por HPLC preparativa usando una columna X-Terra (30 x 150 mm), gradiente lineal del 25% - 100% de ACN / H₂O (NH₄HCO₃ al 0,1%). c) El se purificó por HPLC preparativa usando una columna SunFire (19 x 150 mm), gradiente lineal del 20% -100% de ACN / H₂O, en condiciones neutras. d) El residuo se purificó por HPLC preparativa usando una columna X-Terra (19 x 150 mm) o (30 x 150 mm), gradiente lineal 25% - 100% de ACN / H₂O, en condiciones neutras. e) El residuo se purificó por HPLC preparativa usando una columna X-Bridge (30 x 150 mm), gradiente lineal del 25% -100% ACN / H₂O (NH₄HCO₃ al 0,1%).				

Procedimiento B

Ejemplo 12: 1-[5-((1-[(3,5-difluoro-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol



5

Se agitó una mezcla del Intermedio 107, 2-hidroxi-2- (4-metil-1,3-tiazol-2-il) propanohidrazida (63 mg, 0,313 mmol), y el Intermedio 96, 3,5-difluoro-2 - [(3-isotiocianato-1H-pirazol-1-il) metil] piridina (79 mg, 0,313 mmol) en diclorometano (anh) (3 ml) a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se trató con ácido sulfúrico (2 ml, 0,364 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se neutralizó con NH₃ (ac) al 32% en baño de hielo hasta que el pH era básico. La mezcla se repartió entre DCM (3 x 15 ml) y agua (15 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando una columna SUNFIRE (C18, 3,5 µm, 19 x 150 mm) y gradiente lineal del 25% al 75% de agua (HCOOH al 0,1%) - (HCOOH al 0,1%). Las fracciones apropiadas se recogieron para dar 1- [5 - ((1 - [(3,5-difluoro-2-piridinil) metil] -1H-pirazol-3-il) amino) - 1,3,4-tiadiazol-2-il] -1- (4-metil-1,3-tiazol-2-il) etanol (50 mg, 0,109 mmol, rendimiento al 30,0%) en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,83 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,93 - 7,98 (m, 1H), 7,74 (d, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,21 (m, 1 H), 5,96 (d, 1 H), 5,37 (d, 2H), 2,29 (d, 3H), 1,97 (s, 1 H). [ES + MS] m / z 436 (MH⁺).

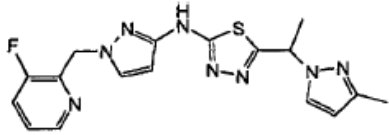
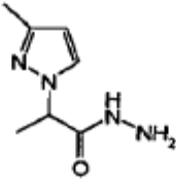
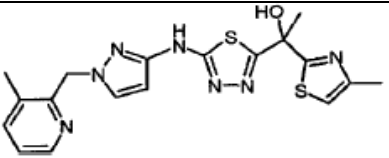
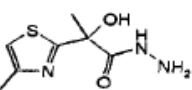
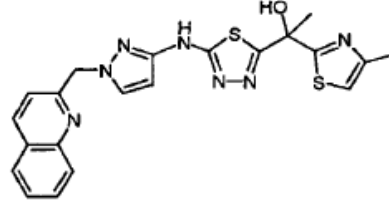
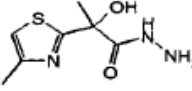
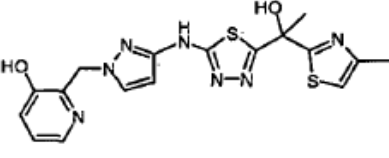
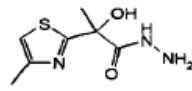
10

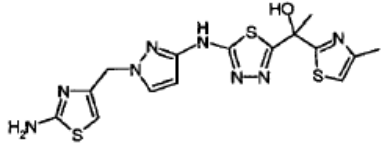
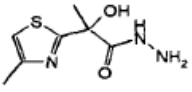
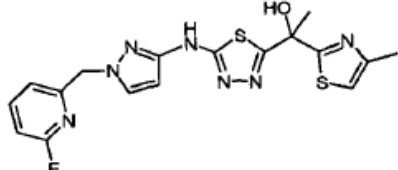
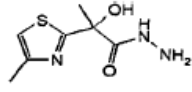
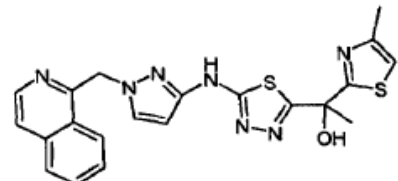
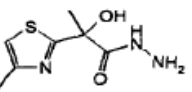
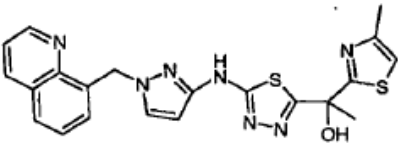
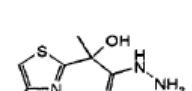
15

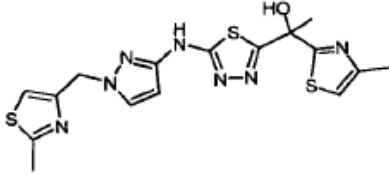
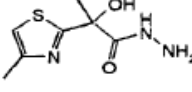
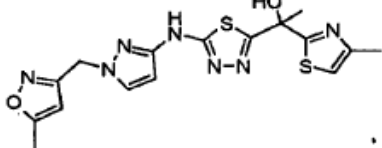
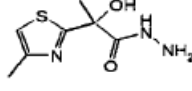
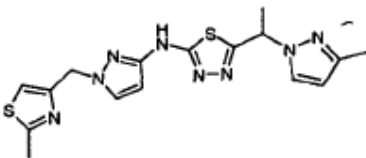
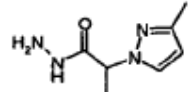
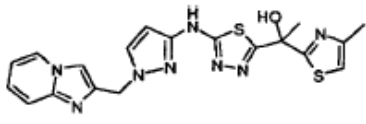
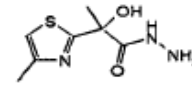
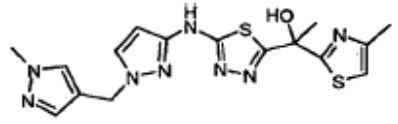
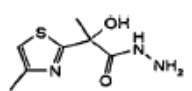
20

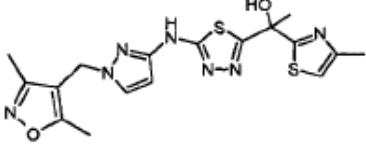
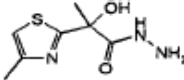
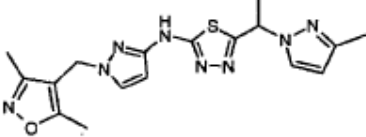
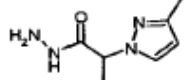
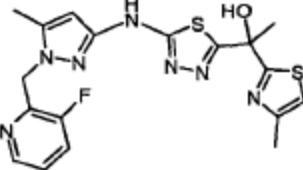
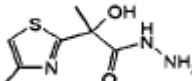
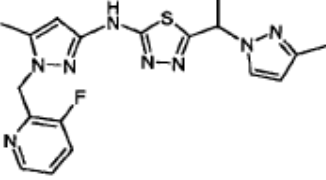
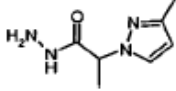
Los ejemplos 13 - 36 se prepararon por procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 1 sustituyendo el isotiocianato y los intermedios de hidrazida 96 y 107 con los que se indican en la Tabla 2. Cuando el procedimiento usado para la purificación era diferente del usado para el Ejemplo 13, se indica.

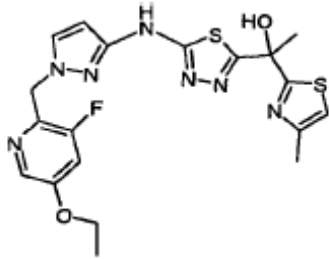
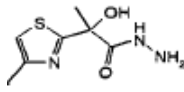
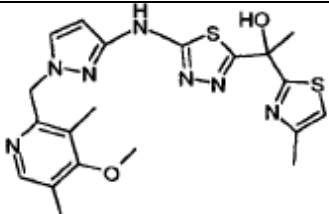
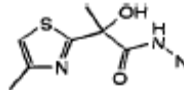
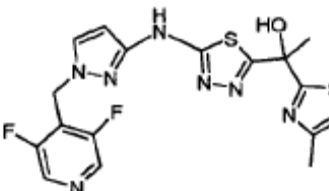
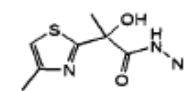
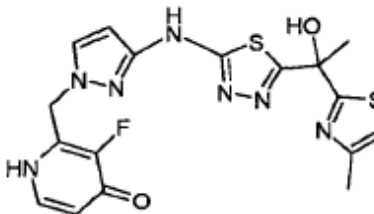
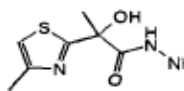
Tabla 2

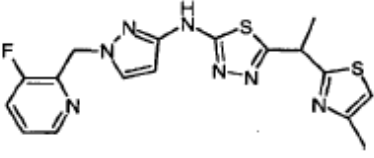
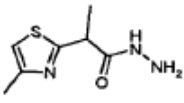
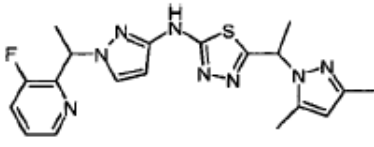
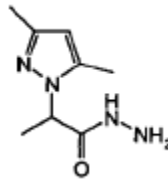
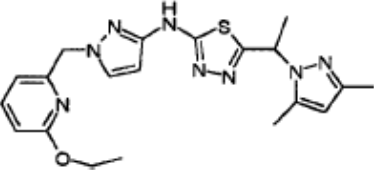
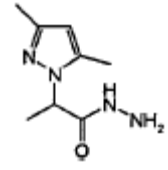
Ej.	Estructura	Intermedio de isotiocianato	Intermedio de hidrazida	Datos físicos
13	 N-{1-[(3-fluoro-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}-5-[1-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina Véase nota c)	77 0,427 mmol	 0,427 mmol ARTCHEM	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 8,35 - 8,37 (m, 1H), 7,69 - 7,75 (m, 3H), 7,42 - 7,48 (m, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,97 (d, 1H), 5,81 (c, 1H), 5,34 - 5,38 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,80 (d, 3H), [ES+ MS] m/z 385 (MH ⁺).
14	 1-[5-({1[(3-metil-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol Véase nota a)	87 0,204 mmol	 107 0,204 mmol	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,82 (s a, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,23 (m, 2H), 5,89 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 414 (MH ⁺).
15	 1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-(5-({1-(2-quinolinilmetil)-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)etanol Véase nota b)	88 0,248 mmol	 107 0,248 mmol	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,90 (s a, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,97 (t, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,03 (d, 1H), 5,51 (d, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 450 (MH ⁺).
16	 2-{[3-({5-[1-hidroxi-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}amino)-1H-pirazol-1-il]metil}-3-piridinol Véase nota c)	89 0,034 mmol	 107 0,034 mmol	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,11 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,31 (d, 1H), 5,69 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 416 (MH ⁺).

17	 1-[5-({1-[(2-amino-1,3-tiazol-4-il)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol Véase nota a)	90 0,184 mmol	 107 0,184 mmol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,82 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 5,93 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 421 (MH ⁺).
18	 1-[5-({1-[(6-fluoro-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol Véase nota a)	72 0,192 mmol	 107 0,192 mmol	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,74 (c, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,84 - 6,94 (m, 3H), 6,15 (d, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 418 (MH ⁺).
19	 1-[5-({1-[(1-isoquinolinil)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol Véase nota a)	91 0,357 mmol	 107 0,357 mmol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,82 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,74 - 7,81 (m, 3H), 7,64 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,91 (d, 1H), 5,84 (d, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 450 (MH ⁺).
20	 1-[5-({1-[(8-quinolinil)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol Véase nota a)	92 0,582 mmol	 107 0,582 mmol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,85 (s, 1H), 8,97 (dd, 1H), 8,40 (dd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,97 (d, 1H), 5,85 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 450 (MH ⁺).

21	 1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-[5-({1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etanol Véase nota a)	85 2,332 mmol	 107 2,332 mmol	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 7,66 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,29 (d, 3H), 1,97 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 420 (MH ⁺).
22	 1-[5-({1-[(5-metil-3-isoxazolil)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol Véase nota a)	86 0,590 mmol	 107 0,649 mmol	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 7,74 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,96 (d, 1H), 5,26 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 404 (MH ⁺).
23	 5-[1-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etil]-N-{1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1H-pirazo/-3-il}-1,3,4-tiadiazol-2-amina Véase nota a)	85 0,846 mmol	 0,849 mmol ARTCHEM	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,87 (s a, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,05 (d, 1H), 5,97 (d, 1H), 5,84 (c, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,82 (d, 3H), [ES+ MS] m/z 387 (MH ⁺).
24	 1-(5-({1-[(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol Véase nota d)	93 0,286 mmol	 107 0,286 mmol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,87 (s a, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,49 - 7,52 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,23 - 7,27 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,88 - 6,91 (m, 1H), 5,96 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,29 (m, 3H), 1,98 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 439 (MH ⁺).
25	 1-[5-({1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol Véase nota f)	94 0,547 mmol	 107 0,547 mmol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,82 (s a, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 5,88 (d, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,30 (m, 3H), 1,98 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 403 (MH ⁺).

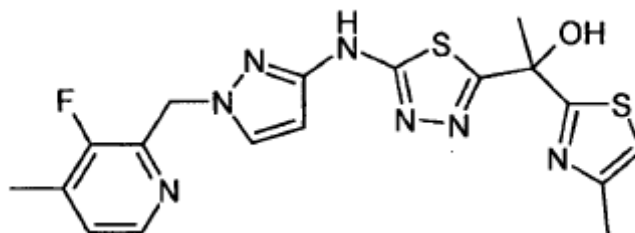
26	 1-[5-({1-[(3,5-dimetil-4-isoxazolil)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol Véase nota e)	84 0,213 mmol	 107 0,235 mmol	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,91 (s, 1H), 7,72 - 7,77 (m, 2H), 6,07 (d, 1H), 5,81 - 5,88 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 1,82 (d, 3H), [ES+ MS] m/z 385 (MH ⁺).
27	 N-{1-[(3,5-dimetil-4-isoxazolil)metil]-1H-pirazol-3-il}-5-[1-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina Véase nota e)	84 0,213 mmol	 0,235 mmol ARTCHEM	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,91 (s, 1H), 7,72 - 7,77 (m, 2H), 6,07 (d, 1H), 5,81 - 5,88 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 1,82 (d, 3H), [ES+MS] m/z 385 (MH ⁺).
28	 1-[5-({1-[(3-fluoro-2-piridinil)metil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol Véase nota b)	95 0,342 mmol	 107 0,342 mmol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,73 (s, 1H), 8,34 - 8,36 (m, 1H), 7,69 - 7,74 (m, 1H), 7,41 - 7,45 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,31 - 5,32 (m, 2H), 2,29 (m, 6H), 1,96 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 432 (MH ⁺).
29	 N-{1-[(3-fluoro-2-piridinil)metil]-5-metil-1H-pirazol-3-il}-5-[1-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina Véase nota b)	95 0,342 mmol	 0,342 mmol ARTCHEM	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,75 (s, 1H), 8,34 - 8,35 (m, 1H), 7,68 - 7,73 (m, 2H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 6,05 (d, 1H), 5,77 - 5,82 (m, 2H), 5,29 (d, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,79 (d, 3H), [ES+ MS] m/z 399 (MH ⁺).

30	 1-[5-[(1-[[5-(etiloxi)-3-fluoro-2-piridinil]metil]-1H-pirazol-3-il)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol Véase nota c)	97 0,269 mmol	 107 0,269 mmol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,80 (s, 1H), 8,05 - 8,10 (m, 1 H), 7,62 - 7,67 (m, 1H), 7,39 - 7,50 (m, 1H), 7,26 - 7,27 (m, 1H), 7,19 - 7,20 (m, 1 H), 5,90 - 5,93 (m, 1H), 5,24 - 5,26 (m, 2H), 4,08 - 4,14 (m, 2H), 2,28 - 2,29 (m, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,32 - 1,36 (m, 3H), [ES+ MS] m/z 462 (MH ⁺).
31	 1-[5-[(1-[[3,5-dimetil-4-(metiloxi)-2-piridinil]metil]-1H-pirazol-3-il)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol Véase nota c)	98 0,663 mmol	 107 0,663 mmol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,84 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 5,87 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,30 (s, 6H), 2,18 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 458 (MH ⁺).
32	 1-[5-[(1-[[3,5-difluoro-4-piridinil]metil]-1H-pirazol-3-il)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol Véase nota c)	99 0,297 mmol	 107 0,297 mmol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,88 (s, 1 H), 8,54 (s, 2H), 7,80 (d, 1 H), 7,26 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 5,95 (d, 1H), 5,37 (s, 2H), 2,30 (d, 3H), 1,97 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 436 (MH ⁺).
33	 3-fluoro-2-[[3-[(5-[1-hidroxi-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-1H-pirazol-1-il]metil]-4(1H)-piridinone Véase nota c)	100 0,139 mmol	 107 0,139 mmol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,85 (s a, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,0 (s a, 1H), 5,26 (s, 2H), 2,30 (m, 3H), 1,98 (s, 3H), [ES+ MS] m/z 434 (MH ⁺).

34	 N-{1-[(3-fluoro-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}-5-[1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina Véase nota a)	77 0,427 mmol	 108 0,427 mmol	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,82 (s a, 1H), 8,35 - 8,37 - (m, 1H), 7,68 - 7,75 (m, 2H), 7,41 - 7,47 (m, 1H), 7,19 - 7,22 (m, 1H), 5,97 - 5,98 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,87 (c, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,70 (d, 3H), [ES+ MS] m/z 402 (MH ⁺).
35	 5-[1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil]-N-{1-[(3-fluoro-2-piridinil)etil]-1H-pirazol-3-il}-1,3,4-tiadiazol-2-amina Véase nota c)	82 0,246 mmol	 102 0,246 mmol	¹ H RMN (300 MHz, DMSO - d ₆) δ ppm: 10,79 (s a, 1H), 8,37 - 8,39 (m, 1H), 7,75 - 7,77 (m, 1H), 7,65 - 7,72 (m, 1H), 7,40 - 7,46 (m, 1H), 5,97 (d, 1H), 5,70 - 5,84 (m, 3H), 2,23 (d, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,76 - 1,80 (m, 6H), [ES+ MS] m/z 413 (MH ⁺).
36	 5-[1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil]-N-{1-[(6-etiloxi)-2-piridinil]metil}-1H-pirazol-3-il}-1,3,4-tiadiazol-2-amina Véase nota c)	83 0,764 mmol	 102 0,764 mmol	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 10,03 (s a, 1H), 7,40 - 7,52 (m, 2H), 6,59 - 6,62 (m, 2H), 6,10 - 6,12 (m, 1H), 5,69 - 5,79 (m, 2H), 5,19 (s a, 2H), 4,32 (c, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,98 (d, 3H), 1,37 (t, 3H), [ES+ MS] m/z 425 (MH ⁺).
(a) El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida DCM / MeOH (0% - 20%). (b) El residuo se trituró con éter etílico y el sólido resultante se filtró y se lavó con éter etílico y agua. (c) El residuo se purificó por HPLC preparativa usando una columna X-Bridge (19 x 150 mm) o (30 x 150 mm) gradiente lineal del 10% - 100% o gradiente lineal del 25% -100% (25_100) ACN / H₂O (NH₄HCO₃ al 0,1%). (d) El residuo se purificó por HPLC preparativa usando una columna X-Bridge (30 x 150 mm) gradiente lineal del 10% -100% ACN (HCOOH al 0,1%) / H₂O (HCOOH al 0,1%). (e) El residuo se purificó por HPLC preparativa usando una columna X-Terra (10 x 150 mm) gradiente lineal del 20% - 100% de ACN /H₂O (NH₄HCO₃ al 0,1%). (f) No era necesaria la purificación del producto bruto.				

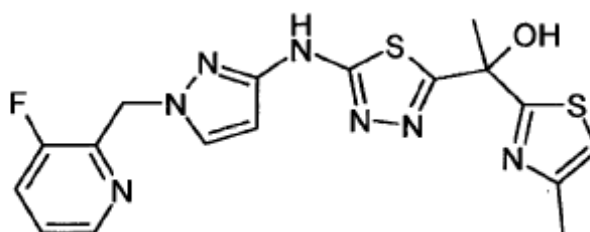
Procedimiento C

Ejemplo 37: 1-[5-({1-[(3-fluoro-4-metil-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil- 1,3-tiazol-2-il) etanol-



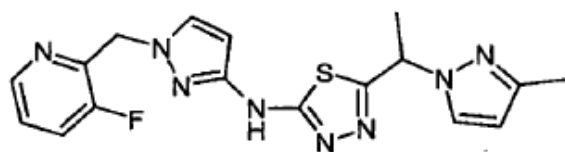
Una mezcla del Intermedio 107, 2-hidroxi-2- (4-metil-1,3-tiazol-2-il) propanohidrazida (82 mg, 0,407 mmol), y el Intermedio 79, 3-fluoro-2 - [(3-isotiocianato-1H-pirazol-1-il) metil] -4-metilpiridina (84 mg, 0,340 mmol) en etanol (6 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trató con ácido sulfúrico (2 ml, 37,5 mmol) a 0°C, y la mezcla resultante se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se colocó en un baño de hielo y se trató lentamente y gota a gota con NH₃ acuoso al 37% (10 ml) hasta que el pH era básico. La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo (60 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se cargó en un cartucho de sílice y se eluyó con un gradiente lineal, MeOH-DCM al 0% - 5%, proporcionando 100 mg (rendimiento al 68,3%) del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,81 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,33 - 7,31 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,28 (s a, 6H), 1,96 (s, 3H). [ES + MS] m / z 432 (MH⁺).

Ejemplo 38: 1-[5-({1-[(3-fluoro-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il) etanol



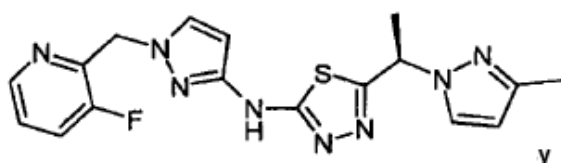
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 37, sustituyendo el intermedio 79 con el compuesto intermedio 77 (106 mg, 0,453 mmol) para producir el compuesto del título (45 mg, 0,109 mmol, rendimiento al 24%). El ejemplo 38 también se preparó sustituyendo las condiciones de EtOH a reflujo por DCM a temperatura ambiente para producir (11,15 g, 25,6 mmol, rendimiento cuantitativo) ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,81 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 2H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,96 (s, 3H). [ES + MS] m / z 418 (MH⁺).

Separación quiral del racemato del Ejemplo 13.

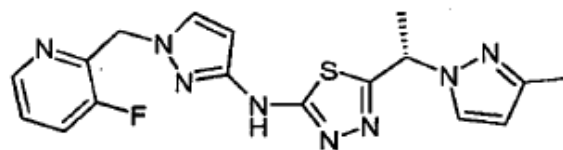


quiral
separación HPLC

Ejemplo 13



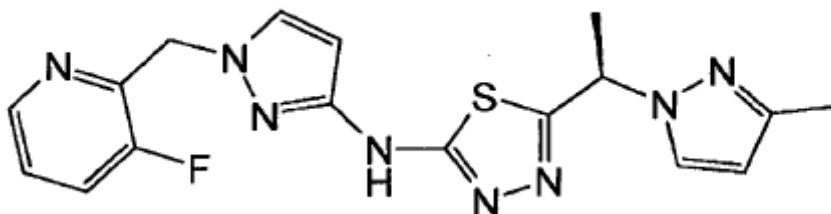
**Isómero 1
Ejemplo 39**



**Isómero 2
Ejemplo 40**

Se separaron 545 mg del Ejemplo 13 (mezcla racémica) usando una mezcla isocrática de hexano / etanol 80:20 con una columna CHIRALPAK-IA 50x500 mm, F = 50 ml / min, 254 nm. La separación se realizó en una inyección y las fracciones apropiadas se recogieron para dar los dos enantiómeros:

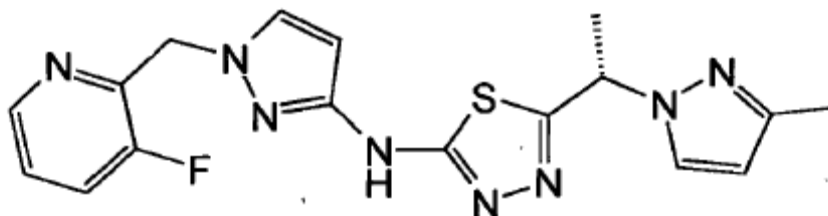
Ejemplo 39: N-{1-[(3-fluoro-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}-5-[(1R)-1-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina



Isómero 1

El isómero 1, primera elución en HPLC: 199 mg, sólido naranja claro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,83 (s a, 1H), 8,35 - 8,37 (m, 1H), 7,69 - 7,75 (m, 3H), 7,43 - 7,47 (m, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,97 (d, 1H), 5,81 (c, 1H), 5,34 - 5,39 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,80 (d, 3H). [ES + MS] m/z 385 (MH^+). Condiciones de la HPLC quiral analítica: columna CHIRALPAK-IA de 4,6 x 150 mm, procedimiento: mezcla isocrática de eluyente de hexano / etanol 80/20, flujo: 1 ml / min. Rt: 18,66 min. $[\alpha]_D = -11,18^\circ$ (2,04, MeOH). La configuración absoluta se determinó por dicroísmo circular vibratorio (VCD) *ab initio*.

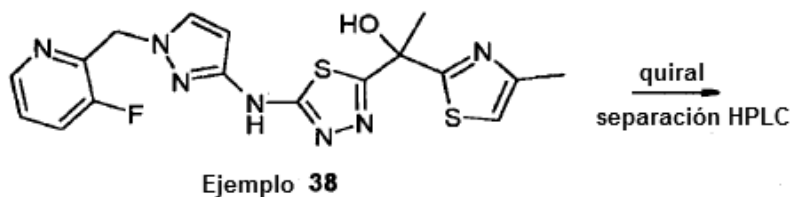
Ejemplo 40: N-{1-[(3-fluoro-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}-5-[(1S)-1-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina



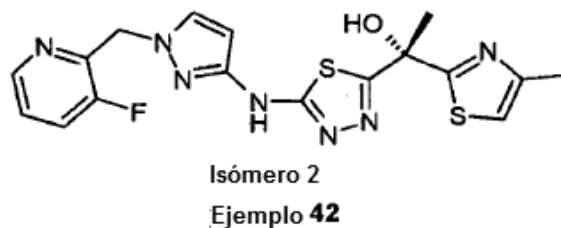
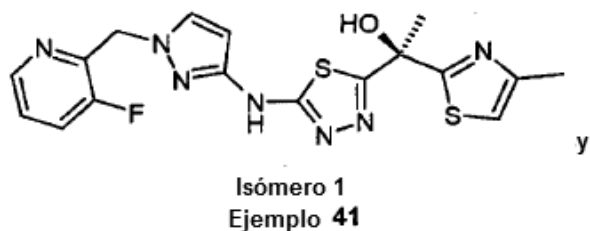
Isómero 2

El Isómero 2, segunda elución en HPLC: 262 mg, sólido crema pálido. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,83 (s a, 1H), 8,35 - 8,37 (m, 1H), 7,69 - 7,75 (m, 3H), 7,43 - 7,47 (m, 1H), 6,06 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 5,81 (c, 1H), 5,34 - 5,39 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,80 (d, 3H). [ES + MS] m/z 385 (MH^+). Condiciones de la HPLC quiral analítica: columna CHIRALPAK-IA de 4,6x150 mm, procedimiento: mezcla isocrática de eluyente hexano / etanol 80/20, flujo: 1 ml / min. Rt: 30,60 min. $[\alpha]_D = +11,28^\circ$ (2,04, MeOH). La configuración absoluta se determinó por dicroísmo circular vibratorio (VCD) *ab initio*.

Separación quiral del racemato del Ejemplo 38.

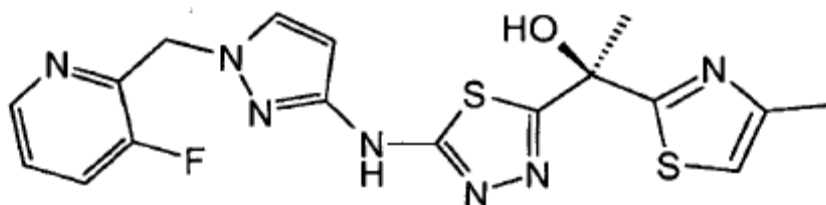


quiral
separación HPLC



Se separaron 162 mg del Ejemplo 38 (mezcla racémica) usando una columna CHIRALPAK-AD de 20x250 mm, F = 17 ml / min, 254 nm y una mezcla isocrática de ACN, isopropilamina al 0,1% - (MeOH-iPrOH 60:40), isopropilamina al 0,1% 92 : 8. El producto se disolvió en 8 ml de metanol / acetonitrilo 1: 1 (grado HPLC). La separación se consiguió después de 5 inyecciones y las fracciones apropiadas se recogieron para dar los dos enantiómeros:

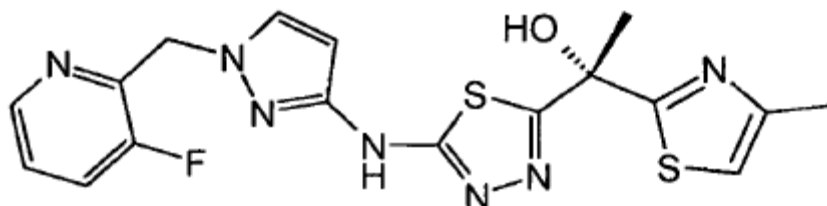
Ejemplo 41: (1S)-1-[5-({1-[(3-fluoro-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il) etanol



Isómero 1

Isómero 1, primera elución en HPLC: 70,5 mg, sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,82 (s a, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,68 - 7,75 (m, 2H), 7,41 - 7,47 (m, 1H), 7,17 - 7,31 (m, 2H), 5,96 (d, 1H), 5,34 - 5,39 (m, 2H), 2,29 (s a, 3H), 1,96 (d, 3H). [ES + MS] m/z 418 (MH^+). Condiciones de la HPLC quiral analítica: columna CHIRALPAK-AD 4,6 x 150 mm, procedimiento: mezcla isocrática de eluyente ACN isopropilamina al 0,1% / MeOH isopropilamina al 0,1%, relación 90/10, flujo: 1 ml / min. Rt: 4,83 min. $[\alpha]_D^{20} = + 86,3^\circ$ (2,02, MeOH). La configuración absoluta se determinó por dicroísmo circular vibratorio (VCD) *ab initio*.

Ejemplo 42: (1R)-1-[5-({1-[(3-fluoro-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il) etanol

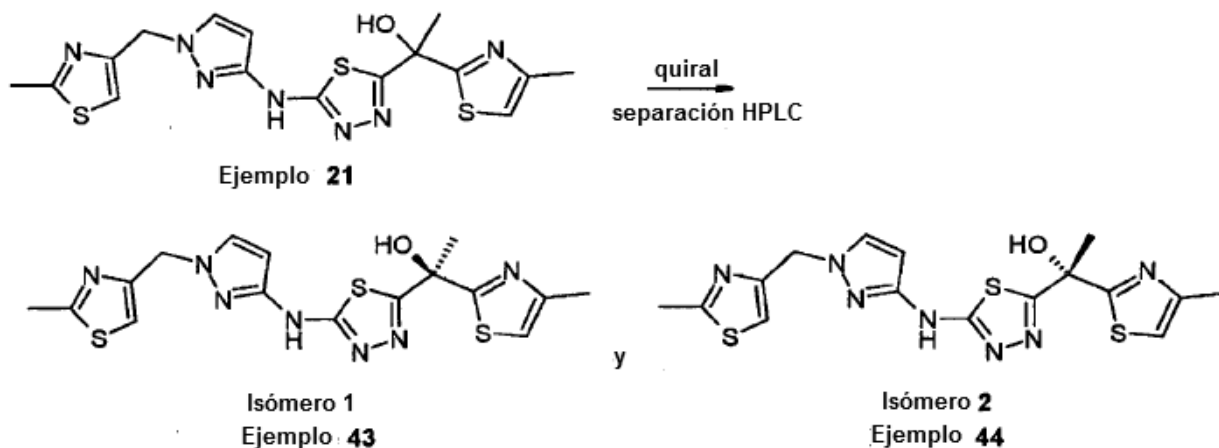


Isómero 2

Isómero 2, segunda elución en HPLC: 71 mg, sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,82 (s a, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,68 - 7,75 (m, 2H), 7,41 - 7,47 (m, 1H), 7,17 - 7,31 (m, 2H), 5,96 (d, 1H), 5,34 - 5,39 (m, 2H), 2,28

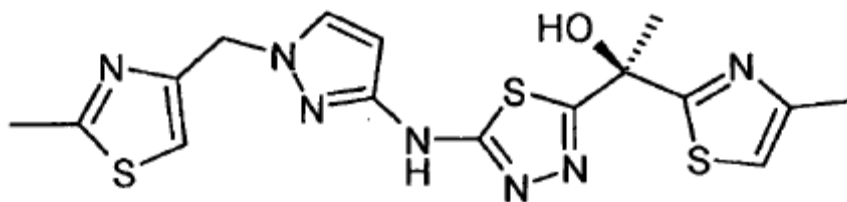
(s a, 3H), 1,96 (d, 3H). [ES + MS] m/z 418 (MH^+). Condiciones de la HPLC quiral analítica: columna CHIRALPAK-AD de 4,6x150 mm, procedimiento: mezcla isocrática de eluyente ACN isoprilamina al 0,1% / MeOH isopropilamina al 0,1%, de isopropilamina, relación de 90/10, flujo: 1 ml / min. Rt: 8,08 min. $[\alpha]_D = -60,9^\circ$ (2,1, MeOH). La configuración absoluta se determinó por dicroísmo circular vibratorio (VCD) *ab initio*.

5 Separación quiral del racemato del Ejemplo 21.



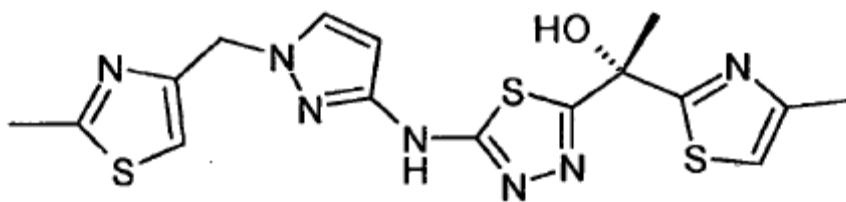
Se separaron 3,15 g del Ejemplo 21 (mezcla racémica) usando una columna CHIRALPAK-IA de 5x50cm, tamaño de partícula 20 micrómetros, F = 50 ml / min, 254 nm y una mezcla isocrática de ACN: [(MeOH (60) / IPA (40))] 95 : 5. El producto se disolvió en 10 ml de una mezcla de DCM / MeOH (grado HPLC). La separación se consiguió después de 7 inyecciones y las fracciones apropiadas se recogieron para dar los dos enantiómeros:

Ejemplo 43: (1S)-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-[5-({1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il] etanol



Isómero 1, primera elución en HPLC: 1,5 g, sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,81 (s a, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 5,96 (d, 1H), 5,24 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,30 (d, 3H), 1,98 (s, 3H). [ES + MS] m/z 420 (MH^+). Condiciones de la HPLC quiral analítica: columna CHIRALPAK-AD de 4,6x150 mm, procedimiento: relación de la mezcla isocrática de eluyente hexano : etanol 80 : 20, flujo: 1 ml / min. Rt: 22,10 min. $[\alpha]_D = 119^\circ$ (1, MeOH). La configuración absoluta se determinó por dicroísmo circular vibracional (VCD) *ab initio*.

Ejemplo 44: (1R)-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-[5-({1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il] etanol



Isómero 2

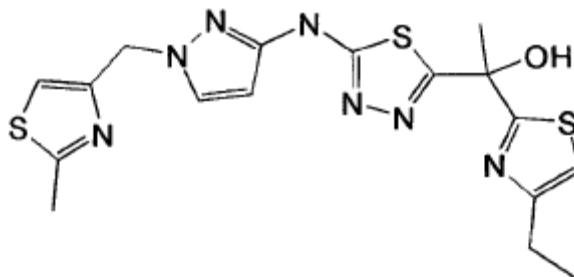
Isómero 2, segunda elución en HPLC: 1,2 g, sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,86 (s a, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (s, 1 H), 7,20 (m, 1H), 5,96 (d, 1H), 5,24 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,30 (d, 3H), 1,98 (s, 3H). [ES + MS] m/z 420 (MH^+). Condiciones de la HPLC quiral analítica: columna CHIRALPAK-AD de 4,6 x 150 mm, procedimiento: relación de la mezcla isocrática de eluyente hexano : etanol 80 : 20, flujo: 1 ml / min. Rt: 28,95 min. $[\alpha]_D = -147^\circ$ (1, MeOH). La configuración absoluta se determinó por dicroísmo circular vibracional (VCD) *ab initio*.

Los **Ejemplos 45 y 46** se prepararon por procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 13 sustituyendo los intermedios de isotiocianato y de hidrazida 96 y 107 con los que se indican en la Tabla 2. Cuando el procedimiento usado para la purificación es diferente al usado para el Ejemplo 13, se indica.

45	1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-[5-((1-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil)-1H-indazol-3-il)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]etanol Véase nota a)	110 1,641 mmol	107 1,641 mmol	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,75 (s a, 1H), 8,07 - 8,09 (m, 1H), 7,60 - 7,62 (m, 1H), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,21 - 7,22 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,30 - 2,31 (m, 3H), 2,02 (s a, 3H), [ES+ MS] m/z 470 (MH^+),
46	N-{5-[1-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1H-indazol-3-amine Véase nota a)	110 1,571 mmol	1,571 mmol ARTCHEM	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,79 (s a, 1H), 8,05 - 8,08 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,60 - 7,62 (m, 1H), 7,39 - 7,43 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,08 - 7,12 (m, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,91 (c, 1H), 5,53 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,87 (d, 3H), [ES+ MS] m/z 437 (MH^+),

(a) El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida DCM / MeOH (0% - 5%) y el sólido obtenido se lavó con éter etílico.

Ejemplo 47: 1-(4-etiltiazol-2-il)-1-(5-((1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il) etanol



Preparado por procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 37 usando el intermedio de isotiocianato 85 (71.4mg, 0,302 mmol) e intermedio de hidrazida 114 (65 mg, 0,302 mmol). Compuesto del título obtenido 72,7mg, 0,168 mmol, rendimiento al 56%) ^1H RMN, (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,83 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,95 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,65 (c, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,16 (t, 3H) [ES MS] m/z 434 (MH^+).

Actividad Biológica

Ensayo de inhibición de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (Ensayo de célula entera)

La medición de la concentración mínima inhibidora (MCI) de cada compuesto ensayado se realizó en placas de microtitulación de poliestireno de fondo plano de 96 pocillos. Se realizaron diez diluciones de dos veces del fármaco en DMSO puro empezando en 400 μM . Se añadieron 5 μl de estas soluciones de fármaco a 95 μl de medio Middlebrook 7H9. (Líneas A - H, filas 1 - 10 de la distribución de la placa). La isoniazida se usó como un control positivo, se prepararon 8 diluciones de 2 veces de isoniazida empezando en 160 $\mu\text{g/ml}$ y se añadieron 5 μl de esta curva de control a 95 μl de medio Middlebrook 7H9 (catálogo Difco ref. 271310). (Fila 11, líneas A - H). Se añadieron 5 μl de DMSO puro a la fila 12 (controles de crecimiento y blanco).

El inóculo se normalizó hasta aproximadamente 1×10^7 cfu/ml y se diluyó 1 en 100 en caldo Middlebrook 7H9 (Middlebrook ADC enriquecido, un medio de cultivo deshidratado que soporta el crecimiento de especies micobacterianas, disponible en Becton Dickinson, Catálogo Ref. 211887), para producir el inóculo final de la cepa H37Rv (ATCC25618). Se añadieron 100 μl de este inóculo a la placa entera excepto a los pocillos G-12 y H-12 (controles blanco). Todas las placas se pusieron en una caja cerrada herméticamente para prevenir el secado de los pocillos periféricos y se incubaron a 37°C sin agitación durante seis días. Se preparó una solución de resazurina disolviendo un comprimido de resazurina (comprimidos de Resazurina para ensayos de leche; referencia 330884Y de VWR International Ltd.) en 30 ml de PBS (solución salina tamponada con fosfato) estéril. Se añadieron a cada pocillo 25 μl de esta solución. Se midió la fluorescencia (Spectramax M5 Molecular Devices, excitación 530 nm, emisión 590 nm) después de 48 horas para determinar el valor de la MCI.

Resultados del ensayo de inhibición de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (Ensayo de célula entera)

Todos los ejemplos se ensayaron en el ensayo de célula entera.

Los Ejemplos 14, 18, 21, 38, 41, 43 y 47 descritos anteriormente en la presente memoria descriptiva resultaron tener un valor de MIC de 1 μM o menos. Por ejemplo, el Ejemplo 43 resultó tener un valor de MIC de 0,4 μM .

Los Ejemplos 2, 6, 12, 13, 15, 20, 28, 29, 34, 37 y 40 descritos anteriormente en la presente memoria descriptiva resultaron tener un valor de MIC de 4 μM o menos, pero por encima de 1 μM .

Los Ejemplos 7, 19 y 22 - 24 descritos anteriormente en la presente memoria descriptiva resultaron tener un valor de MIC de 10 μM o menos, pero por encima de 4 μM .

Los ejemplos 1, 3 - 5, 8 - 11, 16, 17, 25 - 27, 30 - 33, 35, 36, 39, 42, 44, 45 y 46 descritos anteriormente en la presente memoria descriptiva resultaron tener un valor de MIC de más de 10 μM .

En un aspecto, los compuestos de la invención tienen un valor de MIC de 4 μM o menos en el ensayo de inhibición de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (Ensayo de célula entera).

Ensayo de inhibición de InhA de *Mycobacterium tuberculosis* (Ensayo enzimático)

La InhA puede reducir los ésteres de 2-trans-enoil-CoA con oxidación concomitante de NADH a NAD $^+$. El formato de ensayo se basa en la detección cinética del consumo de NADH.

El ensayo de inhibición de InhA se lleva a cabo con proteína recombinante de micobacterium expresada y purificada de *E. coli*. Las condiciones de ensayo convencionales para la determinación de las constantes cinéticas y de la actividad de inhibición usan InhA 5 nM, Dodecenoil-CoA 50 μ M sintetizada y purificada como describen Quémard y col. (DDCoA) y NADH 50 μ M como sustratos, y se lleva a cabo en tampón de PIPES 30 mM pH 6,8, que contiene BSA al 0,05%. Las soluciones de los compuestos que se van a ensayar se preparan en DMSO al 100%; se hicieron 8 diluciones de un tercio empezando en 25 (o 1 μ M para los compuesto más potentes) para las curvas de dosis-respuesta. Se usa triclosán como control positivo en todos los experimentos. Se añade 1 μ l de los compuestos a los pocillos que contienen 25 μ l de la mezcla de DDCoA + NADH, la reacción se inicia por adición de 50 μ l de la solución de enzima. La fluorescencia de NADH se sigue a temperatura ambiente durante 20 minutos en un lector de placa fluorescente (excitación a 340 nM; emisión a 480 nM). Los valores de CI_{50} se determinan usando las velocidades iniciales de consumo de NADH.

Quémard A, Sacchettini JC, Dessen A, et al. Enzymatic characterization of the target for isoniazid in *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochemistry* 1995; 34: 8235 – 41.

Resultados del ensayo de inhibición de InhA de *Mycobacterium tuberculosis* (Ensayo enzimático)

Todos los ejemplos distintos al Ejemplo 16 se ensayaron en el ensayo enzimático.

Los Ejemplos 1 - 4, 6 - 9, 14, 13 - 15, 18 - 21, 28, 29, 34 - 38, 40, 41, 43 y 47 descritos anteriormente en la presente memoria descriptiva resultaron tener un valor de CI_{50} de menos de o igual a 0,05 μ g / ml. Por ejemplo, el Ejemplo 14 resultó tener un valor de CI_{50} de 0,004 μ g / ml.

Los Ejemplos 10, 12 y 22 - 24, descritos anteriormente en la presente memoria descriptiva resultaron tener un valor de CI_{50} de menos de 0,10 μ g / ml pero más de 0,05 μ g / ml.

Los Ejemplos 5, 17, 25, 30, 31, 39, 42, 44 y 45 descritos anteriormente en la presente memoria descriptiva resultaron tener un valor de CI_{50} de menos de 0,50 μ g / ml pero más de 0,10 μ g / ml.

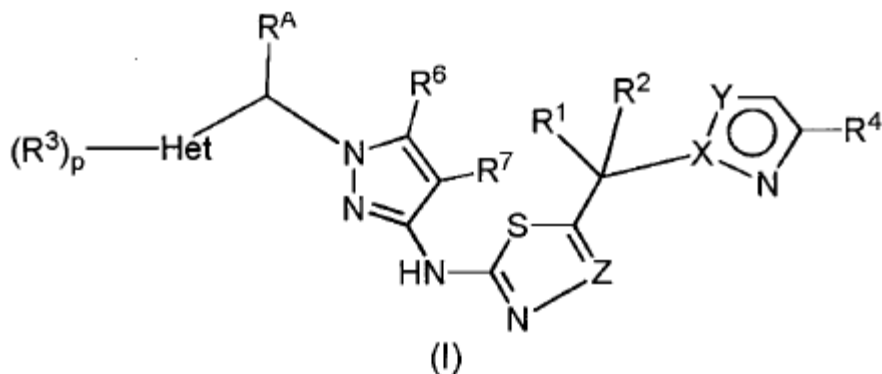
Los Ejemplos 11, 26, 27, 32, 33 y 46 descritos anteriormente en la presente memoria descriptiva resultaron tener un valor de CI_{50} de más de 0,50 μ g / ml.

En un aspecto, los compuestos de la invención tienen un valor de CI_{50} menor que 0,05 μ g/ml en el ensayo de inhibición de InhA de *Mycobacterium tuberculosis* (Ensayo enzimático).

La solicitud de la que forman parte la presente descripción y reivindicaciones puede usarse como base para la prioridad con respecto a cualquier solicitud posterior. Las reivindicaciones de dicha solicitud posterior pueden estar dirigidas a cualquier característica o combinación de características descritas en la presente memoria descriptiva. Pueden tener la forma de reivindicaciones de producto, composición, procedimiento o uso y pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, las siguientes reivindicaciones:

REIVINDICACIONES

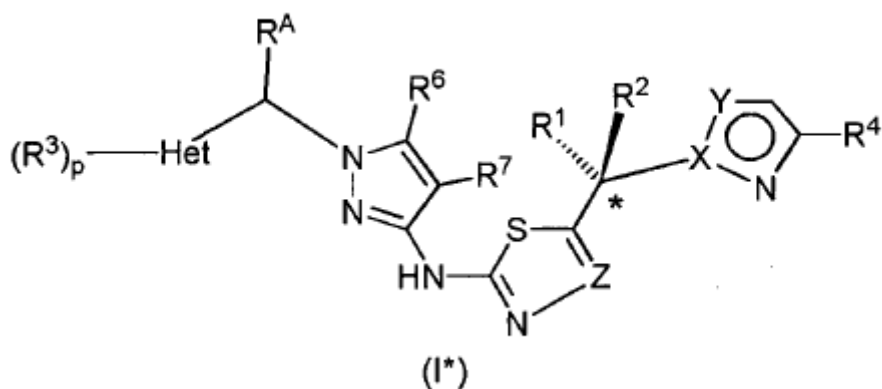
1. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que

- 5 Het es un anillo heteroaromático de 5 a 10 elementos;
X es N e Y es CR⁵, o X es C e Y es S;
Z es seleccionado de N y CH;
R¹ es seleccionado de H y alquilo C₁₋₂;
R² es seleccionado de H, alquilo C₁₋₂, OH, -CH₂OH y alcoxi C₁₋₂;
10 Cada R³ es seleccionado independientemente de OH, alquilo C₁₋₃, -F, Cl, Br, NH₂, y alcoxi C₁₋₃;
R⁴ es seleccionado de alquilo C₁₋₃ y haloalquilo C₁₋₃;
R⁵ es seleccionado de H, alquilo C₁₋₃ y haloalquilo C₁₋₃;
R⁶ y R⁷ son, o
i) cada uno seleccionado independientemente de H, alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃, o
15 ii) R⁶ y R⁷ junto con el anillo al que están unidos forman un anillo bicíclico de 9 elementos;
p es 0 - 3; y
R^A es seleccionado de H y alquilo C₁₋₃.

20 2. Un compuesto de Fórmula (I*) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la estereoquímica absoluta:



estereoquímica absoluta mostrada

3. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que Het se selecciona de piridilo, tiazolilo, quinolinilo, oxazolilo, imidazopiridilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo e isotiazolilo.
- 5 4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que Z es N.
5. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que R¹ es CH₃.
6. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que R² se selecciona de H y OH.
- 10 7. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que R⁴ es CH₃.
8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que X es C e Y es S.
- 15 9. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente entre H y CH₃.
10. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que R^A es H.
11. Un compuesto seleccionado entre:
(1S)-1-[5-({1-[(3-fluoro-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol;
20 (1S)-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-[5-({1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etanol;
and
1-((4-etiltiazol-2-il)-1-(5-((1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)etanol
12. Un compuesto que es (1S) -1- (4-metil-1,3-tiazol-2-il) -1- [5 - ({1 - [(2-metil-1,3-tiazol-4-il) metil] -1H-pirazol-3-il} amino)] 1,3,4-tiadiazol -2-il etanol.
- 25 13. Un compuesto que es (1S)-1-[5-({1-[(3-fluoro-2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-il}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)etanol.
14. Un compuesto que es 1- (4-etiltiazol-2-il) -1- (5 - ((1 - ((2-metiltiazol-4-il) metil) -1H-pirazol-3-il) amino) -1,3,4-tiadiazol-2-il) etanol.
- 30 15. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, para uso en terapia.
16. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, para su uso en el tratamiento de la tuberculosis.
17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
- 35