

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 549 005**

51) Int. Cl.:

| | | | | | |
|---------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|
| C07D 231/14 | (2006.01) | A61P 1/12 | (2006.01) | A61P 25/02 | (2006.01) |
| A61K 31/415 | (2006.01) | A61P 1/16 | (2006.01) | | |
| A61K 31/4155 | (2006.01) | A61P 3/04 | (2006.01) | | |
| A61K 31/437 | (2006.01) | A61P 9/00 | (2006.01) | | |
| A61K 31/454 | (2006.01) | A61P 9/10 | (2006.01) | | |
| A61K 31/5377 | (2006.01) | A61P 11/00 | (2006.01) | | |
| A61K 31/553 | (2006.01) | A61P 11/06 | (2006.01) | | |
| A61P 1/00 | (2006.01) | A61P 13/12 | (2006.01) | | |
| A61P 1/04 | (2006.01) | A61P 17/00 | (2006.01) | | |
| A61P 1/10 | (2006.01) | A61P 19/02 | (2006.01) | | |

12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2009 E 09827639 (7)**

97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 2386546**

54) Título: **Nuevo derivado de pirazol-3-carboxamida que tiene actividad antagonista del receptor 5-HT_{2B}**

30) Prioridad:

21.11.2008 JP 2008298821
01.05.2009 JP 2009112344

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

22.10.2015

73) Titular/es:

RAQUALIA PHARMA INC (100.0%)
1-21-19, Meieki Minami, Nakamura-ku
Nagoya-shi, Aichi 450-0003, JP

72) Inventor/es:

YAMAGISHI, TATSUYA;
KAWAMURA, KIYOSHI;
INOUE, TADASHI;
SHISHIDO, YUJI y
ITO, HIROAKI

74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 549 005 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

Nuevo derivado de pirazol-3-carboxamida que tiene actividad antagonista del receptor 5-HT_{2B}

Campo de la técnica

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirazol-3-carboxamida. Los compuestos de la presente invención son compuestos útiles como antagonistas selectivos del receptor 5-HT_{2B} y son útiles para la prevención o tratamiento de diversas enfermedades relacionadas con este receptor. La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende los derivados anteriores.

Técnica anterior

10 La serotonina (5-hidroxitriptamina) que se descubrió por primera vez en 1948 es uno de los neurotransmisores y es uno de los derivados de la triptamina, que están distribuidos con una concentración alta en el área hipotalámica, el ganglio basal, el núcleo del rafe medular y así sucesivamente. La serotonina es una sustancia química contenida en animales, incluyendo seres humanos, y se biosintetiza a partir de triptófano. Aproximadamente 10 mg de serotonina se encuentran en seres humanos y la mayor parte de ellos se distribuye a células cromafines en la mucosa del intestino delgado. La serotonina sintetizada en el presente documento actúa sobre el músculo, tal como el intestino,
15 y se relaciona altamente con la motilidad del tracto gastrointestinal. La serotonina también se encuentra en el sistema nervioso central y contribuye a actividades mentales en seres humanos. Se está prestando mucha atención a los efectos notificados de la serotonina desde en la vida cotidiana a los trastornos mentales tales como la depresión y la neurosis. En los últimos años, los medicamentos curativos contra estas enfermedades se han desarrollado mediante el uso de los medicamentos actúan sobre la serotonina.

20 Por otro lado, la serotonina es uno de los receptores acoplados a la proteína G principalmente en el sistema nervioso central. La serotonina se clasifica en 7 familias de 5-HT₁ a 5-HT₇ y se reconocen 14 subtipos. Aunque se han continuado las investigaciones farmacológicas sobre cada subtipo (literatura no patente 1), se encuentran tres subtipos, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}, en la familia de 5-HT₂. Adicionalmente se han notificado que varios efectos farmacológicos sobre el receptor de 5-HT_{2B} son útiles para la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades.

25 En general, se ha descubierto que los antagonistas del receptor 5-HT_{2B} son útiles para la prevención o tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo migraña, dolor inflamatorio, dolor nociceptivo, fibromialgia, lumbalgia crónica, dolor visceral, enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), estreñimiento, diarrea, trastorno gastrointestinal funcional, síndrome del intestino irritable (en lo sucesivo denominado SII para abreviar). La definición y los criterios se describen en ROME III, literatura no patente 2), asma, osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, glomerulonefritis, nefritis, dermatitis, hepatitis, vasculitis, isquemia renal, ictus cerebral, infarto de miocardio, isquemia cerebral, enfermedad de Alzheimer, obstrucción reversible de las vías respiratorias, síndrome de enfermedad respiratoria en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión pulmonar (HP), neumonía intersticial idiopática, bronquitis, fibrosis hepática, alveolitis fibrosante criptogénica, esclerosis múltiple, depresión, ansiedad y obesidad. (literaturas no patente 3 a 7)

35 Además, con respecto a los receptores 5-HT_{2B}, se sabe que la relación de dicho receptor con el aparato digestivo y la arteria pulmonar se basa en los experimentos usando los inhibidores selectivos de 5-HT_{2B}.

40 En cuanto al papel del aparato digestivo, los antagonistas de los receptores 5-HT_{2B} son útiles para el SII en base a la depresión de la contracción intestinal humana mediante estimulación eléctrica (literatura de patentes 1). Se describe que los antagonistas de 5-HT_{2B} son eficaces para el tratamiento del trastorno intestinal funcional basado en la contracción intestinal en ratas mediante estimulación de la serotonina (bibliografía de patentes 2). Además, la reducción del umbral del dolor contra la distensión colónica se notificó en ratas tratadas con ácido 2,4,6-trinitrobenzeno sulfónico (denominado en lo sucesivo en el presente documento TNBS), que se considera un modelo de hipersensibilidad visceral (literatura no patente 8).

45 Adicionalmente, los antagonistas de 5-HT_{2B} deprimieron el peso de la defecación creciente por estrés en el modelo de defecación inducida por el estrés en ratas generalmente considerado como un modelo de SII, que puede confirmarse que es útil para el SII con predominio de diarrea. Además, cuando el estrés se produce en ratas, la respuesta de dolor aumenta frente a la distensión colónica, los agonistas de 5-HT_{2B} suprimen el aumento de la respuesta al dolor.

50 En cuanto al papel en la arteria pulmonar, se describe que el receptor 5-HT_{2B} se refiere a mejorar el modelo de ratones crónicamente hipóxico de hipertensión pulmonar, los compuestos antagonistas de 5-HT_{2B} son eficaces para el tratamiento de la hipertensión pulmonar (literatura no patente 9). Se ha informado de que los antagonistas selectivos de 5-HT_{2B} mostraron reducción de la presión arterial en el estudio de fase II temprano frente a pacientes con hipertensión pulmonar, junto con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en el ensayo doble ciego usando placebo como una referencia (literatura no patente 10) en él se ha confirmado la seguridad y utilidad de los antagonistas selectivos de 5-HT_{2B} en seres humanos.

Lista de citas

LITERATURA DE PATENTES

- Literatura de patente 1: Panfleto de publicación internacional 02/056010
 Literatura de patente 2: Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada (traducción de solicitud PCT)
 N° 1997 – 510216

LITERATURA NO PATENTE

- Literatura no patente 1: Phamacol. Rev.1994, 46, 157 – 203
 Literatura no patente 2: Drossman y col., Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases (2006) Vol.15 (3), 237 – 241
 Literatura no patente 3: Johnson KwCephalalgia 23(2): 117 – 23(2003)
 Literatura no patente 4: Allman JM y col., TRENDS In Cognitive Sciences 9(8): 367 – 373(2005)
 Literatura no patente 5: Borman RA y col., Br J Pharmacol. 135 (5):114, 4 – 51 (2002)
 Literatura no patente 6: Beattie DT y col., Br J Pharmacol. 143(5):549 – 60(2004)
 Literatura no patente 7: Kubera M y col., Psychiatry Res. 30; 134(3):251 – 8(2005)
 Literatura no patente 8: The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol.302, No.3, 1013 – 1022 (2002); 2) Pharmacology (2008), 81 (2), 144 – 150))
 Literatura no patente 9: Nature Medicine, 8(10):1129 – 1135, 2002
 Literatura no patente 10: PRX-08066: EPIX Pharmaceuticals

Resumen de la invención**Problema técnico**

- El propósito de la presente invención es proporcionar un medicamento o composición farmacéutica que contiene compuestos con actividad antagonista selectiva del receptor 5-HT_{2B} como ingredientes eficaces. Además, mediante afinidad selectiva alta por el receptor y reduciendo la relación a los otros receptores, reduciendo las diversas acciones desfavorables, a la que se refiere a actividad antagonista del receptor 5-HT_{2B}, también es el objeto de la presente invención.

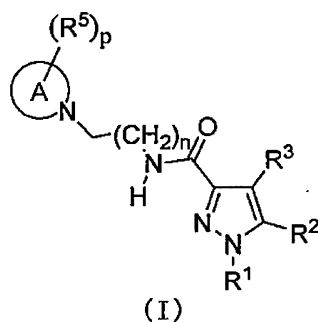
Solución al problema

- Los inventores de la presente invención con el fin de resolver dicho problema anterior descubrieron que nuevos derivados de pirazol-3-carboxamida que tienen la estructura química única muestran la actividad antagonista selectiva y fuerte contra el receptor 5-HT_{2B} entre los subtipos de receptores de serotonina. Además, confirmaron que los derivados de pirazol-3-carboxamida nuevos han mejorado con eficacia el umbral del dolor visceral en modelos de SII inducido por TNBS. Por tanto, los derivados de 5-sustituida-1H-pirazol-3-carboxamida son útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades medidas por la estimulación del receptor anterior, tales como migraña, dolor inflamatorio, dolor nociceptivo, fibromialgia, lumbalgia crónica, dolor visceral, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), estreñimiento, diarrea, trastorno gastrointestinal funcional, síndrome del intestino irritable (SII), asma, artrosis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, glomerulonefritis, nefritis, dermatitis, hepatitis, vasculitis, isquemia renal, ictus cerebral, infarto de miocardio, isquemia cerebral, enfermedad de Alzheimer, obstrucción reversible de las vías respiratorias, síndrome de enfermedad respiratoria del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión pulmonar (HP), neumonía intersticial idiopática, bronquitis, fibrosis hepática, alveolitis fibrosante criptogénica, esclerosis múltiple, depresión, ansiedad y obesidad.

- La presente invención se ha completado basándose en la visión anterior y proporciona los siguientes compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, los compuestos cidos o sus farmacéutica aceptable sales, agentes de prevención o tratamiento de la enfermedad relacionada con el receptor 5-HT_{2B} como ingredientes eficaces, las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos citados o las sales farmacéuticamente aceptables, o procedimiento de tratamiento de dichos compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables.

Es decir, la presente invención es como sigue:

- [1] Un compuesto de la siguiente fórmula general (I) o su sal farmacéuticamente aceptable.



[en el que,

A es un anillo de 3 a 8 miembros y puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo haloalquilo C₁-C₆;

5 R² es un grupo bicíclico insaturado, que puede sustituirse por R⁴;

R³ es un átomo de hidrógeno o de halógeno;

R⁴ es un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, OH, OR^{1A}, halógeno, -(CH₂)_aOH, CO₂H, CONH₂, CONHR^{1A}, CONHR^{1A}R^{1A}, CN, COR^{1A}, NH₂, NHR^{1A}, NR^{1A}R^{1A}, NHCOR^{1A}, SR^{1A}, SOR^{1A}, SO₂R^{1A}, SO₂NH₂, SO₂NHR^{1A}, SO₂NR^{1A}R^{1A} o NHSO₂R^{1A}; cuando q es plural, R⁴ puede ser igual o diferente; cuando R⁴ tiene dos R^{1A}, pueden ser el mismo o diferentes R^{1A} o R^{1A} puede combinarse con el otro R^{1A};

10 R⁵ es un grupo alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_aOH, -(CH₂)_aOR^{1B}, halógeno, CONH₂, CONHR^{1B}R^{1B}, COR^{1B}, SO₂R^{1B}, -OCH₂CH₂NR^{1B}R^{1B} o un grupo haloalquilo C₁-C₆; cuando p es plural, R⁵ puede ser igual o diferente o R⁵ puede combinarse con el otro R⁵;

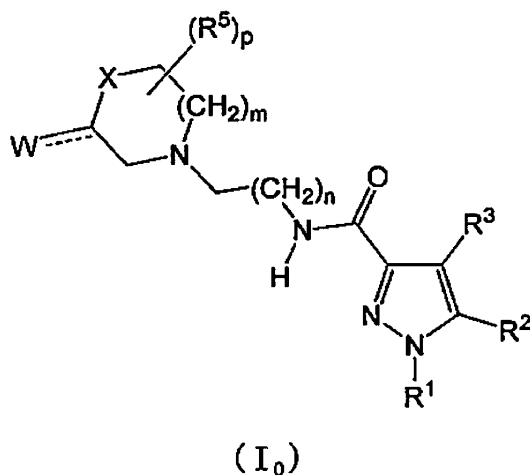
R^{1A}, R^{1B} son cada uno independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo haloalquilo C₁-C₆;

15 a es 0, 1 o 2;

n es 1 o 2; y

p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

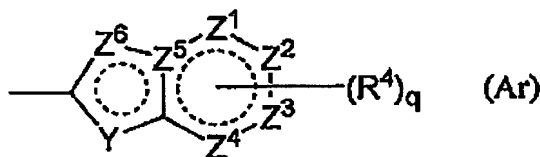
Se prefiere un compuesto de la siguiente fórmula general (I₀) o su sal farmacéuticamente aceptable,



20 [en el que

R¹ es un grupo alquilo inferior de cadena recta, de cadena ramificada o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo haloalquilo de cadena recta, de cadena ramificada o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

25 R² es un grupo de anillo de (hetero)arilo de la siguiente fórmula general (Ar)



R³ es un átomo de hidrógeno o de halógeno;

30 R⁴ es un grupo alquilo inferior de cadena recta, de cadena ramificada o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo haloalquilo de cadena recta, de cadena ramificada o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de

carbono, OH, OR^{1A}, halógeno, -(CH₂)_aOH, CO₂H, CONH₂, CONHR^{1A}, CONHR^{1A}R^{1A}, CN, COR^{1A}, NH₂, NHR^{1A}, NR^{1A}R^{1A}, NHCOR^{1A}, SR^{1A}, SOR^{1A}, SO₂R^{1A}, SO₂NH₂, SO₂NHR^{1A}, SO₂NR^{1A}R^{1A} o NHSO₂R^{1A}; cuando q es plural, R⁴ puede ser igual o diferente; cuando R⁴ tiene dos R^{1A}, pueden ser el mismo o diferentes R^{1A} o R^{1A} puede combinarse con el otro R^{1A};

R⁵ es un grupo alquilo inferior de cadena recta, de cadena ramificada o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, -(CH₂)_aOH, -(CH₂)_aOR^{1B}, halógeno, CONH₂, CONHR^{1B}R^{1B}, COR^{1B}, SO₂R^{1B}, -OCH₂CH₂NR^{1B}R^{1B} o un grupo haloalquilo de cadena recta, de cadena ramificada o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; cuando p es plural, R⁵ puede ser igual o diferente o R⁵ puede combinarse con el otro R⁵;

R^{1A} y R^{1B} son cada uno independientemente un grupo alquilo inferior de cadena recta, de cadena ramificada o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo haloalquilo de cadena recta, de cadena ramificada o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

a es 0, 1 o 2;

m es 0, 1 o 2;

n es 1 o 2;

p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

q es 0, 1, 2 o 3;

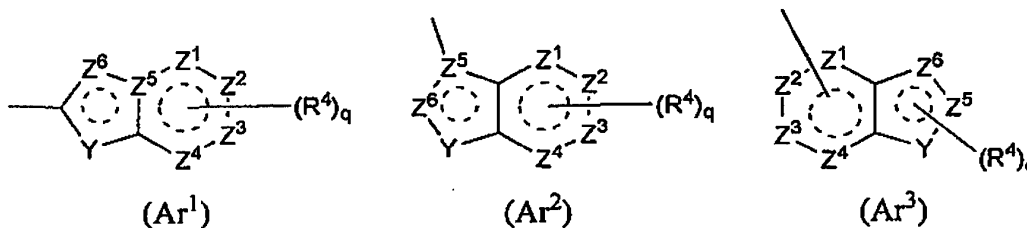
X es CH₂, NH, O, S, SO, SO₂, CHR⁵, CR⁵R⁵ (R⁵ es el mismo como se describe anteriormente y puede ser igual o diferente) o NR⁵ (R⁵ es el mismo como se describe anteriormente);

W es un átomo de oxígeno, (H, H), (H, R⁵) o (R⁵, R⁵) cuando X es CH₂, NH, O, CHR⁵, CR⁵R⁵ o NR⁵ o W es (H, H), (H, R⁵) o (R⁵, R⁵) cuando X es S, SO o SO₂; en el que (H, H), (H, R⁵) o (R⁵, R⁵) significa que W representa dos grupos de una valencia y los dichos dos grupos de una valencia son H y H, H y R⁵, R⁵ y R⁵;

Y es NH, NR¹, O o S;

Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ son cada uno independientemente N, C, CH o CR⁴ (R⁴ es el mismo como se describe anteriormente y 1, 2 o 3 de Z¹ a Z⁶ pueden representar un átomo de nitrógeno)].

[2] El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en el anterior [1], en el que R² es el siguiente Ar¹, Ar², Ar³ o Ar⁴,



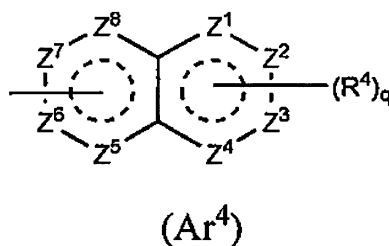
[en los que,

R⁴ es el mismo como se describe en el anterior [1] y q es 0, 1, 2 o 3;

Y es NH, NR⁶, O o S;

Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ son cada uno independientemente N, C, CH o CR⁴ (1, 2 o 3 de Z¹ a Z⁶ pueden representar un átomo de nitrógeno); y

R⁶ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxilalquilo C₁-C₆, un grupo haloalcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, un grupo dialquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, un grupo monoalquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, un grupo aminoalquilo C₁-C₆, un grupo ciclo C₃-C₈ alquilo C₁-C₆, dicho grupo ciclo C₃-C₈ alquilo C₁-C₆ puede sustituirse con 1 o 2 grupos cada uno seleccionado independientemente de hidroxil, alcoxi C₁-C₆ y aciloxi C₁-C₆ y pueden tener S (azufre), O (oxígeno) o NR¹, un grupo aminocarbonilalquilo C₁-C₆, un grupo monoalquilaminocarbonil C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, un grupo dialquilaminocarbonil C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxicarbonilalquilo C₁-C₆ o un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆],

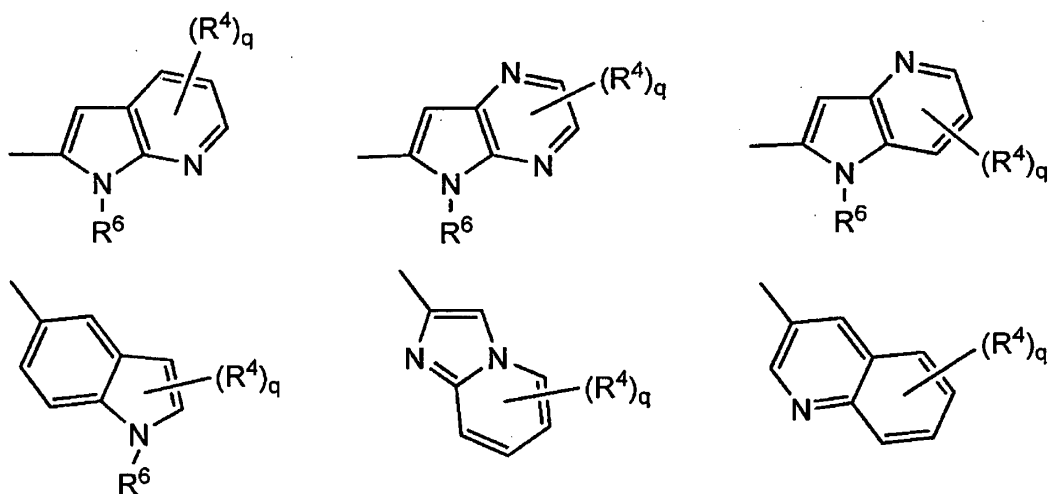


[en el que,

R⁴ es el mismo como se describe en el anterior [1] y q es 0, 1, 2 o 3; y

Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶, Z⁷ y Z⁸ son cada uno independientemente N, C, CH o CR⁴ (1, 2 o 3 de Z¹ a Z⁸ pueden representar un átomo de nitrógeno)]

[3] El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en el anterior [2], en el que Ar¹, Ar², Ar³ o Ar⁴ se representan por la siguiente fórmula general:



5 [en las que,

R⁴ y q son los mismos como se describe anteriormente;
 R⁶ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; y
 (R⁴)_q pueden sustituir uno de los dos anillos o ambos anillos].

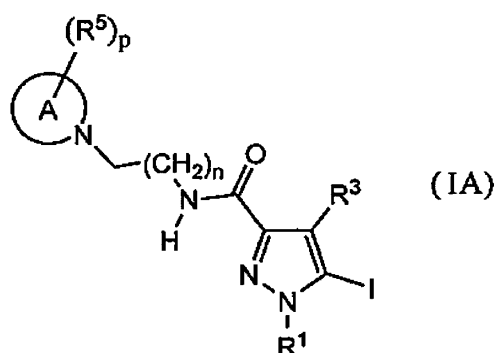
10 [4] El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en el anterior [1], en el que el anillo A es morfolina, piperidina, pirrolidina o acetidina que se une en N;
 n es 1;

p es 0, 1 o 2; y
 q es 0, 1 o 2.

15 [5] El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en el anterior [1], en el que el compuesto representado por la fórmula general (I) se selecciona del grupo que consiste en

- 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-(quinolin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
 1-metil-5-[5-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-2-il]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
 20 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-[5-(trifluorometil)-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida;
 1-metil-5-[5-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
 5-[5-fluoro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
 5-[5-ciano-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-2-il]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
 5-[6-fluoro-1H-pirrolol[3,2-b]piridin-2-il]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
 25 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-[5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il]-1H-pirazol-3-carboxamida;
 5-[5-ciano-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
 5-[5-fluoro-1-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
 N-[2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)etil]-5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 N-[2-(acetidin-1-il)etil]-5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 30 1-metil-5-(2-metil-1H-indol-5-il)-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
 5-(1,2-dimetil-1H-indol-5-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
 5-[1-(2-metoxietil)-1H-indol-3-il]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
 5-(4-acetamido-1H-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
 5-[imidazol[1,2-a]piridin-2-il]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
 35 5-[6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
 5-[7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
 5-[6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-2-il]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
 N-[2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)etil]-1-metil-5-(quinolin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
 N-[2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)etil]-1-metil-5-[1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida;
 40 y
 5-[7-cianoimidazo[1,2-a]piridin-2-il]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida.

[6] Un intermedio del compuesto descrito en el anterior [1], que se representa por la fórmula general (1A):



[en la que, cada descripción es la misma como se describe en [1] anteriormente].

5 [7] Un agente preventivo o terapéutico para enfermedades en las que están implicados los receptores 5-HT_{2B} en las que el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en uno cualquiera de [1] a [5], es un ingrediente eficaz.

[8] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en uno cualquiera de [1] a [5], y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 [9] Una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de la enfermedad mediada por los receptores 5-HT_{2B}, en un sujeto mamífero, que comprende una cantidad eficaz del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en uno cualquiera de [1] a [5], y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[10] Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto como se describe en uno cualquiera de [1] a [5], que comprende adicionalmente otro agente farmacológicamente activo.

15 [11] El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en uno cualquiera de [2] a [6], para su uso en la prevención o el tratamiento de migraña, dolor inflamatorio, dolor nociceptivo, dolor neuropático, fibromialgia, lumbalgia crónica, dolor visceral, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), estreñimiento, diarrea, trastorno gastrointestinal funcional, síndrome del intestino irritable (SII), asma, artrosis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, glomerulonefritis, nefritis, dermatitis, hepatitis, vasculitis, isquemia renal, ictus cerebral, infarto de miocardio, isquemia cerebral, enfermedad de Alzheimer, obstrucción reversible de las vías respiratorias, síndrome de enfermedad respiratoria del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión pulmonar (HP), neumonía intersticial idiopática, bronquitis, fibrosis hepática, alveolitis fibrosante criptogénica, esclerosis múltiple, depresión, ansiedad u obesidad.

25 [12] Un uso del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en uno cualquiera de [1] a [5], para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de migraña, dolor inflamatorio, dolor nociceptivo, dolor neuropático, fibromialgia, lumbalgia crónica, dolor visceral, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), estreñimiento, diarrea, trastorno gastrointestinal funcional, síndrome del intestino irritable (SII), asma, artrosis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, glomerulonefritis, nefritis, dermatitis, hepatitis, vasculitis, isquemia renal, ictus cerebral, infarto de miocardio, isquemia cerebral, enfermedad de Alzheimer, obstrucción reversible de las vías respiratorias, síndrome de enfermedad respiratoria del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión pulmonar (HP), neumonía intersticial idiopática, bronquitis, fibrosis hepática, alveolitis fibrosante criptogénica, esclerosis múltiple, depresión, ansiedad u obesidad.

Efectos ventajosos de la invención

35 El ingrediente eficaz, derivados de pirazol-3-carboxamida de la presente invención tiene un núcleo nuevo e inhibe fuertemente y de forma selectiva la función del receptor 5-HT_{2B}. La actividad antagonista fuerte del receptor 5-HT_{2B} del medicamento de la presente invención muestra efectos terapéuticos basados en los excelentes efectos farmacéuticos. Además, la elevada selectividad del medicamento de la presente invención es útil para reducir la amplia gama de efectos secundarios en base a las actividades de otros receptores distintos al receptor 5-HT_{2B}.

Breve descripción de las figuras

40 La Fig. 1 es un gráfico de los resultados en un estudio de distensión colónica usando un modelo de SII inducido por TNBS sobre el compuesto de ejemplo 24.

Descripción de las realizaciones

El compuesto de la presente invención se caracteriza por actividades de unión específica al receptor 5-HT_{2B}. El compuesto de la presente invención inhibe selectivamente las actividades del receptor 5-HT_{2B} mediante la unión

antagonista al receptor 5-HT_{2B}, que es útil para el tratamiento o el pretratamiento de mamíferos en relación con dicho receptor.

La expresión "agente antagonista también se denomina antagonista y significa que el medicamento actúa de forma antagonista frente al agonista y reduce los efectos. La capacidad de que estos antagonistas y agonistas para unirse parcialmente se llama afinidades de unión y la evaluación de las afinidades de unión, como los ejemplos descritos a continuación, se lleva a cabo mediante la comparación de valor K_i calculado en los estudios de unión al receptor *in vitro* o los valores de CI₅₀ llevados a cabo en el ensayo de unión al receptor en las mismas condiciones, en algunos casos.

En los estudios de unión al receptor, cuando la CI₅₀ no se puede calcular porque no muestra las actividades antagonistas suficientes, la CI₅₀ del compuesto puede considerarse superior a la concentración citada.

El compuesto de la presente invención tiene una afinidad de unión y el valor de IC₅₀, que muestra la actividad de inhibición de la serotonina al receptor 5-HT_{2B} (actividad inhibidora), es, preferentemente, inferior a 1.000 nM, más preferentemente inferior a 100 nM, más preferentemente inferior a 10 nM, y lo más preferentemente inferior a 1 nM.

El compuesto de la presente invención o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es favorable para ser "selectivo" sobre la actividad inhibidora del 5-HT_{2B} en comparación los otros receptores. "Selectivo" significa que la actividad inhibidora de dicho receptor es superior a las actividades inhibidoras de los "otros receptores". "Selectivo" en la presente invención significa que el valor CI₅₀ de la actividad inhibidora de dicho receptor es una décima parte o menos, preferentemente una centésima parte o menos, y más preferentemente una milésima parte o menos, en comparación con el valor CI₅₀ de 'los otros receptores'.

'Los otros receptores' en el presente documento significa los otros receptores indicados en los antagonistas no selectivos de la serotonina existentes. Particularmente después de evaluar las selectividades contra 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, la evaluación de los compuestos representativos sobre la influencia en los receptores y enzimas existentes es favorable.

Las actividades inhibidoras o las actividades antagonistas sobre receptores de los antagonistas selectivos de 5-HT_{2B} en la presente invención pueden evaluarse fácilmente con las tecnologías conocidas que se mencionan a continuación.

En este contexto, el término "C₁-C₆" como se define en la fórmula general anteriormente mencionada, salvo que se indique de otra manera, significa una cadena carbonada lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. De esta manera, el "grupo alquilo C₁-C₆" significa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, incluyendo preferentemente metilo (en lo sucesivo ocasionalmente abreviado como Me), etilo (en lo sucesivo ocasionalmente abreviado como Et), propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo.

El "halógeno" significa el grupo 17 de la tabla periódica, que incluye preferentemente F, Cl, Br o I.

El "grupo haloalquilo" significa un grupo alquilo C₁-C₆ que se sustituye con 1 a 5 átomo o átomos de halógeno.

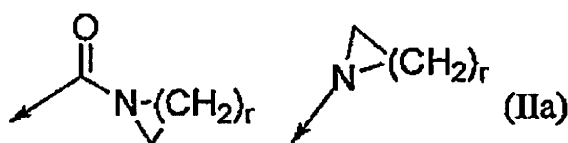
El "anillo de arilo" significa un anillo mono- o bicíclico que puede estar saturado o parcial o totalmente insaturado. El arilo significa un sustituyente que se une en la parte saliente un átomo de hidrógeno fuera del anillo de arilo, que incluye preferentemente Ar¹, Ar², Ar³ y Ar⁴.

Un grupo de anillo monocíclico insaturado contiene, por ejemplo, fenilo, pirazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, imidazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, furazanilo se citan.

Un grupo de anillo bicíclico insaturado contiene, por ejemplo, naftilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolilo, ftalacinilo, quinazolinilo, quinoxalino se citan.

Un ejemplo de grupo de anillo saturado contiene el anillo que está parcialmente saturado o totalmente saturado en la parte insaturada del grupo de anillo mono- o bicíclico descrito anteriormente. 'R^{1A}' puede combinarse con el otro R^{1A}, significa que NR^{1A} tal como CONR^{1A}R^{1A} y SO₂nR^{1A}R^{1A}. Pueden mostrar el grupo de anillo que contiene carbono de 3 a 13 miembros por la dicha combinación (por ejemplo r es de 1 a 12 en el siguiente esquema (IIa)). Entre ellos, es favorable el grupo de anillo que contiene carbono de 3 a 8 miembros (por ejemplo r es de 1 a 6 en el siguiente esquema (IIa)). En realidad CONR^{1A}R^{1A} y NR^{1A}R^{1A} en R⁴ pueden describirse en el siguiente esquema (IIa)). La forma de unión, sin embargo, no se limita solamente en el siguiente esquema.

"R^{1B} puede combinarse con el otro R^{1B}" tiene el mismo significado como se describe anteriormente y R^{1A} se reemplaza por R^{1B}. Los sustituyentes retirables que se ejemplifican son los grupos etoxi, fenoxi, halógeno, alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo, imidazol-1-ilo, 4-nitrofenoxi, pero no se limitan solamente a estos.



Las sales de un compuesto de fórmula (I) son sales farmacéuticamente aceptables e incluyen la adición ácida y la adición básica (incluyendo sales diácidas y sales dibásicas) de las mismas.

5 En general, las sales de adición ácida adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

10 Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos como sales básicas incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc. Véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002) conforme se necesite.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse fácilmente mezclando la solución del ácido o de la base deseados. La sal resultante puede precipitar y recolectarse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

20 Los compuestos de la presente invención pueden existir tanto en formas sin solvatar como solvatadas. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, por ejemplo D₂O, d₆-acetona, d₆-dimetilsulfóxido.

25 Se incluyen en el ámbito de la presente invención los complejos tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-hospedador en los que, por el contrario a los solvatos anteriormente mencionados, el fármaco y el hospedador están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden ionizarse, ionizarse parcialmente o no ionizarse. Véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, por Halebian (Agosto de 1975), conforme se necesite.

30 En lo sucesivo todas las referencias a los compuestos de fórmula (I) incluyen referencias a sales, solvatos y complejos de los mismos y a solvatos y complejos de las sales de los mismos.

35 Los compuestos de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula (I) como se define anteriormente en el presente documento, incluyendo los polimorfos y los hábitos cristalinos de los mismos, los profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) como se define en lo sucesivo y los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I).

40 Como se indica, los denominados "pro-fármacos" de los compuestos de fórmula (I) o sus sales también están en el ámbito de la presente invención. De esta manera ciertos derivados de los compuestos de fórmula I que pueden tener poca o no tener actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran a o sobre el cuerpo, pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por rotura hidrolítica. Tales derivados se denominan "profármacos". Puede encontrarse información adicional del uso de los profármacos en Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

45 Los profármacos de acuerdo con la presente invención pueden, por ejemplo, producirse reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (I) con ciertos restos conocidos por los expertos en la materia como "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la presente invención incluyen:

50 cuando el compuesto de fórmula (I) o su sal contiene una funcionalidad ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo y una amida del mismo, por ejemplo, un éster de etilo del mismo, un éster de fenilo del mismo, un éster de carboximetilo del mismo, un éster de dimetilaminometilo del mismo, un éster de pivaloioximetilo del mismo, un éster de etoxicarboniloxietilo del mismo, un éster de ftalidilo del mismo, un éster de (5-metil-2-oxo-1,3-

dioxolen-4-il)metilo del mismo, un éster de 1-(ciclohexiloxicarbonilo)etilo del mismo, metilamida del mismo y similares;

cuando el compuesto de fórmula (I) o su sal contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un compuesto en el que la funcionalidad hidroxilo se somete a acilación, alquilación, fosforilación y boración, por ejemplo, un compuesto acetilo, un compuesto palmitoilo, un compuesto pronanoilo, un compuesto pivaloilo, un compuesto succinilo, un compuesto alanilo, un compuesto dimetilaminometilcarbonilo y similares; Además, dependiendo de los sustituyentes, el profármaco puede formar el N-óxido. También se incluyen en el ámbito de la presente invención tales N-óxidos;

cuando el compuesto de fórmula (I) o su sal contiene una funcionalidad amino, una amida del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que, como puede ser el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino se somete/someten a acilación, alquilación y fosforilación, por ejemplo, un compuesto eicosanoilo, un compuesto alanilo, un compuesto pentilaminocarbonilo, un compuesto (5-metil-2-oxol-3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilo, un compuesto tetrahidrofuranoilo, un compuesto pirrolidinilmetilo, un compuesto terc-butilo y similares.

Los ejemplos adicionales de los grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos precedentes y de los ejemplos de otros tipos de profármacos pueden encontrarse en las referencias anteriormente mencionadas. Además, ciertos compuestos de fórmula (I) pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula I que contienen uno o más carbonos asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de fórmula general (I) contiene un grupo alqueno o alquenieno, son posibles los isómeros geométricos cis/trans (o Z/E). Donde el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático, puede darse el isomerismo tautomérico ("tautomerismo"). Esto sigue que un único compuesto puede mostrar más de un tipo de isomerismo.

Se incluyen dentro del ámbito de la presente invención todos los estereoisómeros, los isómeros geométricos y las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula general (I), incluyendo los compuestos que exhiben más de igual a dos tipos de isomerismo y las mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen las sales de adición ácidas o básicas en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros cis/trans pueden separarse mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccional. Las técnicas convencionales para la preparación/el aislamiento de los enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o un derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral.

Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o, en el caso donde el compuesto de fórmula general (I) contiene un resto ácido o básico, un ácido o una base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccional y uno o ambos de los diastereoisómeros convertirse al enantiómero o enantiómeros puros correspondientes por medios bien conocidos por un experto en la materia.

Los compuestos quirales de la presente invención (y los precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en una forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene del 0 al 50 % (p/p) de isopropanol, típicamente del 2 al 20 % (p/p) y del 0 al 5 % (p/p) de una alquilamina, típicamente el 0,1 % (p/p) de dietilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.

Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia - véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds por E L Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).

La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables de fórmula general (I) en los que uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o del número másico normalmente encontrado en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la presente invención incluyen los isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , de carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , de cloro, tales como ^{36}Cl , de flúor, tales como ^{18}F , de yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , de oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , de fósforo, tales como ^{32}P y de azufre, tales como ^{35}S .

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan en una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, vida media *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos y por lo tanto pueden preferirse antes que un compuesto normal de ^1H en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N puede ser útil en los estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (TEP) para examinar la ocupación sustrato receptor.

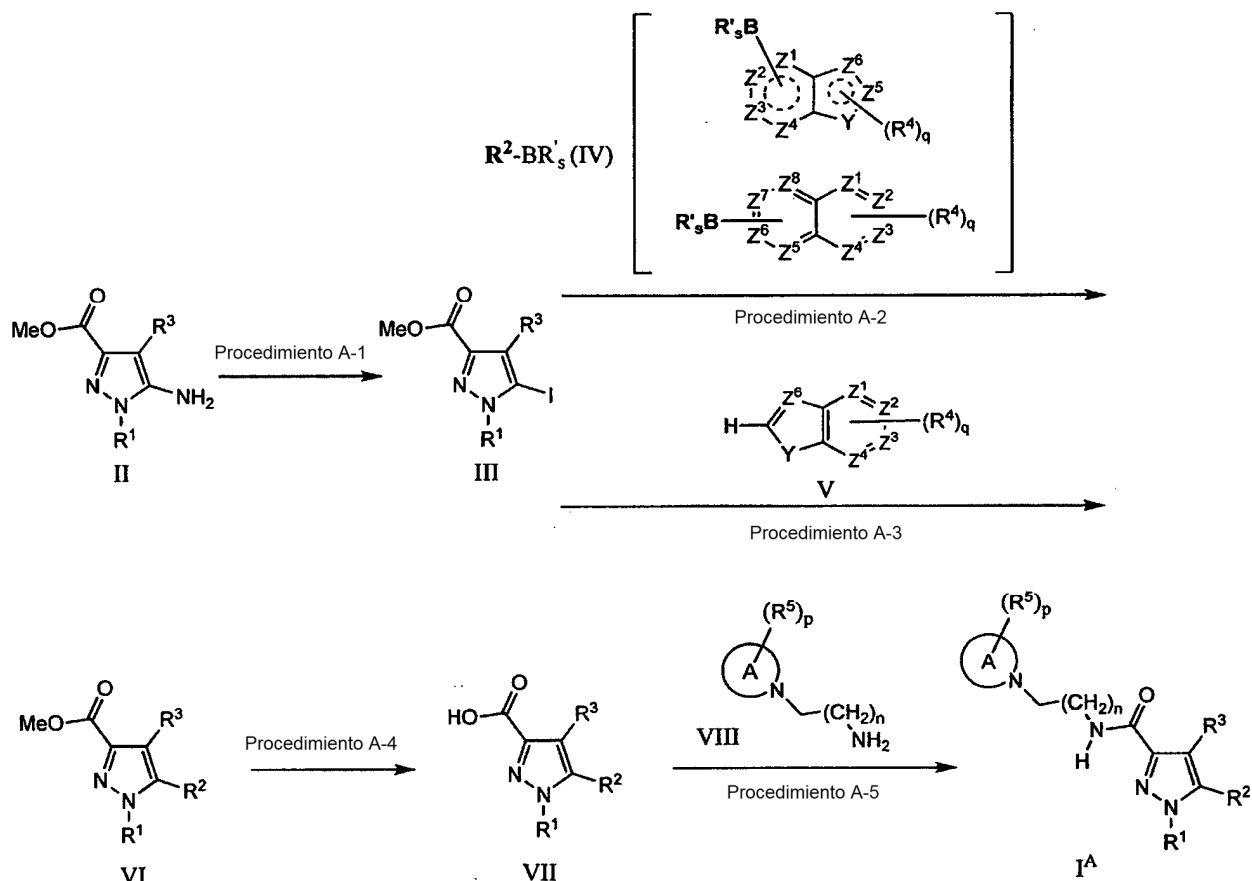
Ciertos compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I), por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en los estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H y carbono 14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y fáciles medios de detección.

Todos los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse por los procedimientos descritos en los procedimientos generales presentados a continuación o por los procedimientos específicos descritos en la sección de Ejemplos y en la sección de Preparaciones o por modificaciones rutinarias de los mismos. La presente invención también abarca uno cualquiera o más de estos procesos para preparar los compuestos de fórmula general (I), además de cualquier intermedio nuevo usado en los mismos.

El compuesto de fórmula general (I) en la presente invención puede prepararse con un procedimiento de preparación conocido o puede prepararse de acuerdo con el procedimiento o procedimiento de preparación general mostrado en el siguiente esquema de reacción. Salvo que se indique de otra manera, de R^1 a R^5 y X, Y y Z en los siguientes procedimientos son como se define anteriormente. La frase "grupo protector" como se usa en el presente documento significa un grupo hidroxilo- o amino- protector que se selecciona de grupos típicos hidroxilo, acetileno o amino-protectores descritos en Protective Groups in Organic Synthesis editado por T. W. Greene y col. (John Wiley e Hijos, 1999). Además, cada compuesto descrito en el esquema de reacción, salvo que inhiba la reacción, puede formar la sal que incluye la misma sal como compuesto (I). El profármaco de la presente invención puede prepararse introduciendo el grupo específico en la fase del intermedio o por la reacción usando un compuesto obtenido, que es similar al grupo protector descrito anteriormente. La reacción tal como esterificación, amidación y deshidratación puede conseguirse usando procedimientos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, pueden conseguirse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia.

La preparación del compuesto en la fórmula I^{A} a partir de la fórmula II a través del procedimiento A-2 (Procedimiento 1) y la preparación del compuesto en la fórmula I^{A} a partir de la fórmula II a través del procedimiento A-3 (Procedimiento 2) se muestran como sigue.



En una representación de R'sB, R' significa OH, alquilo O-inferior, alquilo inferior o flúor y s es 2 o 3, B es un átomo de boro. Como la representación concreta de sustituyentes, se describen (OH)₂B, (O-alquilo inferior)₂B, trifluoroborato potásico (BF₃)(BF₃K), pero cuando (O-alquilo inferior)₂B puede formar el anillo cíclico entre los grupos alquilo inferior.

5 Procedimiento A-1

En esta etapa, los compuestos yodo de la ecuación III pueden prepararse con una síntesis posterior en presencia de los agentes de yodación apropiados a través de sales de diazonio o después de la formación de las sales de diazonio pueden prepararse añadiendo los agentes de yodación adecuados. La formación de las sales de diazonio puede llevarse a cabo en el procedimiento conocido. En el procedimiento típico, la formación de diazonio se lleva a cabo usando nitrato sódico en solución ácida. En la solución ácida, por ejemplo, puede usarse solución de ácido acético, de ácido clorhídrico, de ácido fórmico o de ácido sulfúrico, en la que es preferible el ácido acético. La reacción es de 10 minutos a 12 horas, pero en general, de 30 minutos a 6 horas. La temperatura de reacción varía de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 30 °C, pero en general, de -10 °C a 5 °C. Un agente de yodación apropiado es yoduro potásico, yoduro sódico o yoduro, en el que es preferible el yoduro potásico. En el esquema de reacción, Me significa un grupo metilo (el mismo que en lo sucesivo).

15 Procedimiento A-2

En esta etapa, el compuesto (VI) puede prepararse usando una reacción de acoplamiento cruzado de arilo con el compuesto (III) preparado en el procedimiento A-1. Puede prepararse en la condición de acoplamiento en presencia de un catalizador de metal de transición apropiado y de una base (o sin base) en una mezcla de agua-disolvente orgánico. Como un sustituyente R'sB apropiado en un reactivo arilometálico se citan por ejemplo (OH)₂B, (O-alquilo inferior)₂B, (alquilo inferior)₂B, sal de potasio (BF₃K) o trifluoroborato (BF₃⁻), pero en el caso de (O-alquilo inferior)₂B puede formarse un anillo cíclico entre los grupos alquilo inferiores.

Como un catalizador de metal de transición son favorables, por ejemplo, se citan tetraquis(trifenilfosfin)paladio, cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II), cobre (0), acetato de cobre (I), bromuro de cobre (I), cloruro de cobre (I), yoduro de cobre (I), óxido de cobre (I), sulfonato de trifluorometano de cobre (I), acetato de cobre (II), bromuro de cobre (II), cloruro de cobre (II), yoduro de cobre (II), óxido de cobre (II), sulfonato de trifluorometano de cobre (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), bis(acetonitril)dicloropaladio (II), bis(dibencilidenacetona)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio(II) etcétera. En particular, son favorables tetraquis(trifenilfosfin)paladio, cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II), acetato de paladio (II), bis(acetonitril)dicloropaladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio(II). Como un reactivo arilometálico, por ejemplo, se citan reactivos bóricos tales como derivado de ácido 2-indoilbórico y reactivos de éster de ácido bórico tales como derivado de éster de ácido 2-indoilbórico pero no se limitan a ellos. Se citan como un disolvente orgánico apropiado en una solución mezclada agua-orgánica, por ejemplo, en presencia o ausencia de una base soluble en agua tal como solución de hidróxido potásico, de hidróxido sódico, de hidróxido de litio y de carbonato potásico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida (DMF), Acetonitrilo, alcoholes tales como metanol y etanol, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono o dietiléter. Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de factores adicionales apropiados. Como un factor adicional, por ejemplo, se citan trifenilfosfina, triterc-butilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, tri-2-furilfosfina, 2-(diclorohexilfosfino)bifenilo, trifenilarsina, cloruro de tetrabutilamonio, fluoruro de tetrabutilamonio, ácido acético de litio, cloruro de litio, trietilamina, metóxido potásico (o sódico), hidróxido sódico, carbonato sódico, fosfato potásico, carbonato de cesio, bicarbonato sódico o yoduro sódico. Esta reacción está entre 0 °C y 200 °C y está generalmente entre aproximadamente 20 °C y 120 °C. El periodo de reacción es de aproximadamente 5 minutos a 96 horas y es generalmente de aproximadamente 30 minutos a 24 horas. Además, durante la reacción, puede usarse un reactor de microondas. Además, cuando Y es NH, el átomo de nitrógeno puede protegerse con un grupo alcocarbonilo inferior (por ejemplo un grupo Boc) y un grupo (p-alquil)bencensulfonilo (por ejemplo un grupo bencensulfonilo y p-toluensulfonilo).

Pueden usarse acoplamientos cruzados distintos del Suzuki-Miyaura mostrado anteriormente, reacción de acoplamiento de Stille usando trialquilestaño en lugar del sustituyente R'sB y la reacción de acoplamiento de Negishi cinc-halógeno, en la que como un halógeno se citan cloro, bromo, yodo, en lugar del sustituyente R'sB.

50 Procedimiento A-3

En esta etapa, el compuesto heterocíclico (VI) que corresponde a la fórmula general R² puede prepararse derivatizando al éster de arilboronato usando la reacción de borilación C-H entre borano de pinacol (HBpin) o bis(pinacolato)diborano (B₂pin₂, pin = Me₄C₂O₂) y el compuesto heterocíclico (V) en un catalizador de metal de transición apropiado (por ejemplo iridio) y un disolvente orgánico apropiado. (Borilación C-H; T. Ishiyama y Col., Organic Synthesis (2005), 82, 126-133). El compuesto de acoplamiento (VI) puede prepararse por la reacción de Suzuki-Miyaura del éster de arilboronato derivatizado con el compuesto (III). Estas reacciones pueden llevarse a cabo en el procedimiento de la reacción de un recipiente o en la reacción de dos etapas.

Como un catalizador de metal de transición, por ejemplo, se citan $[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{COD})]_2$ (COD significa 1,5-ciclooctadieno), $\text{Cp}^*\text{Rh}(\eta^4\text{-C}_6\text{Me}_6)$ (Cp^* significa C_5Me_5), $\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_9\text{H}_7)(\text{COD})$, $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$, $[\text{IrCl}(\text{COE})]_2$ o $\text{RhCl}\{\text{P}(\text{i-Pr})_3\}(\text{N}_2)$. Como un aditivo, por ejemplo, se citan 1,2-bis(dimetilfosfino)etano (dmfe), 2,2'-bipiridina (dpi), 4,4'-ditercbutil-2,2'-bipiridina (dtbpi) o dppe. Como un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo, se citan hidrocarburos tales como n-hexano o ciclohexano. Usando una combinación de 1/2 $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ y 4,4'-ditercbutil-2,2'-bipiridina (dtbpi) como un catalizador en hexano, hacer reaccionar pinacolborano o bis(pinacolato)diborano con el compuesto arilo es una preparación práctica. Después, haciendo reaccionar ésteres de arilboronato preparados anteriormente con el compuesto (III) se transfiere al compuesto (IV) por la reacción de Suzuki-Miyaura. Esta reacción es sustancialmente la misma que la del procedimiento A-2. Pueden usarse los mismos reactivos y las condiciones de reacción del procedimiento A-2, que es similar al procedimiento A-2 descrito anteriormente. Con la condición de que cuando esta reacción se lleva a cabo en una reacción de un recipiente en la reacción de Suzuki-Miyaura, es favorable la combinación de N,N-dimetilformamida (DMF) o 1,4-dioxano como un disolvente, fosfato potásico sólido (K_3PO_4) como una base, cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno]paladio (II) ($\text{PdCl}_2(\text{dfff})$) como un catalizador de paladio.

La borilación C-H descrita anteriormente, seguido de la reacción de introducción del grupo heteroarilo bicíclico directo (V), que es similar a la reacción de Suzuki-Miyaura, puede reemplazarse con la reacción de arilación directa mediada por paladio (referencia bibliográfica no de patentes 10), rodio (referencia bibliográfica no de patentes 11) y cobre (referencia bibliográfica no de patentes 12).

Referencia bibliográfica no de patentes 11: Aldrichimica Acta Vol. 40, n° 2 (2007) 35-41.

Referencia bibliográfica no de patentes 12: Tetrahedron Letter 49 (2008) 1598-1600.

20 Procedimiento A-4

En esta etapa, el compuesto de ácido carboxílico (VII) puede prepararse por la hidrólisis del compuesto éster (VI) en un disolvente de reacción.

La hidrólisis puede llevarse a cabo de acuerdo con el procedimiento conocido públicamente. En el procedimiento típico, la hidrólisis puede llevarse a cabo en una condición básica tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio. Como un disolvente apropiado, por ejemplo, se citan alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol, 2-metoximetanol o etilenglicol; éteres tales como tetrahidrofurano (THF), 1,2-dimetoxietano (DME) o 1,4-dioxano; amidas tales como N,N-dimetilformamida (DMF) o triamida hexametilfosfórica; sulfuros tales como dimetilsulfóxido (DMSO) o agua. El periodo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a 48 horas y es generalmente de aproximadamente 60 minutos a 30 horas. La temperatura de reacción es de aproximadamente -20 °C a 100 °C y es generalmente de aproximadamente 20 °C a 75 °C.

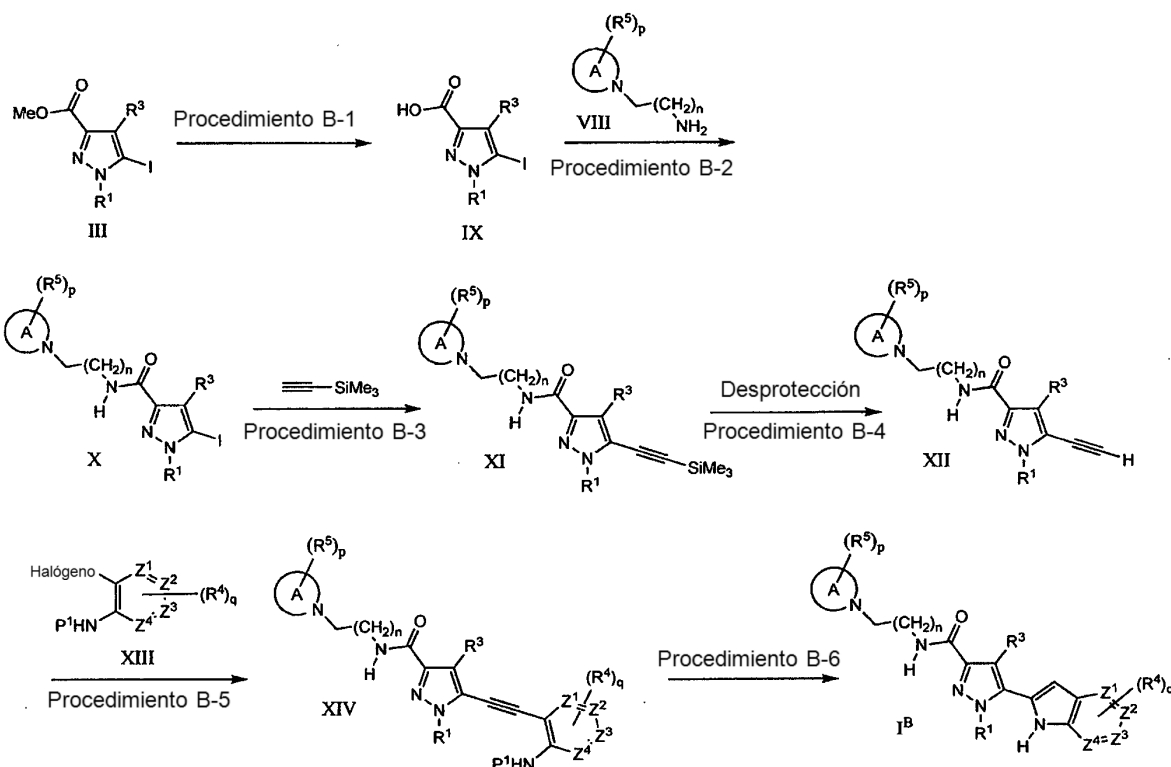
La hidrólisis puede llevarse a cabo en condición ácida, por ejemplo, haluro de hidrógeno tal como clorhidrato o bromhidrato, ácidos sulfónicos tales como ácido p-toluenosulfónico o ácido bencenosulfónico; piridio de ácido p-toluenosulfónico; y ácidos carboxílicos tales como ácido acético o ácido trifluoroacético. Como un disolvente apropiado, por ejemplo, se citan alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol, 2-metoximetanol o etilenglicol; éteres tales como tetrahidrofurano (THF), 1,2-dimetoxietano (DME) o 1,4-dioxano; o hidrocarburos halogenados tales como 1,2-dicloroetano; o amidas tales como N,N-dimetilformamida (DMF) o triamida hexametilfosfórica; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO) o agua. El periodo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a 24 horas y es generalmente de aproximadamente 60 minutos a 10 horas. La temperatura de reacción es de aproximadamente -20 °C a 100 °C y es generalmente de aproximadamente 0 °C a 65 °C.

35 Procedimiento A-5

En esta etapa, el compuesto amida (I^{A}) puede prepararse en presencia o en ausencia de un reactivo de acoplamiento en un disolvente inerte por la reacción de acoplamiento del compuesto amina (VIII) con un compuesto de ácido carboxílico (VII) en un disolvente de reacción. Además, esta reacción puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de aditivos tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o 1-hidroxiazabenzotriazol. Como un disolvente apropiado, por ejemplo, se citan acetona, nitrometano, N,N-dimetilformamida (DMF), sulfolano, dimetilsulfóxido (DMSO), 1-metil-2-pirrolidinona (NMP), 2-butanona, acetonitrilo; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo; éteres tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano. El periodo de reacción es de aproximadamente 5 minutos a 1 semana y es generalmente de aproximadamente 30 minutos a 24 horas. La temperatura de reacción es de aproximadamente -20 °C a 100 °C y es generalmente de aproximadamente 0 °C a 60 °C. Como un agente de acoplamiento, el agente que se usa en la síntesis peptídica que puede usarse, por ejemplo, se citan diciclohexilcarbodiimida (DCC), carbodiimida soluble en agua (CSA), hexafluorofosfato-O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), 2-etoxi-N-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, ácido tetrafluorobórico, 2-bromo-1-etilpiridinio (BEP), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), azodicarboxilato-trifenilfosfina de dietilo, cianofosfato de dietilo, dietilfosforilazida, yoduro de 2-clorometilpiridinio, N,N'-carbonildiimidazol, benzotriazol-1-il-dietilfosfato, cloroformato de etilo o cloroformiato de isobutilo. Además, es deseable llevar a cabo la reacción en presencia de bases tales como N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 4-(dimetilamino)piridina o trietilamina. El compuesto amida (I^{A}) puede prepararse a través del haluro de acilo correspondiente que se obtiene por la reacción con un agente

halogenante tal como cloruro de oxalilo, oxiclorigo de fósforo o cloruro de tionilo. El haluro de acilo obtenido puede convertirse en el compuesto amida (I^A) correspondiente tratando el compuesto amina (VIII) sin usar los reactivos de condensación descritos en esta etapa.

5 La síntesis del anillo de azaindol (procedimiento 3) usando la reacción de formación del anillo del procedimiento B-6 se muestra como sigue.



Procedimiento B-1

10 En esta etapa, el compuesto de IX puede prepararse por la hidrólisis de compuestos éster (III). Esta reacción es sustancialmente la misma que la del procedimiento A-4 y pueden usarse los mismos reactivos y condiciones de reacción del procedimiento A-4 de modo similar al del procedimiento A-4.

Procedimiento B-2

15 En esta etapa, el compuesto de X puede prepararse por la reacción de amidación del compuesto de ácido carboxílico (IX) con el compuesto amina (VIII). Esta reacción es sustancialmente la misma que la del procedimiento A-5 y pueden usarse los mismos reactivos y condiciones de reacción del procedimiento A-5 de modo similar al del procedimiento A-5.

Procedimiento B-3

20 En esta etapa, el compuesto (XI) puede prepararse usando la reacción de acoplamiento cruzado del compuesto (X) con un compuesto de acetileno protegido por el grupo trialquilosililo tal como el grupo trimetilsililo en presencia de una cantidad catalítica de reactivo de paladio y una sal de cobre (I) o de reactivo de paladio y un ligando de fosfina en un disolvente apropiado que incluye una base o usar solamente una base por sí misma como disolvente. Como un ejemplo de reactivo de paladio, se citan preferentemente tetraquis(trifenilfosfin)paladio y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II). Como un ejemplo de sal de cobre (I), se citan preferentemente yoduro de cobre (I) y bromuro de cobre (I). Como un ligando de fosfina, por ejemplo, se cita bis(difenilfosfino)butano (DFFB). Como un ejemplo de base, por ejemplo, se citan dietilamina, trietilamina, diisopropilamina, dicitohexilamina, carbonato potásico y carbonato sódico. Además, como un disolvente de reacción, por ejemplo, se citan tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida (DMF), acetonitrilo, acetato de etilo, hidrocarburos tales como n-hexano, ciclohexano, benceno, tolueno y dietiléter. El periodo de reacción es de aproximadamente 5 minutos a 96 horas y es generalmente de aproximadamente 30 minutos a 24 horas. La temperatura de reacción es de aproximadamente -78 °C a 200 °C y es generalmente de aproximadamente -20 °C a 80 °C. Además, durante la reacción, puede usarse un reactor de microondas.

30

Procedimiento B-4

En esta etapa, el compuesto (XII) puede prepararse desprotegiendo el grupo trialquilililo usando un procedimiento usual conocido en general tal como el procedimiento descrito en John Wiley e Hijos, Protecting Groups in Organic Synthesis (1999). Como un procedimiento usual, la desprotección puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como carbonato potásico y carbonato sódico en un disolvente alcohólico tal como alcohol metílico y alcohol etílico.

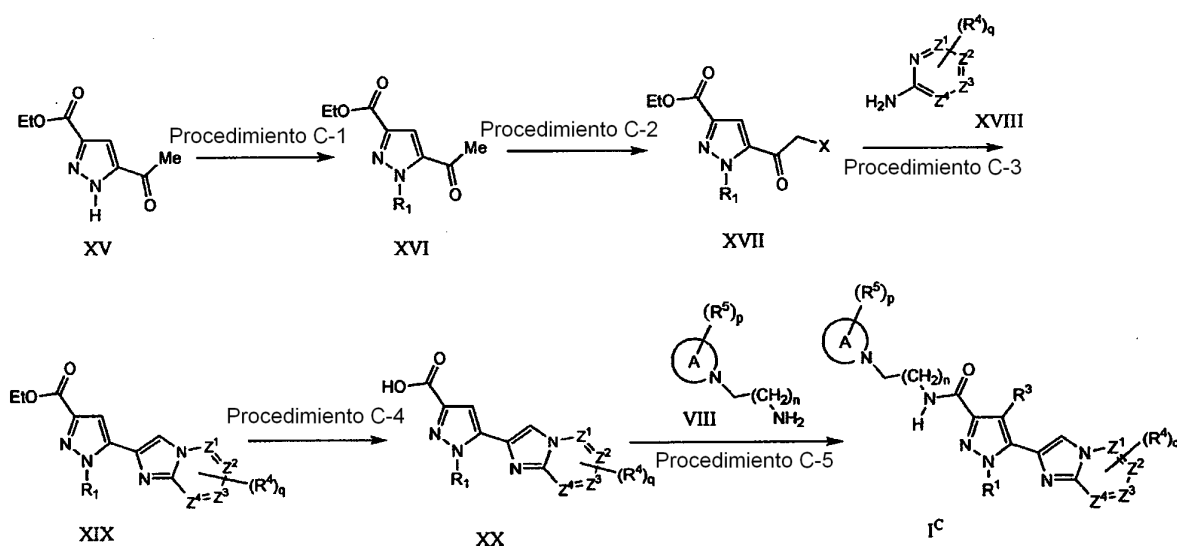
Procedimiento B-5

Esta reacción es sustancialmente la misma que la del procedimiento B-3 y el compuesto (XIV) puede prepararse por la reacción de acoplamiento de Sonogashira del compuesto de acetileno (XII) y del compuesto arilhaluro (XIII), en la que el esquema P¹ es hidrógeno, un grupo terc-butoxicarbonilo o un grupo amino-protector tal como un grupo trifluoroacetilo y pueden usarse los mismos reactivos y condiciones de reacción del procedimiento B-3 de modo similar al del procedimiento B-3.

Procedimiento B-6

En esta etapa, el compuesto (I^B) puede prepararse por la reacción de cicloadición intramolecular del compuesto acetileno (XIV) usando una base apropiada. Como una base apropiada, se usan terc-butóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de cesio, hidróxido de cesio, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno (DBU), 1,1,3,3-tetrametilguanidina, trietilamina etcétera y la reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado. Como un disolvente apropiado, N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP), tolueno, 1,4-dioxano, alcoholes tales como metanol y etanol. El periodo de reacción es de aproximadamente 5 minutos a 96 horas y es generalmente de aproximadamente 30 minutos a 24 horas. La temperatura de reacción es de aproximadamente -78 °C a 250 °C y es generalmente de -20 °C a 150 °C. Preferentemente, se lleva a cabo usando terc-butóxido de potasio en DMF en el intervalo de la temperatura ambiente a 80 °C. En otro procedimiento de la cicloadición intramolecular puede llevarse a cabo usando un catalizador de paladio en el que se cita como una combinación representativa diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II), yoduro de cobre (I), trietilamina, DMF. Además, puede llevarse a cabo un catalizador metálico o complejos metálicos incluyendo cobre, oro, iridio, mercurio, molibdeno, platino y rodio. Además, cuando el sustituyente NHP¹ es un grupo fenol o tiol, la cicloadición intramolecular puede llevarse a cabo en las condiciones descritas anteriormente, dando como resultado la preparación de los derivados benzotiofeno y benzofurano correspondientes. Además, después de la reacción de ciclación, donde se mantiene el grupo protector (P¹), la desprotección puede llevarse a cabo por una condición apropiada.

La síntesis del anillo de imidazo[1,2-a]piridina (procedimiento 4) usando la reacción de formación del anillo del procedimiento C-3 se muestra como sigue.

Procedimiento C-1

En esta etapa, el compuesto de XVI puede prepararse por la reacción de N-alkilación del compuesto XV que puede prepararse fácilmente usando una base apropiada y un haluro de alquilo de acuerdo con las referencias bibliográficas. Como una base apropiada, por ejemplo, se citan etóxido sódico, terc-butóxido potásico, hidruro potásico, hidruro sódico, bis(trimetilsilil)amida sódica, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, hidróxido sódico pero no se limitan a ellos. Además como un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo, se citan tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida (DMF), dietiléter, acetonitrilo. El periodo de reacción es de aproximadamente 5 minutos a 96 horas y es generalmente de aproximadamente 30 minutos a 24 horas. La temperatura de reacción es

de aproximadamente -78 °C a 250 °C y es generalmente de -20 °C a 150 °C.

Procedimiento C-2

5 En esta etapa, el compuesto de XVII puede prepararse por la reacción de alfa-halogenación (X = Cl, Br, I) del compuesto (XVI) usando un reactivo de halogenación apropiado. Como un reactivo de halogenación apropiado, por ejemplo, se citan bromo, cloro, cloruro de sulfurilo, bromuro de hidrógeno, N-bromosuccinimida (NBS), 5,5-dibromo-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano, tribromuro de feniltrimetilamonio. Como un disolvente orgánico, por ejemplo, puede usarse ácido acético, bisulfuro de carbono, éter, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida (DMF), hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono. El periodo de reacción es de aproximadamente 5 minutos a 96 horas y es generalmente de aproximadamente 30 minutos a 24 horas. La temperatura de reacción es de aproximadamente -78 °C a 250 °C y es generalmente de -20 °C a 150 °C.

Procedimiento C-3

15 En esta etapa, el compuesto de XIX puede prepararse por la reacción de condensación del anillo del compuesto alfa-halocetona (XVII) con un compuesto amina apropiado en presencia de un disolvente apropiado con calor. Como un disolvente apropiado, por ejemplo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida (DMF), acetonitrilo, alcoholes tales como metanol y etanol. El periodo de reacción es de aproximadamente 5 minutos a 96 horas y es generalmente de aproximadamente 30 minutos a 24 horas. La temperatura de reacción es de aproximadamente 0 °C a 250 °C y es generalmente de 30 °C a 150 °C.

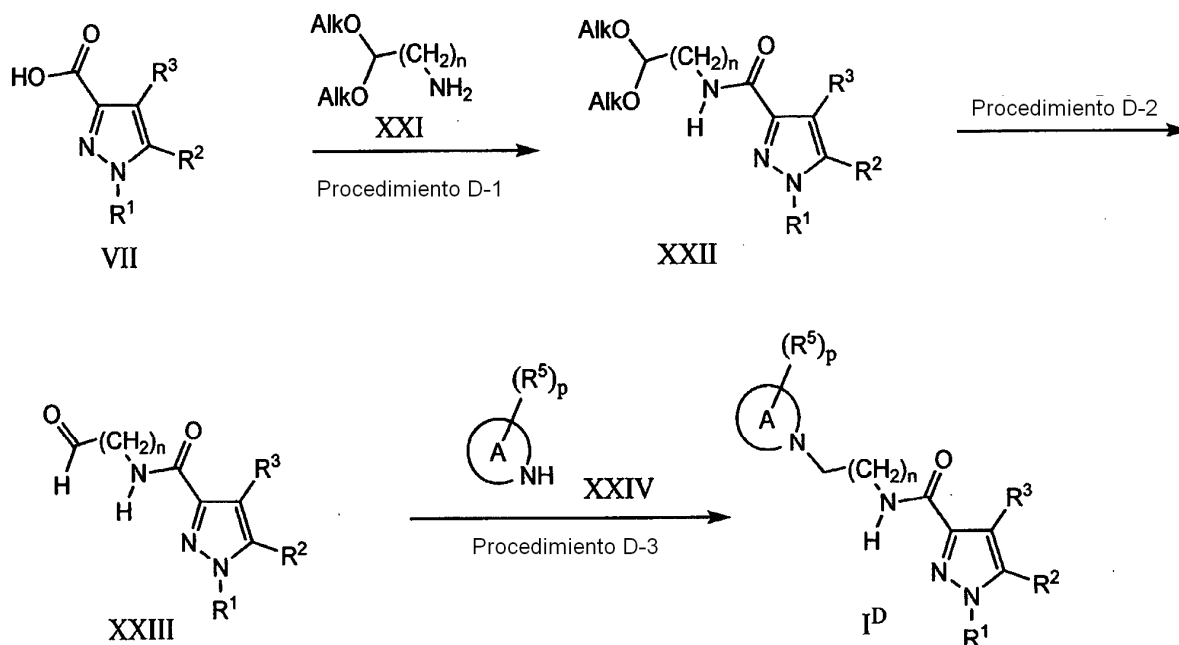
Procedimiento C-4

20 En esta etapa, el compuesto de XX puede prepararse por la hidrólisis del compuesto éster (XIX). Esta reacción es sustancialmente la misma que la del procedimiento A-4 y pueden usarse los mismos reactivos y condiciones de reacción del procedimiento A-4 de modo similar al del procedimiento A-4.

Procedimiento C-5

25 En esta etapa, el compuesto de I^C puede prepararse por la reacción de amidación del compuesto de ácido carboxílico (XX) con un compuesto amina (VIII). Esta reacción es sustancialmente la misma que la del procedimiento A-5 y pueden usarse los mismos reactivos y condiciones de reacción del procedimiento A-5 de modo similar al del procedimiento A-5.

El cambio de la cadena lateral amina (procedimiento 5) usando el procedimiento D-3 se muestra como sigue.



Procedimiento D-1

30 En esta etapa, el compuesto de XXII puede prepararse por la reacción de amidación del compuesto de ácido carboxílico (VII) con un compuesto amina (XXI). Esta reacción es sustancialmente la misma que la del procedimiento A-5 y pueden usarse los mismos reactivos y condiciones de reacción del procedimiento A-5 de modo similar al del procedimiento A-5.

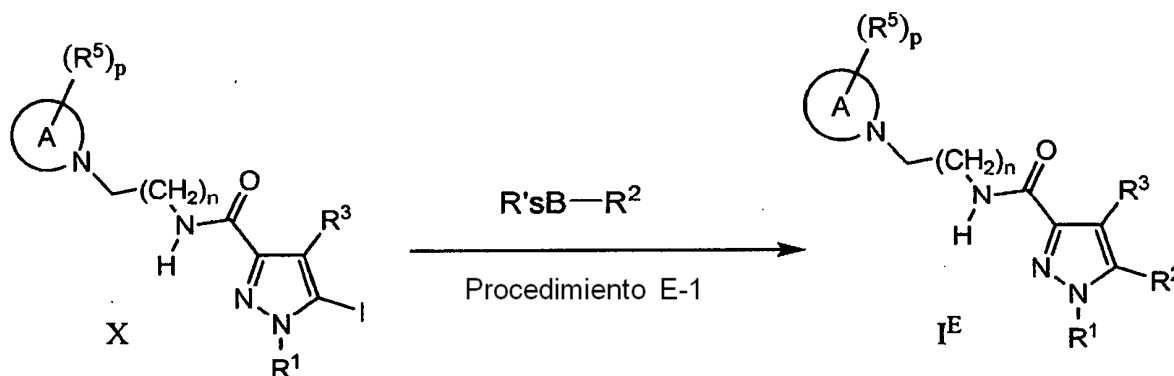
Procedimiento D-2

En esta etapa, el compuesto (XXIII) puede prepararse desprotegiendo un grupo acetal usando un procedimiento usual conocido en general, un procedimiento tal descrito en John Wiley e Hijos, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (1999). Como un procedimiento usual, la desprotección puede llevarse a cabo en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico diluido, ácido p-toluenosulfónico o en una condición ácida en un disolvente orgánico general.

Procedimiento D-3

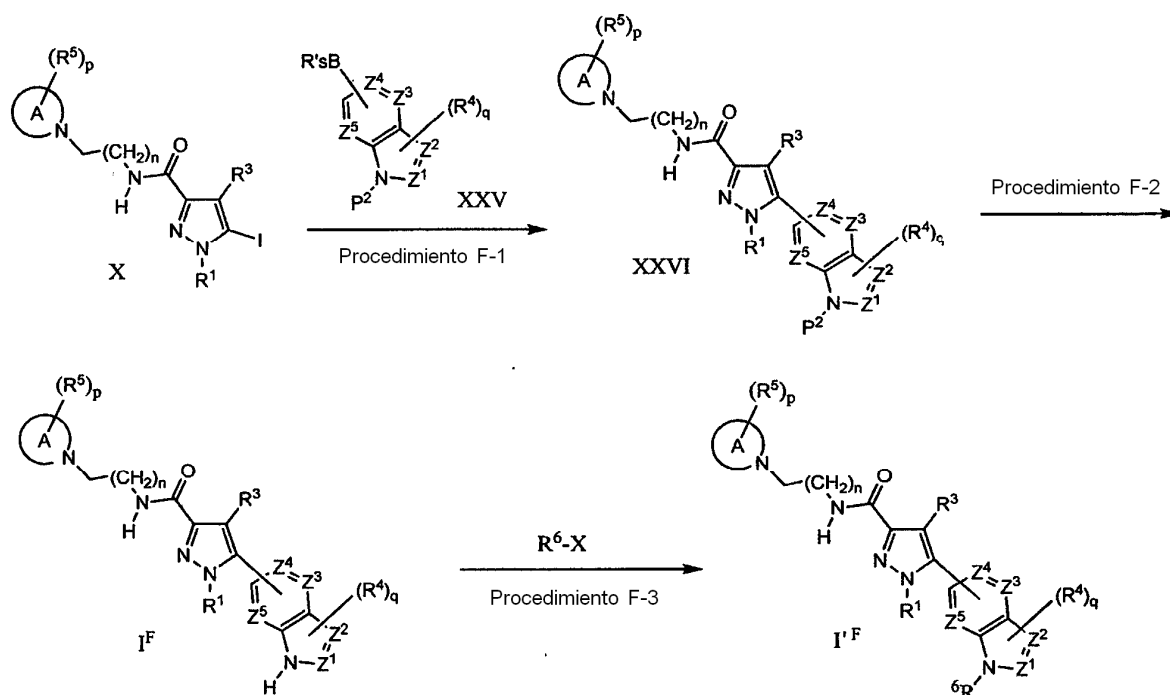
En esta etapa, el compuesto (I^D) puede prepararse por la reacción de aminación reductora del compuesto aldehído (XXIII) con un compuesto amina XXIV usando un agente reductor apropiado. Como un agente reductor apropiado, por ejemplo, se cita borohidruro sódico (NaBH_4), cianoborohidruro sódico (NaBH_3CN), triacetoxiborohidruro sódico [$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$]. Como un disolvente apropiado, por ejemplo, se usan ácido acético, tetrahidrofurano, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, y si se necesita, puede usarse una cantidad catalítica de ácido acético o de ácidos de Lewis tales como tetracloruro de titanio, tetraisopropoxititanio [$\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$]. Cuando se usa cianoborohidruro (NaBH_3CN), la reacción también puede llevarse a cabo en condición ácida. El periodo de reacción es de aproximadamente 5 minutos a 96 horas y es generalmente de aproximadamente 30 minutos a 24 horas. La temperatura de reacción es de aproximadamente 0°C a 250°C y es generalmente de aproximadamente 30°C a 100°C .

El cambio de la cadena lateral amina (procedimiento 6) usando el procedimiento E se muestra como sigue.

20 Procedimiento E-1

En esta etapa, el compuesto de I^E puede prepararse por la reacción de acoplamiento del compuesto halogenado (X) con un derivado de ácido (o éster) arilborónico. Esta reacción es sustancialmente la misma que la del procedimiento A-2 y pueden usarse los mismos reactivos y condiciones de reacción del procedimiento A-2 de modo similar al del procedimiento A-2.

25 El cambio de la cadena lateral R^2 (procedimiento 7) usando el procedimiento F se muestra como sigue. En el siguiente XXVI, P^2 significa el grupo protector seleccionado del grupo alcoxycarbonilo inferior, el grupo benciloxycarbonilo, bencensulfonilo y el grupo 4-alkilbencensulfonilo.



Procedimiento F-1

En esta etapa, el compuesto de XXVI puede prepararse por la reacción de acoplamiento del compuesto halogenado (X) con el ácido (o éster) heteroarilborónico XXV que puede protegerse con un grupo terc-butoxicarbonilo o bencensulfonilo o un grupo 4-alquibencensulfonilo. Esta reacción es sustancialmente la misma que la del procedimiento A-2 y pueden usarse los mismos reactivos y condiciones de reacción del procedimiento A-2 de modo similar al del procedimiento A-2.

Procedimiento F-2

En esta etapa, el compuesto (I^F) puede prepararse desprotegiendo el grupo tialquilsililo y el grupo arilsulfonilo usando un procedimiento usual conocido en general tal como el procedimiento descrito en John Wiley e Hijos, Protecting Groups in Organic Synthesis (1999). Como un procedimiento usual, la desprotección del grupo terc-butoxicarbonilo puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador ácido tal como ácido clorhídrico diluido, ácido p-toluenosulfónico en condiciones ácidas en un disolvente orgánico general. La desprotección de los grupos bencensulfonilo o 4-alquibencensulfonilo puede desprotegerse en presencia de un reactivo alcalino tal como carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio e hidróxido sódico en combinación con un disolvente orgánico general.

Procedimiento F-3

En esta etapa, el compuesto (I^F) puede prepararse convirtiendo el enlace N-H del anillo de heteroarilo en I^F en un enlace N- R^6 . Cuando el reactivo R^6-X es alquilhaluro, esta reacción es sustancialmente la misma que la del procedimiento C-1 y la reacción puede llevarse a cabo en las mismas condiciones que el procedimiento C-1. Además pueden ser sustituibles O-tosilato, O-mesilato y O-triflato que tienen un grupo saliente en el grupo hidroxilo (-OH). Además, cuando R^6 es un grupo alquilsulfonilo, la reacción es sustancialmente la misma que la del procedimiento C-1 en el que el cloruro de alquilsulfonilo se usa en la misma condición que en el procedimiento C-1.

El intermedio (1A) es útil para la preparación del compuesto de la presente invención. Por ejemplo, el intermedio X mostrado en el procedimiento B en la síntesis general se usa eficazmente para la preparación del compuesto de la presente invención.

El intermedio (1B) es útil para la preparación del compuesto de la presente invención. Por ejemplo, los intermedios VI y VII en el procedimiento A, XIX y XX en el procedimiento sintético C, XXI en el procedimiento sintético D en la síntesis general se usan eficazmente para la preparación del compuesto de la presente invención.

Los efectos farmacológicos de los compuestos de la presente invención como un antagonista de $5-HT_{2B}$ pueden estimarse mediante la medición de la mejora del aumento de la presión arterial pulmonar en un modelo con animales (rata, ratón) expuestos a hipoxia crónica. El fármaco existente para la hipertensión arterial pulmonar (por ejemplo, preparaciones de sildenafil y de prostaglandina) y RS- 127 445, que es conocido como antagonista selectivo de $5-HT_{2B}$, se pueden utilizar como compuestos de referencia.

Los otros efectos farmacológicos de los compuestos de la presente invención como un antagonista de 5-HT_{2B} pueden estimarse mediante la medición de los efectos antidiarreicos en un modelo con animales (rata, ratón) expuestos a fármacos o estrés. El fármaco antidiarreico existente (por ejemplo, loperamida y berberina) y RS-127445, que es conocido como antagonista selectivo de 5-HT_{2B}, se pueden utilizar como compuestos de referencia.

5 Por tanto, los compuestos resultantes pueden aislarse y purificarse en una forma libre o como una sal mediante el tratamiento de formación de sal convencional. El aislamiento y purificación se pueden lograr mediante la aplicación de un procedimiento químico convencional, tal como extracción, concentración, destilación, cristalización, filtración, recristalización, diversas cromatografías, y así sucesivamente.

10 Diversos isómeros se pueden aislar mediante una forma convencional utilizando la diferencia de las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos se pueden separar y purificar mediante la formación de sales diastereoméricas a partir de los racematos con un ácido orgánico ópticamente activo (por ejemplo, ácido tartárico) y la posterior recristalización fraccionada, o por cromatografía en columna utilizando una fase estacionaria quiral. Además, los compuestos ópticamente activos se pueden producir usando un compuesto ópticamente activo adecuado como material de partida. A este respecto, una mezcla de diastereómeros también se puede separar mediante cristalización fraccionada o cromatografía en el o los enantiómeros puros correspondientes.

ADMINISTRACIÓN ORAL

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar deglución, de forma que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse la administración bucal o sublingual mediante la cual el compuesto entra en la corriente sanguínea directamente desde la boca.

20 Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, pastillas (incluidos con carga líquida), masticables, multi y nanopartículas, geles, solución sólida, liposoma, películas (incluidos mucoadhesivos), óvulos, formulaciones para nebulización y líquidas.

25 Las formulaciones líquidas incluyen, por ejemplo, suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras y normalmente comprenden un transportador, por ejemplo agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sello, en agua y similares.

30 Los compuestos de la invención también se pueden usar en formas farmacéuticas de disolución rápida, de disgregación rápida tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981986, de Liang y Chen (2001).

Para las formas farmacéuticas en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede componer desde aproximadamente 1 % en peso hasta aproximadamente un 80 % en peso de la forma farmacéutica, más normalmente de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 60 % en peso de la forma farmacéutica.

35 Además del fármaco como principio activo, los comprimidos normalmente contienen un disgregante. Ejemplos de disgregantes incluyen glicolato de almidón sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el disgregante comprenderá de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 25 % en peso, preferentemente de aproximadamente 5 % en peso a aproximadamente 20 % en peso de la forma farmacéutica.

40 En general se usan aglutinantes para proporcionar calidades cohesivas a una formulación de comprimidos. Una formulación en comprimidos puede contener aglutinantes para impartir calidades de cohesión distintas al fármaco como principio activo. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, lactosa (monohidrato, monohidrato liofilizado, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, fosfato cálcico dibásico deshidratado e hidroxipropilmetilcelulosa, y similares.

45 Los comprimidos también puede comprender opcionalmente agentes de superficie activa, tales como laurel sulfato sódico y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes de superficie activa pueden comprender del aproximadamente 0,2 % en peso a aproximadamente 5 % en peso del comprimido y los deslizantes pueden comprender de aproximadamente 0,2 % en peso a aproximadamente 1 % en peso del comprimido.

50 En general, los comprimidos también contienen lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con laurel sulfato sódico. Generalmente, los lubricantes comprenden de aproximadamente 0,25 % en peso a aproximadamente 10 % en peso, preferentemente de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 3 % en peso del comprimido.

55

Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes enmascaradores del gusto y similares.

5 Ejemplos de comprimidos contienen hasta aproximadamente el 80 % en peso del fármaco, de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 90 % en peso del aglutinante, de aproximadamente 0 % en peso a aproximadamente 85 % en peso del diluyente, de aproximadamente 2 % en peso a aproximadamente 10 % en peso del disgregante, y de aproximadamente 0,25 % en peso a aproximadamente 10 % en peso del lubricante.

10 Los procedimientos de preparación de comprimidos no están limitados, pero se pueden usar adecuadamente los procedimientos generales para preparar comprimidos. Por ejemplo, las mezclas para el comprimido se pueden comprimido directamente o mediante rodillo para formar los comprimidos. Las mezclas o porciones de mezclas para comprimidos pueden alternativamente granularse en húmedo, en seco o en fusión, congelarse en fusión o extruirse para formar comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede recubrirse o no recubrirse; incluso puede encapsularse.

En términos de la formulación de comprimidos, se puede hacer referencia al contenido descrito en "Pharmaceutical Dosage Forms Tablets, Vol. 1", de H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., 1980 (ISBN 082476918-X).

15 Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse de modo que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen, por ejemplo, liberación retardada, mantenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

20 Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención se describen en la patente de EE.UU. nº 6.106.864. En Verma y col., Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1 – 14 (2001). se pueden encontrar detalles de otras tecnologías de administración adecuada tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas. El uso de chicle masticable para alcanzar liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

ADMINISTRACIÓN PARENTERAL

25 Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en la corriente sanguínea, el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluidos los de microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

30 Las formulaciones parenterales pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tampón (preferentemente a un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 9). Normalmente pueden ser soluciones acuosas, pero para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente como una solución no acuosa estéril o como una forma seca para su uso junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril apirógena.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo mediante liofilización, pueden conseguirse con facilidad usando técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas para los expertos en la técnica.

35 La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales se puede incrementar mediante el uso de técnicas de formulación adecuadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

40 Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse de modo que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen, por ejemplo, liberación retardada, mantenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. Por tanto, los compuestos de la invención se pueden formular en forma de un sólido, semisólido o líquido tixotrópicos como un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de tales formulaciones incluyen endoprótesis vasculares recubiertas de fármaco y microesferas de PGLA.

ADMINISTRACIÓN TÓPICA

45 Los compuestos de la invención también pueden administrarse tópicamente en la piel o la mucosa, es decir dérmica o transdérmicamente. Entre las formulaciones tópicas para este fin se incluyen, por ejemplo, geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos, vendajes, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los transportadores típicos incluyen, por ejemplo, alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol o agua y similares. Se pueden incorporar potenciadores de la penetración- véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955958, de Finnin y Morgan (Octubre 1999).

50 Otros medios de administración tópica incluyen, por ejemplo, la administración mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microagujas o sin agujas (*p. ej.*, Powderjec (marca registrada), Bioject (marca registrada) etc.).

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse de modo que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen, por ejemplo, liberación retardada, mantenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

OTRAS TECNOLOGÍAS

5 Los compuestos de la invención se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, el índice de disolución, el enmascaramiento del gusto, la biodisponibilidad y/o la estabilidad para usar en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

10 En general, se encuentra que los complejos fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son útiles para la mayoría de las formas farmacéuticas y vías de administración. Se pueden usar complejos tanto de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la formación de complejos directos con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como aditivo auxiliar, es decir como un transportador, diluyente o solubilizante. De uso más habitual para estos fines son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, ejemplos de las cuales se pueden encontrar en los documentos WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

15 KIT consistente en varias partes

Está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, se pueden combinar convenientemente en forma de un kit adecuado para administrar una combinación, por ejemplo, la coadministración de las composiciones.

20 Por tanto, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas distintas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención, y medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido o un envase de aluminio dividido. Un ejemplo de tal kit es el envase de tipo blíster familiar usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

25 El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar formas de dosificación diferentes, por ejemplo formas de dosificación orales y parenterales, para administrar las diferentes composiciones a diferentes intervalos de dosificación o para titular las composiciones distintas una con otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit normalmente comprende instrucciones para administración y puede proporcionar la denominada ayuda de recuerdo.

DOSIFICACIÓN

30 Para la administración a pacientes humanos, basado en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 65 kg a aproximadamente 70 kg, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1000 mg, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg y más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 20 mg. Dependiendo, por supuesto, del modo de administración, por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir solamente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 250 mg. La dosis diaria total puede administrarse en dosis únicas o divididas. Estas dosis pueden variarse adecuadamente por razones de sexo, edad o condiciones de la enfermedad de los sujetos humanos.

40 Como se ha tratado anteriormente, un compuesto de la invención exhibe actividad antagonista de 5-HT_{2B}. Un antagonista de 5-HT_{2B} de la presente invención puede combinarse útilmente con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más de otros compuestos farmacológicamente activos, particularmente en el tratamiento de cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades inmunomoduladoras y trastorno gastrointestinal, por ejemplo, trastorno motor en el tracto digestivo e irritación sensorial o ajustes de la presión arterial pulmonar y la reparación arterial.

45 Por ejemplo, un antagonista de 5-HT_{2B}, particularmente un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente, se puede administrar de forma simultánea, secuencial o por separado en combinación con uno o más agentes seleccionados de:

[Lista 1]

Laxantes: por ejemplo, se citan Regulan (marca registrada) y Celevac (marca registrada); factor anticonvulsivo: por ejemplo, se citan mebeverina, pinaverio, bromuro de otilonio y trimebutina, que tienen un efecto relajante del músculo liso; por ejemplo dicicloerina, hiosciamina y cimetropio, que tienen acciones antimuscarínicas.

50 Opioides/fármaco de acción central: se citan, por ejemplo, loperamida, naltrexona, metilnaltrexona, modulon (marca registrada) y alvimopan que son agonistas de MOR; por ejemplo, fedotozina y asimadolina que son agonistas de KOR; por ejemplo, imipramina, amitriptilina, clomipramina, desipramina y lofepramina que son antidepresivos tricíclicos; por ejemplo, sertralina, paroxetina, fluoxetina y escitalopram que son inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; por ejemplo, venlafaxina y duloxetina que son inhibidores selectivos de la recaptación de

serotonina–noradrenalina; por ejemplo, moclobemida que es un inhibidor reversible de la monoamino oxidasa; por ejemplo, diazepam, prazepam, clonazepam y dexetofisopam que son agonistas de benzodiazepina; por ejemplo, oximorfona ER y tramadol, que son analgésicos centrales; por ejemplo, isocarboxazid, fenelzina, tranicipromina y selegilina, que son inhibidores de la monoamino oxidasa.

- 5 Moduladores de receptores serotoninérgicos se citan, por ejemplo, alosetrón, ondansetrón, tropisetrón, palonosetrón, ramosetrón, mitrazapina, indisetrón, cilansetrón, granisetrón y dolasetrón, que son antagonistas de 5-HT₃; por ejemplo, tegaserod y mosaprida, que son agonistas de 5-HT₄; por ejemplo, MKC–733 que es agonista de 5-HT₃; por ejemplo, renzaprida, que es agonista de 5-HT₄ /antagonista de 5-HT₃; por ejemplo, indisetrón, que es antagonista de 5-HT₃ /5-HT₄; por ejemplo, DR–4004, SB–269970, SB–258719 y SB–258741, que son antagonistas de 5-HT₇; por ejemplo, buspirona y epirona, que son agonistas o antagonistas de 5-HT_{1A}; por ejemplo, buspirona que es agonista de 5-HT_{1A/1B/D}; por ejemplo, ergotamina, sumatriptán y rizatriptán, que son fármacos para la migraña;

- Factor de motilidad gastrointestinal: se citan, por ejemplo, maropitant, aprepitant y ezlopitant, que son antagonistas de NK₁; por ejemplo, nepadutant y saredutant, que son antagonistas de NK₂; por ejemplo, talnetant, que es antagonista de NK₃; por ejemplo, CP–154526, NBI– 35965 y CRA–1000, que son antagonistas del receptor CRF₁; por ejemplo, dexloiglumida, que son antagonistas del receptor CCK–A; por ejemplo, mitemcinal y PF–4548043, que son agonistas de la motilina; por ejemplo, lubiprostona, que es un agonista de los canales de cloruro (tipo 2); por ejemplo, linaclotida, que es agonista de la guanilato ciclasa; por ejemplo, GTP–010, que es agonista del péptido 1 glucagonoide; por ejemplo, ibutamoren y capromorelina, que son agonistas del receptor de ghrelina.

- 20 Antibióticos: se citan, por ejemplo, sulfacetamida, eritromicina, rifaximina, tobramicina y ciprofloxacino.

- Bacterias probióticas: se citan, por ejemplo, bifidobacterium, no patogénicas, infantis 35624 y E.coli. Factor antianalgésico: se citan, por ejemplo, clonidina, medetomidina, lofexidina, dexmedetomidina y AGN–2 – 3818, que son fármacos alfa-2–adrenérgicos; por ejemplo, solabegrón, que es un fármaco beta3–adrenérgico; por ejemplo, GRC–10622, GW842166 y S–777469, que son agonistas cannabinoides 1 o 2; por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, vaidecoxib, etoricoxib y lumiracoxib que son inhibidores selectivos de COX–2; por ejemplo, piroxicam, naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco e indometacina, que son fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE); por ejemplo, dizocilpina, que es antagonista de NMDA; por ejemplo, resiniferatoxina y capsazepina, que son moduladores de TRP (subtipos V1, V3, V4, M8, A1); por ejemplo, gabapentina, pregabalina y 3–metilgabapentina, que son ligandos de alfa-2–delta; por ejemplo, topiramato, cinolazepam y clonazepam, que son agonistas de GABA.

- 30 Factor antiinflamatorio: se citan, por ejemplo, dexametasona, prednisolona, ciclesonida y budesonida, que son hormonas adrenocorticales sintéticas; por ejemplo, anakinra, atlizumab y mepolizumab, que son terapéuticas basadas en interleucina.

- Factor antialérgico: se citan, por ejemplo, montelukast, zafirlukast y pranlukast, que son antagonistas de leucotrienos; por ejemplo, albuterol, levalbuterol, salmeterol, formoterol y arformoterol, que son agonistas beta-2; por ejemplo, roflumilast, tiotropio e israpafant, que son tratamientos del asma y/o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Otras terapéuticas: se citan, por ejemplo, Polyful (marca registrada), Metamucil (marca registrada), crofelemer y cáscara de psyllium.

- 40 Asociados con la hipertensión pulmonar: se citan, por ejemplo, beraprost, que es un derivado de prostaglandina; por ejemplo, sildenafil, que es un inhibidor de PDE5; por ejemplo, bosentano, que es un antagonista de la endotelina–1;

Ejemplos

- En lo sucesivo, la presente invención se describe en detalla mediante los ejemplos, pero los siguientes ejemplos nunca limitan la presente invención y pueden hacerse diversos cambios sin salir del ámbito de la presente invención. También se incluyen en el ámbito de la presente invención tales diversos cambios hechos sin salir del ámbito de la presente invención.

- La presente invención se ilustra en los siguientes ejemplos no limitantes en los que, salvo que se especifique de otra manera: todas las funciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, esto es, en el intervalo de aproximadamente 18–25 °C; la evaporación del disolvente se llevó a cabo usando un evaporador rotatorio a presión reducida con una temperatura de baño de hasta aproximadamente 60 °C; las reacciones se monitorizaron por cromatografía en capa fina (TLC) y los tiempos de reacción se dan solamente para ilustración; los puntos de fusión (p.f.) se dan sin corregir (el polimorfismo puede dar como resultado diferentes puntos de fusión); la estructura y la pureza de todos los compuestos aislados se aseguró por al menos una de las siguientes técnicas: TLC (placas de TLC precubiertas de gel de sílice Merck 60 F₂₅₄ o placas de HPTLC precubiertas de NH₂ Merck F_{254s}), espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear (RMN), espectro de absorción de rojo infrarrojo (IR) o microanálisis. Los rendimientos se dan solamente para fines ilustrativos. La cromatografía en columna rápida se llevó a cabo usando gel de sílice WAKO 300HG (40–60 micrómetros) o Fuji Silysia Chromatorex (marca comercial registrada) DU3050 (Tipo Amino, 30–50 micrómetros) o sílice Biotage (32–63 mm, KP–Sil) o sílice unida a amino

Biotage (35-75 mm, KP-NH).

El aparato de microondas usado en la reacción era un optimizador Emrys (Personal Chemistry) o Initiator (marca comercial registrada) Sixty (Biotage). El aparato ultra sónico usado en la reacción fue el Limpiador Ultrasónico de Frecuencia ÚNICA (COMO UNO). Las abreviaciones de los disolventes de reacción son como sigue:

5 Tetrahidrofurano (THF), dimetilsulfóxido (DMSO) y dimetilformamida (DMF). Además, hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetraetiluronio (HBTU).

La purificación usando HPLC en el compuesto final se realizó mediante los siguientes aparatos y condiciones.

Aparato: sistema MS-trigger AutoPurification (marca comercial registrada), Waters (denominado aparato de purificación A en lo sucesivo)

10 Columna: XTerra C18, 19 x 50 mm, 5 µm de partícula;

Procedimiento A: metanol o acetonitrilo/solución acuosa de ácido fórmico al 0,05 % (v/v) o

Procedimiento B: metanol o acetonitrilo/solución acuosa de amoníaco al 0,01 % (v/v).

Confirmar la pureza química en el procedimiento de pureza usando el aparato de purificación A se realizó mediante los siguientes aparatos y condiciones.

15 Aparato: Acquity Ultra Performance LC en un Detector TUV y espectrómetro de masas ZQ, Waters

Columna: ACQUITY C18 Waters, 2,1x50 mm, 1,7 micrómetros de partícula

Temperatura de la columna: 60 °C, Velocidad de caudal: 10 ml/min, detector UV; 210 nm,

Detección EM: ESI en modo positivo, procedimiento: QC_neutro_completo_1 tp5min

Eluyente: acetonitrilo/solución de acetato de amonio 10 mM,

20 Gradiente: 5 % (0-0,1 min), 5-95 % (0,10-8 min), 95 % (0,8-1 min), Tiempo para el análisis: 1,5 min.

La purificación usando HPLC se realizó mediante los siguientes aparatos y condiciones.

Aparato: sistema de HPLC preparativa UV-trigger, Waters (denominado aparato de purificación B en lo sucesivo)

Columna: XTerra MS C18, 5 micrómetros, 19 x 50 mm o 30 x 50 mm,

Detector: UV 254 nm,

25 Velocidad de caudal: 20 ml/min (19 x 50 mm) o 40 ml/min (30 x 50 mm) a temperatura ambiente.

Los datos del espectro de masas de baja resolución (EI) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Integrity (Waters) o en un espectrómetro de masas Automass 120 (JEOL) o 6890GC/5793MSD (GC-MS Agilent Technologies).

30 Los datos del espectro de masas de baja resolución (ESI) se obtuvieron mediante los siguientes aparatos y condiciones.

Aparato: sistema de HPLC Alliance Waters en un espectrómetro de masas ZQ o ZMD y detector ultravioleta,

Cuando algunos átomos de carbono están contenidos en la molécula, teniendo en consideración la relación de abundancia de isótopos, pueden describirse dos o más valores numéricos dependiendo del número de átomos de bromo.

35 Columna: XTerra Waters (marca comercial registrada) C18, 2,1 x 30 mm, 3,5 micrómetros de partícula,

Gradiente: 4-96 % (0-2 min), 96 % (2-4 min), Velocidad de caudal: 0,5 ml/min,

Detección UV: 254 nm,

Detección EM: ESI modo posi/nega,

40 Eluyente: acetonitrilo/ solución de formiato de amonio acuoso al 0,025 % (v/v) (intervalo completo Neutro), acetonitrilo/solución de ácido fórmico acuoso al 0,05 % (intervalo completo Ácido), acetonitrilo/solución de amoníaco acuoso al 0,01 % (intervalo completo Básico).

Los datos de RMN se determinaron a 270 MHz (espectrómetro JEOL JNM-LA 270) o a 300 MHz (JEOL JNM-LA300) usando cloroformo (99,8 % de D) o dimetilsulfóxido (99,9% de D) deuterado como disolvente salvo que se indique de otra manera, con respecto al tetrametilsilano (TMS) como patrón interno en partes por millón (ppm).

45 Las abreviaciones convencionales usadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, a. = amplio, etc. Los espectros IR se midieron por el espectrómetro infrarrojo Shimadzu (IR-470). Las rotaciones ópticas se midieron usando un Polarímetro Digital JASCO DIP-370 (Japan Spectroscopic Co., Ltd.). Los símbolos químicos tienen sus significados usuales; p.e. (punto de ebullición), p.f. (punto de fusión), l (litro o litros), ml (mililitro o mililitros), g (gramo o gramos), mg (miligramo o miligramos), mol (moles), mmol (milimoles). Después el grupo protector Ts significa ácido p-toluenosulfónico.

50

Compuesto de Ejemplo 1: Síntesis de 5-(1H-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(piperidin-1-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Intermedio 2: Síntesis de 3-ciano-2-sodioxi-2-propenoato de metilo

Se añadió una pequeña pieza de metal sodio (75,87 g, 2,79 mol) con varias porciones a metanol enfriado en hielo (1,2 l). Después de desaparecer el metal sodio, la mezcla de ácido dimetiloxálico (300 g, 2,541 mol) y acetonitrilo (114,72 g, 2,79 mol) en metanol se añadió gota a gota a la solución en metanol de metóxido sódico preparada anteriormente. Después concentrar la mezcla al vacío dio el intermedio amarillo 2 (377,4 g, rendimiento del 99,5 %). El intermedio 2 se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

55

Intermedio 3: Síntesis de sulfato de metilhidrazina

Se añadió ácido sulfónico (23,4 g, 0,238 mol) gota a gota a una solución de metilhidrazina al 40 % (25 g, 0,217 mol). Después de añadirlo completamente, la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla resultante se secó con secado por congelación y se obtuvo el intermedio 3.

5 Intermedio 4: Síntesis de 5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

El intermedio 3 (280 g, 1,94 mol) se añadió a la suspensión de metanol (1,5 l) del intermedio 2 (263,39 g, 1,77 mol). La mezcla resultante se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Después de eso, se añadieron hidróxido sódico 2 M (200 ml) y diclorometano (1 l) a la mezcla de reacción y se separó la capa orgánica. Después de que la capa orgánica se lavara con cloruro sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de filtrar el agente de secado, concentrar el filtrado resultante al vacío dio un cristal amarillo de intermedio 4 bruto (82,20 g, rendimiento del 30 %). El intermedio resultante 4 se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Intermedio 5: Síntesis de 5-yodo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

Una solución de sulfito sódico (17,06 g, 0,247 mol) se añadió cuidadosamente gota a gota a la solución de ácido acético-agua (3/1 (v/v), 300 ml) del intermedio 4 (32,0 g, 0,206 mol) y yoduro potásico (342,4 g, 2,06 mol). Después de gotear, la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 0 °C. Después de confirmar el consumo del intermedio 4 con TLC (acetato de etilo:hexano = 1:4 (v/v)), la mezcla resultante se ajustó de pH 10 a pH 11 añadiendo carbonato de hidrógeno sódico. La capa acuosa se extrajo con 1100 ml de acetato de etilo tres veces. Después la capa orgánica recogida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de filtrar, el filtrado concentrado a presión reducida dio un intermedio 5 bruto con consistencia de jarabe marrón. El intermedio 5 bruto resultante se purificó con cromatografía en columna usando gel de sílice (Acetato de etilo/éter de petróleo, (0/1-1/3 (v/v)) y el intermedio 5 (16,4 g, rendimiento del 30 %) como un cristal blanco.

RMN-¹H (270 MHz, CDCl₃) δ 6,98 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,92 (s, 3H).

EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 267.

15 Intermedio 7: Síntesis de ácido 5-(1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico25 Síntesis de 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxabolan-2-il)-1H-indol por borilación C-H

Una solución de dioxano absoluta (25 ml) de una mezcla de 1H-indol (2,50 g, 21,3 mmol), [Ir(OMe)(COD)]₂ (28,4 mg, 0,042 mmol), 4,4'-diterc-butil-2,2'-bipiridilo (dtbpi) (22,9 mg, 0,085 mmol) y bis(pinacolato)diborano (3,25 g, 12,8 mmol) se agitó a 80 °C durante 1 hora. Esta solución de reacción se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

30 Intermedio 6 por acoplamiento de Suzuki: Síntesis de 5-(H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

El intermedio 5 (3,73 g, 14,0 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (128 g, 0,14 mmol), solución de fosfato potásico (4,88 g, 23 mmol), triciclohexilfosfina (78,5 mg, 0,28 mmol) y agua (3 ml) se añadieron a la solución de la mezcla de reacción anterior.

35 RMN-¹H (270 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,97 (s, 3H).

40 Intermedio 7: Síntesis de ácido 5-(1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

La solución de reacción de metanol (15 ml) – THF (5 ml) de intermedio 6 (742 mg, 2,91 mmol) y la solución de hidróxido sódico 2 M (5 ml, 10 mmol) se agitaron a 70 °C durante 1 hora. Después de enfriarse a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 3 con solución HCl 2 M y se diluyó con cloruro sódico saturado. La mezcla se extrajo con diclorometano, la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, la capa orgánica se concentró a presión reducida y se aisló el producto bruto del intermedio 7 (673 mg, 96 %) como un sólido blanco.

45 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,58 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22-7,10 (m, 2H), 7,09-7,02 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,12 (s, 3H). No se observó pico causado por NH.

EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 242, [M-H]⁻ 240.

Intermedio 7: Síntesis alternativa de ácido 5-(1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílicoIntermedio 8: Síntesis de 2-[3-(metoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

El intermedio 5 (3,14 g, 11,8 mmol), acetato de paladio (265 mg, 1,18 mmol) y trifetilfosfina (1,24 g, 4,71 mmol) se disolvieron en una solución de dioxano/tolueno (3,5/1 (v/v), 27 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de eso, se añadieron éster de ácido terc-butil-2-(dihidroxiboranil)-1H-indol-carboxílico (4,00 g, 15,3 mmol), agua (3 ml) y carbonato sódico (3,12 g, 29,5 mmol) a la solución de reacción. La solución se sometió a reflujo durante 1,5 horas. Después de enfriar, la solución de reacción se añadió a agua (150 ml). Después la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2). Después de que la capa orgánica resultante se secase sobre sulfato magnésico, se filtraron los agentes de secado. El filtrado se concentró a presión

reducida. El residuo se pretrató con cromatografía en columna (acetato de etilo) usando gel de sílice tratado con amina. Después se obtuvo el intermedio 8 (1,72 g, rendimiento del 41 %) como un sólido blanco por purificación usando cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-éter (1,5/1-1/1) (v/v)).

5 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).
EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 356.

Intermedio 7: Síntesis de ácido 5-(1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

10 Se añadió una solución de hidróxido sódico 2 M (12,1 ml, 24,2 mmol) a una solución de metanol del intermedio 8 (1,72 g, 4,84 mmol) a 50 °C durante 7 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se añadió a la solución de reacción hasta pH 3. Después se añadió agua a la mezcla. El precipitado resultante se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de agua. El intermedio 7 (106 g, rendimiento del 90 %) se obtuvo como un sólido blanco.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,59 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,06 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,12 (s, 3H). NO SE OBSERVÓ PICO CAUSADO POR NH.
EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 242, [M-H]⁻ 240.

15 Intermedio 10: Síntesis de ácido 5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

Intermedio 9: Síntesis de 5-fluoro-2-[3-(metoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

20 Se añadieron carbonato sódico (2,53 g, 23,89 mmol) y agua (3 ml) al intermedio 5 (2,50 g, 9,56 mmol), acetato de paladio (II) (215 mg, 0,96 mmol), trifenilfosfina (100 g, 3,82 mmol) y éster de ácido terc-butil-2-(dihidroxiboranil)-5-fluoro-1H-indol-1-carboxílico (3,20 g, 11,47 mmol) en la mezcla de dioxano (20 ml) y tolueno (10 ml). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se añadió a agua (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). El extracto combinado se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente de secado se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se obtenido se purificó con cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 2:1 (v/v)) usando gel de sílice con amina. Después se obtuvo el intermedio 10 (990 mg, rendimiento del 37 %) como un sólido blanco.

25 EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 374.

Intermedio 10: Síntesis de ácido 5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

30 Una solución de hidróxido sódico 2 M (6,6 ml, 13,26 mmol) se añadió a una solución de THF (10 ml) del intermedio 9 (990 mg, 2,65 mmol). La solución resultante se agitó a 45 °C durante 2 horas y se agitó a temperatura ambiente a lo largo de la noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Después una solución de HCl 2 M (8 ml) se añadió al residuo obtenido. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (120 ml x 2) y el extracto combinado se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Después de que los agentes de secado se filtraran, el filtrado se concentró a presión reducida. Después se obtuvo el intermedio 10 bruto (680 mg, rendimiento del 100 %) como un sólido amarillo-marrón claro.

35 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃/DMSO-d₆ (1 gota)) δ 10,49 (s a, 1H), 7,40-7,25 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 4,15 (s, 3H).
EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 260, [M-H]⁻ 258.

Compuesto de Ejemplo 1: Síntesis de 5-(H-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(piperidin-1-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

40 Una solución de DMF (0,5 ml) de hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilamonio (36 mg, 1,5 equivalentes) se añadió a una disolución de DMF (0,5 ml) del compuesto intermedio 7 (15 mg), amina (1,1 equivalentes, 14 mg como 2-(piperidin-1-il)etan-1-amina), trietilamina (0,026 ml, 3 equivalentes) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después de que la solución resultante se concentrara a presión reducida, se añadió una solución de hidróxido sódico 1 M (0,5 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (1 ml) dos veces. El residuo de la capa orgánica combinada se disolvió en una pequeña cantidad de metanol. La solución se cargó en un cartucho SCX (cartucho de intercambio catiónico fuerte) seguido de lavado con metanol (10 ml) y finalmente se eluyó con una solución de amoníaco-metanol 1 M (8 ml). El producto bruto obtenido por la concentración se purificó con una HPLC preparativa (el aparato de purificación A escrito en el principio de {ejemplos}).

45 EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 352.

Los ejemplos sintetizados usando la reacción similar descrita anteriormente se muestran a continuación:

50 Compuesto de ejemplo 2:

5-(H-indol-2-il)-N-[2-(4-metoxipiperidin-1-il)etil]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 3:

N-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etil]-5-(1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 4:

N-[2-(4-etilpiperidin-1-il)etil]-5-(1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 5:

N-[2-(3-hidroxipiperidin-1-il)etil]-5-(H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

5

Compuesto de ejemplo 6:

1-(2-[[5-(1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il]formamida]etil)piperidin-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 7:

5-(1H-indol-2-il)-1-metil-N-{2-[4-(propan-2-il)piperidin-1-il]etil}-1H-pirazol-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 8:

10

5-(H-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(4-metilpiperidin-1-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 9:

5-(1H-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 10:

5-(1H-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(2-metilpiperidin-1-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

15

Compuesto de ejemplo 11:

N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]-5-(1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 12:

N-[2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil]-5-(1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 13:

20

5-(H-indol-2-il)-1-metil-N-[3-(morfolin-4-il)propil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 14:

5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-N-[2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]etil]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 15:

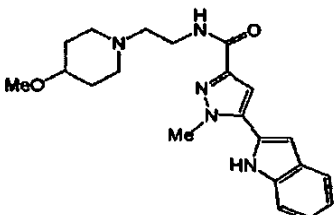
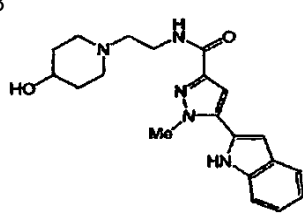
5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-N-[2-[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]etil]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

25

Compuesto de ejemplo 16:

5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-N-[2-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]etil]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

Tabla 1

| Número de Compuesto de Ejemplo | Amina | Número de Compuesto de Ejemplo | Amina |
|--------------------------------|---|--------------------------------|--|
| 2 |  | 3 |  |

(continuación)

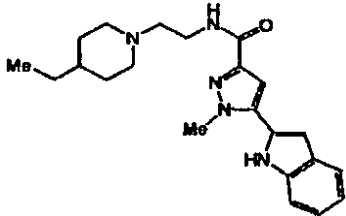
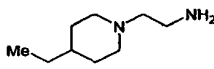
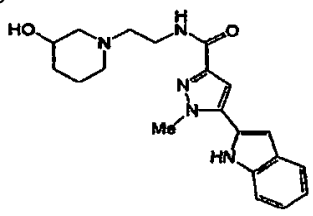
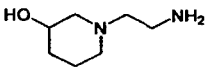
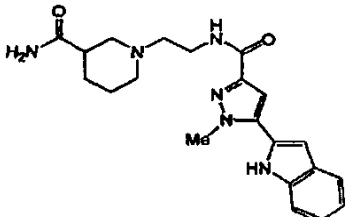
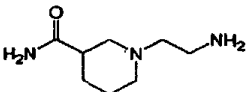
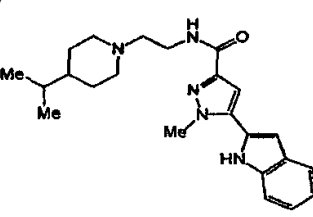
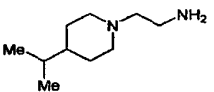
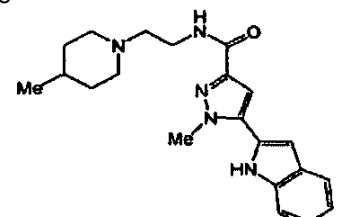
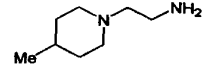
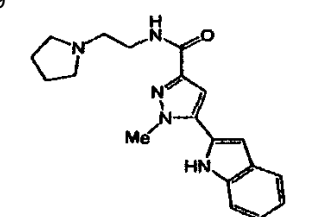
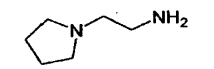
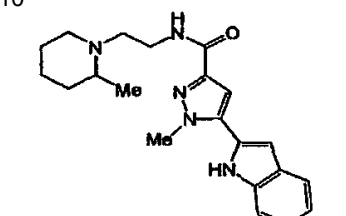
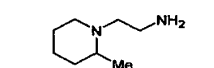
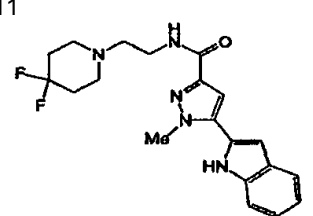
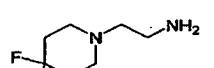
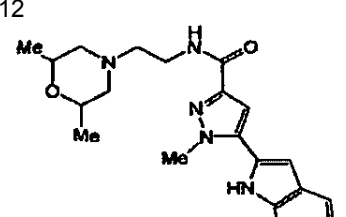
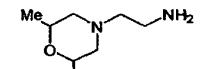
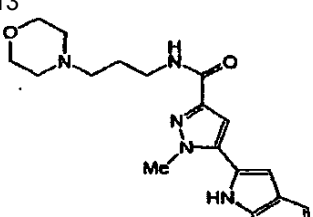
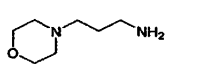
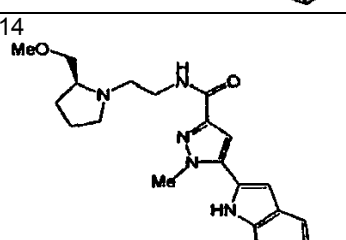

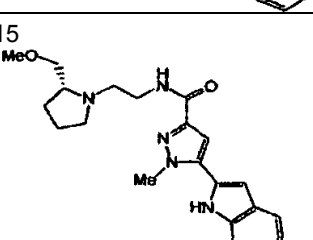

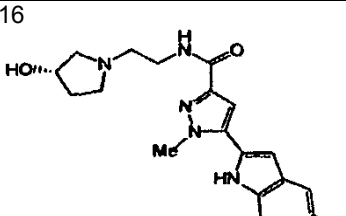
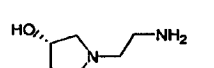
| Número de Compuesto de Ejemplo | Amina | Número de Compuesto de Ejemplo | Amina |
|---|---|--|---|
| <p>4</p>  |  | <p>5</p>  |  |
| <p>6</p>  |  | <p>7</p>  |  |
| <p>8</p>  |  | <p>9</p>  |  |
| <p>10</p>  |  | <p>11</p>  |  |
| <p>12</p>  |  | <p>13</p>  |  |
| <p>14</p>  |  | <p>15</p>  |  |
| <p>16</p>  |  | | |

Tabla 2

| Número de Compuesto de Ejemplo | EM (ESI) m/z | Número de Compuesto de Ejemplo | EM (ESI) m/z |
|--------------------------------|------------------------|--------------------------------|------------------------|
| 2 | [M+H] ⁺ 382 | 3 | [M+H] ⁺ 368 |
| 4 | [M+H] ⁺ 380 | 5 | [M+H] ⁺ 368 |
| 6 | [M+H] ⁺ 395 | 7 | [M+H] ⁺ 394 |
| 8 | [M+H] ⁺ 366 | 9 | [M+H] ⁺ 338 |
| 10 | [M+H] ⁺ 366 | 11 | [M+H] ⁺ 388 |
| 12 | [M+H] ⁺ 382 | 13 | [M+H] ⁺ 368 |
| 14 | [M+H] ⁺ 400 | 15 | [M+H] ⁺ 400 |
| 16 | [M+H] ⁺ 372 | | |

Procedimiento sintético del Compuesto de Ejemplo 17: Síntesis de 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-(quinolin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

5 Intermedio 11: Síntesis de 1-metil-5-(quinolin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato

Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg, 0,59 mmol) a la solución mezclada del intermedio 5 (1,57 g, 5,90 mmol), ácido 3-quinolinborónico (102 g, 5,90 mmol), fosfato potásico (1,88 g, 8,85 mmol) y 1,4-dioxano (65 ml) de tri(ciclohexil)fosfina (165 mg, 0,59 mmol) y agua (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante toda la noche (15 horas). Después de enfriar a la temperatura ambiente, la solución mezclada se diluyó con un disolvente de acetato de etilo y se filtró a través de Celita con el fin de eliminar el catalizador. Después de que la capa orgánica del filtrado se separase, se extrajo la capa acuosa de nuevo con un disolvente de acetato de etilo. Después de que la capa orgánica combinada se lavase con una solución de cloruro sódico saturada, se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración, se obtuvo el residuo. La purificación del residuo con cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo = (1/1) (v/v) a (2/3) (v/v)) usando gel de sílice produjo el intermedio 11 (873 mg, rendimiento del 55 %) como un cristal ligeramente amarillo.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79-7,75 (m, 2H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,98 (s, 3H).

EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 268.

Intermedio 12: Síntesis de ácido 1-metil-5-(quinolin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxílico

20 Una solución de metanol (30 ml) del intermedio 11 (870 mg, 3,25 mmol) y una solución de hidróxido sódico 2 M (4,20 ml, 8,20 mmol) se agitó a 75 °C durante 2 horas. Después de la retirada del disolvente, la solución que quedaba se ajustó a pH 6 a 7 con una solución de ácido clorhídrico. El precipitado sólido se sometió a filtración por succión, se secó en presencia de pentóxido de fósforo al vacío y produjo el intermedio 12 (790 mg, rendimiento del 96 %) como un cristal marrón claro.

25 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,8 (s a, 1H), 9,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,13-8,04 (m, 2H), 7,90-7,81 (m, 1H), 7,75-7,66 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,05 (s, 3H). EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 254, [M-H]⁻ 252.

Procedimiento sintético del Compuesto de Ejemplo 17: Síntesis de 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-(quinolin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

30 De acuerdo con el modo similar al compuesto de ejemplo 1, el compuesto de ejemplo 17 (628 mg, rendimiento del 86 %) se obtuvo como un cristal blanco a partir del intermedio 12 (506 mg, 2,00 mmol) y 4-(2-aminoetil)morfolina (286 mg, 2,20 mmol).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,94-7,76 (m, 1H), 7,70-7,60 (m, 1H), 7,34-7,22 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,79-3,72 (m, 4H), 3,63-3,54 (m, 2H), 2,66-2,48 (m, 6H).

35 EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 366.

Los ejemplos sintetizados usando la reacción similar descrita anteriormente se muestran a continuación:

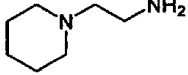
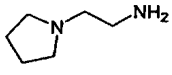
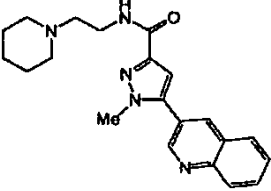
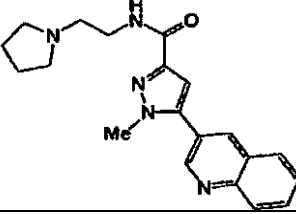
Compuesto de ejemplo 18:

1-metil-N-[2-(piperidin-1-il)etil]-5-(quinolin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 19:

40 1-metil-N-[2-(pyrrolidin-1-il)etil]-5-(quinolin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

Tabla 3

| Número de Compuesto de Ejemplo | Amina | Número de Compuesto de Ejemplo | Amina |
|---|---|--|---|
| 18 |  | 19 |  |
|  | |  | |
| EM (ESI) m/z | | EM (ESI) m/z | |
| [M+H] ⁺ 364 | | [M+H] ⁺ 350 | |

Compuesto de ejemplo 20: Síntesis de 1-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-5-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il}-1H-pirazol-3-carboxamida

5 Intermedio 13: Síntesis de 2-(dihidroxiBORANIL)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato

Se añadió n-butilo de litio (8,3 ml, 1,65 M, solución de hexano) gota a gota a la solución de THF (10 ml) de diisopropilamina (1,39 g, 13,8 mmol) en condición de enfriamiento por hielo en atmósfera de nitrógeno durante 5 minutos. Agitar la mezcla obtenida en condición de enfriamiento por hielo durante 20 minutos produjo una solución de THF de diisopropilamina de litio.

10 La solución de THF de diisopropilamina de litio preparada anteriormente se añadió gota a gota a la mezcla de THF (20 ml) de terc-butil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato 12 (2,00 g, 9,16 mmol) y éster de triisopropilo de ácido bórico (2,76 g, 14,66 mmol) a -20 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Después de que la mezcla resultante se agitara a -10 °C durante 3 horas, se añadió una solución de hidrogenosulfato potásico al 10 % a la solución de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa de extracto obtenida se lavó con una

15 solución de cloruro sódico saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para aislar el intermedio 13 bruto. El Intermedio 13 obtenido se suspendió en éter de diisopropilo. La precipitación obtenida se filtró y se obtuvo el intermedio 13 cristalino (1,90 g, rendimiento del 79 %).

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,36 (2H, s), 8,33 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 8,1, 5,1 Hz), 6,72 (1H, s), 1,61 (9H, s).

20 EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 263.

Intermedio 14: Síntesis de 5-{1-[(terc-butoxi)carbonil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

De acuerdo con el procedimiento de generación del intermedio 8, se sintetizó el intermedio 14 (0,37 g, rendimiento del 27 %) a partir del intermedio 13 (1,3 g, 5,0 mmol) y del intermedio 5 (10 g, 3,8 mmol).

25 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,53 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 8,8, 5,1 Hz), 6,93 (2H, s), 3,96 (3H, s), 3,82 (3H, s), 1,41 (9H, s).

EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 357.

Intermedio 15: Síntesis de ácido 1-metil-5-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il}-1H-pirazol-3-carboxílico

De acuerdo con el procedimiento similar (hidrólisis) de la síntesis alternativa descrita en el intermedio 7, se sintetizó el intermedio 15 (87 mg) a partir del intermedio 14 (210 mg, 0,59 mmol) con un rendimiento del 61 %.

30 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,83 (1H, s a), 8,38 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,21 (1H, s), 7,18 (1H, dd, J = 4,4, 8,1 Hz), 7,04 (1H, s), 4,15 (3H, s). No se observó pico causado por NH.

EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 243.

Compuesto de Ejemplo 20: Síntesis de 1-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-5-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il}-1H-pirazol-3-carboxamida

35 El intermedio 15 (120 mg, 0,5 mmol) y N-(2-aminoetil)pirrolidina (59 mg, 0,5 mmol) se disolvieron en DMF (4 ml). Se añadieron sucesivamente trietilamina (260 mg, 2,6 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (98 mg, 0,5 mmol) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (39 mg, 0,3 mmol) a la mezcla resultante a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto bruto resultante se purificó con un sistema de HPLC preparativa (el aparato de purificación B) para producir un producto cristalino (15 mg, rendimiento del 9 %).

40 EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 339.

Un sistema de HPLC preparativa (el aparato de purificación A), que se usó para la purificación en el compuesto de ejemplo 1, se usó para purificación adicional.

Compuesto de Ejemplo 21: Síntesis de N-[2-(3-hidroxipiperidin-1-il)etil]-1-metil-5-{1H-pirrol[3.2-b]piridin-2-il}-1H-pirazol-3-carboxamida

- 5 De acuerdo con el procedimiento del compuesto de ejemplo 20, el compuesto de ejemplo 21 (16 mg, rendimiento del 34 %) se obtuvo a partir del intermedio 15 (30 mg, 0,12 mmol) y de 1-(2-aminoetil)piperidin-3-ol (27 mg, 0,19 mmol). EM (ESI) m/z: $[M+H]^+$ 369.

Un sistema de HPLC preparativa (el aparato de purificación A), que se usó para la purificación en el compuesto de ejemplo 1, se usó para purificación adicional.

- 10 Compuesto de Ejemplo 22: Síntesis de 1-metil-5-{5-metil-1H-pirrol[3.2-b]piridin-2-il}-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Intermedio 16: Síntesis de ácido 5-yodo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

- 15 Una solución de hidróxido sódico 2 M (56,4 mmol, 28,2 ml) se añadió a una solución de metanol (100 ml) del intermedio 5 (6,0 g, 22,6 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C. Dos horas después, el disolvente de metanol se retiró a presión reducida y la solución que quedaba se ajustó a pH 2 a 3 con una solución de HCl 2 M en condición de enfriamiento por hielo. Después de que el precipitado obtenido se disolviera en acetato de etilo, se separó la capa orgánica y después la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Después de que la capa orgánica extraída combinada se lavase con una solución de cloruro sódico saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para producir un intermedio 16 bruto (5,68 g, 20 cuantitativo) como un sólido amarillo claro. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,81 (s a, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,92 (s, 3H). EM (ESI) m/z: $[M+H]^+$ 253, $[M-H]^-$ 251

Intermedio 17: Síntesis de 5-yodo-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

- 25 4-(2-aminoetil)morfolina (4,15 g, 31,9 mmol), trietilamina (12,1 ml, 86,9 mmol), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (8,9 g, 57,9 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (11,1 g, 57,9 mmol) se añadieron sucesivamente a una solución de diclorometano (150 ml) del intermedio 16 (7,3 g, 29,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de que la mezcla resultante se agitara a temperatura ambiente durante 20 horas, se añadió una solución de bicarbonato sódico saturada a la solución de reacción y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La 30 capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y se aisló el intermedio 17 bruto. La purificación con cromatografía en columna (acetato de etilo/metanol = 9/1 (v/v)) usando gel de sílice produjo el intermedio 15 (9,8 g, rendimiento del 93 %) como un cristal blanco. RMN-¹H (270 MHz, CDCl₃) δ 6,95 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,80-3,64 (m, 4H), 3,62-3,40 (m, 2H), 2,57 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,54-2,37 (m, 4H). No se observó pico causado por NH. EM (ESI) m/z: $[M+H]^+$ 365.

- 35 Intermedio 18: Síntesis de 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-[2-(trimetilsilil)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

- 40 Se añadió trietilamina (6,12 ml, 43,9 mmol) a una solución de THF (45 ml) del intermedio 17 (4,00 g, 10,98 mmol), yoduro de cobre (I) (209 mg, 1,10 mmol), trimetilsililacetileno (2,33 ml, 16,5 mmol) y cloruro de diclorobis(acetonitrilo)paladio (II) (770 mg, 1,10 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de eso, la mezcla resultante se filtró a través de Celita y el filtrado 45 obtenido se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 30/1 (v/v)) usando gel de sílice para producir el intermedio 18 (3,67 g, rendimiento del 100 %) como un sólido amarillo-marrón. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,22-7,14 (s a, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,78-3,70 (m, 4H), 3,58-3,48 (m, 2H), 2,62-2,45 (m, 6H), 0,28 (s, 9H). EM (ESI) m/z: $[M+H]^+$ 335.

Intermedio 19: Síntesis de 5-etinil-1-metil-N-2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

- 50 Una solución de metanol (60 ml) del intermedio 18 (3,43 g, 10,3 mmol) y de carbonato potásico (2,13 g, 15,4 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de eso, la mezcla resultante se filtró a través de Celita y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con una solución saturada de cloruro sódico/agua (1/1 (v/v)) (40 ml) y diclorometano (200 ml). Después del procedimiento de extracción, se separó la 55 capa orgánica. Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, el agente de secado se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = (30/1-20/1) (v/v)) usando gel de sílice para producir el intermedio 19 (2,23 g, rendimiento del 83 %) como un sólido marrón claro. RMN-¹H (270 MHz, CDCl₃) δ 7,20 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,77-3,70 (m, 4H), 3,58-3,48 (m, 3H), 2,62-2,46 (m, 6H).

EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 263.

Intermedio 20: Síntesis de 5-[2-(3-amino-6-metilpiridin-2-il)etnil]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

5 Se añadió acetato de paladio (19 mg, 0,027 mmol) a una solución de acetonitrilo (5,0 ml) del intermedio 19 (308 mg, 1,18 mmol), 3-amino-2-bromo-6-metilpiridina (200 mg, 107 mmol), 1,4-bis-(difenilfosfino)butano (dffb) (18,3 mg, 0,043 mmol) y carbonato potásico (444 mg, 3,21 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 15 horas. Después de eso, la mezcla resultante se filtró a través de Celita y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 25/1-10/1 (v/v)) usando gel de sílice para producir el intermedio 20 (36,9 mg, rendimiento del 9,4 %) como un cristal amarillo oscuro.

10 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,18 (s a, 1H), 7,03-6,98 (m, 3H), 4,14 (s a, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,78-3,71 (m, 4H), 3,59-3,50 (m, 2H), 2,63-2,45 (m, 6H), 2,47 (s, 3H).

EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 369.

15 Compuesto de ejemplo 22: Síntesis de 1-metil-5-{5-metil-1H-pirrol[3.2-b]piridin-2-il}-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Se añadió terc-butóxido potásico (56 mg, 0,5 mmol) a una solución de DMF (1 ml) del intermedio 20 (36,9 mg, 0,1 mmol) a temperatura ambiente en un tiempo. La mezcla resultante se calentó en agitación a 35 °C durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla resultante se trató con agua (0,5 ml) y el disolvente se retiró por concentración a presión reducida. El residuo obtenido se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 25/1-10/1 (v/v)) usando gel de sílice para producir el compuesto de ejemplo 22 (31,3 mg, rendimiento del 84 %) como un cristal amarillo claro.

20 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,4 (s a, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,80-3,69 (m, 4H), 3,67-3,55 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,55-2,44 (m, 4H).

25 EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 369, [M-H]⁻ 367.

Compuesto de ejemplo 23: Síntesis de 5-{5,7-dimetil-1H-pirrol[3.2-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Intermedio 21: Síntesis de 5-[2-(3-amino-4,6-dimetilpiridin-2-il)etnil]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

30 De acuerdo con el procedimiento sintético del intermedio 20, se obtuvo el intermedio 21 (46,8 mg, rendimiento del 13,3 %) como un amorfo amarillo oscuro a partir del intermedio 19 (240 mg, 0,915 mmol) y 3-amino-2-bromo-4,6-dimetilpiridina (184 mg, 0,915 mmol). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30-7,20 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,11 (s a, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,80-3,71 (m, 4H), 3,60-3,50 (m, 2H), 2,65-2,48 (m, 6H), 2,43 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 383, [M+HCO₂]⁻ 427.

35 Compuesto de ejemplo 23: Síntesis de 5-{5,7-dimetil-1H-pirrol[3.2-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento sintético similar del compuesto de ejemplo 22, se obtuvo el compuesto de ejemplo 23 (31,3 mg, rendimiento del 84 %) como un cristal amarillo claro a partir del intermedio 21 (46,8 mg, 0,122 mmol).

40 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,75 (s a, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,80-3,67 (m, 4H), 3,57-3,44 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,60-2,40 (m, 6H), 2,54 (s, 3H).

EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 383, [M-H]⁻ 381.

Compuesto de ejemplo 24: Síntesis de 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-{1H-pirrol[2.3-b]piridin-2-il}-1H-pirazol-3-carboxamida

Intermedio 22: Síntesis de 5-[2-(2-aminopiridin-3-il)etnil]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

45 Se añadió trietilamina (404 mg, 4,0 mmol) a una solución de THF (6 ml) del intermedio 19 (262 mg, 1,00 mmol), 2-amino-3-yodopiridina (264 mg, 1,20 mmol), cloruro de diclorobis(acetonitrilo)paladio (II) (70,1 mg, 0,1 mmol) y cobre (I) (19 mg, 0,1 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7,5 horas. Después de eso, la mezcla resultante se filtró a través de Celita y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 20/1 (v/v)) usando gel de sílice para producir el intermedio 22 (207 mg, rendimiento del 58,4 %) como un cristal amarillo.

50 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,14-8,08 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,73-6,65 (m, 1H), 5,06 (s a, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,78-3,71 (m, 4H), 3,59-3,50 (m, 2H), 2,63-2,47 (m, 6H).

EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 355, [M-H]⁻ 353.

Compuesto de ejemplo 24: Síntesis de 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-{1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-1H-pirazol-3-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento sintético similar del compuesto de ejemplo 22, se obtuvo el compuesto de ejemplo 24 (51,5 mg, rendimiento del 26 %) como un cristal amarillo a partir del intermedio 22 (200 mg, 0,56 mmol).

5 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 12,2 (s a, 1H), 8,45-8,38 (m, 1H), 8,04-7,97 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,23-7,14 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,82-3,73 (m, 4H), 3,71-3,62 (m, 2H), 2,70-2,61 (m, 2H), 2,60-2,50 (m, 4H).

EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 355, [M-H]⁻ 353.

Compuesto de ejemplo 25: Síntesis de 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-{5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-6-il}-1H-pirazol-3-carboxamida

10

Intermedio 23: Síntesis de 5-[2-(5-aminopiridin-4-il)etil]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento sintético similar del intermedio 22, se obtuvo el intermedio 23 (112 mg, rendimiento del 41 %) como un cristal marrón oscuro calentando en agitación a 100 °C durante 16 horas a partir del compuesto 19 (200 mg, 0,762 mmol).

15 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,41 (s a, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,82-3,69 (m, 4H), 3,64-3,51 (m, 2H), 2,62-2,46 (m, 6H). No se observó pico causado por NH.

EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 356, [M-H]⁻ 354.

Compuesto de ejemplo 25: Síntesis de 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-{5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-6-il}-1H-pirazol-3-carboxamida

20 De acuerdo con el procedimiento sintético similar del compuesto de ejemplo 22, se obtuvo el compuesto de ejemplo 25 bruto (41 mg, rendimiento del 37 %) como un sólido marrón oscuro a partir del intermedio 23 (112 mg, 0,315 mmol).

25 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,51 (s a, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,80-3,62 (m, 6H), 2,67-2,42 (m, 6H). No se observó pico causado por NH.

EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 356, [M-H]⁻ 354.

Un sistema de HPLC preparativa (el aparato de purificación A), que se usó para la purificación en el compuesto de ejemplo 1, se usó para purificación adicional.

Compuesto de ejemplo 26: Síntesis de 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-{7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il}-1H-pirazol-3-carboxamidaIntermedio 24: Síntesis de 5-[2-(4-aminopiridin-5-il)etil]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento sintético similar del intermedio 22, el compuesto 19 (200 mg, 0,72 mmol) y 5-yodopirimidin-4-amina (253 mg, 1,14 mmol) se calentaron en agitación a 90 °C durante 16 horas para producir el intermedio 24 bruto (129 mg) como un jarabe amarillo claro.

35 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,08 (s a, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,76-3,73 (m, 4H), 3,57-3,51 (m, 2H), 2,63-2,49 (m, 6H). EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 356, [M-H]⁻ 354.

Compuesto de ejemplo 26: Síntesis de 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-{7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il}-1H-pirazol-3-carboxamida

40 De acuerdo con el procedimiento sintético similar del compuesto de ejemplo 22, el intermedio 24 (115 mg, 0,324 mmol) se calentó en agitación a 70 °C durante 1 hora. Después se obtuvo el compuesto de ejemplo 26 bruto (41 mg, rendimiento del 37 %) como un sólido marrón claro. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 12,01 (s a, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,96-3,90 (m, 2H), 3,78-3,75 (m, 4H), 2,72-2,51 (m, 6H).

EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 356, [M-H]⁻ 354.

45 Un sistema de HPLC preparativa (el aparato de purificación A), que se usó para la purificación en el compuesto de ejemplo 1, se usó para purificación adicional.

Compuesto de ejemplo 27: Síntesis de 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-[5-trifluorometil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il-1H-pirazol-3-carboxamidaIntermedio 25: Síntesis de 5-[2-[3-amino-6-(trifluorometil)piridin-2-il]etil]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

50 De acuerdo con el procedimiento sintético similar del intermedio 20, el intermedio 19 (262 mg, 1,00 mmol) y 3-amino-2-yodo-6-trifluorometilpiridina (288 mg, 1,00 mmol) se calentaron en agitación a 80 °C durante 14 horas y se obtuvo el producto bruto. El producto se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 30/1-20/1 (v/v)) usando gel de sílice para producir el intermedio 25 (245 mg, rendimiento del 58 %) como un cristal blanco.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,67 (s a, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,80-3,69 (m, 4H), 3,59-3,49 (m, 2H), 2,63-2,45 (m, 6H).
EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 423, [M-H]⁻ 421.

5 Compuesto de ejemplo 27: Síntesis de 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-[5-trifluorometil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il-1H-pirazol-3-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento sintético similar del compuesto de ejemplo 22, se obtuvo el producto blanco como un cristal blanco a partir del intermedio 25 (240 mg, 0,578 mmol) y terc-butóxido potásico (324 mg, 2,89 mmol). El producto se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 15/1 (v/v)) usando gel de sílice para producir el intermedio 27 (187 mg, rendimiento del 78 %) como un cristal blanco.

10 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,3 (s a, 1H), 8,17-8,08 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,62-3,52 (m, 4H), 3,44-3,30 (m, 2H), 2,54-2,36 (m, 6H).
EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 383, [M-H]⁻ 381.

Compuesto de ejemplo 28: Síntesis de 1-metil-5-{5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

15 Intermedio 26: Síntesis de 5-[2-(2-amino-5-metilpiridin-3-il)etinil]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

De acuerdo con el método sintético similar del intermedio 20, el intermedio 19 (393 mg, 1,50 mmol) y 2-amino-3-yodo-5-metilpiridina (421 mg, 1,80 mmol) se calentaron en agitación a 80 °C durante 14 horas y se obtuvo el producto bruto. El producto se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 30/1-20/1 (v/v)) usando gel de sílice para producir el intermedio 26 (245 mg, rendimiento del 58 %) como un cristal blanco.

20 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,30-7,18 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,88 (s a, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,78-3,70 (m, 4H), 3,60-3,50 (m, 2H), 2,64-2,46 (m, 6H), 2,21 (s, 3H).
EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 369.

25 Compuesto de ejemplo 28: Síntesis de 1-metil-5-{5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

De acuerdo con el método sintético similar del compuesto de ejemplo 22, se obtuvo el producto bruto a partir del intermedio 26 (460 mg, 1,25 mmol) y terc-butóxido potásico (1200 mg, 10,7 mmol). El producto se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 50/1 (v/v)) usando gel de sílice-amina y se recristalizó a partir de metanol y éter de diisopropilo para producir el compuesto de ejemplo 28 (229 mg, rendimiento del 50 %) como un cristal blanco.

30 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,8 (s a, 1H), 8,25 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,38-7,27 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,80-3,62 (m, 6H), 2,68-2,50 (m, 6H), 2,47 (s, 3H).
EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 369.

35 Compuesto de ejemplo 29: Síntesis de 5-{5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Intermedio 27: 5-[2-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)etinil]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Se añadió trietilamina (309 mg, 3,05 mmol) a una solución de THF (10 ml) del intermedio 19 (200 mg, 0,76 mmol), 5-fluoro-3-yodopiridin-2-amina (218 mg, 0,915 mmol), dicloruro de diclorobis(trifenilfosfino)paladio(II) (54 mg, 0,076 mmol), yoduro de cobre (I) (14,5 mg, 0,076 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo marrón oleaginoso obtenido se purificó con cromatografía en columna (acetato de etilo como un disolvente) usando gel de sílice de amina para producir el intermedio 27 (187 mg, rendimiento del 66 %) como un sólido blanco.

40 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 2,9, 8,0 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,91 (s a, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,74 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,54 (dd, J = 5,9, 11,7 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,50-2,20 (m, 4H). No se observó pico causado por amida NH.
EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 373.

45 Compuesto de ejemplo 29: Síntesis de 5-{5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento sintético similar del compuesto de ejemplo 22, se obtuvo el producto bruto a partir del intermedio 27 (180 mg, 0,48 mmol) y terc-butóxido de potasio (271 mg, 2,41 mmol). El producto se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1 (v/v)) usando gel de sílice y se recristalizó a partir de metanol y éter de diisopropilo para producir el intermedio 29 (10 mg, rendimiento del 61 %) como un cristal blanco.

50 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,30 (s a, 1H), 8,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 2,9, 8,8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,41 (s a, 1H), 6,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,83-3,70 (m, 6H), 2,66 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,56-2,50 (m, 4H).
EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 373, [M-H]⁻ 371.

Compuesto de ejemplo 30: Síntesis de 5-{5-ciano-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamidaIntermedio 28: 5-[2-(3-amino-6-cianopiridin-2-il)etnil]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

5 De acuerdo con el procedimiento sintético similar del intermedio 20, el intermedio 19 (262 mg, 1,00 mmol) y 3-amino-2-yodo-6-cianopiridina (245 mg, 1,00 mmol) se calentaron en agitación a 80 °C durante 14 horas y se obtuvo el producto bruto. El producto se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 2/1 (v/v)) usando gel de sílice para producir el intermedio 28 (231 mg, rendimiento del 61 %) como un sólido marrón claro.

10 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20-8,12 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,83 (s a, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,60-3,53 (m, 4H), 3,40-3,30 (m, 2H), 2,48-2,35 (m, 6H).
EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 380.

Compuesto de ejemplo 30: Síntesis de 5-{5-ciano-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

15 De acuerdo con el procedimiento sintético similar del compuesto de ejemplo 22, se obtuvo el producto bruto a partir del intermedio 28 (227 mg, 0,60 mmol) y terc-butóxido potásico (674 mg, 6,00 mmol). El producto se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 15/1 (v/v)) usando gel de sílice y se recrystalizó a partir de metanol y éter de diisopropilo para producir el compuesto de ejemplo 30 (229 mg, rendimiento del 50 %) como un cristal blanco.

20 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,5 (s a, 1H), 8,20-8,12 (m, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (2H total debido a picos (s, 1H) diferentes solapando), 4,17 (s, 3H), 3,62-3,52 (m, 4H), 3,43-3,30 (m, 2H), 2,55-2,35 (m, 6H).
EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 380, [M-H]⁻ 378.

Compuesto de ejemplo 31: Síntesis de 5-{6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamidaIntermedio 29: 5-[2(5-fluoropiridin-3-nitropiridin-2-il)etnil]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

25 De acuerdo con el procedimiento sintético similar del compuesto de ejemplo 29, el intermedio 29 (307 mg, rendimiento del 50 %) se obtuvo como un sólido amarillo pardusco a partir del intermedio 19 (400 mg, 1,53 mmol), 2-cloro-5-fluoro-3-nitropiridina (323 mg, 1,83 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio (II) (176 mg, 0,15 mmol), yoduro de cobre (I) (29 mg, 0,15 mmol) y trietilamina (617 mg, 6,10 mmol).

30 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,81 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 2,2, 7,3 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,75 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,58-3,52 (m, 2H), 2,59 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,58-2,49 (m, 4H). No se observó pico causado por amida NH.

Intermedio 30: 5-[2-(3-amino-5-fluoropiridin-2-il)etnil]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

35 Una solución de metanol del intermedio 29 (690 mg, 1,72 mmol), cloruro de estaño (II) (4877 mg, 25,7 mmol), cloruro de amonio (1376 mg, 25,7 mmol) y agua (927 mg, 51,4 mmol) se agitó a 80 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se ajustó a pH 12 con una solución de hidróxido sódico 2 M. La mezcla obtenida se filtró a través de Celita y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro.

40 Después de que el agente de secado se filtrara, el residuo obtenido se concentró a presión reducida para producir el intermedio bruto 30 (405 mg, 63 %) como un sólido blanco.
EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 373, [M-H]⁻ 371.

Compuesto de ejemplo 31: 5-{6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

45 De acuerdo con el procedimiento sintético similar del compuesto de ejemplo 22, el producto bruto se obtuvo a partir del intermedio 30 (400 mg, 107 mmol) y terc-butóxido potásico (603 mg, 5,37 mmol). El producto se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 20/1 (v/v)) usando gel de sílice y se recrystalizó a partir de metanol para producir el compuesto de ejemplo 31 (71 mg, rendimiento del 18 %) como un sólido blanco.

50 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,23 (s a, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,77-3,73 (m, 4H), 3,60-3,50 (m, 2H), 2,63-2,50 (m, 6H). No se observó pico causado por el NH de pirrolo[3,2-b]piridina.
EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 373, [M-H]⁻ 371.

Compuesto de ejemplo 32: Síntesis de 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-{5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il}-1H-pirazol-3-carboxamidaIntermedio 31: 5-[2-(3-aminopirazin-2-il)etnil]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

5 De acuerdo con el procedimiento sintético similar del intermedio 20, el intermedio 19 (393 mg, 1,50 mmol) y 2-amino-3-cloropirazina (233 mg, 1,80 mmol) se calentaron en agitación a 80 °C durante 14 horas y se obtuvo el producto bruto. El producto se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 20/1-15/1 (v/v)) usando gel de sílice para producir el intermedio 31 (272 mg, rendimiento del 51 %) como un sólido amarillo claro.

10 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,13 (s a, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,80-3,70 (m, 4H), 3,60-3,50 (m, 2H), 2,65-2,45 (m, 6H).
EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 380, [M-H]⁻ 378.

Compuesto de ejemplo 32: 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-{5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il}-1H-pirazol-3-carboxamida

15 De acuerdo con el procedimiento sintético similar del compuesto de ejemplo 22, el producto bruto se obtuvo a partir del intermedio 31 (267 mg, 0,75 mmol) y terc-butóxido potásico (420 mg, 3,76 mmol). El producto se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 20/1-15/1 (v/v)) usando gel de sílice y se recristalizó a partir de metanol y éter de diisopropilo para producir el compuesto de ejemplo 32 (183 mg, rendimiento del 69 %) como un sólido blanco.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,6 (s a, 1H), 8,46 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,18-8,09 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,62-3,53 (m, 4H), 3,43-3,30 (m, 2H), 2,55-2,35 (m, 6H).
EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 356, [M-H]⁻ 354.

Compuesto de ejemplo 33: Síntesis de 5-{5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamidaIntermedio 32: 5-[2-(2-amino-5-cianopiridin-3-il)etnil]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

25 De acuerdo con el procedimiento sintético similar del intermedio 20, el intermedio 19 (393 mg, 1,50 mmol) y 2-amino-3-yodo-5-cianopiridina (441 mg, 1,80 mmol) se calentaron en agitación a 80 °C durante 14 horas y se obtuvo el producto bruto. El producto se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 15/1 (v/v)) usando gel de sílice para producir el intermedio 32 (122 mg, rendimiento del 21 %) como un sólido amarillo claro.

30 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,18-8,08 (m, 1H), 7,50 (s a, 2H), 7,02 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,60-3,53 (m, 4H), 3,40-3,30 (m, 2H), 2,48-2,35 (m, 6H).
EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 380, [M-H]⁻ 378.

Compuesto de ejemplo 33: 5-{5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

35 De acuerdo con el procedimiento sintético similar del compuesto de ejemplo 22, el producto bruto se obtuvo a partir del intermedio 32 (122 mg, 0,32 mmol) y terc-butóxido potásico (360 mg, 3,20 mmol). El producto se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 15/1 (v/v)) usando gel de sílice y se recristalizó a partir de metanol y éter de diisopropilo para producir el compuesto de ejemplo 33 (57 mg, rendimiento del 47 %) como un cristal blanco.

40 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,9 (s a, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,16-8,08 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,62-3,53 (m, 4H), 3,42-3,30 (m, 2H), 2,55-2,35 (m, 6H).
EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 380, [M-H]⁻ 378.

Compuesto de ejemplo 34: Síntesis de 5-{imidazol[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamidaIntermedio 33: Síntesis de 5-acetil-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

45 Una solución de DMF (10 ml) de 5-acetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (1,50 g, 8,23 mmol, bibliografía: documento US5470862) se añadió gota a gota a una suspensión de DMF (10 ml) de hidruro sódico al 60 % (p/p; en aceite) (442 mg, 11,5 mmol) en condición de enfriamiento por hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se añadió yodometano (103 ml, 16,5 mmol) a la solución de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de eso, la solución de reacción se añadió a agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con éter (80 ml x 2). Después de que la capa orgánica se secase sobre sulfato magnésico, el agente de secado se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 10/1-6/1 (v/v)) usando gel de sílice para producir el intermedio 33 (180 mg, rendimiento del 11 %) como un cristal blanco.

55 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (s, 1H), 4,43 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,24 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 197.

Intermedio 34: Síntesis de 5-(2-bromoacetil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

Se añadió bromuro de feniltrimetilamonio (148 mg, 0,40 mmol) a una solución de THF (1 ml) del intermedio 33 (79 mg, 0,40 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución de reacción obtenida se añadió a agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con éter (20 ml x 2). Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato magnésico, el agente de secado se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido residual se lavó con una pequeña cantidad de éter de isopropilo/hexano = 1/2 (v/v) y el intermedio 34 (114 mg, cuantitativo) se obtuvo como un cristal blanco.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (s, 1H), 4,44 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 275 & 277.

10 Intermedio 35: Síntesis de 5-{imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

Una solución de metanol (2 ml) del intermedio 34 (114 mg, 0,41 mmol) y 2-aminopiridina (39 mg, 0,41 mmol) se calentó a reflujo durante 20 horas. Después de enfriar, la solución de reacción se añadió a una solución de bicarbonato sódico saturada (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml x 2). La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato magnésico. Después de que los agentes de secado se filtraran, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 1/3 (v/v)) usando gel de sílice para producir el intermedio 35 (64 mg, rendimiento del 57 %) como un sólido amarillo claro.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,87 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 4,34 (s, 3H), 1,43 (t, J = 6,6 Hz, 3H).

EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 271.

20 Intermedio 36: Síntesis de ácido 5-{imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

Una solución de hidróxido sódico (0,25 ml, 0,50 mmol) se añadió a una solución de metanol (1 ml) del intermedio 35 (60 mg, 0,22 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora. Después de enfriar, se añadió una solución de HCl 2 M (0,25 ml, 0,50 mmol) a la solución de reacción y la mezcla resultante se concentró a presión reducida para producir el intermedio 36 (54 mg) de un cristal blanco como una mezcla de cloruro sódico. El intermedio se usó para la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,64 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,33 (t, 10,3 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,98 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,25 (s, 3H). No se observó pico causado por COOH.

EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 243, [M-H]⁻ 241.

30 Compuesto de ejemplo 34: Síntesis de 5-{imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Se añadió hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilamonio (126 mg, 0,33 mmol) a una solución de acetonitrilo (1 ml) del intermedio 36 (54 mg), 4-(2-aminoetil)morfolina (32 mg, 0,24 mmol) y trietilamina (0,09 ml, 0,67 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de eso, la solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 30/1 (v/v)) usando gel de sílice tratado con amina para producir el producto oleaginoso incoloro bruto (79 mg).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,86 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 6,15 (s a, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,78-3,68 (m, 4H), 3,61-3,53 (m, 2H), 2,65-2,45 (m, 6H).

EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 355.

40 Un sistema de HPLC preparativa (el aparato de purificación A), que se usó para la purificación en el compuesto de ejemplo 1, se usó para purificación adicional.

Compuesto de ejemplo 35: Síntesis de 5-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

45 Una solución de DMSO (0,7 ml) del intermedio 17 (100 mg, 0,275 mmol), benzotiazol (31 mg, 0,229 mmol), yoduro de cobre (I) (44 mg, 0,229 mmol), trifenilfosfina (12 mg, 0,046 mmol) y fosfato tripotásico (97 mg, 0,458 mmol) se agitó a 160 °C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1 (v/v)) y se trató con SCX (cartucho de intercambio catiónico fuerte) de manera similar al compuesto de ejemplo 1 para producir el producto bruto 35 (100 mg).

50 Un sistema de HPLC preparativa (el aparato de purificación A), que se usó para la purificación en el compuesto de ejemplo 1, se usó para purificación adicional.

EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 372.

Compuesto de ejemplo 36: Síntesis de 5-{5-fluoro-1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

55 Se añadió yoduro de metilo (14,2 mg, 0,10 mmol) a una solución de acetonitrilo (5 ml), el compuesto de ejemplo 29 (30 mg, 0,08 mmol) y carbonato de cesio (52 mg, 0,16 mmol). La solución de reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se diluyó con diclorometano. Después de

que la solución resultante se lavara con agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico. Después de que el agente de secado se filtrara, el filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto (32 mg) se obtuvo como un amorfo amarillo. Un sistema de HPLC preparativa (el aparato de purificación A), que se usó para la purificación en el compuesto de ejemplo 1, se usó para purificación adicional.

5 EM (ESI) m/z: $[M+H]^+$ 387.

Compuesto de ejemplo 37: 5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-N-{2-[(2R)-2-(hidrometil)pirrolidin-1-il]etil}-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

Intermedio 37: Síntesis de N-(2, 2-dimetoxietil)-5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

10 Se añadió hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilamonio (505 mg, 1,33 mmol) a una solución de acetonitrilo (10 ml) del intermedio 10 (230 mg, 0,89 mmol), amino-acetaldehído dietilacetil (93 mg, 0,89 mmol), trietilamina (0,50 ml, 3,55 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo. Después de que la solución resultante se lavara con agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico. Después de que el agente de secado se filtrara, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 1/2 (v/v)) usando gel de sílice para producir el intermedio 37 (307 mg, cuantitativo) como un sólido blanco.

15 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,28 (s, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 2H), 7,05-6,98 (m, 1H), 6,68 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,64 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,42 (s, 6H).
EM (ESI) m/z: $[M-H]^-$ 345.

Intermedio 38: Síntesis de 5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-1-metil-N-(2-oxoetil)-1H-pirazol-3-carboxamida

20 Una solución de HCl 2 M (5 ml) se añadió a una solución de THF (5 ml) del intermedio 37 (294 mg, 0,85 mmol) y la solución resultante se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después de enfriar, la solución de reacción se neutralizó añadiendo una solución de hidróxido sódico 2 M (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución saturada de cloruro sódico y secó sobre sulfato magnésico. Después de que los agentes de secado se filtraran, el filtrado se concentró a presión reducida para producir el intermedio 38 (300 mg, cuantitativo) como un sólido blanco. El intermedio se usó para la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

25 EM (ESI) m/z: $[M+H]^+$ 301.

Compuesto de ejemplo 37: 5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-N-{2-[(2R)-2-(hidrometil)pirrolidin-1-il]etil}-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

30 Una solución de THF (4,2 ml) del intermedio 38 (30 mg, 0,10 mmol), (R)-(-)-2-pirrolidinmetanol (15 mg, 0,15 mmol) y ácido acético (0,15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de eso, se añadió una solución de THF (0,2 ml) de triacetoxiborohidruro sódico (63 mg, 0,30 mmol) a la solución y la solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Después de que la solución de reacción se concentrara, el residuo se disolvió completamente añadiendo acetato de etilo (0,7 ml) y una solución de hidróxido sódico 2 M (0,5 ml). Después de que la capa orgánica obtenida se cargara en SCX (cartucho de intercambio catiónico fuerte), se lavó con metanol (5 ml) y finalmente se eluyó con amoniaco-metanol (1 M, 4 ml). El producto bruto obtenido por la concentración se purificó con una HPLC preparativa (el aparato de purificación A escrito en el principio de EJEMPLOS).

35 EM (ESI) m/z: $[M+H]^+$ 386.

Los ejemplos sintetizados usando la reacción similar descrita anteriormente se muestran a continuación:

40 Compuesto de ejemplo 38: 5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-N-{2-[(3R)-3-(hidroxipirrolidin-1-il)etil]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida
Compuesto de ejemplo 39: 5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-N-{2-[(3S)-3-(hidroxipiperidin-1-il)etil]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida
Compuesto de ejemplo 40: 5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-1-metil-N-{2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il]etil}-1H-pirazol-3-carboxamida
45 Compuesto de ejemplo 41: N-[2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)etil]-5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida
Compuesto de ejemplo 42: 5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-N-{2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etil}-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida
50 Compuesto de ejemplo 43: 5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-N-{2-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]etil}-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida
Compuesto de ejemplo 44: 5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-N-{2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]etil}-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida
Compuesto de ejemplo 45: 5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-N-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)etil]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida
55 Compuesto de ejemplo 46: 5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(1,4-oxacepam-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida
Compuesto de ejemplo 47: N-[2-(acetidin-1-il)etil]-5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

Tabla 4

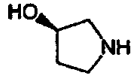
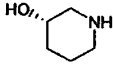
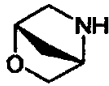

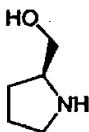
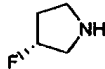
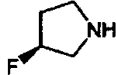
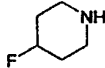
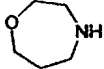

| Número de Compuesto de Ejemplo | Amina | Número de Compuesto de Ejemplo | Amina |
|--------------------------------|---|--------------------------------|---|
| 38 |  | 39 |  |
| 40 |  | 41 |  |
| 42 |  | 43 |  |
| 44 |  | 45 |  |
| 46 |  | 47 |  |

Tabla 5

| Número de Compuesto de Ejemplo | EM (ESI) m/z | Número de Compuesto de Ejemplo | EM (ESI) m/z |
|--------------------------------|------------------------|--------------------------------|------------------------|
| 38 | [M+H] ⁺ 372 | 39 | [M+H] ⁺ 386 |
| 40 | [M+H] ⁺ 384 | 41 | [M+H] ⁺ 378 |
| 42 | [M+H] ⁺ 386 | 43 | [M+H] ⁺ 374 |
| 44 | [M+H] ⁺ 374 | 45 | [M+H] ⁺ 338 |
| 46 | [M+H] ⁺ 386 | 47 | [M+H] ⁺ 342 |

Procedimiento sintético alternativo del Compuesto de ejemplo 17: Síntesis de 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-(quinolin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento sintético similar del intermedio 11 anterior, se añadió tris(dibencilidena)acetato de paladio (0) (66 mg, 0,0723 mmol) a la solución mezclada de 1,4-dioxano (20 ml)-agua (3 ml) del intermedio 17 (526 mg, 1,44 mmol), ácido 3-quinolinborónico (250 mg, 1,44 mmol), fosfato potásico (458 mg, 2,16 mmol) y de triciclohexilfosfina (40,4 mg, 0,14 mmol). La solución de reacción se agitó a 100 °C durante toda la noche (15 horas). El residuo obtenido se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 20/1 (v/v)) usando gel de sílice para producir un cristal blanco. Después el compuesto de ejemplo 17 (204 mg, rendimiento del 39 %) se obtuvo como un cristal blanco por recristalización a partir de hexano-acetato de etilo.

Los ejemplos sintetizados usando la reacción similar descrita anteriormente o usando la condición de reacción del intermedio 8 se muestran a continuación:

Compuesto de ejemplo 48:

1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-(quinolin-6-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 49:

1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-(quinolin-7-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 50:

1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 51:

5-(6-metoxinaftalen-2-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 52:

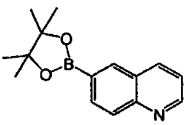
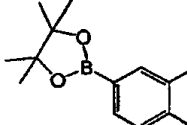
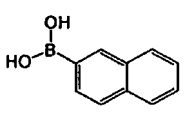
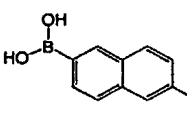
5-(7-metoxinaftalen-2-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 53:

5-(1-benzotiofen-3-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 54: 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-(quinoxalin-6-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

Tabla 6

| Número de Compuesto de Ejemplo | Reactivo químico | Número de Compuesto de Ejemplo | Reactivo químico |
|--------------------------------|---|--------------------------------|---|
| 48 |  | 49 |  |
| 50 |  | 51 |  |

(continuación)

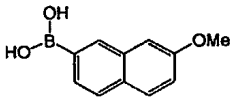
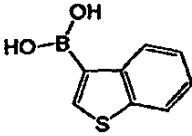
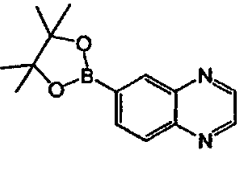
| Número de Compuesto de Ejemplo | Reactivo químico | Número de Compuesto de Ejemplo | Reactivo químico |
|--------------------------------|---|--------------------------------|---|
| 52 |  | 53 |  |
| 54 |  | | |

Tabla 7

| Número de Compuesto de Ejemplo | EM (ESI) m/z | Número de Compuesto de Ejemplo | EM (ESI) m/z |
|--------------------------------|------------------------|--------------------------------|------------------------|
| 48 | [M+H] ⁺ 366 | 49 | [M+H] ⁺ 366 |
| 50 | [M+H] ⁺ 365 | 51 | [M+H] ⁺ 395 |
| 52 | [M+H] ⁺ 395 | 53 | [M+H] ⁺ 371 |
| 54 | [M+H] ⁺ 367 | | |

5 Síntesis de Compuesto de ejemplo 55: Síntesis de 5-(1H-indol-3-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Intermedio 39: Síntesis de 5-[1-(bencensulfonil)-1H-indol-3-il]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

10 El intermedio 17 (200 mg, 0,55 mmol), acetato de paladio (25 mg, 0,11 mmol) y trifenilfosfina (58 mg, 0,22 mmol) se disolvieron en una solución de dioxano/tolueno (3,3/1 (v/v)) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de eso, se añadieron ácido 1-(fenilsulfonil)-3-indolborónico (215 mg, 0,71 mmol), agua (1,2 ml) y carbonato sódico (233 mg, 2,20 mmol) a la solución de reacción y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo. Se añadió sulfato sódico a la solución resultante para retirar el agua y la mezcla resultante se filtró. Después de que el filtrado se concentrara a presión reducida, el residuo se pretrató con cromatografía en columna (acetato de etilo) usando gel de sílice. Después de eso, la capa orgánica obtenida se cargó en SCX (cartucho de intercambio catiónico fuerte), se lavó con metanol y se eluyó finalmente con amoníaco-metanol (1 M). El eluato se concentró a presión reducida para producir el intermedio 39 (271 mg, cuantitativo) como un producto bruto. El intermedio se usó para la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

20 EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 494.

Compuesto de ejemplo 55: Síntesis de 5-(1H-indol-3-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

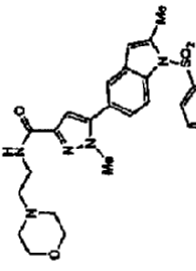
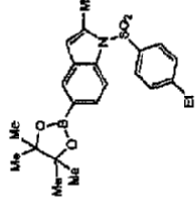
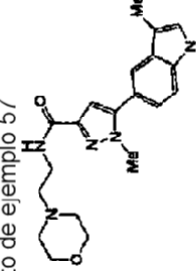
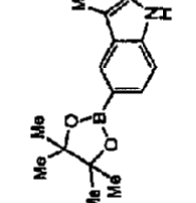
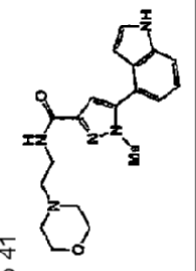
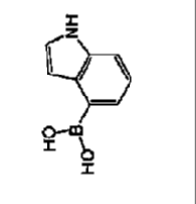
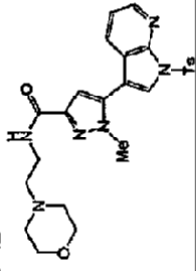
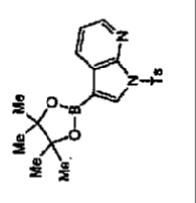
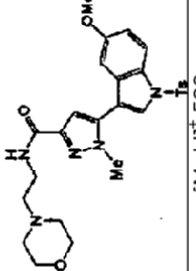
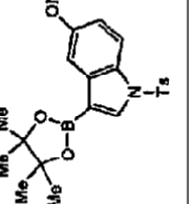
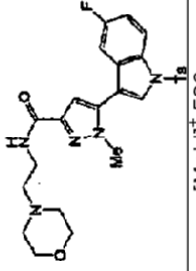
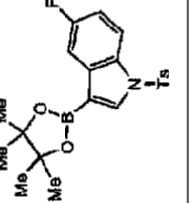
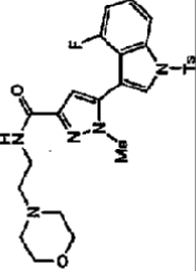
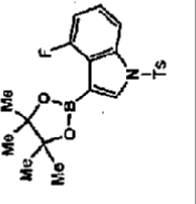
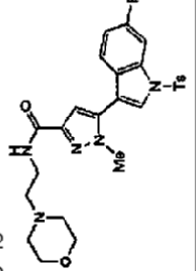
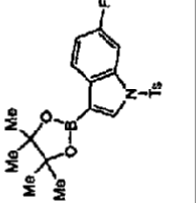
25 El intermedio 39 (271 mg) se disolvió en metanol (5 ml) y se añadió una solución de hidróxido sódico 2 M (5 ml) a la solución, la solución resultante se agitó a 70 °C durante 30 minutos. Después de enfriar, se añadió agua (10 ml) a la solución de reacción y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (50 ml) tres veces. Después de que la capa orgánica combinada se secase sobre sulfato magnésico, el agente de secado se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1 (v/v)) usando un gel de sílice para dar el producto bruto (169 mg) como un sólido marrón claro. Un sistema de HPLC preparativa (el aparato de purificación A), que se usó para la purificación en el compuesto de ejemplo 1, se usó para purificación adicional.

30 EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 354.

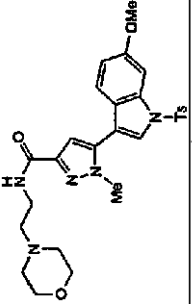
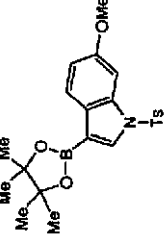
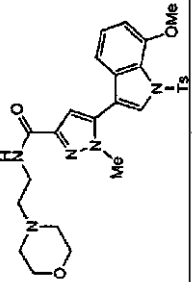
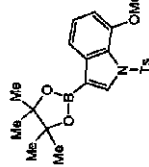
Síntesis del Compuesto de ejemplo 56: 1-metil-5-(1-metil-1H-indol-3-il)-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

- 5 El compuesto de ejemplo 55 (50 mg) se disolvió en acetonitrilo (1 ml) y se añadieron carbonato césico (138 mg, 0,42 mmol) y yoduro de metilo (0,013 ml, 0,21 mmol) a la solución resultante y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar, las sustancias insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1 (v/v)) usando gel de sílice para producir el producto bruto (45 mg) como un jarabe incoloro. Un sistema de HPLC preparativa (el aparato de purificación A), que se usó para la purificación en el compuesto de ejemplo 1, se usó para purificación adicional. EM (ESI) m/z: $[M+H]^+$ 368.
- 10 Los intermedios y los ejemplos sintetizados usando la reacción similar descrita anteriormente se muestran a continuación:

Tabla 8

| Número de Compuesto de Ejemplo/Intermedio | Ácido borónico | Número de Compuesto de Ejemplo/Intermedio | Ácido borónico |
|---|---|---|---|
| <p>Intermedio 40</p>  <p>[M+H]⁺ 536</p> |  | <p>Compuesto de ejemplo 57</p>  <p>[M+H]⁺ 368</p> | <p>Ácido borónico</p>  |
| <p>Intermedio 41</p>  <p>[M+H]⁺ 534</p> |  | <p>Intermedio 42</p>  <p>[M+H]⁺ 495</p> |  |
| <p>Intermedio 43</p>  <p>[M+H]⁺ 538</p> |  | <p>Intermedio 44</p>  <p>[M+H]⁺ 526</p> |  |
| <p>Intermedio 45</p>  <p>[M+H]⁺ 526</p> |  | <p>Intermedio 46</p>  <p>[M+H]⁺ 526</p> |  |

(Continuación)

| | | | |
|--|---|--|---|
| <p>Número de Compuesto de Ejemplo/Intermedio Intermedio 47</p>  <p style="text-align: center;">$[M+H]^+$ 538</p> | <p>Ácido borónico</p>  | <p>Número de Compuesto de Ejemplo/Intermedio Intermedio 48</p>  <p style="text-align: center;">$[M+H]^+$ 538</p> | <p>Ácido borónico</p>  |
|--|---|--|---|

Compuesto de ejemplo 57:

1-metil-5-(3-metil-1H-indol-5-il)-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 58:

1-metil-5-(2-metil-1H-indol-5-il)-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

5 Compuesto de ejemplo 59:

1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-1H-pirazol-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 60:

5-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 61:

10 5-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 62:

5-(1,2-dimetil-1H-indol-5-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 63:

5-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

15 Compuesto de ejemplo 64:

1-metil-5-{1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 65:

5-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 66:

20 5-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 67:

1-metil-5-(1-metil-1H-indol-4-il)-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 68:

5-[1-(2-metoxietil)-1H-indol-3-il]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

25 Compuesto de ejemplo 69:

5-(1-etil-1H-indol-3-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 70:

5-(4-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 71:

30 5-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 72:

5-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 73:

5-(7-metoxi-1H-indol-3-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

35 Compuesto de ejemplo 74:

5-[1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-indol-5-il]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

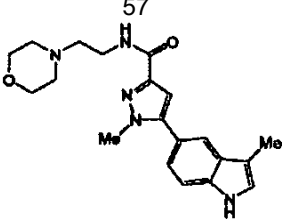
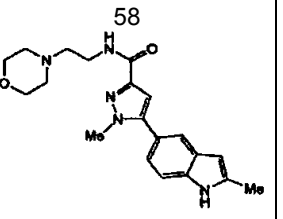
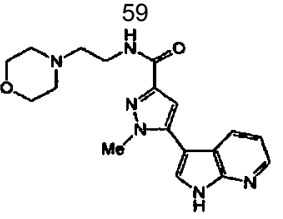
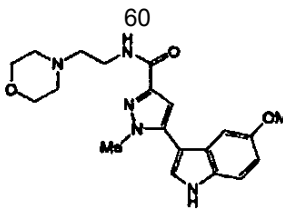
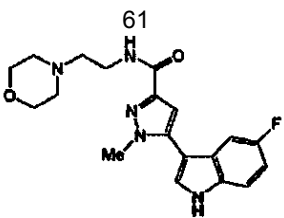
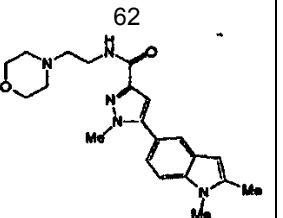
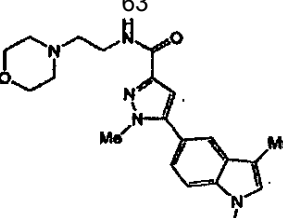
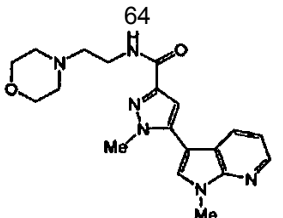
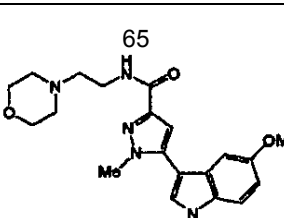
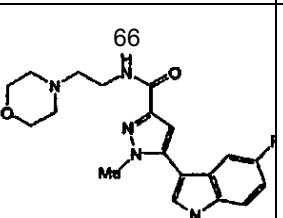
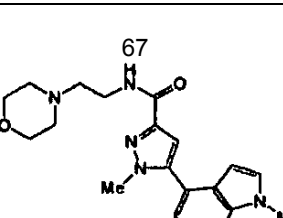
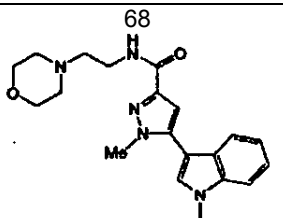
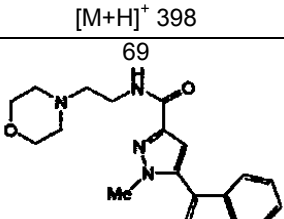
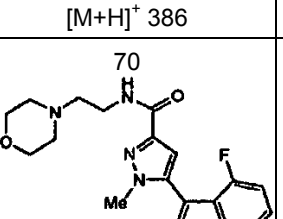
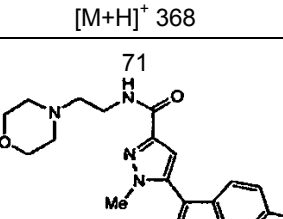
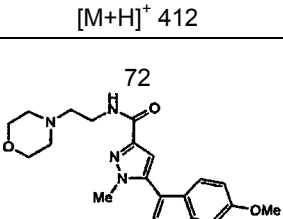
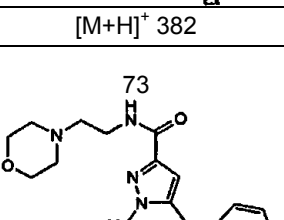
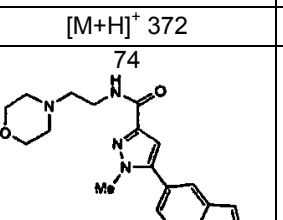
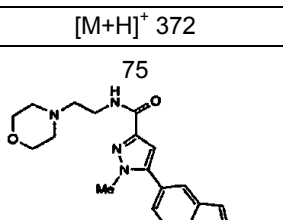
Compuesto de ejemplo 75:

5-[1-(2-hidroxietil)-2-metil-1H-indol-5-il]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Los ejemplos sintetizados usando la reacción similar descrita anteriormente se muestran a continuación: en los que, fácilmente reconocido por los expertos en la materia, los haluros de alquilo sustituidos que corresponden a los ejemplos pueden usarse en lugar de yoduro de metilo.

5

Tabla 9

| Número de Compuesto de Ejemplo | Número de Compuesto de Ejemplo | Número de Compuesto de Ejemplo | Número de Compuesto de Ejemplo |
|--|--|---|--|
| <p>57</p>  <p>[M+H]⁺ 368</p> | <p>58</p>  <p>[M+H]⁺ 368</p> | <p>59</p>  <p>[M+H]⁺ 365</p> | <p>60</p>  <p>[M+H]⁺ 384</p> |
| <p>61</p>  <p>[M+H]⁺ 372</p> | <p>62</p>  <p>[M+H]⁺ 382</p> | <p>63</p>  <p>[M+H]⁺ 382</p> | <p>64</p>  <p>[M+H]⁺ 369</p> |
| <p>65</p>  <p>[M+H]⁺ 398</p> | <p>66</p>  <p>[M+H]⁺ 386</p> | <p>67</p>  <p>[M+H]⁺ 368</p> | <p>68</p>  <p>[M+H]⁺ 412</p> |
| <p>69</p>  <p>[M+H]⁺ 382</p> | <p>70</p>  <p>[M+H]⁺ 372</p> | <p>71</p>  <p>[M+H]⁺ 372</p> | <p>72</p>  <p>[M+H]⁺ 384</p> |
| <p>73</p>  <p>[M+H]⁺ 384</p> | <p>74</p>  <p>[M+H]⁺ 426</p> | <p>75</p>  <p>[M+H]⁺ 412</p> | |

Compuesto de ejemplo 76: Síntesis de 5-(4-metansulfonil-1H-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamidaIntermedio 49: Síntesis de 1-(bencensulfonil)-4-(metilsulfanil)-1H-indol

5 Se añadieron metantioato sódico (1300 mg, 18,16 mmol) y una solución de HCl-éter de dietilo 1 N (20 ml) en un baño de hielo en una solución de THF (50 ml) de 1-(bencensulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-ona (1250 mg, 4,54 mmol), que se preparó a partir de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-4-ona por referencia a la bibliografía de patentes (JP-7-247263A) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después se añadió dietiléter (30 ml) a la mezcla. La mezcla resultante se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Después de que se filtrara el agente de secado, el filtrado obtenido se concentró a presión reducida para producir un residuo oleaginoso. El residuo oleaginoso se disolvió en tolueno (15 ml) y DDQ (1500 mg, 6,81 mmol) a la mezcla. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla resultante se concentró a presión reducida para producir el intermedio 49 oleaginoso bruto. El intermedio 49 bruto obtenido se purificó con cromatografía en columna (hexano-etilacetato = 10:1 (v/v)) usando gel de sílice para producir el intermedio 49 (690 mg, rendimiento del 50 %) como un semisólido blanco.

10 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,88-7,79 (m, 3H), 7,58 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,43-7,24 (m, 1H), 7,08 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H).

15 EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 304.

Intermedio 50: Síntesis de [1-(bencensulfonil)-4-(metilsulfanil)-1H-indol-2-il]borandiol

20 Se añadió n-butillitio (2,5 ml, 4,12 mmol, solución de ciclohexano 1,65 M) gota a gota a una solución de THF (5 ml) de diisopropilamina (417 mg, 0,58 mmol) en un baño de hielo y la mezcla se agitó durante 20 minutos, lo que produjo diisopropilamida de litio. La diisopropilamida de litio preparada anteriormente se añadió en un baño de hielo gota a gota a una solución de THF (25 ml) del intermedio 49 (833 mg, 2,75 mmol) y éster de ácido triisopropilborónico (620 mg, 3,29 mmol) que se preparó separadamente. Dos horas después, la misma cantidad de diisopropilamida de litio se añadió adicionalmente gota a gota en un baño de hielo. Después de que la mezcla se agitara en un baño de hielo durante 1 hora, se añadió una solución de HCl 1 M a la mezcla y la solución se ajustó a pH 3. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2) y la mezcla combinada se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Después de que se filtrara el agente de secado, el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó con cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo) usando gel de sílice para producir el intermedio 50 bruto (953 mg, rendimiento del 100 %) como un semisólido amarillo.

Intermedio 51: Síntesis de 5-[1-(bencensulfonil)-4-(metilsulfanil)-1H-indol-2-il]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

30 De acuerdo con el procedimiento similar a la síntesis del intermedio 8 en el compuesto de ejemplo 1, el intermedio 51 (390 mg, rendimiento del 29 %) se obtuvo como un semisólido blanco a partir del intermedio 17 (909 mg, 2,50 mmol), el intermedio 50 (953 mg, 2,74 mmol), acetato de paladio (II) (56 mg, 0,25 mmol), trifenilfosfina (262 mg, 1,00 mmol) y carbonato sódico (661 mg, 6,24 mmol).

35 EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 539.

Intermedio 52: Síntesis de 5-[1-(bencensulfonil)-4-(metansulfonil)-1H-indol-2-il]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

40 Se añadió compuesto oxona-persulfato (683 mg, 1,11 mmol) a una solución de dioxano/agua (8 ml/3 ml) del intermedio 51 (200 mg, 0,37 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La solución de reacción se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Después de que el agente de secado se filtrara, el filtrado obtenido se concentró a presión reducida para producir el intermedio 52 bruto oleaginoso amarillo (61 mg, rendimiento del 29 %).

45 EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 572.

Compuesto de ejemplo 76: Síntesis de 5-(4-metansulfonil-1H-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

50 Se añadió monohidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (140 mg, 0,53 mmol) a una solución de THF (5 ml) del intermedio 52 (61 mg, 0,11 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el residuo obtenido a presión reducida se purificó con SCX (cartucho de intercambio catiónico fuerte) de forma similar al compuesto de ejemplo 1 para producir el producto bruto 76 como un sólido amarillo. La purificación adicional con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1 (v/v)) usando gel de sílice para producir el compuesto de ejemplo 76 (17 mg, rendimiento del 37 %) como un sólido blanco.

EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 432.

Compuesto de ejemplo 77: Síntesis de 5-(4-acetamido-1H-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Compuesto de ejemplo 78: Síntesis de 5-(4-metansulfonamido-1H-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

5 Intermedio 55: Síntesis de diclorhidrato de 5-(1H-4-amino-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Intermedio 53: Síntesis de ácido 1-(terc-butil)-4-(di-terc-butil)amino-2-indolborónico

10 Se añadió n-butillitio (0,63 ml, 1,65 M, solución de hexano) gota a gota a una solución de THF enfriada (5 ml) de diisopropilamina (105 mg, 104 mmol) en condición enfriada por hielo durante 5 minutos en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos, lo que produjo una solución de THF de diisopropilamida de litio.

15 Una solución de THF de diisopropilamida de litio preparada anteriormente se añadió en un baño de hielo gota a gota a una solución de THF (5 ml) de 1-(terc-butil)-4-(di-terc-butil)aminoindol (300 mg, 0,694 mmol) y borato de triisopropilo (157 mg, 0,832 mmol) que se preparó separadamente. Después de que la solución se agitara en un baño de hielo durante 1 hora, la solución se ajustó a pH 3 añadiendo una solución de HCl 1 M. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 2) y la solución combinada se secó sobre sulfato magnésico anhidro para producir el producto 53 bruto de ácido 1-(terc-butil)-4-(di-terc-butil)amino-2-indolborónico. El producto bruto se usó para la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

Intermedio 54: Síntesis de 5-[1-(terc-butil)-4-(di-terc-butil)amino-indol-2-il]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

20 Un intermedio 17 (178 mg, 0,49 mmol), acetato de paladio (14 mg, 0,063 mmol) y trifenilfosfina (52 mg, 0,20 mmol) se disolvieron en una solución de dioxano/tolueno (3,3/1 (v/v), 5,2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de eso, se añadieron ácido 1-(terc-butil)-4-(di-terc-butil)amino-2-indolborónico 53 (256 mg, 0,54 mmol), agua (5 ml) y carbonato sódico (129 mg, 1,22 mmol) a la solución de reacción y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Después de enfriar, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se añadió sulfato sódico a la solución para retirar el agua. Después la solución resultante se filtró. Después de que el filtrado se concentrase a presión reducida, el producto se purificó con cromatografía en columna (acetato de etilo) usando gel de sílice recubierto de amina para producir 5-{1-(terc-butil)-4-(di-terc-butil)amino-indol-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida 54 y se obtuvo 5-{4-(di-terc-butil)aminoindol-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida como la mezcla (127 mg, sólido incoloro). Esta mezcla no se sometió a ningún aislamiento adicional y se usó para la siguiente reacción.

Intermedio 55: Síntesis de diclorhidrato de 5-(1H-4-amino-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

35 La mezcla (127 mg) que contiene el intermedio 54 anterior y una solución de HCl-metanol al 10 % (15 ml) en un matraz de 100 ml se agitaron en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución resultante se concentró a presión reducida y se obtuvo una sal de diclorhidrato de 5-(1H-4-aminoindol-2-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida 55 (99 mg, cuantitativa).

40 RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,50-7,47 (m, 1H), 7,23-7,08 (m, 4H), 4,10 (s, 3H), 4,03-3,99 (m, 2H), 3,87-3,76 (m, 4H), 3,67-3,63 (m, 2H), 3,43-3,40 (m, 2H), 3,29-3,19 (m, 2H). No se observaron otros protones debido al solapamiento con los picos de disolvente basados en CD₃OD.

EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 369.

Los compuestos de ejemplo a continuación son sustancialmente de la misma manera como el procedimiento F-3 descrito anteriormente y se prepararon en la condición seleccionada del procedimiento F-3.

Compuesto de ejemplo 77: Síntesis de 5-(4-acetamido-1H-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

45 Compuesto de ejemplo 78: 5-(4-metansulfonamido-1H-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

50 El compuesto de ejemplo 77 y el compuesto 78 en la siguiente tabla se prepararon en presencia de base (triethylamina) en una solución de 1,2-dicloroetano usando cada reactivo (cloruro de acetilo o anhídrido acético, cloruro de metansulfonilo) y el intermedio 55. Un sistema de HPLC preparativa (el aparato de purificación A), que se usó para la purificación en el compuesto de ejemplo 1, se usó para purificación adicional.

Compuesto de ejemplo 79: Síntesis de 5-(1-metansulfonil-1H-indol-3-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

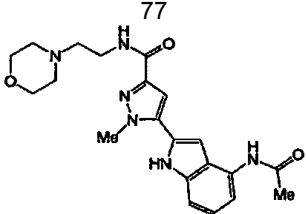
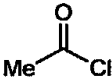
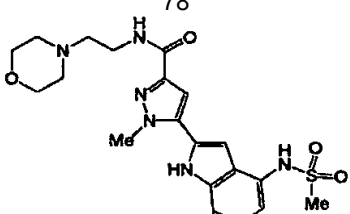

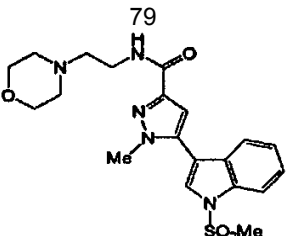

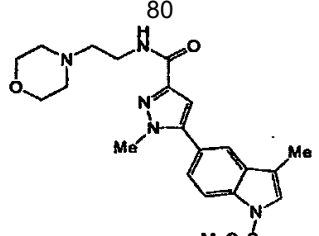

Compuesto de ejemplo 80: Síntesis de 5-(1-metansulfonil-3-metil-1H-indol-5-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

- 5 El compuesto de ejemplo 79 y el compuesto 80 en la siguiente tabla se prepararon en presencia de base (hidruro sódico) en una solución de DMF usando cada reactivo (cloruro de metansulfonilo) y el intermedio 55. Un sistema de HPLC preparativa (el aparato de purificación A), que se usó para la purificación en el compuesto de ejemplo 1, se usó para purificación adicional.

Los reactivos y los ejemplos se muestran a continuación.

10

Tabla 10

| Número de Compuesto de Ejemplo | Reactivo | Número de Compuesto de Ejemplo | Reactivo |
|---|---|--|---|
|  <p>77</p> <p>[M+H]⁺ 411</p> |  |  <p>78</p> <p>[M+H]⁺ 447</p> |  |
|  <p>79</p> <p>[M+H]⁺ 432</p> |  |  <p>80</p> <p>[M+H]⁺ 446</p> |  |

Compuesto de ejemplo 81: Síntesis de 1-metil-5-(3-metil-1H-indol-1-il)-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

- 15 3-Metilindol (27 mg, 0,21 mmol), carbonato de cesio (179 mg, 0,55 mmol) y yoduro de cobre (I) (52 mg, 0,28 mmol) se añadieron a una solución de intermedio 17 (50 mg, 0,14 mmol) disuelto en DMF (1 ml) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 20 horas. Después de enfriar, las sustancias insolubles se retiraron por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se pretrató con cromatografía en columna (diclorometano/etanol (10/1) (v/v)) usando gel de sílice tratado con amina y se cargó después en SCX (cartucho de intercambio catiónico fuerte), se lavó con metanol (10 ml) y se eluyó finalmente con amoníaco-metanol (1 M, 8 ml). El producto bruto obtenido por
- 20 concentración se purificó con una HPLC preparativa (el aparato de purificación A escrito en el principio de EJEMPLOS).

EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 368.

Compuesto de ejemplo 82: Síntesis de 5-{5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-N-[2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)etil]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

- 25 Intermedio 56: Síntesis de N-(2,2-dietoxietil)-5-yodo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

- De acuerdo con el procedimiento sintético similar del compuesto de ejemplo 1, se añadió trietilamina (3,32 ml, 23,80 mmol) a una solución de mezcla de DMF anhidro (50 ml) del intermedio 16 (2,00 g, 7,94 mmol), acetal aminoacetaldehído de dietilo (1,27 g, 9,52 mmol) y HBTU (4,52 g, 11,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 2:1 (v/v)) usando gel de sílice para producir el intermedio 56 (3,84 g) como un aceite amarillo claro.
- 30

Intermedio 57: Síntesis de N-[2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)etil]-5-yodo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

La mezcla de reacción de una solución de THF (50 ml) del intermedio 56 (3,84 g, 10,45 mmol) y una solución de HCl 2 M (25 ml) se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se

ajustó a más de pH 10 con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico saturada y se secó sobre clorhidrato sódico. Después de que se filtrara el agente de secado, el filtrado se concentró a presión reducida para producir un sólido amarillo claro. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (6,64 g, 31,35 mmol) en varias porciones a la mezcla de 1,2-dicloroetano (50 ml) del intermedio aldehído bruto y monoclóridato de 3,3-difluoroacetidina (1,35 g, 10,45 mmol) y acetato de etilo (10 ml). Después de que la mezcla resultante se agitara a temperatura ambiente durante 15 horas, la mezcla de reacción se ajustó a más de pH 10 con solución saturada de bicarbonato sódico y la solución se extrajo con diclorometano tres veces. La capa orgánica resultante se lavó con una solución saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. Después de que el agente de secado se filtrara, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 40/1-30/1 (v/v)) usando gel de sílice para producir el intermedio 57 (2,93 g, rendimiento del 76 %) como un aceite incoloro. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,05 (s a, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,70-3,58 (m, 4H), 3,47-3,39 (m, 2H), 2,80-2,74 (m, 2H). EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 371.

15 Intermedio 58: Síntesis de N-[2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)etil]-1-metil-5-[2-(trimetilsilil)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

De acuerdo con el mismo procedimiento sintético del intermedio 18 descrito en el compuesto de ejemplo 22, se añadió trietilamina (3,46 ml, 24,86 mmol) a una solución de THF anhidro (30 ml) del intermedio 57 (2,30 g, 6,21 mmol), trimetilsililacetileno (1,32 ml, 9,32 mmol), yoduro de cobre (I) (118 mg, 0,621 mmol) y cloruro de diclorobis(acetonitrilo)paladio (II) (436 mg, 0,621 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después del tratamiento regular, el residuo se purificó con cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 3:2-1:1 (v/v)) usando gel de sílice para producir el intermedio 58 (1,76 g, rendimiento del 83 %) como un aceite marrón amarillento. Y el intermedio 58 resultante se usó para la siguiente etapa sin tomar ningún dato físico.

25 Intermedio 59: Síntesis de N-[2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)etil]-5-etinil-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

Una mezcla de metanol (30 ml) del intermedio 58 (1,76 g, 5,17 mmol) y carbonato potásico (107 g, 7,75 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que la reacción se completara, se filtró el carbonato potásico. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con diclorometano de nuevo y se lavó con agua seguido de una solución saturada de cloruro sódico. Después la solución se secó sobre sulfato sódico. Después de que el agente de secado se filtrara, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 1:2 (v/v)) usando gel de sílice para producir el intermedio 59 (1,32 g, rendimiento del 95 %) como un sólido amarillo claro. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,12 (s a, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,70-3,54 (m, 5H), 3,48-3,40 (m, 2H), 2,82-2,74 (m, 2H). EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 269.

35 Intermedio 60: Síntesis de 5-[2-(2-amino-5-cianopiridin-3-il)etil]-N-[2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)etil]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento sintético del intermedio 20, el intermedio 59 (300 mg, 1,12 mmol) y 2-amino-3-yodo-5-cianopiridina (329 mg, 1,34 mmol) se calentaron en agitación a 85 °C durante 14 horas y se obtuvo el intermedio 60 (29,0 mg, rendimiento del 6,7 %) como un sólido amarillo claro. EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 386, [M-H]⁻ 384.

45 Compuesto de ejemplo 82: Síntesis de 5-{5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-N-[2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)etil]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento similar para el procedimiento sintético del compuesto de ejemplo 22, se obtuvo el compuesto de ejemplo 82 (21 mg, rendimiento del 72 %) como un sólido amarillo claro a partir del intermedio 60 (29 mg, 0,075 mmol). RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,85 (s a, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,20-8,12 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,68-3,53 (m, 4H), 3,31-3,20 (m, 2H), 2,73-2,63 (m, 2H). EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 355, [M-H]⁻ 353.

50 Compuesto de ejemplo 83: Síntesis de N-[2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)etil]-1-metil-5-{1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-1H-pirazol-3-carboxamida

Intermedio 61: Síntesis de 5-[2-(2-aminopiridin-3-il)etil]-N-[2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)etil]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento sintético para el intermedio 18, el intermedio 59 (250 mg, 1,12 mmol) y 3-yodo-2-aminopiridina (226 mg, 1,03 mmol) se agitaron a temperatura ambiente durante 3 horas para producir el intermedio 61 (50,3 mg, rendimiento del 15 %) como un sólido amarillo claro. EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 361.

Compuesto de ejemplo 83: Síntesis de N-[2-(3, 3-difluoroacetidin-1-il)etil]-1-metil-5-{1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-1H-pirazol-3-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento similar para el procedimiento sintético del compuesto de ejemplo 22, se obtuvo el compuesto de ejemplo 83 (37,9 mg, rendimiento del 75 %) como un sólido amarillo claro a partir del intermedio 61 (50 mg, 0,075 mmol).

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,19 (s a, 1H), 8,31-8,26 (m, 1H), 8,15-8,08 (m, 1H), 8,05-7,98 (m, 1H), 7,18-7,08 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,66-3,54 (m, 4H), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,72-2,63 (m, 2H).

EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 361, [M-H]⁻ 359.

10 Compuesto de ejemplo 84: Síntesis de 5-{6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamidaIntermedio 62: Síntesis de 5-{6-fluoroimidazon[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

De acuerdo con el procedimiento sintético del intermedio 35 en el compuesto de ejemplo 34, una solución de metanol (2 ml) del intermedio 34 (114 mg, 0,41 mmol) y 2-amino-5-fluoropiridina (39 mg, 0,41 mmol) se calentó en agitación durante 20 horas. El residuo se purificó con cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 1/3 (v/v)) usando gel de sílice para producir el intermedio 62 (101 mg, rendimiento del 48 %) como un sólido amarillo claro.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,11-8,09 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,43 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,33 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 289.

20 Intermedio 63: Síntesis de ácido 5-{6-fluoroimidazon[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

De acuerdo con el procedimiento sintético similar del intermedio 36 en el compuesto de ejemplo 36, una solución de hidróxido sódico 2 M (0,175 ml, 0,350 mmol) se añadió a una solución de metanol (5 ml) del intermedio 62 (101 mg, 0,350 mmol) y la solución resultante se agitó a 70 °C durante 1 hora. Después de la neutralización con una solución de HCl 2 M, el intermedio 63 (67 mg, rendimiento del 73 %) se obtuvo como un cristal blanco. El intermedio se usó para la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,75 (s a, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,24 (s, 3H).

EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 261.

30 Compuesto de ejemplo 84: Síntesis de 5-{6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento sintético similar del compuesto de ejemplo 1, el compuesto de ejemplo 84 bruto (52,3 mg, rendimiento del 54 %) se obtuvo como un cristal blanco a partir del intermedio 63 (67 mg, 0,257 mmol) y 4-(2-aminoetil)morfolina (36,9 mg, 0,283 mmol). Un sistema de HPLC preparativa (el aparato de purificación A), que se usó para la purificación en el compuesto de ejemplo 1, se usó para purificación adicional.

EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 373.

35 Compuesto de ejemplo 85: Síntesis de 5-{7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamidaIntermedio 64: Síntesis de 5-{7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

De acuerdo con el procedimiento sintético similar del intermedio 35 en el compuesto de ejemplo 34, una solución de metanol (2 ml) del intermedio 34 (114 mg, 0,41 mmol) y 2-amino-4-fluoropiridina (39 mg, 0,41 mmol) se calentó en agitación durante 20 horas. Después el residuo se purificó con cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 1/3 (v/v)) usando gel de sílice para producir el intermedio 64 (120 mg, rendimiento del 57 %) como un sólido amarillo claro.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (s a, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,46-4,40 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,33 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 289.

Intermedio 65: Síntesis de ácido 5-{7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

De acuerdo con el procedimiento sintético similar del intermedio 36 en el compuesto de ejemplo 34, una solución de hidróxido sódico 2 M (0,21 ml, 0,416 mmol) se añadió a una solución de metanol (5 ml) del intermedio 64 (120 mg, 0,416 mmol) y la solución resultante se agitó a 70 °C durante 1 hora. Después de la neutralización con una solución de HCl 2 M, el intermedio 65 (67 mg) se obtuvo como un cristal blanco. El intermedio se usó para la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81-8,79 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,23 (s, 3H).

EM (ESI) m/z: [M+H]⁺ 261.

Compuesto de ejemplo 85: Síntesis de 5-{7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento sintético similar del compuesto de ejemplo 1, el compuesto de ejemplo 85 bruto (102 mg) se obtuvo como un cristal blanco a partir del intermedio 65 (67 mg, 0,257 mmol) y 4-(2-aminoetil)morfolina (36,9 mg, 0,283 mmol). Un sistema de HPLC preparativa (el aparato de purificación A), que se usó para la purificación en el compuesto de ejemplo 1, se usó para purificación adicional.
EM (ESI) m/z: $[M+H]^+$ 373.

Compuesto de ejemplo 86: Síntesis de 5-{6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida10 Intermedio 66: Síntesis de 5-{6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

De acuerdo con el procedimiento sintético similar del intermedio 35 en el compuesto de ejemplo 34, una solución de etanol (10 ml) del intermedio 34 (235 mg, 0,854 mmol) y 2-amino-5-bromopiridina (184 mg, 0,854 mmol) se calentó a reflujo durante 20 horas y después el residuo se purificó con cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 1/4 (v/v) diclorometano/metanol = 30/1 (v/v)) usando gel de sílice para producir el intermedio 66 (106 mg, rendimiento del 36 %) que se obtuvo como un sólido amarillo claro.
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,3 2(s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,09-7,08 (m, 1H), 4,44-4,39 (m, 2H), 4,34-4,33 (m, 3H), 1,42 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
EM (ESI) m/z: $[M+H]^+$ 349 & 351.

Intermedio 67: Síntesis de ácido 5-{6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

De acuerdo con el procedimiento sintético similar del intermedio 36 en el compuesto de ejemplo 34, una solución de hidróxido sódico 2 M (0,304 ml, 0,608 mmol) se añadió a una solución de metanol (15 ml) del intermedio 66 (106 mg, 0,304 mmol) y la solución resultante se agitó a 70 °C durante 1 hora. Después de la neutralización con una solución de HCl 2 M, el intermedio 67 (66,7 mg) se obtuvo como un sólido blanco. El intermedio se usó para la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.
RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,65 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,23 (s, 3H).
EM (ESI) m/z: $[M+H]^+$ 321 & 323.

Intermedio 68: Síntesis de 5-{6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento sintético similar del compuesto de ejemplo 1, el intermedio 68 bruto (77 mg, 0,078 mmol) se obtuvo a partir del intermedio 67 (67 mg, 0,209 mmol) y 4-(2-aminoetil)morfolina (29,9 mg, 0,23 mmol). Después el residuo se purificó con SCX y se obtuvo el intermedio 68 (74,9 mg, rendimiento del 83 %) como un sólido blanco.
EM (ESI) m/z: $[M+H]^+$ 433 & 435.

35 Compuesto de ejemplo 86: Síntesis de 5-{6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Una mezcla de DMF anhidro (4 ml) del intermedio 68 (74,9 mg, 0,173 mmol) y cianuro de cinc (12,5 mg, 0,107 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (20,0 mg, 0,017 mmol) se agitó a 100 °C durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla resultante se extrajo con una solución de acetato de etilo/tolueno (9/1). Como la mayoría de los compuestos se transfirió a la capa acuosa, la capa acuosa se concentró a presión reducida de nuevo. El sólido resultante se fraccionó con una pequeña cantidad de metanol. El sólido obtenido se secó a presión reducida para producir el compuesto de ejemplo 86 bruto (58,0 mg, rendimiento del 88 %) como un sólido blanco. Un sistema de HPLC preparativa (el aparato de purificación A), que se usó para la purificación en el compuesto de ejemplo 1, se usó para purificación adicional.
EM (ESI) m/z: $[M+H]^+$ 380, $[M-H]^-$ 378.

Compuesto de ejemplo 87: Síntesis de N-[2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)etil]-1-metil-5-(quinolin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

De acuerdo con el procedimiento sintético similar para el intermedio 11 en el compuesto de ejemplo 17, la solución de 1,4-dioxano (10 ml) del intermedio 57 (224 mg, 0,605 mmol) y ácido 3-quinolinborónico (122 mg, 0,666 mmol) se calentó en agitación a 100 °C durante 15 horas, el residuo resultante se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 30/1-20/1 (v/v)) usando gel de sílice para producir el compuesto de ejemplo 81 (181 mg, rendimiento del 80 %) como el sólido marrón claro. El compuesto de ejemplo (181 mg) se purificó adicionalmente por recristalización a partir de acetato de etilo y una solución de hexano para producir el compuesto de ejemplo 87 (121 mg).
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,00-8,97 (m, 1H), 8,23-8,14 (m, 2H), 7,93-7,77 (m, 2H), 7,69-7,60 (m, 1H), 7,19 (s a, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,73-3,61 (m, 4H), 3,54-3,45 (m, 2H), 2,86-2,78 (m, 2H).

EM (ESI) m/z: $[M+H]^+$ 372.

Compuesto de ejemplo 88: Síntesis de 5-{7-cianoimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1Hpirazol-3-carboxamida

Intermedio 69: Síntesis de ácido 5-acetil-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

5 De acuerdo con el procedimiento sintético similar del intermedio 16 en el compuesto de ejemplo 22, una solución de hidróxido sódico 2 M (2,55 ml, 5,10 mmol) se añadió a una solución de metanol (12 ml) del intermedio 33 (500 mg, 2,55 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la neutralización con una solución de HCl 2 M, el residuo se lavó con agua fría para producir el intermedio 69 (220 mg, rendimiento del 51 %) como un sólido blanco.

10 EM (ESI) m/z: $[M+H]^+$ 169, $[M-H]^-$ 167.

Intermedio 70: Síntesis de 5-acetil-N-(2,2-dietoxietil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

15 De acuerdo con el procedimiento sintético similar para el intermedio 56 en el compuesto de ejemplo 82, se añadió trietanolamina (397mg, 3,93 mmol) a una solución mezclada de DMF anhidro (5 ml) del intermedio 69 (220 mg, 1,31 mmol) y acetal aminoacetaldehído de dietilo (192 mg, 1,44 mmol), HTBU (595 mg, 1,57 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después del tratamiento regular, el residuo resultante se purificó con cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 2/1 (v/v)) usando gel de sílice para producir el intermedio 70 (351 mg, rendimiento del 95 %) como un sólido blanco.

EM (ESI) m/z: $[M-H]^-$ 282,27.

Intermedio 71: Síntesis de 5-(2-bromoacetil)-N-(2,2-dietoxietil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

20 De acuerdo con el procedimiento sintético similar del el intermedio 34 en el compuesto de ejemplo 34, se añadió bromuro de feniltrimetilamonio (466 mg, 1,24 mmol) a una solución de THF (5 ml) del intermedio 70 (351 mg, 1,24 mmol), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después del tratamiento regular, el residuo obtenido se purificó con cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 3/1 (v/v)) usando gel de sílice para producir el intermedio 71 (174,1 mg, rendimiento del 50 %) como un sólido blanco.

25 EM (ESI) m/z: $[M+H]^+$ 362 & 364, $[M-H]^-$ 360 & 362.

Intermedio 72: Síntesis de 5-{7-cianoimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-N-(2,2-dietoxietil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

30 De acuerdo con el procedimiento sintético similar para el intermedio 35 en el compuesto de ejemplo 34, una solución de etanol (10 ml) del intermedio 71 (222,9 mg, 0,615 mmol) y 2-amino-4-cianopiridina (73,3 mg, 0,615 mmol) se calentó a reflujo durante 15 horas. El residuo se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 30/1 (v/v)) usando gel de sílice para producir el intermedio 72 (174,1 mg, rendimiento del 74 %) como un sólido amarillo claro.

EM (ESI) m/z: $[M+H]^+$ 337.

Compuesto de ejemplo 88: Síntesis de 5-{7-cianoimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1Hpirazol-3-carboxamida

35 De acuerdo con el procedimiento sintético similar para el intermedio 57 en el compuesto de ejemplo 82, la mezcla de reacción de una solución de THF (5 ml) del intermedio 72 (174,1 mg, 0,455 mmol) y una solución de HCl 2 M (2,5 ml) se agitó a 50 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a más de pH 10 con una solución de hidróxido sódico 2 M (2,5 ml), y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución saturada de cloruro sódico y la solución se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de que el agente de secado se filtrara, el filtrado se concentró a presión reducida y se obtuvo un sólido amarillo claro. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (289,3 mg, 1,365 mmol) a la mezcla de intermedio aldehído bruto y 1,2-dicloroetano (5 ml) de morfolina (39,2 mg, 0,455 mmol) y ácido acético (1 ml) a temperatura ambiente. Después de que la mezcla resultante se agitara a temperatura ambiente durante 15 horas, la mezcla de reacción se ajustó a más de pH 10 con una solución de bicarbonato sódico y la solución se extrajo con diclorometano tres veces, la capa orgánica obtenida se lavó con una solución saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. Después de que el agente de secado se filtrara, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 30/1-10/1 (v/v)) usando gel de sílice. Después, se obtuvo el compuesto de ejemplo 88 (7 mg, rendimiento del 4 %) como un sólido naranja claro.

45 EM (ESI) m/z: $[M+H]^+$ 380.

50 Las listas de los intermedios para sintetizar el compuesto de ejemplo se muestran en las siguientes tablas 11-1 a 11-4.

Tabla 11-1

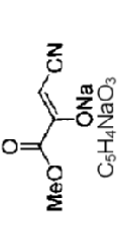
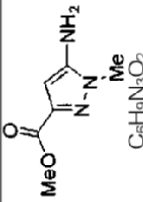
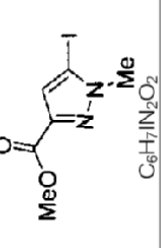
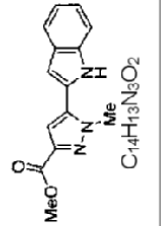
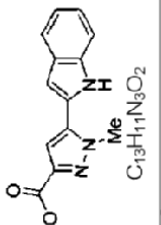
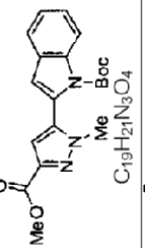
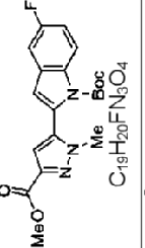
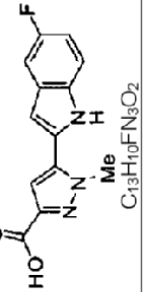
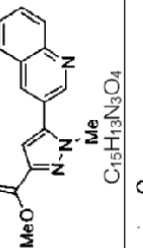
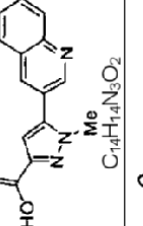
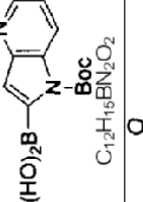
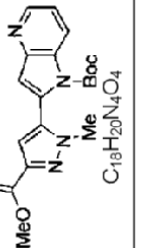
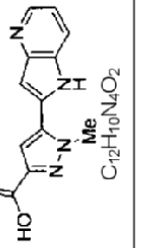
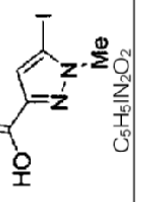
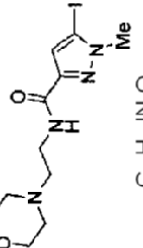
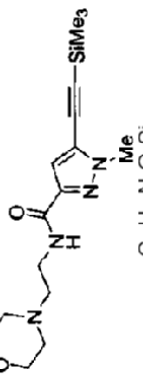
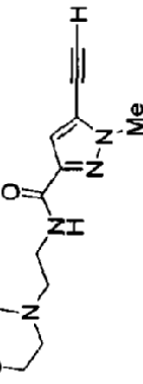
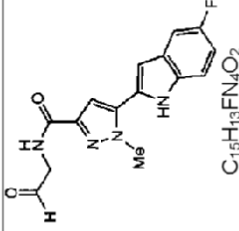
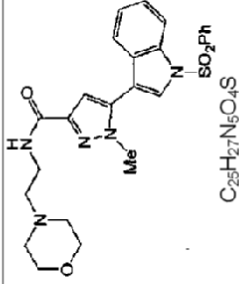
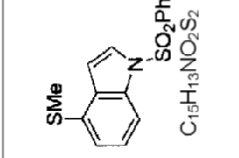
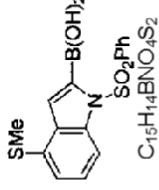
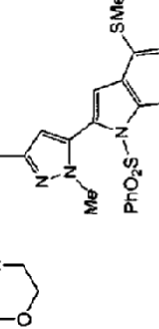
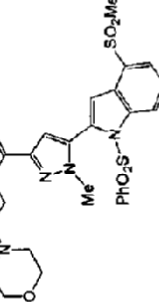
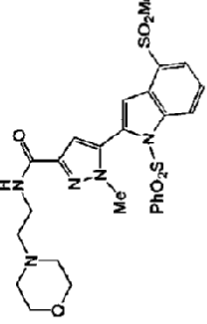
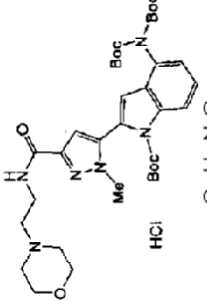
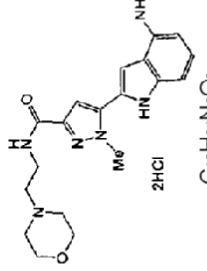
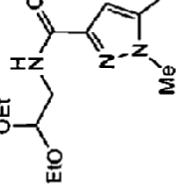
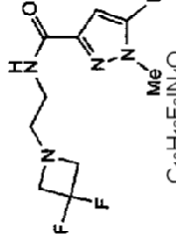
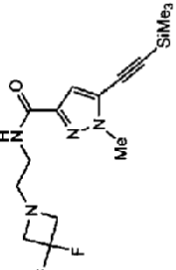
| Número del intermedio | Estructura | Número del intermedio | Estructura | Número del intermedio | Estructura |
|-----------------------|---|-----------------------|--|-----------------------|--|
| 2 |  C ₅ H ₄ NaO ₃ | 3 | MeNHNH ₂ ·H ₂ SO ₄ | 4 |  C ₆ H ₉ N ₃ O ₂ |
| 5 |  C ₆ H ₇ IN ₂ O ₂ | 6 |  C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₂ | 7 |  C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ |
| 8 |  C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₄ | 9 |  C ₁₉ H ₂₀ FN ₃ O ₄ | 10 |  C ₁₃ H ₁₀ FN ₃ O ₂ |
| 11 |  C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₄ | 12 |  C ₁₄ H ₁₄ N ₃ O ₂ | 13 |  C ₁₂ H ₁₅ BN ₂ O ₂ |
| 14 |  C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₄ | 15 |  C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₂ | 16 |  C ₅ H ₆ IN ₂ O ₂ |
| 17 |  C ₁₁ H ₁₇ IN ₄ O ₂ | 18 |  C ₁₆ H ₂₈ N ₄ O ₂ Si | 19 |  C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₂ |

Tabla 11-2

| | | | | | |
|-----------------------------|---|-----------------------------|---|-----------------------------|---|
| Número del intermedio 20 | Estructura $C_{19}H_{24}N_6O_2$ | Número del intermedio 21 | Estructura $C_{20}H_{26}N_6O_2$ | Número del intermedio 22 | Estructura $C_{18}H_{22}N_6O_2$ |
| Número del intermedio 23 | Estructura $C_{17}H_{21}N_7O_2$ | Número del intermedio 24 | Estructura $C_{17}H_{21}N_7O_2$ | Número del intermedio 25 | Estructura $C_{19}H_{21}F_3N_6O_2$ |
| Número del intermedio 26 | Estructura $C_{19}H_{24}N_6O_2$ | Número del intermedio 27 | Estructura $C_{18}H_{21}FN_6O_2$ | Número del intermedio 28 | Estructura $C_{19}H_{21}N_7O_2$ |
| Número del intermedio 29 | Estructura $C_{18}H_{19}FN_6O_4$ | Número del intermedio 30 | Estructura $C_{18}H_{21}FN_6O_2$ | Número del intermedio 31 | Estructura $C_{17}H_{21}N_7O_2$ |
| Número del intermedio 32 | Estructura $C_{19}H_{21}N_7O_2$ | Número del intermedio 33 | Estructura $C_9H_{12}N_2O_3$ | Número del intermedio 34 | Estructura $C_9H_{11}BrN_2O_3$ |
| Número del intermedio 35 | Estructura $C_{14}H_{14}N_4O_2$ | Número del intermedio 36 | Estructura $C_{12}H_{10}N_4O_2$ | Número del intermedio 37 | Estructura $C_{17}H_{19}FN_4O_3$ |

Tabla 11-3

| Número del intermedio | Estructura | Número del intermedio | Estructura | Número del intermedio | Estructura |
|-----------------------|---|-----------------------|--|-----------------------|---|
| 38 |  C ₁₅ H ₁₃ FN ₄ O ₂ | 39 |  C ₂₅ H ₂₇ N ₆ O ₄ S | 49 |  C ₁₉ H ₁₉ NO ₂ S ₂ |
| 50 |  C ₁₅ H ₁₄ BNO ₄ S ₂ | 51 |  C ₂₆ H ₂₉ N ₆ O ₄ S ₂ | 52 |  C ₂₆ H ₂₉ N ₆ O ₆ S ₂ |
| 53 |  C ₂₃ H ₃₃ BN ₂ O ₈ | 54 |  C ₃₄ H ₄₈ N ₆ O ₈ | 55 |  C ₁₉ H ₂₄ N ₆ O ₂ |
| 56 |  C ₁₁ H ₁₈ IN ₃ O ₃ | 57 |  C ₁₀ H ₁₃ F ₂ IN ₄ O | 58 |  C ₁₅ H ₂₂ F ₂ N ₄ OSi |

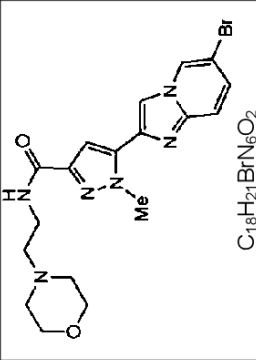
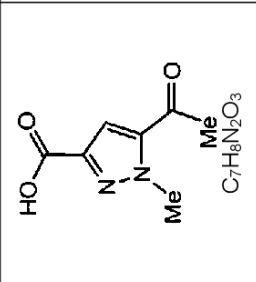
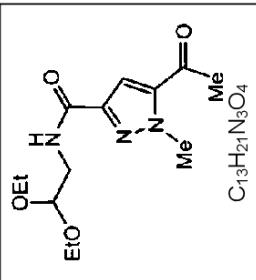
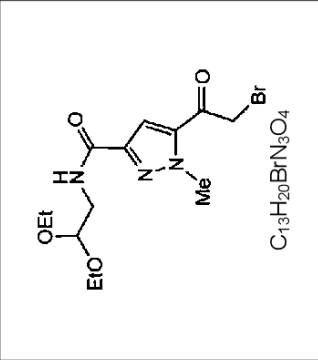
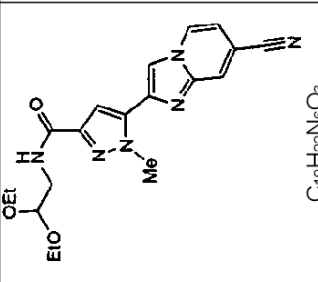
(Continuación)

| Número del intermedio | Estructura | Número del intermedio | Estructura | Número del intermedio | Estructura |
|-----------------------|------------------------------|-----------------------|------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| 59 | <chem>C12H14F2N4O</chem> | 60 | <chem>C18H17F2N7O</chem> | 61 | <chem>C17H16F2N6O</chem> |
| 62 | <chem>C14H13FN4O2</chem> | 63 | <chem>C12H9FN4O2</chem> | 64 | <chem>C14H13FN4O2</chem> |

Tabla 11-4

| | | | | | |
|----|-----------------------------|----|-------------------------------|----|------------------------------|
| 65 | <chem>C12H9FN4O2</chem> | 66 | <chem>C14H13BrN4O2</chem> | 67 | <chem>C12H9BrN4O2</chem> |
|----|-----------------------------|----|-------------------------------|----|------------------------------|

(Continuación)

| Número del intermedio | Estructura | Número del intermedio | Estructura | Número del intermedio | Estructura |
|-----------------------|--|-----------------------|---|-----------------------|--|
| 68 |  <p><chem>C18H21BrN6O2</chem></p> | 69 |  <p><chem>C7H8N2O3</chem></p> | 70 |  <p><chem>C13H21N3O4</chem></p> |
| 71 |  <p><chem>C13H20BrN3O4</chem></p> | 72 |  <p><chem>C19H22N6O3</chem></p> | | |

Ensayo de unión a 5-HT_{2B} en seres humanos]

Las afinidades de unión al receptor 5-HT_{2B} de los compuestos de la presente invención se determinan mediante los procedimientos siguientes.

5 Las células CHO-K1 transfectadas con 5-HT_{2B} humano se obtuvieron de Euroscreen (n° de cat. ES-314-F) y se cultivaron internamente. Las células recogidas se suspendieron en HEPES 50 mM (pH 7,4) suplementado con un cóctel de inhibidor de proteasa (SIGMA, dilución 1:100) y EDTA 1 mM y se homogeneizaron usando un homogeneizador Polytron PT1200 a potencia completa durante 30 segundos en hielo. Los homogeneizados se centrifugaron a 1.000 rpm a 4 °C durante 5 min y los sobrenadantes se congelaron a -80 °C durante 10 minutos. Los sobrenadantes congelados se resuspendieron después en HEPES 50 mM (pH 7,4), se homogeneizaron y se centrifugaron una vez más de la misma manera. Los sobrenadantes se centrifugaron a 25.000 rpm a 4 °C durante 60 minutos. Después, los sedimentos se resuspendieron en HEPES 50 mM (pH 7,4), se homogeneizaron, dividieron y se almacenaron a -80 °C hasta su uso. Se usó una alícuota de fracciones de membrana para la determinación de la concentración de proteína usando el kit de ensayo de proteína BCA (PIERCE) y el lector de placas ARVOSx (Wallac).

15 Para los experimentos de unión al receptor, 20 microlitros de los compuestos de ensayo se incubaron con 100 microlitros de [³H] mesulergina (GE Healthcare, 10 nM) y 80 microlitros de homogeneizado de membrana (20 microgramos de proteína) durante 120 minutos a temperatura ambiente. La unión inespecífica se determinó mediante mianserina 10 microM (SIGMA) a la concentración final. Todas las incubaciones se terminaron mediante filtración rápida al vacío sobre papeles de filtro de vidrio empapados con PEI al 0,2 % (v/v) utilizando la cosechadora Filtermate (PerkinElmer), seguido de cinco lavados con HEPES 50 mM (pH 7,4). La radiactividad unida al receptor se cuantificó mediante recuento por centelleo líquido usando TopCount (PerkinElmer).

20 Como resultado del experimento, todos los compuestos de los ejemplos mostraron afinidad por el receptor 5-HT_{2B} humano.

[Ensayo de entrada de calcio usando células CHO-K1 transfectadas con 5-HT_{2B} humano]

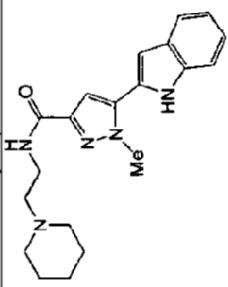
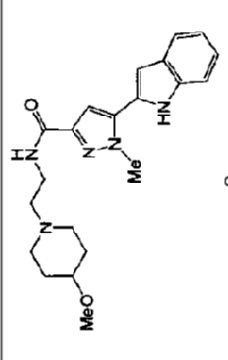
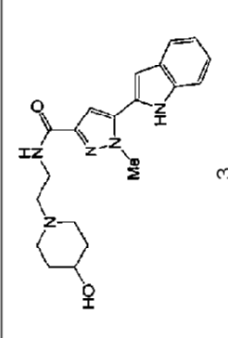
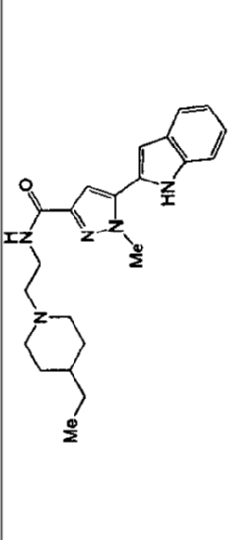
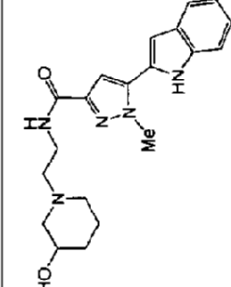
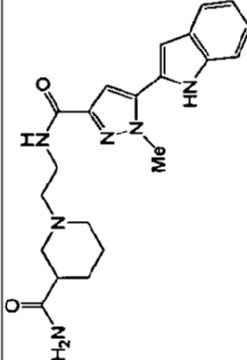
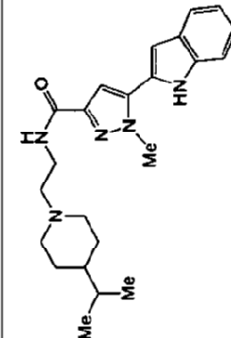
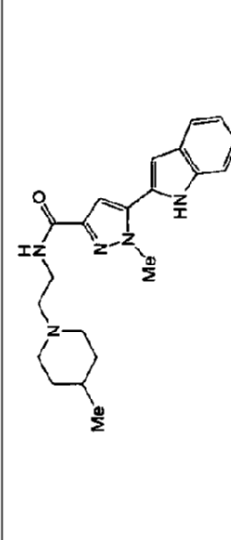
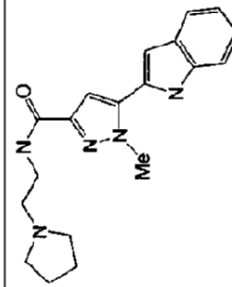
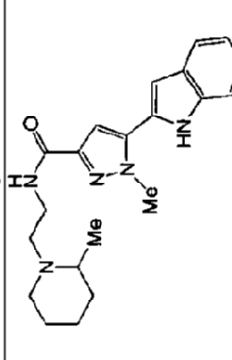
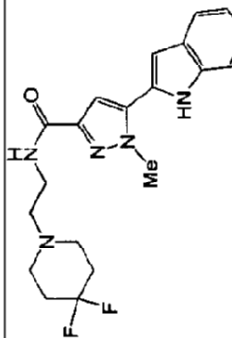
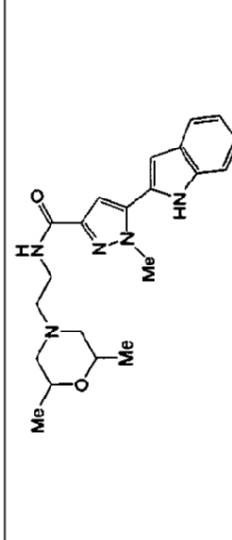
25 Las afinidades de unión al receptor 5-HT_{2B} de los compuestos de la presente invención se determinan mediante los procedimientos siguientes.

Las células CHO-K1 transfectadas con 5-HT_{2B} humano se obtuvieron de Euroscreen y se cultivaron. Las células se cultivaron a 37 °C y 5 % de CO₂ en medio UltraCHO (Cambrex) suplementado con 400 microg / ml de G418, 250 microg / ml de ceocina, 100 U / ml de penicilina, 100 microg / ml de estreptomycin y FBS (suero bovino fetal).dializado al 1 % Fv/v. Después de crecer hasta un 60 – 80 % de confluencia, se reemplazó el medio de cultivo de las células con tampón KRH (CaCl₂, 1,8 mM, MgSO₄ 1 mM, NaCl 115 mM, KCl 5,4 mM, D-glucosa 11 mM, NaH₂PO₄ 0,96 mM, HEPES 25 mM, ajustado a un pH 7,4 con NaOH) que incluye Fura-2 AM 5 microM. Las células se incubaron durante 120 minutos a temperatura ambiente. Después de la incubación, las células se desprendieron con 0,05 % (p / p) de tripsina / EDTA 1 mM y se lavaron con PBS. Después, estas células se suspendieron en tampón KRH para dar 1,0 x 10⁶ células / ml.

Los compuestos de la presente invención se prepararon en placas de 384 pocillos (50 microlitros / pocillo). Los 34 microlitros de suspensión de células (3,4 x 10⁴ células) se distribuyeron en cada pocillo de una placa de ensayo negra de 384 pocillos negro con fondo transparente. Las placas de ensayo se fijaron en la FDSS6000 (Hamamatsu Photonics) y se inició el control de la señal. Treinta segundos más tarde, a cada pocillo se añadieron automáticamente, 6 microlitros de las diluciones en serie de los compuestos y el FDSS6000 siguió vigilando 4,5 minutos más para el análisis de la actividad antagonista. Después, las células se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente en oscuridad. Las placas de ensayo se fijaron en la FDSS6000 y se inició el control de la señal. Treinta segundos más tarde, a cada pocillo se añadieron automáticamente 20 microlitros de 5-HT 9 nM y el FDSS6000 siguió vigilando 4,5 minutos más para el análisis los valores de CI₅₀ de los compuestos de ensayo. Este experimento hizo referencia a Br. J. Pharmacol., 1999 September; 128(1): 13 – 20.

Las actividades antagonistas del receptor 5-HT_{2B} (CI₅₀, Nm) de los 88 compuestos de los ejemplos mostrados por la Tabla 12 a la Tabla 15 siguientes fueron de 0,1 nM a 100 nM.

Tabla 12

| Número de compuesto de ejemplo | Número de compuesto de ejemplo | Número de compuesto de ejemplo | Número de compuesto de ejemplo |
|---|--|---|--|
|  <p>1</p> |  <p>2</p> |  <p>3</p> |  <p>4</p> |
|  <p>5</p> |  <p>6</p> |  <p>7</p> |  <p>8</p> |
|  <p>9</p> |  <p>10</p> |  <p>11</p> |  <p>12</p> |

(Continuación)

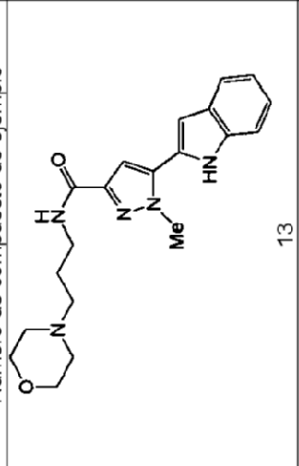
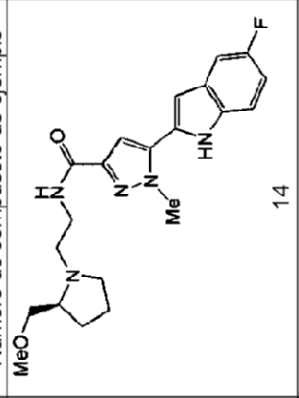
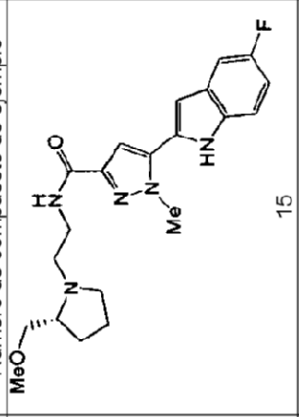
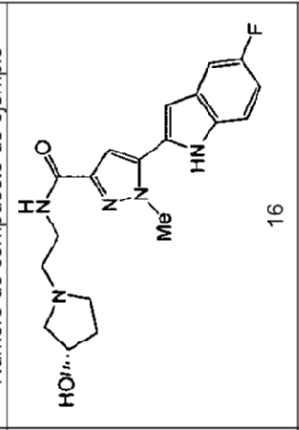
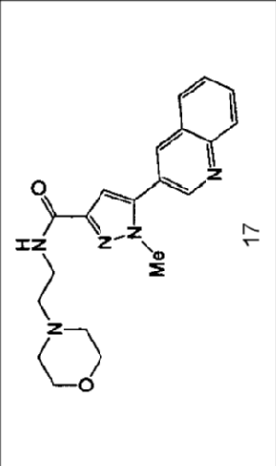
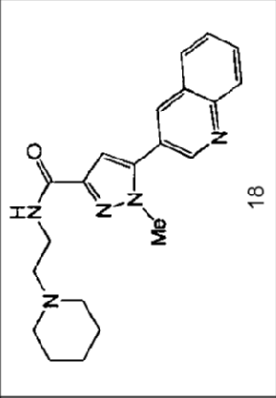
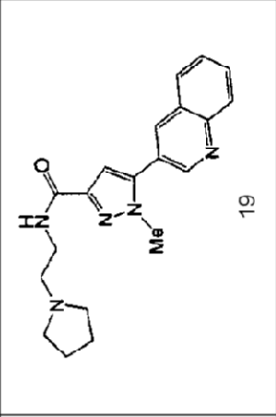
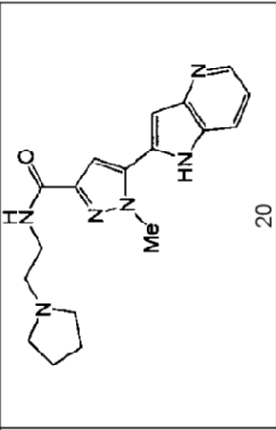
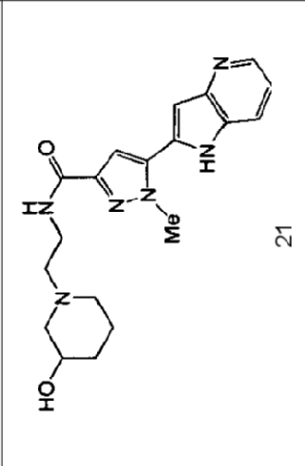
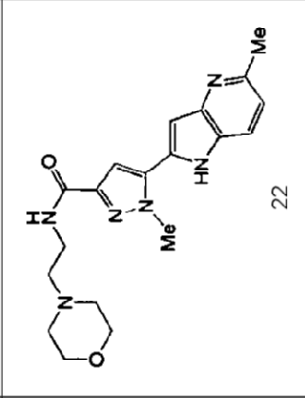
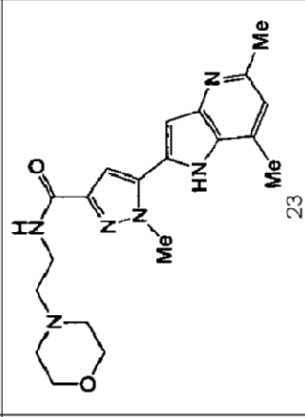
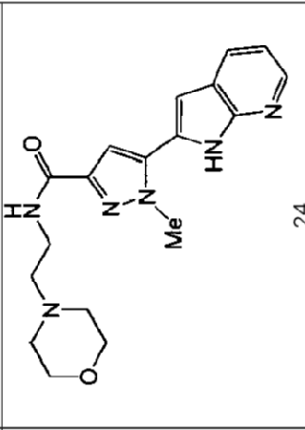
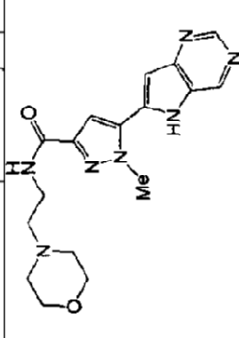
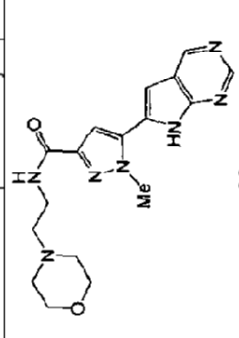
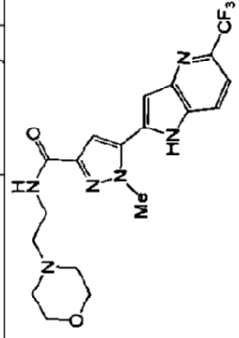
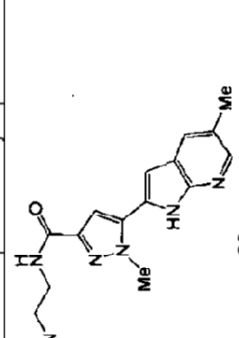
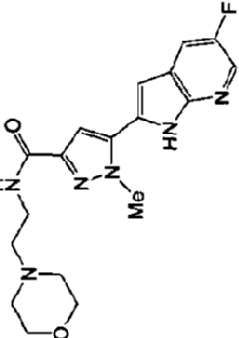
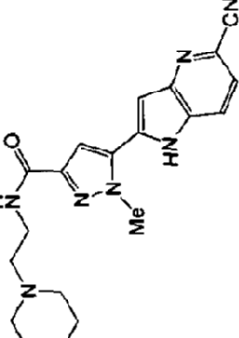
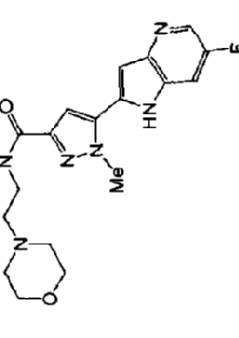
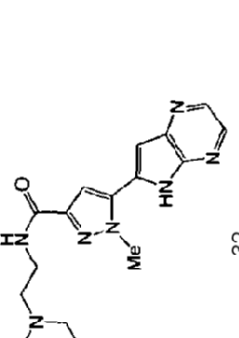
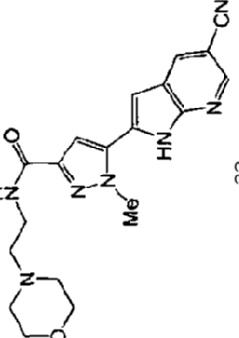
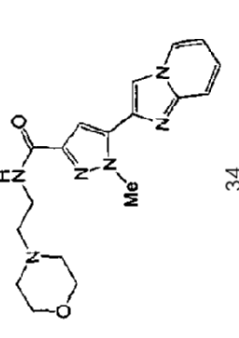
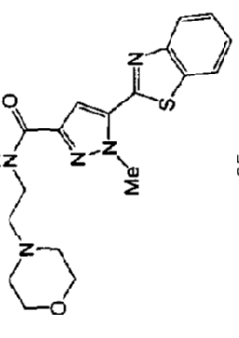
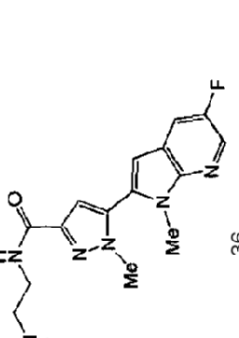
| Número de compuesto de ejemplo | Número de compuesto de ejemplo | Número de compuesto de ejemplo | Número de compuesto de ejemplo |
|--|--|---|--|
|  <p style="text-align: center;">13</p> |  <p style="text-align: center;">14</p> |  <p style="text-align: center;">15</p> |  <p style="text-align: center;">16</p> |
|  <p style="text-align: center;">17</p> |  <p style="text-align: center;">18</p> |  <p style="text-align: center;">19</p> |  <p style="text-align: center;">20</p> |
|  <p style="text-align: center;">21</p> |  <p style="text-align: center;">22</p> |  <p style="text-align: center;">23</p> |  <p style="text-align: center;">24</p> |

Tabla 13

| | | | |
|--|--|---|--|
| <p>Número de compuesto de ejemplo</p>  <p>25</p> | <p>Número de compuesto de ejemplo</p>  <p>26</p> | <p>Número de compuesto de ejemplo</p>  <p>27</p> | <p>Número de compuesto de ejemplo</p>  <p>28</p> |
| <p>Número de compuesto de ejemplo</p>  <p>29</p> | <p>Número de compuesto de ejemplo</p>  <p>30</p> | <p>Número de compuesto de ejemplo</p>  <p>31</p> | <p>Número de compuesto de ejemplo</p>  <p>32</p> |
| <p>Número de compuesto de ejemplo</p>  <p>33</p> | <p>Número de compuesto de ejemplo</p>  <p>34</p> | <p>Número de compuesto de ejemplo</p>  <p>35</p> | <p>Número de compuesto de ejemplo</p>  <p>36</p> |

(Continuación)

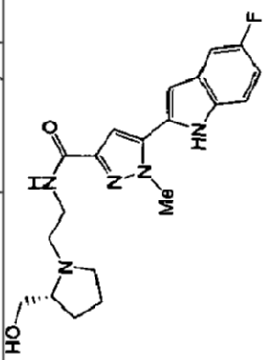
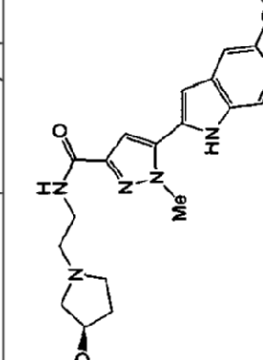
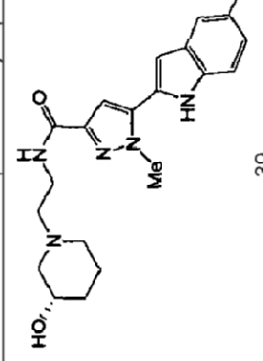
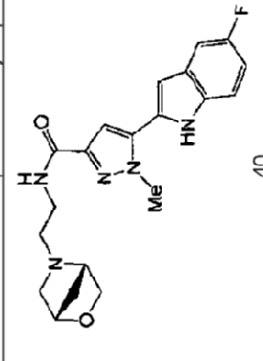
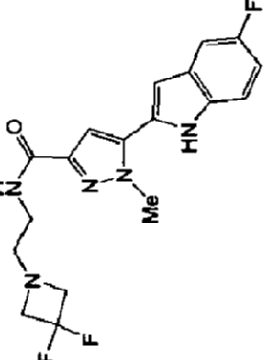
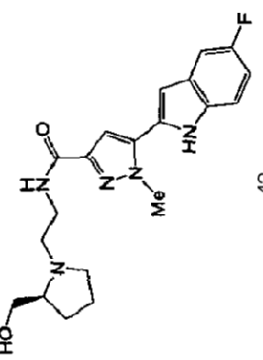
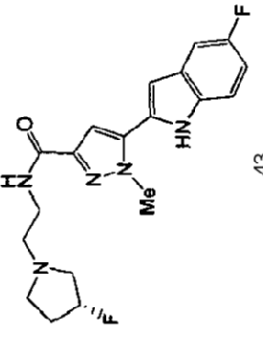
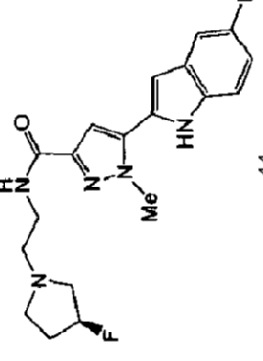
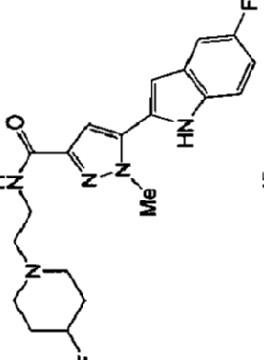
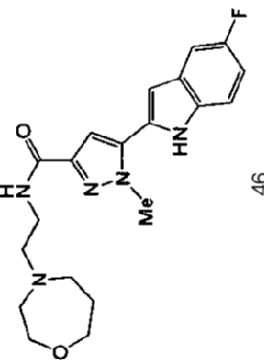
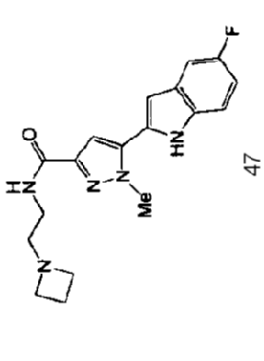
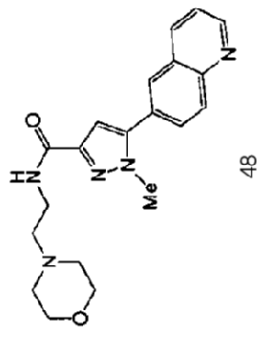
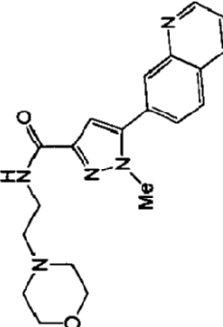
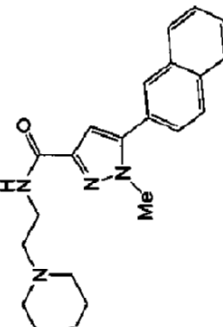
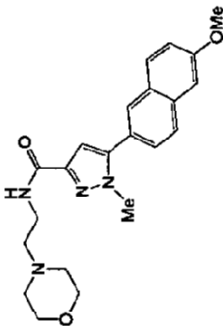
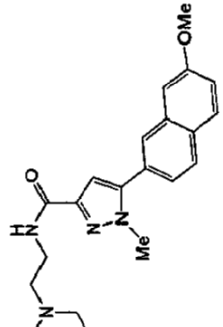
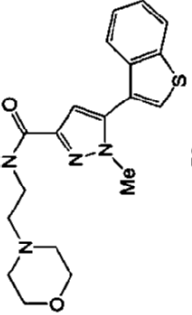
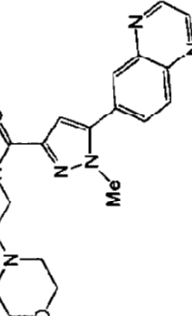
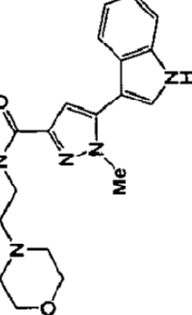
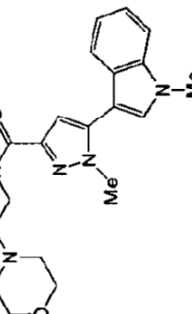
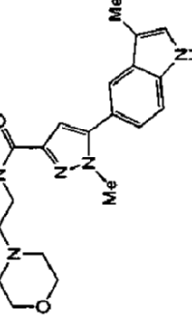
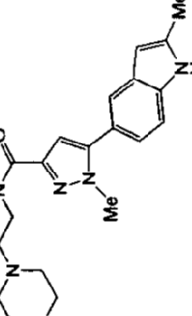
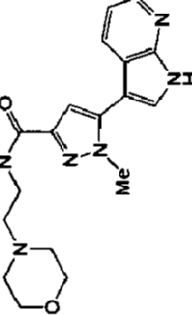
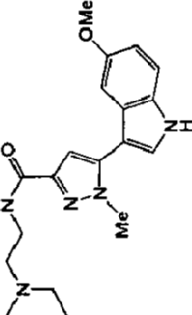
| Número de compuesto de ejemplo | Número de compuesto de ejemplo | Número de compuesto de ejemplo | Número de compuesto de ejemplo |
|--|--|---|--|
|  <p>37</p> |  <p>38</p> |  <p>39</p> |  <p>40</p> |
|  <p>41</p> |  <p>42</p> |  <p>43</p> |  <p>44</p> |
|  <p>45</p> |  <p>46</p> |  <p>47</p> |  <p>48</p> |

Tabla 14

| | | | |
|--|--|---|--|
| <p>Número de compuesto de ejemplo</p>  <p>49</p> | <p>Número de compuesto de ejemplo</p>  <p>50</p> | <p>Número de compuesto de ejemplo</p>  <p>51</p> | <p>Número de compuesto de ejemplo</p>  <p>52</p> |
| <p>Número de compuesto de ejemplo</p>  <p>53</p> | <p>Número de compuesto de ejemplo</p>  <p>54</p> | <p>Número de compuesto de ejemplo</p>  <p>55</p> | <p>Número de compuesto de ejemplo</p>  <p>56</p> |
| <p>Número de compuesto de ejemplo</p>  <p>57</p> | <p>Número de compuesto de ejemplo</p>  <p>58</p> | <p>Número de compuesto de ejemplo</p>  <p>59</p> | <p>Número de compuesto de ejemplo</p>  <p>60</p> |

(Continuación)

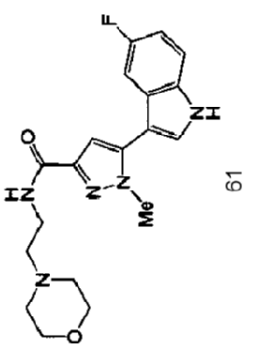
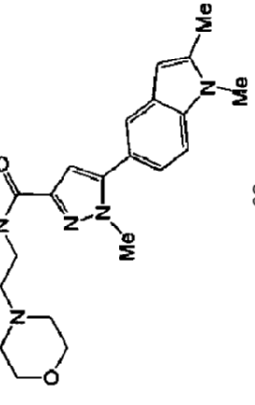
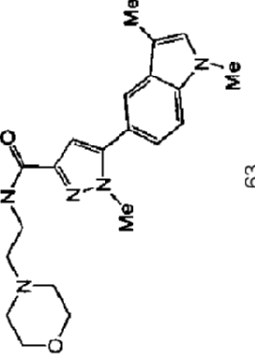
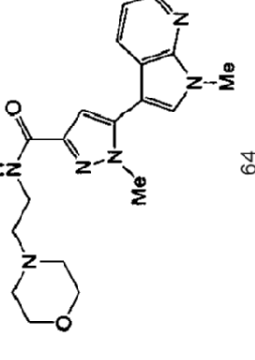
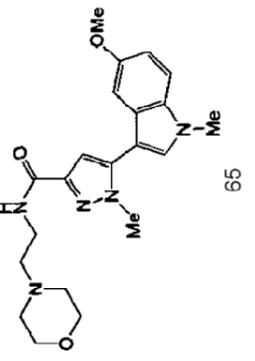
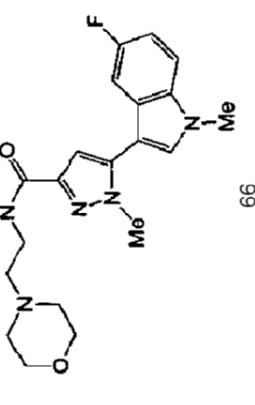
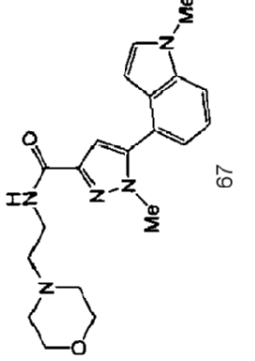
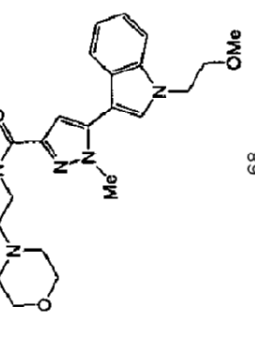
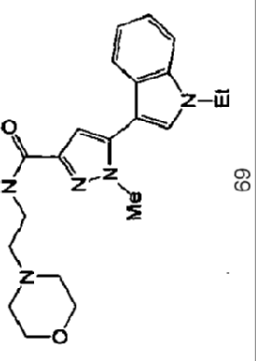
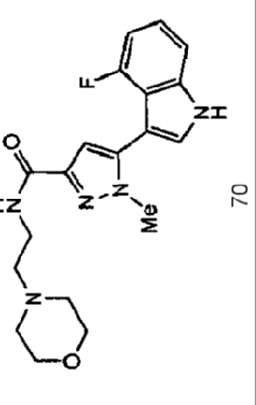
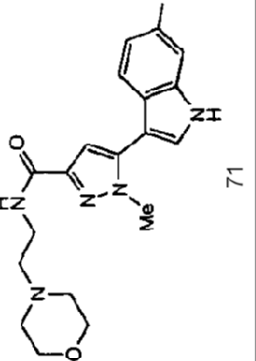
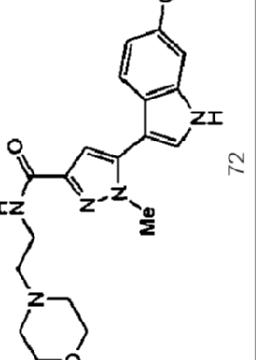
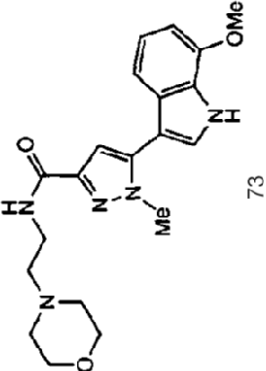
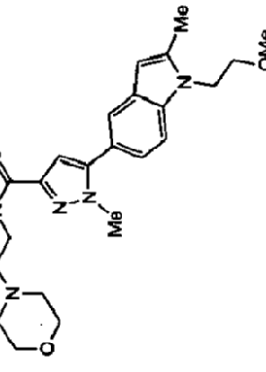
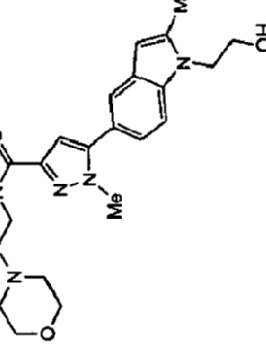
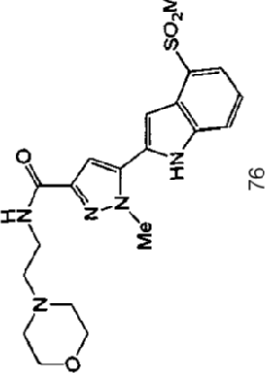
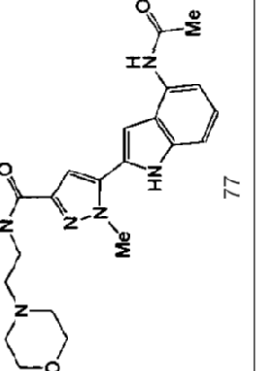
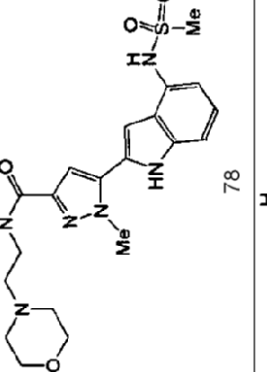
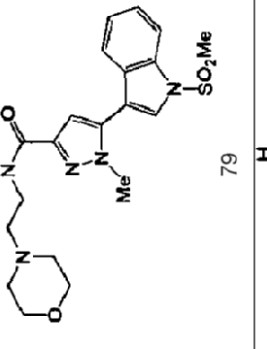
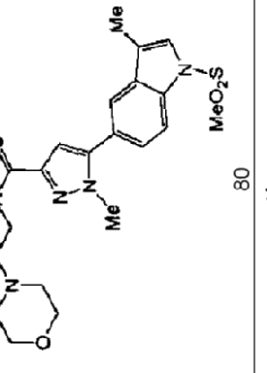
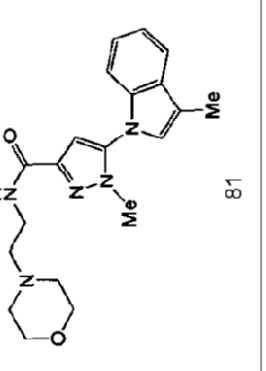
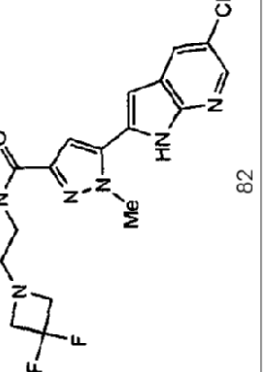
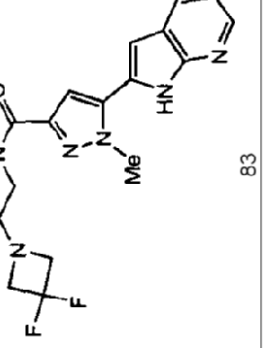
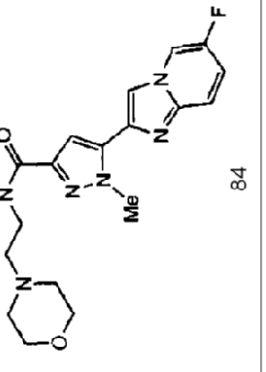
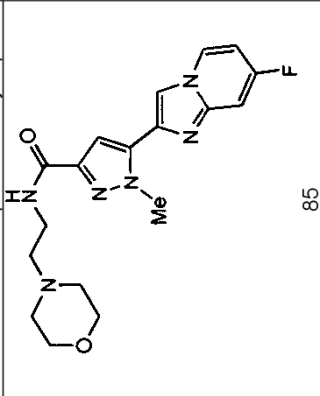
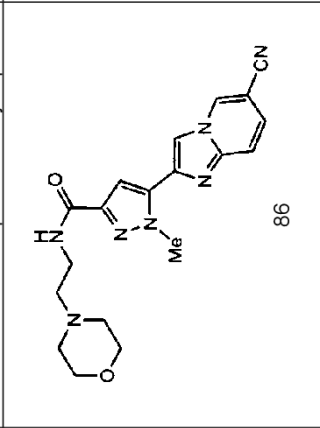
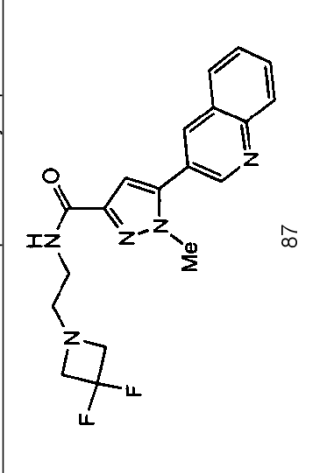
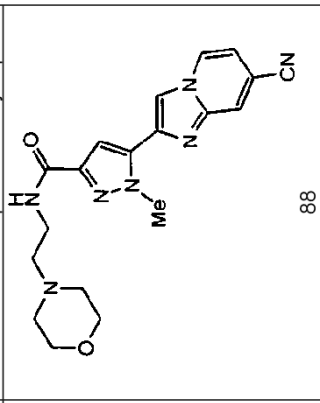
| Número de compuesto de ejemplo | Número de compuesto de ejemplo | Número de compuesto de ejemplo | Número de compuesto de ejemplo |
|--|--|---|--|
|  <p>61</p> |  <p>62</p> |  <p>63</p> |  <p>64</p> |
|  <p>65</p> |  <p>66</p> |  <p>67</p> |  <p>68</p> |
|  <p>69</p> |  <p>70</p> |  <p>71</p> |  <p>72</p> |

Tabla 15

| Número de compuesto de ejemplo | Número de compuesto de ejemplo | Número de compuesto de ejemplo | Número de compuesto de ejemplo |
|--|--|---|--|
|  <p>73</p> |  <p>74</p> |  <p>75</p> |  <p>76</p> |
|  <p>77</p> |  <p>78</p> |  <p>79</p> |  <p>80</p> |
|  <p>81</p> |  <p>82</p> |  <p>83</p> |  <p>84</p> |

(Continuación)

| Número de compuesto de ejemplo | Número de compuesto de ejemplo | Número de compuesto de ejemplo | Número de compuesto de ejemplo |
|---|---|--|---|
|  <p>85</p> |  <p>86</p> |  <p>87</p> |  <p>88</p> |

[Ensayo de entrada de calcio usando células 3T3 transfectadas con 5-HT_{2B} humano]

Las afinidades de unión al receptor 5-HT_{2B} de los compuestos de la presente invención se determinan mediante los procedimientos siguientes.

5 Las células 3T3 transfectadas con 5-HT_{2B} se prepararon internamente. Las células se cultivaron a 37 °C y 5 % de CO₂ en medio DMEM (Invitrogen) suplementado con 400 microg / ml de G418, 100 U / ml de penicilina, 100 microg / ml de estreptomycin y FBS AL 1 % (v/v). Después de crecer hasta un 60 – 80 % de confluencia, se reemplazó el medio de cultivo de las células con tampón KRH (CaCl₂, 1,8 mM, MgSO₄ 1 mM, NaCl 115 mM, KCl 5,4 mM, D-glucosa 11 mM, NaH₂PO₄ 0,96 mM, HEPES 25 mM, ajustado a un pH 7,4 con NaOH) que incluye Fura-2 AM 5 microM. Las células se incubaron durante 120 minutos a temperatura ambiente. Después de la incubación, las células se desprendieron con 0,05 % de tripsina / EDTA 1 mM y se lavaron con PBS. Estas células se suspendieron en tampón KRH para dar 0,3 x 10⁶ células / ml.

15 Los compuestos de la presente invención se prepararon en placas de 384 pocillos (50 microlitros / pocillo). Los 34 microlitros de suspensión de células (1,0 x 10⁴ células) se distribuyeron en cada pocillo de una placa de ensayo negra de 384 pocillos negro con fondo transparente. Las placas de ensayo se fijaron en la FDSS6000 (Hamamatsu Photonics) y se inició el control de la señal. Treinta segundos más tarde, a cada pocillo se añadieron automáticamente, 6 microlitros de las diluciones en serie de los compuestos y el FDSS6000 siguió vigilando 4,5 minutos más para el análisis de la actividad antagonista. Después, las células se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente en oscuridad. Las placas de ensayo se fijaron en la FDSS6000 y se inició el control de la señal. Treinta segundos más tarde, a cada pocillo se añadieron automáticamente 20 microlitros de 5-HT 90 nM y el FDSS6000 siguió vigilando 4,5 minutos más para el análisis los valores de CI₅₀ de los compuestos de ensayo. Este experimento hizo referencia a Br. J. Pharmacol., 1999 September; 128(1): 13 – 20.

[Ensayo de entrada de calcio usando células 3T3 transfectadas con 5-HT_{2C} humano]

Las afinidades de unión al receptor 5-HT_{2C} de los compuestos de la presente invención se determinan mediante los procedimientos siguientes.

25 Las células 3T3 transfectadas con 5-HT_{2C} se prepararon internamente. Las células se cultivaron a 37 °C y 5 % de CO₂ en medio DMEM (Invitrogen) suplementado con 20 microg / ml de G418, 100 U / ml de penicilina, 100 microg / ml de estreptomycin y FBS AL 1 % (v/v). Después de crecer hasta un 60 – 80 % de confluencia, se reemplazó el medio de cultivo de las células con tampón KRH (CaCl₂, 1,8 mM, MgSO₄ 1 mM, NaCl 115 mM, KCl 5,4 mM, D-glucosa 11 mM, NaH₂PO₄ 0,96 mM, HEPES 25 mM, ajustado a un pH 7,4 con NaOH) que incluye Fura-2 AM 5 microM. Las células se incubaron durante 120 minutos a temperatura ambiente. Después de la incubación, las células se desprendieron con 0,05 % de tripsina / EDTA 1 mM y se lavaron con PBS. Estas células se suspendieron en tampón KRH para dar 0,45 x 10⁶ células / ml.

35 Los compuestos de la presente invención se prepararon en placas de 384 pocillos (50 microlitros / pocillo). Los 34 microlitros de suspensión de células (1,5 x 10⁴ células) se distribuyeron en cada pocillo de una placa de ensayo negra de 384 pocillos negro con fondo transparente. Las placas de ensayo se fijaron en la FDSS6000 (Hamamatsu Photonics) y se inició el control de la señal. Treinta segundos más tarde, a cada pocillo se añadieron automáticamente, 6 microlitros de las diluciones en serie de los compuestos y el FDSS6000 siguió vigilando 4,5 minutos más para el análisis de la actividad antagonista. Después, las células se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente en oscuridad. Las placas de ensayo se fijaron en la FDSS6000 y se inició el control de la señal. Treinta segundos más tarde, a cada pocillo se añadieron automáticamente 20 microlitros de 5-HT 3 nM y el FDSS6000 siguió vigilando 4,5 minutos más para el análisis los valores de CI₅₀ de los compuestos de ensayo. Este experimento hizo referencia a Br. J. Pharmacol., 1999 September; 128(1): 13 – 20.

[Evaluación de los efectos terapéuticos sobre el SII en rata]

45 Los efectos farmacológicos de los compuestos de ensayo en la presente invención se evaluaron midiendo el efecto de mejora contra la disminución del umbral del dolor en la estimulación de la extensión del colon en un modelo de SII inducido por TNBS.

Para obtener más información, por favor refiérase a la literatura, Katsuyo Ohashi y col., Pharmacology, 81 (2): 144 – 150(2008).

Procedimiento experimental

50 La incisión mediana se llevó a cabo con anestesia en animales, ratas macho SD, de 240 - 270 g. La solución de TNBS (50 mg / kg, 30 % de metanol) se trató al principio del colon en las ratas. Después del tratamiento, el ciego se vuelve a colocar en la cavidad abdominal. Después se sutura la pared muscular. Después de la operación, los animales se introdujeron en jaulas en el ambiente normal y se utilizaron para la evaluación farmacológica después de 7 días de la cirugía. La estimulación de extensión del colon se utilizó para la evaluación de los compuestos, Diop L. y col., J Pharmacol Exp Ther. 302(3): 1013 – 22(2002). El globo (5 cm de longitud) se inserta a través del ano y se mantiene en la posición (punta del globo está a 5 cm del ano). A continuación, el globo se infló progresivamente en etapas de 5 mmHg, desde 0 a 70 mmHg mediante el uso de barostato (Barostat DISTENDER II R, G & J, CANADÁ).

El umbral del dolor se evaluó la presión que correspondía para producir la primera contracción abdominal (calambre abdominal: Wesselmann U y col., (1998) Neurosci Lett 246: 73 – 76).

5 El resultado de compuesto 24 del ejemplo se mostró en la figura 1. El número de animales es de 8 en cada grupo. Los datos en el gráfico mostraron una mediana. La barra mostró los valores del 25 % y el 75 %. El análisis estadístico se realizó con prueba cerrada mediante la prueba de Mann-Whitney.

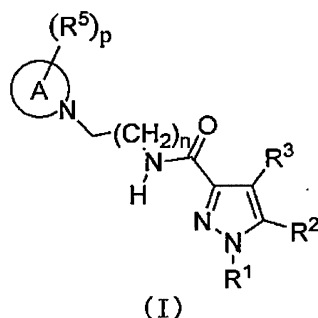
El eje vertical mostró una presión del umbral del dolor. En este caso, 10 mg / kg por vía oral proporcionó los efectos de mejora contra la disminución del umbral del dolor en TNBS. Por lo tanto, los derivados de pirazol-3-carboxamida nuevos pueden ser útiles para el tratamiento del SII.

Aplicabilidad industrial

10 Un compuesto de la presente invención es útil como antagonista selectivo de un receptor 5-HT_{2B} y es útil para el tratamiento previo o la prevención de diversas enfermedades asociadas con un receptor 5-HT_{2B}.

REIVINDICACIONES

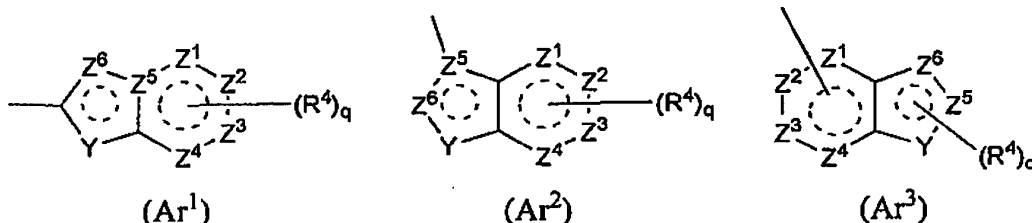
1. Un compuesto de la siguiente fórmula general (I) o su sal farmacéuticamente aceptable,



[en la que,

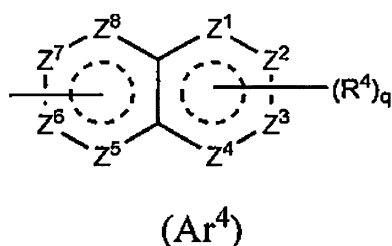
- 5 A es un anillo de 3 a 8 miembros y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N;
 R^1 es un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo haloalquilo C₁-C₆;
 R^2 es un grupo bicíclico insaturado, que puede ser sustituido por R^4 ;
 R^3 es un átomo de hidrógeno o de halógeno;
 R^4 es un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, OH, OR^{1A}, halógeno, -(CH₂)_aOH, CO₂H, CONH₂,
 10 CONHR^{1A}, CONHR^{1A}R^{1A}, CN, COR^{1A}, NH₂, NHR^{1A}, NR^{1A}R^{1A}, NHCOR^{1A}, SR^{1A}, SOR^{1A}, SO₂R^{1A}, SO₂NH₂,
 SO₂NHR^{1A}, SO₂NR^{1A}R^{1A} o NHSO₂R^{1A}, cuando R^4 tiene dos R^{1A} , pueden ser el mismo o diferente o R^{1A} puede
 combinarse con el otro R^{1A} .
 R^5 es un grupo alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_aOH, -(CH₂)_aOR^{1B}, halógeno, CONH₂, CONHR^{1B}R^{1B}, COR^{1B}, SO₂R^{1B}, -
 15 OCH₂CH₂NR^{1B}R^{1B} o un grupo haloalquilo C₁-C₆; cuando p es plural, R^5 puede ser igual o diferente o R^5 puede
 combinarse con el otro R^5 ;
 R^{1A} y R^{1B} son cada uno independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo haloalquilo C₁-C₆; a es 0, 1 o 2;
 n es 1 o 2; y
 p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5].

20 2. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe la reivindicación 1, en el que R^2
 es el siguiente Ar¹, Ar², Ar³ o Ar⁴,



[en las que,

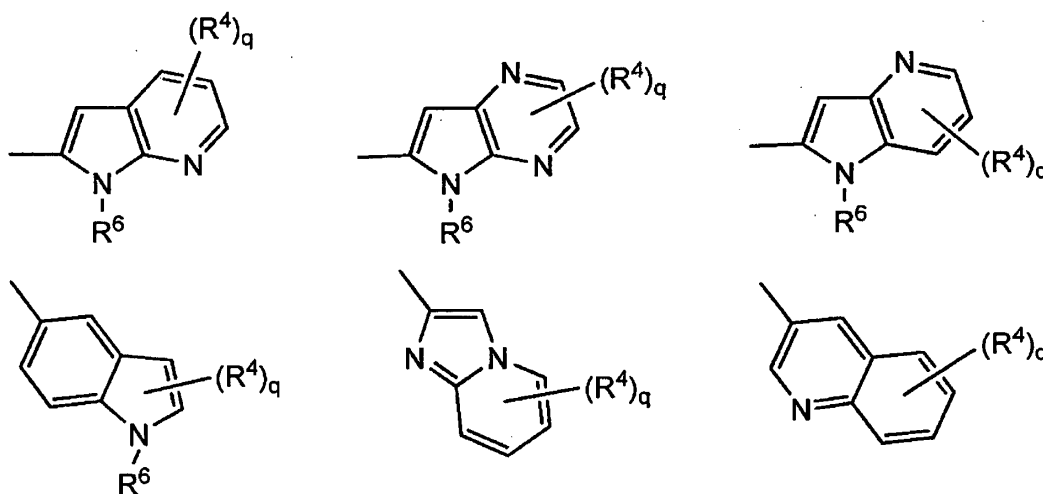
- 25 R^4 es el mismo como se describe en la reivindicación 1 y q es 0, 1, 2 o 3;
 Y es NH, NR⁶, O o S;
 Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 y Z^6 son cada uno independientemente N, C, CH o CR⁴ (1, 2 o 3 de Z^1 a Z^6 pueden representar
 un átomo de nitrógeno); y
 R^6 es hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, un
 grupo hidroxilalquilo C₁-C₆, un grupo haloalcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, un grupo dialquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆,
 30 un grupo monoalquilamino C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, un grupo aminoalquilo C₁-C₆, un grupo ciclo C₃-C₈ alquilo C₁-C₆,
 (dicho grupo ciclo C₃-C₈ alquilo C₁-C₆ puede ser sustituido con 1 o 2 grupos cada uno seleccionado
 independientemente de hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ y aciloxi C₁-C₆ y pueden tener S (azufre), O (oxígeno) o NR¹), un
 grupo aminocarbonilalquilo C₁-C₆, un grupo monoalquilaminocarbonil C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, un grupo
 dialquilaminocarbonil C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxycarbonilalquilo C₁-C₆ o un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆]



[en la que,

R⁴ es el mismo como se describe en la reivindicación 1 y q es 0, 1, 2 o 3; y Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶, Z⁷ y Z⁸ son cada uno independientemente N, C, CH o CR⁴ (1, 2 o 3 de Z¹ a Z⁸ pueden representar un átomo de nitrógeno)].

5 3. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en la reivindicación 2, en el que Ar¹, Ar², Ar³ o Ar⁴ se representan por la siguiente fórmula general:



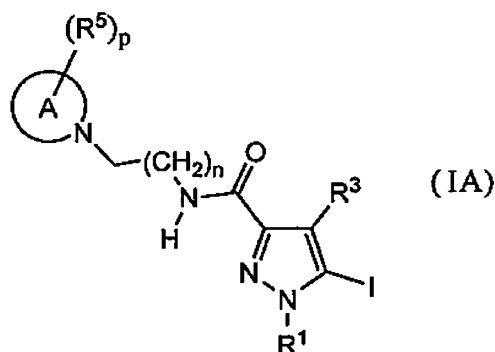
10 [en las que,

R⁴ es el mismo como se describe en la reivindicación 1 y q es 0, 1, 2 o 3;
R⁶ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; y
(R⁴)_q pueden sustituir uno de los dos anillos o ambos anillos].

15 4. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en la reivindicación 2, en el que el anillo A es morfolina, piperidina, pirrolidina o acetidina que se une en N;
n es 1;
p es 0, 1 o 2; y
q es 0, 1 o 2.

20 5. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula general (I) es seleccionado del grupo que consiste en
1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-(quinolin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
1-metil-5-{5-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il}-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-{1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-1H-pirazol-3-carboxamida;
1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-{7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il}-1H-pirazol-3-carboxamida;
25 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-[5-(trifluorometil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida;
1-metil-5-{5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
5-{5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
5-{5-ciano-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
5-{6-fluoro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
30 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-{5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il}-1H-pirazol-3-carboxamida;
5-{5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
5-{5-fluoro-1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
N-[2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)etil]-5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
N-[2-(acetidin-1-il)etil]-5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
35 1-metil-5-(2-metil-1H-indol-5-il)-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
5-(1,2-dimetil-1H-indol-5-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;

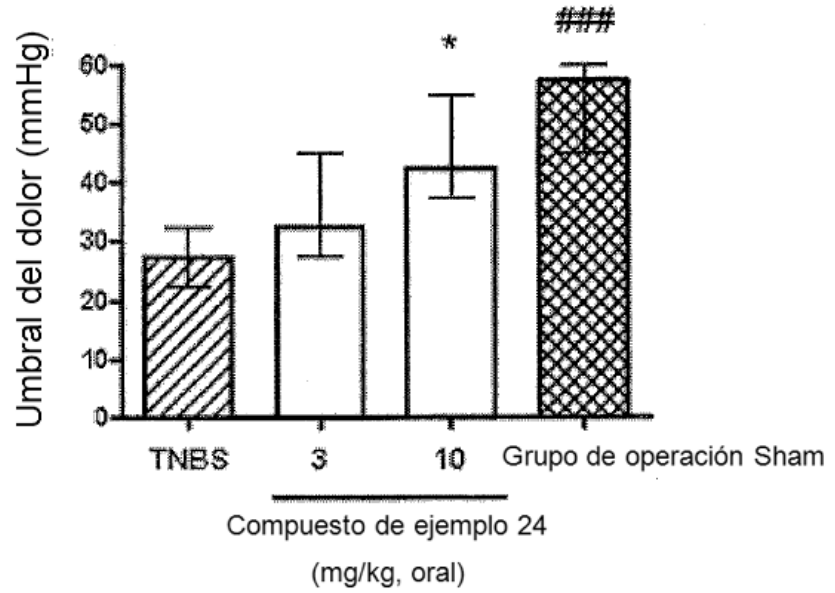
- 5- [1-(2-metoxietil)-1H-indol-3-il]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
 5-(4-acetamido-1H-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
 5-{imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
 5-{6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
 5-{7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
 5-{6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
 N-[2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)etil]-1-metil-5-(quinolin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
 N-[2-(3,3-difluoroacetidin-1-il)etil]-1-metil-5-{1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-1H-pirazol-3-carboxamida; y
 5-{7-cianoimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida.
- 10 6. Un intermedio del compuesto descrito en la reivindicación 1, que se representa por la fórmula general (IA):



[en la que, cada descripción es la misma como se describe en la reivindicación 1].

7. Un agente preventivo o terapéutico para su uso en enfermedades en las que están implicados los receptores 5-HT_{2B},
 15 en el que el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 5, es un ingrediente eficaz.
8. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 5, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 9. Una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de una condición de enfermedad mediada por los receptores 5-HT_{2B}, en un sujeto mamífero, que comprende una cantidad eficaz del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 5, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 10. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto como se describe en una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 5, que comprende adicionalmente otro agente farmacológicamente activo.
- 30 11. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 5, para su uso en la prevención o el tratamiento de migraña, dolor inflamatorio, dolor nociceptivo, fibromialgia, lumbalgia crónica, dolor visceral, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), estreñimiento, diarrea, trastorno gastrointestinal funcional, síndrome del intestino irritable, asma, artrosis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, glomerulonefritis, nefritis, dermatitis, hepatitis, vasculitis, isquemia renal, ictus cerebral, infarto de miocardio, isquemia cerebral, enfermedad de Alzheimer, obstrucción reversible de las vías respiratorias, síndrome de enfermedad respiratoria del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión pulmonar (HP), neumonía intersticial idiopática, bronquitis, fibrosis hepática, alveolitis fibrosante criptogénica, esclerosis múltiple, depresión, ansiedad u obesidad.
- 35 12. Un uso del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 5, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de migraña, dolor inflamatorio, dolor nociceptivo, fibromialgia, lumbalgia crónica, dolor visceral, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), estreñimiento, diarrea, trastorno gastrointestinal funcional, síndrome del intestino irritable, asma, artrosis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, glomerulonefritis, nefritis, dermatitis, hepatitis, vasculitis, isquemia renal, ictus cerebral, infarto de miocardio, isquemia cerebral, enfermedad de Alzheimer, obstrucción reversible de las vías respiratorias, síndrome de enfermedad respiratoria del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión pulmonar (HP), neumonía intersticial idiopática, bronquitis, fibrosis hepática, alveolitis fibrosante criptogénica, esclerosis múltiple, depresión, ansiedad u obesidad.
- 40

Fig. 1



*p valor <0,05, frente al Grupo control TNBS
###p valor <0,001, frente al Grupo control TNBS