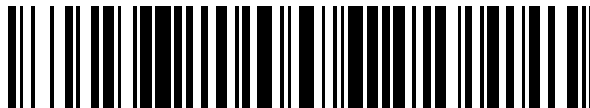


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 885**

51 Int. Cl.:

C07D 207/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.01.2004 PCT/JP2004/000886**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.08.2004 WO04067509**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2004 E 04706796 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2016 EP 1595866**

54 Título: **Cianopirrolidinas útiles para el tratamiento del síndrome metabólico, entre otros**

30 Prioridad:

31.01.2003 JP 2003023077

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

27.10.2016

73 Titular/es:

**SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD.
(100.0%)
35, HIGASHI SOTOBORI-CHO, HIGASHI-KU
NAGOYA-SHI, AICHI 461-8631, JP**

72 Inventor/es:

**KAKIGAMI, TAKUJI;
OKA, MITSURU;
KATOH, NORIYASU;
YOSHIDA, MASAHIRO;
SHIRAI, MASAHIRO;
MURASE, TORU;
SAKAIRI, MASAO;
YAMAMOTO, TAKAYO;
TAKEUCHI, MITSUAKI;
HAYASHI, YUJI;
TAKEDA, MOTOHIRO y
MAKINO, MITSUHIRO**

74 Agente/Representante:

MARTÍN SANTOS, Victoria Sofia

ES 2 587 885 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

5 **Cianopirrolidinas útiles para el tratamiento del síndrome metabólico, entre otros**Campo técnico

10 La presente invención se refiere a un compuesto que tiene un excelente efecto inhibitor sobre la dipeptidil peptidasa IV (en lo que sigue abreviada como DPP-IV) y que es útil para el tratamiento y la prevención de la diabetes de tipo II o para el tratamiento y la prevención de sus complicaciones asociadas o para el tratamiento de otras condiciones patológicas asociadas a la DPP-IV, o a sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 Estado de la técnica

La DPP-IV es un tipo de serina proteasa que hidroliza un dipéptido Xaa-Pro o Xaa-Ala (Xaa puede ser cualquier aminoácido) específicamente a partir del terminal-N de una cadena polipeptídica. El papel de la DPP-IV (también llamada CD26) *in vivo* y la relación de esta enzima con la enfermedad no se ha dilucidado por completo, pero existen numerosos informes al respecto. En particular, recientemente se ha prestado atención al papel de la DPP-IV como enzima participante en la inactivación del péptido similar al glucagón tipo 1 (en lo que sigue abreviado como GLP-1).

El GLP-1 es una hormona peptídica que, sin inducir la secreción de insulina por sí misma, tiene una acción de incremento de la secreción de insulina inducida por la glucosa. Correspondientemente, es de esperar que su mejora de la secreción de insulina dependiente del nivel de glucosa en sangre tenga menos posibilidades de hipoglucemia. Además, también existe un informe donde se sugiere que el GLP-1 tiene una acción supresora del apetito. Sin embargo, el GLP-1 es rápidamente escindo por la DPP-IV, por lo que el GLP-1 en sí mismo apenas es aplicable como medicamento. Por tanto, se han examinado péptidos análogos de GLP-1, pero cualquiera de tales análogos son inyecciones, pero no preparaciones para la administración oral.

En estas circunstancias, se previó la inhibición de la escisión de la enzima DPP-IV con el fin de evitar la degradación de GLP-1, mejorando con ello la actividad de GLP-1. Esto conlleva la administración oral de un inhibidor de DPP-IV, manteniendo así intacta la concentración de GLP-1 *in vivo* para prevenir y tratar la diabetes, en particular la diabetes de tipo 2, mediante la acción de GLP-1. Se espera que este método de tratamiento tenga también el efecto de prevenir o tratar otras enfermedades inducidas o desarrolladas por una alteración de la tolerancia a la glucosa, por ejemplo hiperglucemia (hiperglucemia postprandial), hiperinsulinemia, complicaciones diabéticas (enfermedades renales, neuropatía, metabolismo lipídico anormal, obesidad). Además, se espera que su efecto sobre la prevención o el tratamiento de enfermedades mejore mejorando la inhibición de GLP-1 de la ingesta de alimentos, por ejemplo en la bulimia, también se espera en la obesidad.

Por otra parte, la acción reportada del DPP-IV incluye además la escisión de neuropéptidos, la activación de células T, la adhesión de células tumorales metastásicas al endotelio y la invasión del virus VIH en los linfocitos. Se ha encontrado, con respecto a la DPP-IV y es conocido que lo positivo de la DPP-IV aumenta en las células T de sangre periférica de pacientes con reumatismo y que la actividad de DPP-IV es alta en orina de pacientes con nefritis. En consecuencia, se espera que una sustancia que inhiba la DPP-IV tenga un efecto sobre la prevención o el tratamiento de enfermedades autoinmunes (por ejemplo artritis, artritis reumatoide), osteoporosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), rechazo de órganos y tejidos trasplantados.

Ya se han realizado solicitudes de patente relacionadas con inhibidores de la DPP-IV. Las WO02/51836, WO01/96295, US20020193390, US6011155 y la Publicación de Solicitud nacional japonesa nº 9-509921 describen derivados de 2-cianopirrolidina, y la WO97/40832 describe derivados de aminoacil tiazolidida, la WO 03/037327 describe derivados de pirrolidina N-sustituídos como inhibidores de DPP-IV. Además del compuesto descrito arriba, el Annual Report in Medicinal Chemistry, Vol. 36, pp. 191-200 (2001) reporta derivados peptídicos, tales como derivados de aminoacil pirrolidida, derivados dipeptídicos fosfonato, derivados dipeptídicos borato, derivados de tetrahidroisoquinolina y derivados peptídicos cíclicos y no peptídicos, tales como N-derivados fenilftalimida, N-fenilhomofthalimida e isoquinolina.

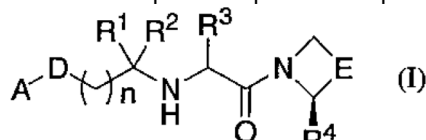
Descripción de la invención

Hasta ahora, se han estudiados muchos inhibidores de DPP-IV, pero de ninguno de los compuestos se puede decir que sean suficientes en cuanto a su actividad inhibitora, su estabilidad y seguridad, y no son satisfactorios como preparaciones farmacéuticas. Por tanto, existe una demanda de desarrollo de compuestos que tengan un efecto terapéutico o profiláctico atribuible a una acción inhibitora sobre DPP-IV y que sean lo suficientemente satisfactorios como agentes farmacéuticos.

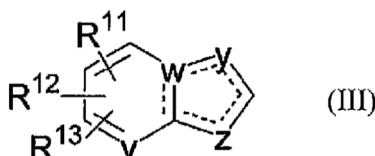
65 A la vista de las circunstancias descritas anteriormente, los presentes inventores realizaron un profundo estudio con el propósito de desarrollar nuevos inhibidores de DPP-IV. Como resultado, los presentes inventores han encontrado

que un compuesto representado por la fórmula general mostrada abajo, que tiene un anillo bicíclico hidrofóbico adecuado, en particular un grupo heterocíclico bicíclico, en su cadena lateral tiene una potente actividad inhibitora sobre DPP-IV, y han desarrollado el compuesto para aumentar aún más su estabilidad, completando así la presente invención.

5 Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto representado por la siguiente formula general:



(donde R¹ y R² son iguales o diferentes y en cada caso representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C1-6) opcionalmente sustituido o -COOR⁵, donde R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C1-6) opcionalmente sustituido, o R¹ y R², junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo cicloalquilo de 3 a 6 miembros, R³ representa un átomo de hidrógeno, R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo ciano, D representa -CONR⁶-CO- o -NR⁶CO-, representando R⁶ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-6) opcionalmente sustituido, E representa - (CH₂)_m-, siendo m un entero de 1 a 3, -CH₂OCH₂- o -SCH₂-, n es un entero de 0 a 3, y A representa un grupo heterocíclico bicíclico de sistema 6-5- representado por la fórmula general (III)

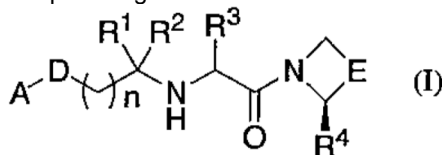


donde — representa un enlace simple o doble, (1) “y” representa un átomo de nitrógeno y cada uno de “z”, “v” y “w” representa un átomo de carbono o (2) cada uno de “v”, “w” e “y” representa un átomo de nitrógeno y “z” representa un carbono, R¹¹, R¹² y R¹³ pueden estar sustituidos sobre cualquier átomo de hidrógeno del anillo, son iguales o diferentes y en cada caso representan 1) un átomo de hidrógeno, 2) un grupo hidroxilo, 3) un grupo trifluorometilo, 4) un grupo trifluoroacetilo, 5) un grupo alquilo(C1-6) opcionalmente sustituido con grupo(s) sustituyente(s) seleccionado(s) de entre átomos de halógeno, grupos oxo, grupos fenilo, -OR¹⁴ u -OCOR¹⁷, 6) un grupo alcoxi(C1-6) o 7) un grupo arilo(C6-10), R¹⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C1-6) o un grupo bencilo, y R¹⁷ representa un grupo alquilo(C1-6); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en esta especificación, en adelante se hace referencia a tal compuesto como “compuesto de la presente invención”.

La presente invención también proporcionar un inhibidor de DPP-IV que comprende el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. El inhibidor de DPP-IV sirve como agente terapéutico o profiláctico para enfermedades cuyo estado de morbilidad se espera que mejore por la inhibición de la actividad de DPP-IV, por ejemplo en la diabetes (particularmente diabetes tipo 2), complicaciones diabéticas y similares.

Mejor forma de realización de la invención

El inhibidor de DPP-IV de la presente invención se describe en detalle más abajo. El compuesto de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula:



(donde R¹ y R² son iguales o diferentes y en cada caso representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C1-6) opcionalmente sustituido o -COOR⁵, donde R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C1-6) opcionalmente sustituido, o R¹ y R², junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un grupo cicloalquilo de 3 a 6 miembros, R³ representa un átomo de hidrógeno, R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo ciano, D representa -CONR⁶-CO- o -NR⁶CO-, representando R⁶ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-6) opcionalmente sustituido, E representa - (CH₂)_m-, siendo m un entero de 1 a 3, -CH₂OCH₂- o -SCH₂-, n es un entero de 0 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En lo que sigue se describe en detalle cada símbolo utilizado en esta descripción.

“Grupo alquilo(C1-6) opcionalmente sustituido” significa que un átomo de hidrógeno arbitrario (en toda esta especificación, el término arbitrario se refiere no sólo a un átomo o grupo, sino también a múltiples átomos o grupos) del grupo alquilo(C1-6) puede estar sustituido con un átomo de halógeno (por ejemplo un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo), un grupo oxo, nitro, ciano, fenilo, -OR¹⁴, -NR¹⁵R¹⁶, -OCOR¹⁷, NHCOR¹⁸, -NHS(O₂)R¹⁹ o -S(O₂)NR²⁰R²¹, donde R¹⁴, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ en cada caso representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C1-6), un grupo fenilo o un grupo bencilo, R¹⁵, R¹⁶, R²⁰ y R²¹ son iguales o diferentes y en cada caso representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C1-6) o un grupo fenilo, o R¹⁵ y R¹⁶ o R²⁰ y R²¹ pueden estar combinados uno con el otro para formar un anillo alicíclico de 3 a 6 miembros. Ejemplos específicos de grupos alquilo(C1-6) incluyen grupos

alquilo lineales, ramificados o cíclicos, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, ciclobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, t-pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo y similares. Entre estos grupos, los grupos alquilo(C1-3) son preferentes.

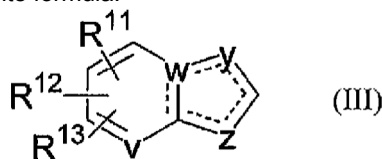
5 “Grupo alcoxi(C1-6) opcionalmente sustituido” significa que un átomo de hidrógeno arbitrario del grupo alcoxi(C1-6) puede estar sustituido con un átomo de halógeno (por ejemplo un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo), un grupo oxo, nitro, ciano, fenilo, -OR¹⁴, -NR¹⁵R¹⁶, -OCOR¹⁷, NHCOR¹⁸, -NHS(O₂)R¹⁹ o -S(O₂)NR²⁰R²¹, donde R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ y R²¹ tienen el mismo significado definido anteriormente. Ejemplos específicos de grupos
10 alcoxi(C1-6) incluyen grupos alcoxi lineales, ramificados o cíclicos, tales como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropoxi, butoxi, isobutoxi, s-butoxi, t-butoxi, ciclobutoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, t-pentiloxi, ciclopentiloxi, hexiloxi, ciclohexiloxi y similares. Entre estos grupos, los grupos alcoxi(C1-3) son preferentes.

Entre los compuestos de la presente invención, más abajo se describen en detalle aquellos particularmente preferentes.

15 Con respecto a la estabilidad, preferentemente el compuesto es un compuesto donde R¹ y R² preferentemente son grupos alquilo(C1-6), en especial grupos alquilo(C1-3), en particular grupos metilo. Preferentemente R³ es un átomo de hidrógeno, y para la acción inhibitoria sobre DPP-IV, R⁴ preferentemente es un grupo ciano. Además, preferentemente A es un grupo de sistema 6-5, 6-6 o 6-7 heterocíclico bicíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un heteroátomo de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, con particular preferencia un grupo de sistema 6-5 heterocíclico bicíclico que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno. Además, preferentemente D es -CONH- o -CO-, E es preferentemente -CH₂CH₂- y n es preferentemente 1 o 2.

25 En los compuestos de fórmula general (I) preferentes, grupos bicíclicos particulares representados por A tal como se indican en la reivindicación 1 se describen en detalle más abajo.

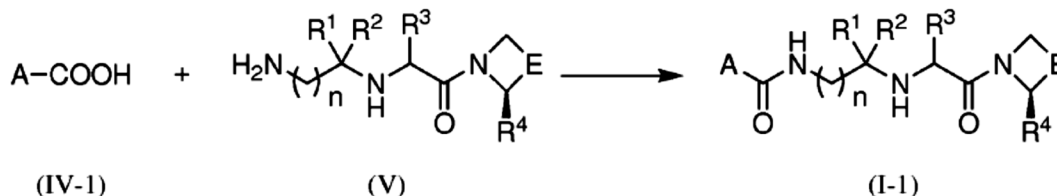
Otro grupo es el caso en que D en la fórmula general (I) es -CONH-, y A es un sistema 6-5 de grupo bicíclico heterocíclico representado por la siguiente fórmula:



30 donde --- representa un enlace simple o doble, y al menos uno de “y”, “z”, “v” y “w” es un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre, R¹¹, R¹² y R¹³ pueden estar sustituidos sobre cualquier átomo de hidrógeno del anillo, son iguales o diferentes y en cada caso representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo oxo, un grupo alquilo(C1-6) opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi(C1-6) opcionalmente sustituido o un grupo arilo(6-10) opcionalmente sustituido. Es particularmente preferente
35 un compuesto donde de 1 a 3 grupos de entre “y”, “z”, “v” y “w” son átomos de nitrógeno, y el resto son átomos de carbono. Además, el compuesto donde “y” es un átomo de nitrógeno mientras que los demás son átomos de carbono o “v”, “w” e “y” son átomos de nitrógeno mientras que “z” es un átomo de carbono, esto es indol o pirazolopirimidina, en general se considera como más preferente en cuanto a la actividad, la selectividad por la enzima, el perfil ADME (absorción, estabilidad metabólica, duración del efecto y similares), la seguridad (mutagenicidad, inducción enzimática metabólica, inhibición enzimática metabólica, seguridad para cada órgano y similares), la estabilidad del compuesto y similares.

45 El proceso para producir el compuesto de la presente invención se describe en referencia a los siguientes esquemas de reacción (1 a 3).

Esquema de Reacción 1

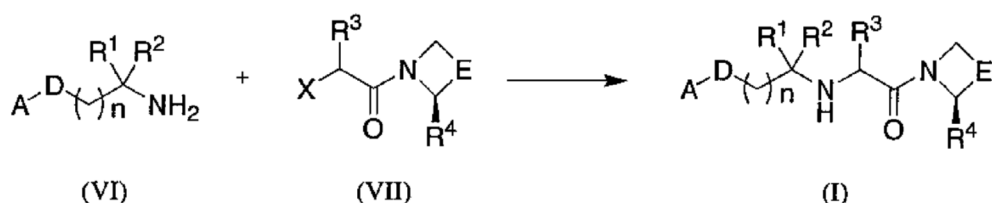


50 donde el compuesto representado por la fórmula general (IV-1) es aquel donde un átomo de hidrógeno del anillo A se ha sustituido por COOH, teniendo los otros símbolos el mismo significado definido anteriormente.

El Esquema de Reacción 1 es un paso para obtener un compuesto representado por la fórmula general (V) o una sal del mismo. Ejemplos de la sal del compuesto representado por la fórmula general (V) incluyen clorhidrato, trifluoroacetato.

La reacción del compuesto representado por la fórmula general (IV-1) con el compuesto representado por la fórmula general (V) o una sal del mismo se lleva a cabo preferentemente bajo unas condiciones de temperatura de -10 a 80°C, en particular de 0°C a temperatura ambiente, durante 0,5 horas a 3 días, empleando un reactivo de condensación (por ejemplo dicitohexilcarbodiimida, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida o su clorhidrato, N, N'-carbonildiimidazol o similares) que activa el ácido carboxílico del compuesto representado por la fórmula general (IV-1) solo o en combinación con un aditivo (N-hidroxisuccinimida, hidroxibenzotriazol o similares) en presencia o ausencia de una base (por ejemplo trietilamina, 4-dimetilaminopiridina o similares) en un disolvente adecuado (por ejemplo tetrahidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida o similares).

10 Esquema de Reacción 2



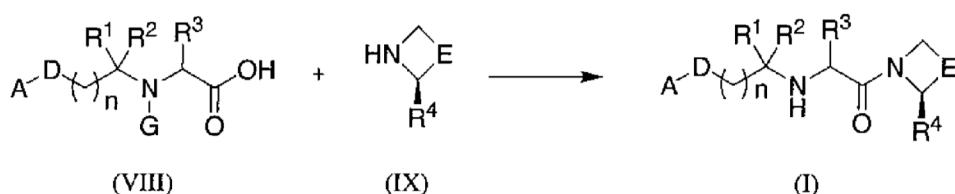
donde X representa un átomo de halógeno, teniendo los otros símbolos el mismo significado definido anteriormente.

15 El Esquema de Reacción 2 es un paso para obtener un compuesto representado por la fórmula general (I) mediante la reacción del compuesto representado por la fórmula general (VI) o una sal del mismo con un compuesto representado por la fórmula general (VII). Ejemplos de la sal del compuesto representado por la fórmula general (VI) incluyen clorhidrato, trifluoroacetato.

20 La reacción del compuesto representado por la fórmula general (VI) o una sal del mismo con el compuesto representado por la fórmula general (VII) se lleva a cabo preferentemente bajo unas condiciones de temperatura de -10 a 80°C, en particular de 0°C a temperatura ambiente, durante 0,5 horas a 3 días, en presencia o ausencia de una base (por ejemplo trietilamina, 4-dimetilaminopiridina, carbonato potásico o similares) y un aditivo (por ejemplo bromuro sódico, yoduro sódico, yoduro potásico), en un disolvente adecuado (por ejemplo tetrahidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida, acetona o similares).

25

Esquema de Reacción 3



donde G es un grupo protector para el aminoácido (por ejemplo t-butoxicarbonilo (Boc)), teniendo los otros símbolos el mismo significado definido anteriormente.

30

El Esquema de Reacción 3 es un paso para obtener un compuesto representado por la fórmula general (I) mediante la desprotección de un compuesto obtenido por reacción del compuesto representado por la fórmula general (VIII) con un compuesto representado por la fórmula general (IX) o una sal del mismo. Ejemplos de la sal del compuesto representado por la fórmula general (IX) incluyen clorhidrato, trifluoroacetato.

35

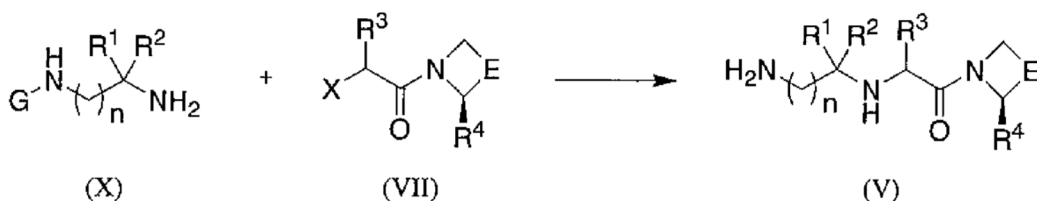
La reacción de amidación se lleva a cabo preferentemente bajo condiciones de temperatura de -10 a 80°C, en particular de 0°C a temperatura ambiente, durante 0,5 horas a 3 días, empleando un reactivo de condensación (por ejemplo dicitohexilcarbodiimida, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida o su clorhidrato, N,N'-carbonildiimidazol o similares), activando el ácido carboxílico del compuesto representado por la fórmula general (VIII) solo o en combinación con un aditivo (N-hidroxisuccinimida, hidroxibenzotriazol o similares), en presencia o ausencia de una base (por ejemplo trietilamina, 4-dimetilaminopiridina o similares), en un disolvente adecuado (por ejemplo tetrahidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida o similares).

40

45 Cuando el grupo protector es, por ejemplo, un grupo Boc, la reacción de desprotección se realiza preferentemente bajo unas condiciones de temperatura de -10 a 50°C, en particular de 0°C hasta temperatura ambiente, durante 10 minutos a 24 horas, empleando un ácido tal como cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado (por ejemplo 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o similares)

50 Ahora se describe el proceso para producir los materiales de partida en referencia a los siguientes esquemas de reacción (4 a 7).

Esquema de Reacción 4



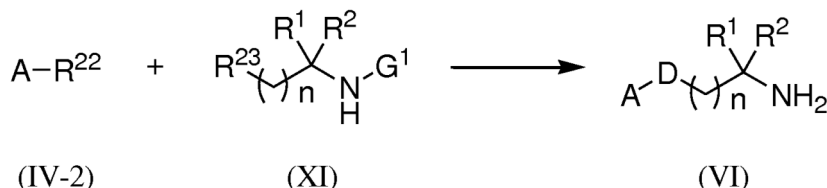
donde cada símbolo tiene el mismo significado definido anteriormente.

5 El esquema de reacción 4 es un paso para obtener el compuesto (V) por reacción de un compuesto representado por la fórmula general (X) con un compuesto representado por la fórmula general (VII) y después la desprotección del producto.

10 La reacción del compuesto representado por la fórmula general (X) con el compuesto representado por la fórmula general (VII) se realiza preferentemente bajo las condiciones de temperatura de -10 a 80°C, en particular de 0°C a temperatura ambiente, durante 0,5 horas a 3 días, en presencia o ausencia de una base (por ejemplo trietilamina, 4-dimetilaminopiridina, carbonato potásico o similares) y un aditivo (por ejemplo bromuro sódico, yoduro sódico o yoduro potásico), en un disolvente adecuado (por ejemplo tetrahidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida, acetona o similares).

15 Cuando el grupo protector es, por ejemplo, un grupo Boc, la reacción de desprotección se realiza preferentemente bajo las condiciones de temperatura de -10 a 50°C, en particular de 0°C a temperatura ambiente, durante 10 minutos a 24 horas, empleando un ácido tal como cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado (por ejemplo 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o similares).

20 Esquema de Reacción 5



25 donde G¹ representa un grupo protector de aminoácido (por ejemplo t-butoxicarbonilo (Boc)) o un átomo de hidrógeno; R²² representa -COOH, -NH₂ o -NH- en el anillo cuando A representa la fórmula general (II); R²³ representa -COOH o -NH₂; uno de R²² y R²³ representa un ácido carboxílico y el otro representa una amina; teniendo los otros símbolos el mismo significado anteriormente definido.

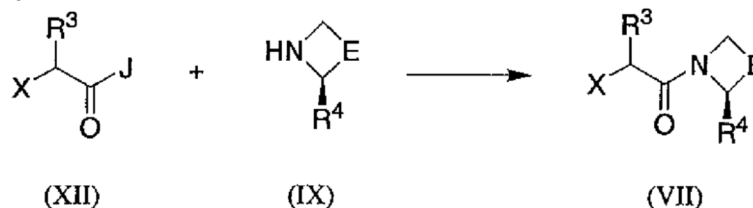
30 El esquema de reacción 5 es un paso para obtener un compuesto representado por la fórmula general (VI) por reacción con un compuesto representado por la fórmula general (IV-2) o una sal del mismo (en caso de una amina) con un compuesto representado por la fórmula general (XI) o una sal del mismo (en caso de una amina) (seguido de una reacción de desprotección cuando G¹ es un grupo protector para aminoácido). Ejemplos de sales del compuesto representado por la fórmula general (IV-2) o (XI) incluyen clorhidrato, trifluoroacetato.

35 La reacción de amidación se realiza preferentemente bajo las condiciones de temperatura de -10 a 80°C, en particular de 0°C a temperatura ambiente, durante 0,5 horas a 3 días, empleando un agente de condensación (por ejemplo dicitohexilcarbodiimida, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida o su clorhidrato, N,N'-carbonildiimidazol o similares), activando el ácido carboxílico solo o en combinación con un aditivo (N-hidroxisuccinimida, hidroxibenzotriazol o similares), en presencia o ausencia de una base (por ejemplo trietilamina, 4-dimetilaminopiridina o similares), en un disolvente adecuado (por ejemplo tetrahidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida o similares).

40 Cuando el compuesto representado por la fórmula general (IV-2) es un ácido carboxílico (R²² es -COOH), el ácido carboxílico también puede hacerse reaccionar como sigue. Esto es, el ácido carboxílico se convierte en el correspondiente cloruro de ácido (R²² se convierte en -COCl) empleando cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o similares, en un disolvente adecuado (por ejemplo tetrahidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida o similares), y la reacción con el compuesto representado por la fórmula general (XI) (R²³ es -NH₂) o una sal del mismo preferentemente se lleva a cabo bajo las condiciones de temperatura de -10 a 80°C, en particular de 0°C a temperatura ambiente, durante 0,5 horas a 3 días, en presencia o ausencia de una base (por ejemplo trietilamina, 4-dimetilaminopiridina o similares).

50 Cuando G¹ es, por ejemplo, un grupo Boc, la reacción de desprotección se realiza preferentemente bajo las condiciones de temperatura de -10 a 50°C, en particular de 0°C a temperatura ambiente, durante 10 minutos a 24 horas, empleando un ácido como ácido clorhídrico o trifluoroacético, en un disolvente adecuado (por ejemplo 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o similares).

Esquema de Reacción 6

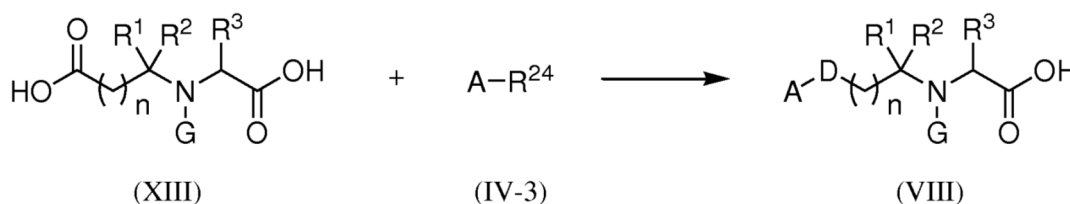


donde J representa -OH o un átomo de halógeno, teniendo los otros símbolos el mismo significado que anteriormente.

El esquema de reacción 6 es un paso para obtener un compuesto representado por la fórmula general (VI) por reacción de un compuesto representado por la fórmula general (XII) con un compuesto representado por la fórmula general (IX) y una sal del mismo.

El compuesto representado por la fórmula general (XII) (tras la conversión en el correspondiente cloruro de ácido empleando cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o similares cuando J es -OH) reacciona con el compuesto representado por la fórmula general (IX) o una sal del mismo bajo las condiciones de temperatura de -10 a 80°C, en particular de 0°C a temperatura ambiente, durante 0,5 horas a 3 días, en presencia o ausencia de una base (por ejemplo trietilamina, 4-dimetilaminopiridina o similares), en un disolvente adecuado (por ejemplo tetrahidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida o similares), obteniéndose el compuesto representado por la fórmula general (VII).

Esquema de Reacción 7



donde R²⁴ representa -NH₂ o, cuando A representa la fórmula general (II), R²⁴ representa -NH- en el anillo, teniendo los otros símbolos el mismo significado definido anteriormente.

El esquema de reacción 7 es un paso para obtener un compuesto representado por la fórmula general (VIII) por reacción de un compuesto representado por la fórmula general (XIII) con un compuesto representado por la fórmula general (IV-3) y una sal del mismo.

La reacción se realiza preferentemente bajo las condiciones de temperatura de -10 a 80°C, en particular de 0°C a temperatura ambiente, durante 0,5 horas a 3 días, empleando un agente de condensación (por ejemplo dicitohexilcarbodiimida, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida o su clorhidrato, N,N'-carbonildiimidazol o similares), activando el ácido carboxílico solo o en combinación con un aditivo (N-hidroxisuccinimida, hidroxibenzotriazol o similares), en presencia o ausencia de una base (por ejemplo trietilamina, 4-dimetilaminopiridina o similares), en un disolvente adecuado (por ejemplo tetrahidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida o similares).

El compuesto objetivo obtenido en cada uno de los pasos descritos arriba se puede aislar fácilmente por métodos de separación y purificación habituales. Como método de aislamiento se pueden utilizar diversos de los tipos generalmente empleados, ilustrado por métodos de recristalización, reprecipitación, extracción con disolvente, cromatografía en columna.

El compuesto de la presente invención puede presentar polimorfismo y puede existir como múltiples tautómeros. Así, la presente invención abarca cualquier estereoisómero, isómero óptico, polimorfo, tautómero, y mezclas arbitrarias de los mismos.

El compuesto de la presente invención incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos (por ejemplo sales con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, hidriódico, sulfúrico, nítrico, fosfórico), sales de adición de ácidos orgánicos (por ejemplo sales con los ácidos metanosulfónico, benzenosulfónico, p-toluensulfónico, fórmico, acético, trifluoroacético, oxálico, cítrico, malónico, fumárico, glutárico, adípico, maleico, tartárico, succínico, mandélico, málico, pantoténico, metilsulfúrico), sales con aminoácidos (por ejemplo sales de ácido glutámico, ácido aspártico). La reacción de formación la sal de adición se puede realizar siguiendo métodos convencionales.

El compuesto de la presente invención se puede proporcionar como un inhibidor de la as DPP-IV. Así, el compuesto de la presente invención tiene una potente acción inhibitoria sobre DPP-IV, y es útil para la prevención y el tratamiento de enfermedades que se curan por una acción inhibitoria sobre la DPP-IV, por ejemplo diabetes (en particular diabetes de tipo 2), sus complicaciones relacionadas, obesidad, enfermedades autoinmunes (por ejemplo artritis, artritis reumatoide), osteoporosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), rechazo de órganos y tejidos trasplantados.

Dependiendo del objeto, el método de administración del compuesto de la presente invención se puede seleccionar de las diversas vías de administración descritas en las reglas generales para las preparaciones farmacéuticas en la Farmacopea Japonesa. En particular, el compuesto de la presente invención se conforma preferentemente en una preparación farmacéutica para la administración oral. Para conformar el compuesto en forma de tabletas para la administración oral, pueden emplearse ingredientes comestibles usuales en el campo. Ejemplos de tales ingredientes incluyen excipientes, como lactosa, celulosa cristalina, azúcar blanco y fosfato potásico. Si es necesario, pueden mezclarse diversos aditivos habituales en el campo de la fabricación farmacéutica, como ligantes, disgregantes, lubricantes y un inhibidor de la agregación.

La cantidad del compuesto de la presente invención a incluir en la preparación de la presente invención, esto es en la composición farmacéutica de la presente invención, no está particularmente limitada y puede seleccionarse adecuadamente de un amplio rango. La cantidad del compuesto de la presente invención como un ingrediente activo se selecciona adecuadamente dependiendo de la forma de uso, la edad, el sexo y otras condiciones del paciente, y de la severidad de la enfermedad, pero normalmente la cantidad del compuesto de la presente invención es de aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal. La preparación de la presente invención puede administrarse toda de una sola vez o 2 a 4 partes divididas al día.

A continuación se describe la presente invención en detalle en referencia a los ejemplos y ejemplos intermedios.

Ejemplos

Ejemplo Intermedio 1: (S)-1-(2'-cloroacetil)pirrolidin-2-carbonitrilo

En un proceso similar al empleado en una patente (WO98/19998), se hizo reaccionar amida de L-prolina (10,0 g) con cloruro de cloroacetilo (7,0 ml) y entonces se sometió a una reacción de deshidratación para dar el compuesto del título (7,7 g, rendimiento (R.: 51%).

¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,0-2,2 (4H, m), 3,4-3,5 (1H, m), 3,6-3,7 (1H, m), 4,4-4,5 (2H, m), 4,78 (1H, q).
ESI/MS (m/z): 173 (M+H)⁺, 171 (M-H)⁻.

Ejemplo Intermedio 2: (S)-pirrolidin-2-carbonitrilo

La amida de L-prolina (23 g) se disolvió en tetrahidrofurano (1.200 ml), entonces se añadió trietilamina (22 g) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cloruro de 2-nitrofenilsulfonilo (42 g) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo y agua y se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto se concentró bajo presión reducida, entonces se añadió éter al residuo y se recogieron los cristales precipitados por filtración, secándose bajo presión reducida. Los cristales resultantes (45 g) se disolvieron en piridina (890 ml) y se añadió imidazol (23 g) y se enfrió en baño de hielo. Se añadió gota a gota cloruro de fosforilo (31 ml), agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió hielo (1.000 g) y éter (2.000 ml) y la fase orgánica se separó, se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto se concentró bajo presión reducida, el residuo resultante se disolvió en éter (4,1 l) y se filtró. Se añadió gota a gota HCl 4N/1,4-dioxano (130 ml) al filtrado enfriado con hielo y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se aclararon con éter. Los cristales se secaron bajo presión reducida para dar un clorhidrato (20 g, R.: 88%) del compuesto del título como cristales amarillo pálido.

¹H-NMR; (CDCl₃) δ (ppm): 2,2-2,3 (2H, m), 2,3-2,4 (1H, m), 2,5-2,6 (1H, m), 3,5-3,7 (2H, m), 5,0 (1H, t).

Ejemplo Intermedio 3: Diclorhidrato de (S)-1-[(2-amino-1,1-dimetiletil)aminoacetil]-pirrolidin-2-carbonitrilo

Se disolvió 2-metilpropano-1,2-diamina (5,0 g) en diclorometano (200 ml) y se agitó durante 15 minutos a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de BOC-ON (15 g) en diclorometano (60 ml) y entonces se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo con enfriamiento con hielo y después se acidificó con una solución de ácido cítrico al 10%, separándose la fase orgánica. La fase acuosa se basificó con una disolución de hidróxido sódico 5N, entonces se extrajo con acetato de etilo y el extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto se concentró bajo presión reducida para dar (2-amino-2-metil-1-propil)carbamato de t-butilo (7,9 g, R.: 74%).

¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,9 (6H, s), 1,4 (9H, s), 2,8 (2H, d), 6,7 (1H, ancho t).

Se suspendió el (2-amino-2-metil-1-propil)carbamato de t-butilo (7,9 g) obtenido arriba, yoduro sódico (8,7 g) y carbonato potásico (8,0 g) en acetona (230 ml). Se le añadió una solución de (S)-1-(2'-cloroacetil)pirrolidin-2-carbonitrilo (10 g) en acetona (80 ml) con enfriamiento con hielo, y se agitó como tal durante 30 minutos. La mezcla

de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. el residuo se disolvió en cloroformo, se eliminaron los insolubles por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (eluyente: disolvente diclorometano: metanol 80:1 → 60:1 → 40:1) para dar (S)-{2-[(2-cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino]-2-metil-1-propil}carbamato de t-butilo (12 g, R.: 91%).
 5 ¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,9 (6H, s), 1,4 (9H, s), 1,9-2,2 (4H, m), 2,9 (2H, d), 3,2-3,5 (4H, m), 3,5-3,7 (1H, m), 4,7-4,8 (1H, m), 6,6-6,7 (1H, ancho t).
 ESI/MS (m/z): 325 (M+H)⁺, 323 (M-H)⁻.

El (S)-{2-[(2-cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino]-2-metil-1-propil}carbamato de t-butilo (4.8 g) obtenido arriba se disolvió en diclorometano (50 ml). Se añadió HCl 4N/1,4-dioxano (5el producto se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (4,2 g, R.: 96%).
 10 ¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,4 (6H, s), 2,0-2,3 (4H, m), 3,2 (2H, ancho s), 3,5-3,6 (2H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 4,0-4,2 (2H, m), 4,9 (1H, q), 8,5 (2H, ancho s), 9,4 (1H, ancho s), 9,5 (1H, ancho s). ESI/MS (m/z): 225 (M+H)⁺.

15 Ejemplo Intermedio 4: ácido 2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

Se disolvió 2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboximamida (475 mg) en etanol (5 ml), y se añadió una disolución de hidróxido sódico 5N (2 ml), agitándose durante 1 hora a 70°C. La mezcla de reacción se enfrió temperatura ambiente, se le añadió agua, y se lavó la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico 2N a la fase acuosa hasta que se volvió ácida, y los cristales precipitados ser recogieron por filtración y se lavaron con agua y n-hexano. Se secaron los cristales bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (300 mg, R.: 63%) como cristales blancos.
 20 ESI/MS: 178 (M+H)⁺, 176 (M-H)⁻.

25 Ejemplo Intermedio 5: ácido 2,5,7-trimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

Se disolvió 3-amino-5-metilpirazol (970 mg) y diacetoacetato de etilo (1,7 g) en ácido acético (5 ml) y se agitó a 120°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Se añadió al residuo etanol (5 ml) y una disolución de hidróxido sódico 5N (2 ml) y se agitó a 70°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió agua a la mezcla de reacción, que entonces se lavó con acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico 2N a la fase acuosa hasta que se volvió ácida y los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua y n-hexano. Los cristales se secaron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,6 g, R.: 80%) como cristales blancos.
 30 ¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,4 (3H, s), 2,5 (3H, s), 2,8 (3H, s), 6,5 (1H, s), 13,8 (1H, ancho s). ESI/MS (m/z): 206 (M-H)⁻.
 35

Ejemplo Intermedio 6: ácido 7-metoxi-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

Se disolvió 3-amino-5-metilpirazol (970 mg) y acetomalonato de dietilo (2,0 g) en ácido acético (5 ml) y se agitó durante 3 horas a 120°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida, se añadió etanol al residuo, que entonces se enfrió a 0°C. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con etanol frío. Los cristales se secaron bajo presión reducida para dar 7-hidroxi-2,5-dimetil-1,3a-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (2,2 g, R.: 95%) a como cristales blancos.
 40 ¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,3 (3H, t), 2,3 (3H, s), 2,4 (3H, s), 4,2 (2H, q), 6,0 (1H, s), 12,6 (1H, ancho s). ESI/MS (m/z): 236 (M+H)⁺, 234 (M-H)⁻.
 45

Se suspendió el 7-hidroxi-2,5-dimetil-1,3a-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo obtenido (235 mg) en acetona (5 ml), se añadió carbonato potásico (138 mg) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió yoduro de metilo (1,0 ml) a la mezcla, que se llevó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, entonces se le añadió agua y se extrajo con cloroformo, la fase orgánica se lavó con una disolución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto resultante se concentró bajo presión reducida, y los cristales obtenidos se disolvieron en etanol (5 ml). Se añadió una disolución de hidróxido sódico 5N (1 ml) y se agitó durante 1 hora a 50°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le añadió agua y entonces se lavó con acetato de etilo. A la fase acuosa se añadió ácido clorhídrico 2N hasta que se volvió ácida, y los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua y n-hexano. Los cristales se secaron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (162 mg, R.: 73%) como cristales blancos.
 50 ¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,3 (3H, s), 2,7 (3H, s), 3,7 (3H, s), 6,4 (1H, s).
 55 ESI/MS (m/z): 222 (M+H)⁺.

60 Ejemplo Intermedio 7: ácido 5,7-dimetil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

Se disolvió 3-amino-5-fenilpirazol (1,6 g) y diacetoacetato de etilo (1,7 g) en ácido acético (5,0 ml) y se agitó 3 horas a 120°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Se añadió etanol (10 ml) y una disolución de hidróxido sódico 5N (3 ml) al residuo y entonces se agitó 1 hora a 70°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió agua, la mezcla entonces se lavó con acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico 2N a la fase acuosa hasta que se volvió ácida, recogiénose los cristales precipitados por filtración, que
 65

se lavaron con agua y n-hexano. El producto se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2,1 g, R.: 78%) como cristales blancos.

¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,6 (3H, s), 2,9 (3H, s), 7,2 (1H, s), 7,4 (1H, t), 7,5 (2H, t), 8,1 (1H, d), 13,9 (1H, ancho s).

5 ESI/MS (m/z): 266 (M-H)⁺.

Ejemplo Intermedio 8: ácido 2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

10 Se disolvió 3-amino-5-metilpirazol (389 mg) y (etoximetiliden)trifluoroacetoacetato de etilo (960 mg) en etanol (10 ml) y se agitó 1,5 horas a 70°C. Se añadió ácido clorhídrico conc. (1 mg) y la mezcla se agitó durante 1 hora más. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Al residuo se añadió etanol (10 ml) y una disolución de hidróxido sódico 5N (3 ml) y se agitó 1 hora a 70°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió agua, la mezcla entonces se lavó con acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico 2N a la fase acuosa hasta que se volvió ácida, recogiendo los cristales precipitados por filtración, que se lavaron con agua y n-hexano.

15 El producto se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (102 mg, R.: 42%) como cristales blancos. ¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,6 (3H, s), 2,9 (3H, s), 7,2 (1H, s), 7,4 (1H, t), 7,5 (2H, t), 8,1 (1H, d), 13,9 (1H, ancho s).

ESI/MS (m/z): 244 (M-H)⁺.

20 Ejemplo Intermedio 9: ácido 2-t-butil-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

25 Se disolvió 3-amino-5-t-butilpirazol (1,6 g) y diacetoacetato de etilo (1,7 g) en ácido acético (5 ml) y se agitó 3 horas a 120°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Al residuo se añadió etanol (10 ml) y una disolución de hidróxido sódico 5N (3 ml) y se agitó 1 hora a 70°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió agua, la mezcla entonces se lavó con acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico 2N a la fase acuosa hasta que se volvió ácida, recogiendo los cristales precipitados por filtración, que se lavaron con agua y n-hexano. El producto se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2,1 g, R.: 78%) como cristales blancos.

30 ¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,6 (3H, s), 2,9 (3H, s), 7,2 (1H, s), 7,4 (1H, t), 7,5 (2H, t), 8,1 (1H, d), 13,9 (1H, ancho s).

ESI/MS (m/z): 246 (M-H)⁺.

Ejemplo Intermedio 10: ácido 2-t-butil-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

35 Se disolvió acetoacetato de etilo (35,4 g) en acetonitrilo (200 ml) y se añadió dimetilformamida dimetil acetal (30,9 g), la mezcla se agitó una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 2-dimetilaminometilenacetoacetato de etilo (50,4 g, R.: 99%) como un aceite rojo.

¹H-NMR; (CDCl₃-d₆) δ (ppm): 1,3 (3H, t), 2,3 (3H, s), 3,1 (6H, ancho s), 4,2 (2H, q), 7,7 (1H, s).

40 Se disolvió el 2-dimetilaminometilenacetoacetato de etilo (556 mg) obtenido y 3-amino-5-t-butilpirazol (418 mg) en etanol (10 ml) y se agitó 1,5 horas a 70°C. Se añadió ácido clorhídrico conc. (1 ml) y la mezcla se agitó una hora más. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Al residuo se añadió etanol (10 ml) y una disolución de hidróxido sódico 5N (3 ml) y se agitó 1 hora a 70°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió agua, la mezcla entonces se lavó con acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico 2N a la fase acuosa hasta que se volvió ácida, recogiendo los cristales precipitados por filtración, que se lavaron con agua y n-hexano. El producto se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (396 mg, R.: 57%) como cristales amarillos.

¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,4 (9H, s), 3,1 (3H, s), 6,8 (1H, s), 8,8 (1H, s), 13,5 (1H, ancho s).

ESI/MS (m/z): 232 (M-H)⁺.

50

Ejemplo Intermedio 11: ácido 7-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

55 Se disolvió 3-amino-5-fenilpirazol (477 mg) y 2-N,N-dimetilaminometilenacetoacetato de etilo (556 mg) en etanol (10 ml) y se agitó 1,5 horas a 70°C. Se añadió ácido clorhídrico conc. (1 ml) y la mezcla se agitó una hora más. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Al residuo se añadió etanol (10 ml) y una disolución de hidróxido sódico 5N (3 ml) y se agitó 1 hora a 70°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió agua, la mezcla entonces se lavó con acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico 2N a la fase acuosa hasta que se volvió ácida, recogiendo los cristales precipitados por filtración, que se lavaron con agua y n-hexano. El producto se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (463 mg, R.: 61%) como cristales amarillos.

60 ¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,2 (3H, s), 7,4 (1H, s), 7,5 (3H, m), 8,1 (2H, d), 8,9 (1H, s), 13,6 (1H, ancho s).

ESI/MS (m/z): 252 (M-H)⁺.

65 Ejemplo Intermedio 12: ácido 7-metoxi-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

Se disolvió 3-amino-5-fenilpirazol (1,56 mg) y acetomalonato de dietilo (2,00 g) en ácido acético (5,0 ml) y se agitó 3 horas a 120°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Al residuo se añadió etanol, que entonces se enfrió a 0°C. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con etanol frío. Los cristales se secaron bajo presión reducida para dar 7-hidroxi-5-dimetil-2-fenil-1,3a-

dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (2,73 g, R.: 92%) como cristales blancos.

¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,3 (3H, t), 2,4 (3H, s), 4,3 (2H, q), 6,7 (1H, s), 7,4 (2H, t), 7,5 (2H, t), 8,0 (1H, d).

Se disolvió el 7-hidroxi-5-dimetil-2-fenil-1,3a-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (297 mg) obtenido en acetona (5 ml), se le añadió carbonato potásico (138 mg) y se agitó 30 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió yoduro de metilo (1,0 ml), entonces se llevó a reflujo 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió agua, la mezcla de reacción se extrajo entonces con cloroformo, y la fase orgánica se lavó con una disolución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto se concentró bajo presión reducida y los cristales resultantes se disolvieron en etanol (5 ml). Se les añadió una disolución 5N de hidróxido sódico (1 ml) y se agitó 1 hora a 50°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió agua, la mezcla se lavó entonces con acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico 2N a la fase acuosa hasta que se volvió ácida, recogiendo los cristales precipitados por filtración, que se lavaron con agua y n-hexano. Los cristales se secaron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (121 mg, R.: 45%) como cristales blancos.

¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,7 (3H, s), 3,8 (3H, s), 7,2 (1H, s), 7,5 (1H, t), 7,5 (2H, dd), 8,0 (2H, d), 13,5 (1H, ancho s).

Ejemplo Intermedio 13: ácido 5-hidroxi-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

A una solución de 3-amino-5-metilpirazol (971 mg) en cloroformo (20 ml) se añadió gota a gota trietilamina (2,02 g) y cloruro de benciloxicarbonilo (1,71 g) a 0°C, y la mezcla se agitó 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente:disolvente n-hexano:acetato de etilo 2:1) para obtener (5-metil-2H-pirazol-3-il)carbamato de bencilo (1,65 g, T.: 67%).

Se agitó una solución mezcla del (5-metil-2H-pirazol-3-il)carbamato de bencilo (600 mg) obtenido arriba y etoximetilmalonato de dietilo (1,80 g) durante 18 horas a 100°C. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente:disolvente n-hexano:acetato de etilo 3:1) para dar 2-(5-benciloxicarbonilamino-3-metilpirazol-1-ilmetil)malonato de dietilo (700 mg, R.: 67%).

Se añadió ácido clorhídrico 4N/1,4-dioxano (2 ml) al 2-(5-benciloxicarbonilamino-3-metilpirazol-1-ilmetil)malonato de dietilo (100 mg) obtenido y se agitó 22 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron bajo presión reducida, para dar 5-hidroxi-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (40 mg, R.: 73%).

Con un proceso similar al utilizado en el Ejemplo Intermedio 12, se hidrolizó el 5-hidroxi-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (154 mg) para obtener el compuesto del título (136 mg, R.: quant.).

¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,3 (3H, s), 6,3 (1H, s), 8,6 (1H, s).

Ejemplo Intermedio 14: ácido 7-hidroxi-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

Con un proceso similar al utilizado en el Ejemplo Intermedio 12 se hidrolizó el 7-metoximetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo para obtener el compuesto del título

¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,3 (3H, s), 6,3 (1H, s), 8,8 (1H, s).

Ejemplo Intermedio 15: ácido 2-hidroximetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

Se añadió acetonitrilo (2,04 ml) a una solución de metóxido de sodio (1,40 g) en tetrahidrofurano (50 ml) y se llevó a reflujo 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió metoxiacetato de metilo (2,57 ml), la mezcla entonces se llevó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le añadió agua, la mezcla de reacción se ajustó a pH 7 con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con una disolución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto resultante se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente:disolvente n-hexano:acetato de etilo 2:1) para obtener 4-metoxi-3-oxobutironitrilo (1,14 g, R.: 39%).

A una solución del 4-metoxi-3-oxobutironitrilo así obtenido (1,14 g) en etanol (50 ml), se añadió monohidrato de hidrazina (0,49 ml) y se llevó a reflujo 17 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente:disolvente diclorometano:metanol 50:1) para dar 5-metoximetil-2H-pirazol-3-ilamina (684 mg, R.: 53%).

A una solución de la 5-metoximetil-2H-pirazol-3-ilamina así obtenida (684 mg) en etanol (50 ml) se añadió 2-formil-3-oxopropionato de etilo (775 mg) y se agitó durante una noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida y al residuo se añadió una disolución concentrada de bicarbonato sódico, extrayéndose entonces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una disolución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro.

El producto resultante se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente:disolvente n-hexano:acetato de etilo 4:1) para obtener 2-metoximetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (878 mg, R.: 69%).

5 Se añadió gota a gota una solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano (0,51 ml), a -70°C, a una solución del 2-metoximetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo así obtenido (20 mg) en diclorometano (2 ml). La temperatura de la mezcla, bajo agitación, se aumentó de -70°C a -50°C en 4,5 horas y entonces se aumentó de -50°C a temperatura ambiente en 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se le añadió agua, entonces la mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto resultante se concentró bajo presión reducida para obtener 2-hidroximetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (19 mg, R.: quant.).

15 Se añadió una disolución 5N de hidróxido de sodio (0,1 ml) a una solución del 2-hidroximetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo así obtenido (19 mg) en tetrahidrofurano (1 ml), y se agitó 17 horas a temperatura ambiente. Entonces se añadió agua, la mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2N, se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto resultante se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo caliente, entonces se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (11 mg, R.: 65%).
1H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 4,7 (2H, s), 6,8 (1H, s), 8,8 (1H, d), 9,3-9,4 (1H, m).

20

Ejemplo Intermedio 16: ácido 2-metoximetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

Con un proceso similar al empleado en el Ejemplo Intermedio 15, se hidrolizó el 2-metoximetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo como intermedio del Ejemplo Intermedio 15 para dar el compuesto del título.
25 ¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,4 (3H, s), 4,6 (2H, s), 6,8 (1H, s), 8,9 (1H, d), 9,4-9,5 (1H, m).
ESI/MS (m/z): 206 (M-H)⁻.

25

Ejemplo Intermedio 17: ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico

30 Se disolvió ácido 1H-indol-3-carboxílico (960 mg) en N,N-dimetilformamida (15 ml) y se enfrió a 0°C. Se le añadió hidruro sódico (720 mg) en dos partes y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó 1 hora. La mezcla se enfrió otra vez a 0°C y se le añadió gota a gota una solución de yoduro de metilo (0,67 ml) en N,N-dimetilformamida (5 ml), calentándose la mezcla a temperatura ambiente y agitándose durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se le añadió hielo, además se le añadió agua (50 ml) y los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua y n-hexano. El producto se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (910 mg, R.: 87%) como cristales amarillos.

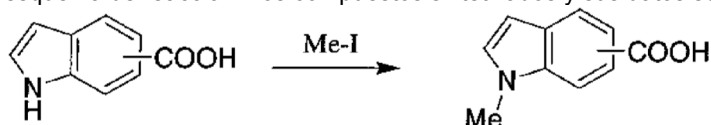
35

¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,9 (3H, s), 7,2 (1H, dd), 7,3 (1H, dd), 7,5 (1H, d), 8,0 (1H, d), 8,1 (1H, s), 11,9 (1H, ancho s).

40

ESI/MS (m/z): 174 (M-H)⁻.

Con un proceso similar al empleado en el Ejemplo Intermedio 17, se sintetizaron los siguientes compuestos de acuerdo con el siguiente esquema de reacción. Los compuestos sintetizados y sus datos se muestran en la Tabla 1.



45

Tabla 1

| Ejemplo Intermedio | Nombre del compuesto | ESI/MS(m/z) |
|--------------------|--------------------------------------|---|
| 18 | Ácido 1-metil-1H-indol-4-carboxílico | 174 (M-H) ⁻ |
| 19 | Ácido 1-metil-1H-indol-5-carboxílico | 176 (M-H) ⁺ 174 (M-H) ⁻ |
| 20 | Ácido 1-metil-1H-indol-6-carboxílico | 176 (M-H) ⁺ 174 (M-H) ⁻ |

Ejemplo Intermedio 21: ácido 1-metil-1H-indol-7-carboxílico

50 Se disolvió 1H-indol-7-carboxilato de metilo (546 mg) en N,N-dimetilformamida (8 ml) y se enfrió a 0°C. Se le añadió hidruro sódico (370 mg) y se agitó como tal durante 30 minutos. Despacio y gota a gota, se le añadió yoduro de metilo (0,38 ml) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2N, con una disolución saturada de bicarbonato sódico y con una disolución salina saturada. El producto resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y entonces se concentró a presión reducida.

55

Al compuesto anterior se añadió 1,4-dioxano (14 ml) y una disolución de hidróxido sódico 1N (14 ml), agitando durante 17 horas a 40°C. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 2N y se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y entonces se concentró a presión reducida. Los precipitados se recogieron por

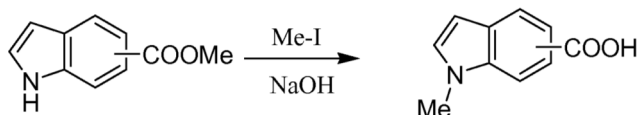
filtración, se lavaron con n-hexano y se secaron a presión reducida, para obtener el compuesto del título (296 mg, R.: 55%).

$^1\text{H-NMR}$; (DMSO- d_6) δ (ppm): 3,8 (1H, s), 6,5 (1H, d), 7,1 (1H, t), 7,4 (1H, d), 7,5 (1H, dd), 7,7 (1H, dd).

ESI/MS (m/z): 176 (M+H) $^+$, 174 (M-H) $^-$.

5

Con un proceso similar al empleado en el Ejemplo Intermedio 21, se sintetizaron los siguientes compuestos de acuerdo con el siguiente esquema de reacción. Los compuestos sintetizados y sus datos se muestran en la Tabla 2.



10

Tabla 2

| Ejemplo Intermedio | Nombre del compuesto | ESI/MS(m/z) |
|--------------------|---|-------------------------------|
| 22 | Ácido 4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxílico | 204 (M-H) $^-$ |
| 23 | Ácido 6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxílico | 206 (M+H) $^+$ 204 (M-H) $^-$ |
| 24 | Ácido 4,6-dimetoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxílico | 236 (M+H) $^+$ 234 (M-H) $^-$ |
| 25 | Ácido 5-metoxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico | 220 (M+H) $^+$ 218 (M-H) $^-$ |

Ejemplo Intermedio 26: ácido 5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-carboxílico

15

Se añadió clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (200 mg) y 3,3-dimetoxipropionato de metilo (194 mg) a ácido acético (8,0 ml) y se agitó 4,5 horas a 70°C. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente:disolvente acetato de etilo:n-hexano 1:5 \rightarrow 1:3) para obtener 5-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de metilo (259 mg, R.: 97%).

20

$^1\text{H-NMR}$; (DMSO- d_6) δ (ppm): 3,8 (3H, s), 3,9 (3H, s), 6,8 (1H, dd), 7,4 (1H, d), 7,5 (1H, d), 8,0 (1H, s), 11,8 (1H, ancho s).

ESI/MS (m/z): 204 (M-H) $^-$.

25

El 5-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de metilo obtenido (121 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) y se enfrió a 0°C. Se le añadió hidruro sódico (47 mg) y se agitó 30 minutos. Gota a gota, se le añadió yoduro de metilo (55 ml) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2N, con una disolución saturada de bicarbonato sódico y con una disolución salina aturada. El producto resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida.

30

Al compuesto anterior se añadió 1,4-dioxano (4 ml) y una disolución de hidróxido sódico 1N (4 ml), agitando durante 18 horas a 40°C. la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 2N, and los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron a presión reducida, para obtener el compuesto del título (57 mg, R.: 52%).

35

$^1\text{H-NMR}$; (DMSO- d_6) δ (ppm): 3,7 (3H, s), 3,8 (3H, s), 6,8 (1H, dd), 7,4 (1H, d), 7,5 (1H, d), 7,9 (1H, s), 11,9 (1H, ancho s).

ESI/MS (m/z): 206 (M+H) $^+$, 204 (M-H) $^-$.

Ejemplo Intermedio 27: ácido 7-metoxi-1-metil-1H-indol-5-carboxílico

40

Se obtuvo el compuesto del título a partir de 3-metoxi-4-antranilato de metilo según un método descrito en la literatura (J. Org. Chem., 1996, 61, 5804-5812).

$^1\text{H-NMR}$; (DMSO- d_6) δ (ppm): 3,9 (3H, s), 4,0 (3H, s), 6,5 (1H, d), 7,2 (1H, s), 7,3 (1H, d), 7,9 (1H, s).

ESI/MS (m/z): 206 (M+H) $^+$, 204 (M-H) $^-$.

45

Ejemplo Intermedio 28: ácido 1-(2,2-dimetilpropil)-1H-indol-3-carboxílico

Se disolvió ácido 1H-indol-3-carboxílico (208 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml), entonces se le añadió hidruro sódico (154 mg) y la mezcla se agitó 10 minutos a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añadió yoduro de neopentilo (0,25 ml) y se agitó 15 horas a 80°C. A la mezcla de reacción se añadió agua, luego se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico 1N, se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con una disolución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente:disolvente n-hexano:acetato de etilo 4:1) para obtener el compuesto del título (264 mg, R.: 89%).

50

$^1\text{H-NMR}$; (CDCl $_3$) δ (ppm): 1,0 (9H, s), 3,9 (2H, s), 7,2-7,3 (2H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,9 (1H, s), 8,2-8,3 (1H, m).

55

ESI/MS (m/z): 232 (M+H) $^+$, 230 (M-H) $^-$.

Ejemplo Intermedio 29: ácido 1-isobutil-1H-indol-3-carboxílico

Con un proceso similar al empleado en el Ejemplo Intermedio 28, se obtuvo el compuesto del título (121 mg, R.: 36%) empleando ácido 1H-indol-3-carboxílico (251 mg) y yoduro de isobutilo.

¹H-NMR; (CDCl₃) δ (ppm): 0,9 (6H, d), 2,2-2,3 (1H, m), 3,9 (2H, d), 7,2-7,3 (2H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,9 (1H, s), 8,2-8,3 (1H, m).

5 ESI/MS (m/z): 218 (M+H)⁺, 216 (M-H)⁻.

Ejemplo Intermedio 30: ácido 1-(2,2-dimetilpropil)-1H-indol-5-carboxílico

10 Con un proceso similar al empleado en el Ejemplo Intermedio 28, se obtuvo el compuesto del título (473 mg, R.: 43%) empleando 1H-indol-5-carboxilato de metilo (825 mg) y yoduro de neopentilo.

¹H-NMR; (CDCl₃) δ (ppm): 1,0 (9H, s), 3,9 (2H, s), 6,6 (1H, d), 7,1 (1H, d), 7,3 (1H, d), 7,9 (1H, dd), 8,4 (1H, s).

ESI/MS (m/z): 232 (M+H)⁺, 230 (M-H)⁻.

Ejemplo Intermedio 31: ácido 1-isobutil-1H-indol-5-carboxílico

15 Con un proceso similar al empleado en el Ejemplo Intermedio 28, se obtuvo el compuesto del título (375 mg, R.: 30%) empleando 1H-indol-5-carboxilato de metilo (825 mg) y yoduro de isobutilo.

¹H-NMR; (CDCl₃) δ (ppm): 0,9 (6H, d), 2,1-2,2 (1H, m), 3,9 (2H, d), 6,6 (1H, d), 7,1 (1H, d), 7,3 (1H, d), 7,9 (1H, dd), 8,4 (1H, s).

20 ESI/MS (m/z): 218 (M+H)⁺, 216 (M-H)⁻.

Ejemplo Intermedio 32: ácido 1-benciloximetil-1H-indol-3-carboxílico

25 Se disolvió 1H-indol-3-carboxilato de metilo (1,00 g) en N,N-dimetilformamida (12 ml) y se enfrió a 0°C. A la solución se añadió hidruro sódico (0,46 g) en dos porciones y se agitó como tal durante 30 minutos. Gota a gota, se le añadió cloruro de benciloximetilo (2,4 ml) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2N, con una disolución saturada de bicarbonato sódico y con una disolución salina saturada. El producto resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida.

30 Al compuesto anterior se añadió 1,4-dioxano (20 ml) y una disolución de hidróxido sódico 1N (20 ml), agitándose la mezcla 18 horas a 40°C. la mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 2N y se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de n-hexano y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,3 g, R.: 83%).

35 ¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 5,7 (2H, s), 7,2-7,4 (7H, m), 7,6 (1H, d), 8,0 (1H, d), 8,2 (1H, s).

ESI/MS (m/z): 282 (M+H)⁺, 280 (M-H)⁻.

Ejemplo Intermedio 33: ácido 1-metoximetil-1H-indol-3-carboxílico

40 Se disolvió 1H-indol-3-carboxilato de metilo (500 mg) en N,N-dimetilformamida (7,5 ml) y se enfrió a 0°C. Se le añadió hidruro sódico (340 mg) y se agitó como tal durante 30 minutos. Gota a gota se añadió cloruro de metoximetilo (0,43 ml) despacio, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2N, con una disolución saturada de bicarbonato sódico y con una disolución salina saturada. El producto resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró bajo presión reducida.

50 Se añadió al compuesto anterior 1,4-dioxano (15 ml) y una disolución 1N de hidróxido sódico (15 ml), agitando durante 16 horas a 40°C. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 2N y se extrajo con cloroformo. Los extractos se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después se concentraron a presión reducida. Los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con éter y se secaron a presión reducida, para obtener el compuesto del título (342 mg, R.: 58%).

¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,1 (3H, s), 5,6 (2H, s), 7,2-7,3 (2H, m), 7,6 (1H, d), 8,0 (1H, d), 8,2 (1H, d).

ESI/MS (m/z): 206 (M+H)⁺, 204 (M-H)⁻.

55 Ejemplo Intermedio 34: ácido 1-acetoximetil-1H-indol-3-carboxílico

60 Se disolvió ácido 1H-indol-3-carboxílico (400 mg) en N,N-dimetilformamida (6 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió hidruro sódico (500 mg) a la solución en dos porciones y a mezcla se agitó como tal durante 30 minutos. Gota a gota se añadió acetato de bromometilo (0,32 ml) despacio, y la mezcla se agitó 15 minutos a 0°C, se calentó a temperatura ambiente y se agitó 45 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C, se le añadió agua y entonces la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 2N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente:disolvente diclorometano:metanol 50:1) para dar el compuesto del título (354 mg, R.: 61%).

¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,0 (3H, s), 6,2 (2H, s), 7,2-7,4 (2H, m), 7,6 (1H, d), 7,9 (1H, s), 8,0 (1H, d).

65 ESI/MS (m/z): 233 (M+H)⁺.

Ejemplo Intermedio 35: ácido 1-benciloximetil-1H-indol-5-carboxílico

Se disolvió 1H-indol-5-carboxilato de metilo (500 mg) en N, N-dimetilformamida (6,0 ml). La solución se enfrió a 0°C y se le añadió hidruro sódico (230 mg), agitándose durante 30 minutos. Se le añadió bencil clorometil éter (1,2 ml) y la mezcla se agitó 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2N, con una disolución saturada de bicarbonato sódico y con una disolución salina saturada. El producto resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y entonces se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió 1,4-dioxano (10 ml) y una disolución de hidróxido sódico 1N (5 ml) y se agitó 22 horas a 40°C. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 2N y después se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y entonces se concentró a presión reducida. Se recogieron los precipitados por filtración, se lavaron con n-hexano y se secaron bajo presión reducida, para dar el compuesto del título (740 mg, R.: 92%).

¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 4,4 (2H, s), 5,7 (2H, s), 6,6 (1H, d), 7,2-7,4 (5H, m), 7,6-7,7 (3H, m), 7,8 (1H, d), 8,2 (1H, s).

ESI/MS (m/z): 280 (M-H)⁻.

Ejemplo Intermedio 36: ácido 1-hidroximetil-1H-indol-5-carboxílico

El ácido 1-benciloximetil-1H-indol-5-carboxílico (380 mg) obtenido en el ejemplo intermedio 35 se suspendió en etanol (6,5 ml). Se le añadió paladio sobre carbono al 10% (190 mg) y se agitó durante 47 horas a 60°C bajo atmósfera de hidrógeno. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente:disolvente diclorometano:metanol 50:1) para dar el compuesto del título (120 mg, R.: 48%).

¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 5,5 (2H, s), 6,5 (1H, d), 7,5 (1H, d), 7,6 (1H, d), 7,7 (1H, d), 8,2 (1H, s).

Ejemplo Intermedio 37: ácido 1-metoximetil-1H-indol-5-carboxílico

En un proceso similar al empleado para el ejemplo intermedio 33, se obtuvo el compuesto del título (190 mg, R.: 70%) a partir de 1H-indol-5-carboxilato de metilo (500 mg) y clorometil metil éter (0,43 ml).

¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 5,5 (2H, s), 6,5 (1H, d), 7,5 (1H, d), 7,6 (1H, d), 7,7 (1H, d), 8,2 (1H, s).

Ejemplo Intermedio 38: ácido 1-(2,2-dimetil)propil-5-metoxi-1H-indol-3-carboxílico

Se disolvió 5-metoxi-1H-indol-5-carboxilato de metilo (357 mg) en N,N-dimetilformamida (17 ml). Se le añadió hidruro sódico (209 mg) en tres porciones y se agitó como tal durante 15 minutos. Gota a gota se le añadió yoduro de neopentilo (0,35 ml) y se agitó 15 horas a 80°C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2N, con una disolución saturada de bicarbonato sódico y con una disolución salina saturada. El producto resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina preparativa (disolvente de desarrollo acetato de etilo:n-hexano 1:3) para obtener 1-(2,2-dimetil)propil-5-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de neopentilo (114 mg, R.: 20%) y 1-(2,2-dimetil)propil-5-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de metilo (130 mg, R.: 27%).

Al 1-(2,2-dimetil)propil-5-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de neopentilo obtenido (114 mg) se añadió 1,4-dioxano (2,5 ml) y una disolución de hidróxido sódico 1N (2,5 ml) y la mezcla se agitó 15 horas a 40°C. Se le añadió etanol (3 ml) y la mezcla se agitó 24 horas a 70°C. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 2N y se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida, para obtener el compuesto del título (73 mg, R.: 81%).

¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,9 (9H, s), 3,7 (3H, s), 4,0 (2H, s), 6,8 (1H, dd), 7,4 (1H, d), 7,5 (1H, d), 7,8 (1H, s).

ESI/MS (m/z): 262 (M+H)⁺, 260 (M-H)⁻.

Ejemplo Intermedio 39: ácido 1-(2,2-dimetil)propil-5-metil-1H-indol-3-carboxílico

A partir de 5-metil-1H-indol-3-carboxilato de metilo se obtuvo el compuesto del título mediante un proceso similar al del Ejemplo intermedio 38.

¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,9 (9H, s), 2,4 (3H, s), 4,0 (2H, s), 7,0 (1H, d), 7,4 (1H, d), 7,8 (1H, s), 7,8 (1H, s).

ESI/MS (m/z): 246 (M+H)⁺, 244 (M-H)⁻.

Ejemplo Intermedio 40: ácido 1-(2,2-dimetil)propil-5-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico

Se disolvió ácido 1-(2,2-dimetil)propil-5-metoxi-1H-indol-3-carboxílico (102 mg) en diclorometano (3 ml) y se enfrió a -78°C. Gota a gota, despacio, se le añadió una solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano (1,2 ml) y la mezcla se agitó 1 hora mientras la temperatura volvía de -78°C a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y se basificó con una disolución de hidróxido sódico 1N, se separó la fase orgánica. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2N, se extrajo con cloroformo y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (78 mg, R.: 80%).

¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,9 (9H, s), 3,9 (2H, s), 6,6 (1H, dd), 7,3-7,4 (2H, m), 7,8 (1H, s), 8,9 (1H, ancho s).

ESI/MS (m/z): 248 (M+H)⁺, 246 (M-H)⁻.

Ejemplo Intermedio 41: ácido 1-(2,2-dimetilpropioniloximetil)-1H-indol-3-carboxílico

5 Se añadió hidruro sódico (218 mg) a una solución de ácido 1H-indol-3-carboxílico (400 mg) en N,N-dimetilformamida (4 ml) con enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó 30 minutos. Se le añadió 2,2-dimetilpropionato de clorometilo (373 mg) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó 2 horas. Se le añadió agua y la fase acuosa se lavó con éter. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2N y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con una disolución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (540 mg, R.: 79%) como cristales naranjas.

10 ESI/MS (m/z): 276 (M+H)⁺, 274 (M-H)⁻.

Ejemplo Intermedio 42: ácido 1-t-butoxicarbonilmetil-1H-indol-5-carboxílico

15 Se añadió hidruro sódico (115 mg) a una solución de 1H-indol-5-carboxilato de bencilo (600 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml) con enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó 30 minutos. Se le añadió bromoacetato de t-butilo (562 mg) y se agitó durante 2 horas. Se le añadió agua y la fase acuosa se neutralizó y después se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto se concentró a presión reducida para obtener 1-t-butoxicarbonilmetil-1H-indol-5-carboxilato de bencilo (944 mg, R.: quant.).

20 El 1-t-butoxicarbonilmetil-1H-indol-5-carboxilato de bencilo (800 mg) obtenido se disolvió en etanol, entonces se le añadió paladio sobre carbono al 5% (160 mg) y la mezcla se agitó una noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. La materia insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida, para obtener el compuesto del título (670 mg, R.: quant.).

25 ESI/MS (m/z): 276 (M+H)⁺, 274 (M-H)⁻.

Ejemplo Intermedio 43: ácido 1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico

30 Se añadió diclorometano (2ml) y trietilsilano (1 ml) a ácido 1-metil-1H-indol-5-carboxílico (100 mg). La mezcla se enfrió a 0°C, se le añadió ácido trifluoroacético gota a gota (1 ml) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el precipitado se recogió por filtración. El precipitado se lavó con éter y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (66 mg, R.: 65%).

35 ¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,7 (3H, s), 2,9 (2H, t), 3,4 (2H, t), 6,4 (1H, d), 7,5 (1H, s), 7,6 (1H, d).

ESI/MS (m/z): 178 (M+H)⁺, 176 (M-H)⁻.

Ejemplo Intermedio 44: ácido 1-acetil-1H-indol-3-carboxílico

40 Se suspendió ácido 1H-indol-3-carboxílico (400 mg) y acetato sódico (0,96 g) en anhídrido acético (4,8 ml). La mezcla se agitó a 110°C durante 16 horas y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2N, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente:disolvente diclorometano:metanol 50:1) para obtener el compuesto del título (170 mg, R.: 34%).

45 ¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,7 (3H, s), 7,3-7,4 (2H, m), 8,0-8,1 (1H, m), 8,3-8,4 (1H, m), 8,4-8,5 (1H, m).

ESI/MS (m/z): 202 (M-H)⁻.

Ejemplo Intermedio 45: ácido 1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico

50 Se disolvió ácido 1H-indol-5-carboxílico (2,0 g) en N,N-dimetilformamida (15 ml). A la solución se añadió cloruro de bencilo (1,53 ml) y carbonato cálcico (3,4 g) y se agitó 39 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2N, con una disolución saturada de bicarbonato sódico y con una disolución salina saturada. El producto resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con n-hexano y se secaron a presión reducida, para obtener indol-5-carboxilato de bencilo (2,6 g, R.: 85%).

55 ¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 5,3 (2H, s), 6,6 (1H, s), 7,3-7,5 (7H, m), 7,7 (1H, d), 8,3 (1H, s), 11,5 (1H, ancho s).

ESI/MS (m/z): 252 (M+H)⁺, 250 (M-H)⁻.

60 El indol-5-carboxilato de bencilo (1,0 g) obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml). Entonces la solución se enfrió a 0°C, se le añadió hidruro sódico (0,32 g), la solución entonces se agitó 30 minutos. Se le añadió cloruro de acetilo (1,3 ml) y la mezcla se agitó 8 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2N, con una disolución saturada de bicarbonato sódico y con una disolución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente:disolvente acetato de etilo:n-hexano 1:7 → 1:4) para obtener 1-acetil-1H-indol-5-carboxilato de bencilo (1,1 g, R.: 97%).

65 ¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,6 (3H, s), 5,3 (2H, s), 6,9 (1H, d), 7,3-7,5 (5H, m), 7,9 (1H, dd), 7,9 (1H, d), 8,3 (1H, d), 8,4 (1H, d).

ESI/MS (m/z): 294 (M+H)⁺, 292 (M-H)⁻.

El 1-acetil-1H-indol-5-carboxilato de bencilo (550 mg) obtenido se suspendió en etanol (9 ml). Se le añadió paladio sobre carbono al 10% y la mezcla se agitó 16 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. La materia insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con éter y se secaron a presión reducida, para obtener el compuesto del título (180 mg, R.: 48%).

¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,1 (3H, s), 3,1 (2H, t), 4,1 (2H, t), 7,7-7,8 (2H, m), 8,0 (1H, d).

ESI/MS (m/z): 206 (M+H)⁺, 204 (M-H)⁻.

Ejemplo Intermedio 46: ácido 1-acetil-1H-indol-5-carboxílico

Se suspendió ácido 1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico (100 mg) en 1,4-dioxano (3 ml), se le añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (445 mg) y se agitó 16 horas a 110°C. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina preparativa (disolvente desarrollo diclorometano:metanol 20:1) para obtener el compuesto del título (98 mg, R.: 99%).

¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,6 (3H, s), 6,8 (1H, d), 7,9 (1H, d), 7,9 (1H, d), 8,2 (1H, s), 8,3 (1H, d)

ESI/MS (m/z): 203 (M+H)⁺, 202 (M-H)⁻.

Ejemplo Intermedio 47: ácido 1-benzoil-1H-indol-5-carboxílico

A una solución de 1H-indol-5-carboxilato de bencilo (300 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió hidruro sódico (58 mg) bajo enfriamiento con hielo, después se agitó 30 minutos. Se le añadió cloruro de benzoilo (202 mg) y se agitó la mezcla durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2N, con una disolución saturada de bicarbonato sódico y con una disolución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto se concentró a presión reducida para obtener 1-benzoil-1H-indol-5-carboxilato de bencilo (500 mg, R.: quant.) como cristales naranja pálido.

El 1-benzoil-1H-indol-5-carboxilato de bencilo (100 mg) obtenido se disolvió en etanol y se le añadió paladio sobre carbono al 5% (20 mg), se agitó durante una noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. La materia insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (50 mg, R.: 66%) como cristales blancos.

ESI/MS (m/z): 266 (M+H)⁺, 264 (M-H)⁻.

Ejemplo Intermedio 48: ácido 1-(2,2-dimetilpropionil)-1H-indol-5-carboxílico

A una solución de 1H-indol-5-carboxilato de bencilo (276 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió hidruro sódico (53 mg) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó 30 minutos. Se le añadió cloruro de 2,2-Dimetilpropionilo (162 mg) y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se le añadió agua y la fase acuosa se neutralizó, se extrajo con diclorometano y el extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto resultante se concentró a presión reducida para obtener 1-(2,2-dimetilpropionil)-1H-indol-5-carboxilato de bencilo (320 mg, R.: 87%) como cristales naranja pálido.

El 1-(2,2-dimetilpropionil)-1H-indol-5-carboxilato de bencilo (220 mg) obtenido se disolvió en etanol y se le añadió paladio sobre carbono al 5% (44 mg) se agitó durante una noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. La materia insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (140 mg, R.: 86%).

ESI/MS (m/z): 246 (M+H)⁺, 244 (M-H)⁻.

Ejemplo Intermedio 49: (2-amino-2-metilpropil)amida de ácido 2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

Se suspendió ácido 2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico (0,18 g) en diclorometano (5 ml) y se le añadió N,N-dimetilformamida (1 gota). La mezcla se enfrió a 0°C y se le añadió una solución de cloruro de oxalilo (10 ml) en diclorometano (3 ml) gota a gota en un plazo de 10 minutos, agitando la mezcla como tal durante 1 hora a 0°C. A continuación, la mezcla se agitó 5 horas a temperatura ambiente para preparar el correspondiente cloruro de ácido. Se disolvió en diclorometano 2-amino-2-metilpropilamina (0,11 g) y se añadió trietilamina (0,33 ml), enfriando a -78°C. La solución de cloruro de ácido preparada se añadió gota a gota a lo largo de 30 minutos y se agitó tal cual 30 minutos. La temperatura de la mezcla se aumentó a temperatura ambiente y ésta se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se le añadió agua y se acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico 2N. Después de lavar con cloroformo, la fase acuosa se basificó con una disolución de hidróxido sódico 5N y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con una disolución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,14 g, R.: 56%) como cristales amarillos.

ESI/MS (m/z): 248 (M+H)⁺.

Ejemplo 1:

{2-[(2-cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino]-2-metilpropil}amida de ácido (S)-2,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

5 Se añadió N,N'-carbonildiimidazol (930 mg) a una solución de ácido 2,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico (1,00 g) en tetrahidrofurano (30 ml), y la mezcla se agitó 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue añadida a una solución de diclorhidrato de (S)-1-[(2-amino-1,1-dimetiletil)aminoacetil]pirrolidin-2-carbonitrilo (1,56 g) y trietilamina (3,6 ml) en tetrahidrofurano (30 ml) gota a gota, despacio, con enfriamiento con hielo. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió diclorometano al residuo. La materia insoluble se retire por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: disolvente diclorometano:metanol 50:1) para obtener el compuesto del título (690 mg, R.: 33%). A una solución del compuesto resultante (690 mg) en 1,4-dioxano (5,0 ml) se añadió ácido clorhídrico 4N/1,4-dioxano (0,50 ml), a 10°C, y se agitó 10 minutos. Los cristales precipitaron por la adición de éter y después se recogieron por filtración. Los cristales se secaron a presión reducida para obtener un clorhidrato (670 mg, R.: 90%) del compuesto del título como cristales amarillos.

15 ¹H-NMR; (DMSO-d⁶) δ (ppm): 1.37 (6H, s), 2.05-2.31 (4H, m), 2.47 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.30-3.80 (4H, m), 4.10-4.30 (2H, m), 4.84-4.86 (1H, m), 6.60 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.93-8.97 (3H, m).

20 Con un procedimiento similar al empleado en el Ejemplo 1, se sintetizaron los compuestos de acuerdo con el siguiente esquema de reacción. Los compuestos sintetizados y sus datos se muestran en las Tablas 3 a 9.

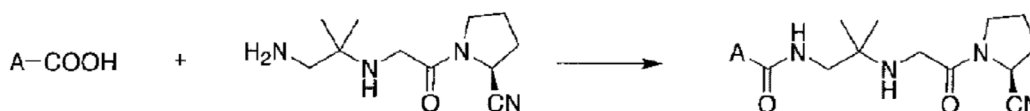


Tabla 3

| EjemploA | ESI/MS (m/z) | ¹ H-NMR |
|----------|--|---|
| 2 | 384 (M+H) ⁺ 382 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1, 36 (6H, s), 2,00-2,30 (4H, m), 2,50 (3H, s), 3,30-3,80 (4H, m), 4,10-4,30 (2H, m), 4,80 (1H, m), 6,63 (1H, s), 8,80-8,90 (3H, m), 9,50 (1H, s), |
| 3 | 412 (M+H) ⁺ 410 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1, 37 (6H, s), 1,98-2,09 (2H, m), 2,18-2,27 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2, 47 (3H, s), 2,66 (3H, s), 3,52-3,63 (1H, m), 3,62 (2H, d), 3,71-3,76 (1H, m), 4,10-4,21 (2H, m), 4,86 (1H, dd), 6,44 (1H, s), 8,92 (1H, ancho t), 9,12 (2H, ancho s), |
| 4 | 428 (M+H) ⁺ 426 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1, 34 (6H, s), 1,97-2,08 (2H, m), 2,15-2,22 (2H, m), 2, 31 (3H, s), 2, 45 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,48-3,57 (3H, m), 3,70-3,75 (1H, m), 4,02-4,09 (2H, m), 4,86 (1H, dd), 6,30 (1H, s), 8,68 (1H, ancho t), 9,00-9,06 (2H, m), |

25

Tabla 4

| EjemploA | ESI/MS (m/z) | ¹ H-NMR |
|----------|--|--|
| 5 | 474 (M+H) ⁺ 472 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1, 38 (6H, s), 2,02-2,10 (2H, m), 2,19-2,25 (2H, m), 2, 52 (3H, s), 2, 75 (3H, s) 3,53-3,76 (4H, m), 4,11 (1H, dd), 4,18 (1H, dd), 4,87 (1H, dd), 7,18 (1H,s), 7,44 (1H, t), 7,51 (2H, dd), 8,07 (2H, d) 8,94 (1H, t), 9,10 (2H, ancho s), |
| 6 | 440 (M+H) ⁺ 438 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,37 (6H, s), 2,02-2,10 (2H, m), 2,19-2,24 (2H, m), 2,53 (3H, s), 3,49-3,62 (3H, m), 3,69-3,74 (1H, m), 4,13-4,16 (2H, m), 4,86 (1H, dd), 6,94 (1H,s), 9,00 (2H, ancho s), 9,09 (1H, t), 9, 77 (1H, s), |
| 7 | 454 (M+H) ⁺ 452 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ(ppm): 1,36 (15H, s), 2,01-2,10 (2H, m), 2,19-2,24 (2H, m), 2,47 (3H, s), 2,66 (3H, s) 3,51-3,71 (4H, m), 4,11-4,19 (2H, m), 4,87 (1H, dd), 6,52 (1H, s), 8,80 (1H, t), 9,08 (2H, ancho s), |
| 8 | 440 (M+H) ⁺ 438 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1, 36 (6H, s), 1,38 (9H, s), 1,97-2,08 (2H, m), 2,19-2,25 (2H, m), 2,88 (3H, s), 3,51-3,58 (3H, m), 3,70-3,76 (1H, m), 4,12-4,17 (2H, m), 4,87 (1H, dd), 6, 73 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,91 (1H, t), 8,95 (2H, ancho s), |
| 9 | 460 (M+H) ⁺ 458 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1, 39 (6H, s), 2,03-2,11 (2H, m), 2,19-2,25 (2H, m), 2,96 (3H, s), 3,54-3,69 (4H, m), 4,11-4,23 (2H, m) 4,88 (1H, dd), 7,36 (1H, s), 7,47 (1H, t), 7,52 (2H, dd), 8,10 (2H, d) 8, 77 (1H, s), 9,01-9,06 (3H, m), |

| | | | |
|----|---|--|--|
| 10 | 7-metoxi-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il | 490 (M+H) ⁺ 488 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1, 36 (6H, s), 2,01-2,09 (2H, m), 2,19-2,28 (2H, m), 2,48 (3H, s), 3,52-3,58 (3H, m), 3,71-3,73 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,87 (1H, dd), 7,09 (1H, s), 7,45 (1H, t), 7,51 (2H, t), 7,98 (2H, d), 8,69 (1H, t), 8,97-9,01 (2H, m), |
| 11 | 5-hidroxi-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il | 400 (M+H) ⁺ 398 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1, 31 (6H, s), 2,05-2,27 (4H, m), 2,32 (3H, s), 3,52-3,68 (5H, m), 3,96-4,08 (2H, m), 4,82-4,85 (1H, m), 6, 15 (1H, s), 8,55 (1H, s), 9,36 (1H, ancho t), |
| 12 | 7-hidroxi-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il | 400 (M+H) ⁺ 398 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1, 22 (6H, s), 2,05-2,27 (4H, m), 2,28 (3H, s), 3,48-3,53 (4H, m), 3,63-3,69 (1H, m), 3,79-3,89 (2H, m), 4,79-4,82 (1H, m), 5,97 (1H, s), 8,47 (1H, s), 9,65 (1H, ancho t), |

Tabla 5

| EjemploA | ESI/MS (m/z) | 1H-NMR |
|----------|--|--|
| 13 | 400 (M+H) ⁺ 398 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,05 (6H, s), 1,96-2,23 (4H, m), 3,16-3,51 (5H, m), 3,60-3,66 (1H, m), 4,68 (2H, s), 4, 72-4,75 (1H, m), 5,39 (1H, ancho s), 6,71 (1H, s), 8,44 (1H, ancho t), 8,87 (1H, d), 9,44 (1H, d), |
| 14 | 414 (M+H) ⁺ 412 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,35 (6H, s), 1,98-2,29 (4H, m), 3, 36 (3H, s), 3, 57-4, 15 (6H, m), 4, 63 (2H, s), 4,82-4,85 (1H, m), 6,77 (1H, s), 8,94 (1H, d), 9,11 (1H, ancho t), 9,68 (1H, d), |
| 15 | 414 (M+H) ⁺ 412 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,04 (6H, s), 1,90-2,20 (4H, m), 3, 15-3,30 (2H, m), 3, 35-3, 50 (3H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 4,74 (1H, q), 7,05-7,20 (2H, m), 7,42 (1H, d), 7,66 (1H, ancho s), 8,05 (1H, d), 8, 10 (1H, d), 11, 56 (1H, s), |
| 16 | 368 (M+H) ⁺ 366 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,33, 1, 34 (6H, 2s), 2, 00-2,30 (4H, m), 3,50-3,60 (3H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 4,05-4,25 (2H, m), 4,87 (1H, q), 6,55 (1H, s), 7,45 (2H, t), 7,68 (1H, dd), 8,21 (1H, s), 8,59 (1H, ancho t), 8,92 (2H, ancho s), 11,43 (1H, s), |
| 17 | 382 (M+H) ⁺ 380 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,34 (6H, s), 1,95-2,15 (2H, m), 2,15-2,30 (2H, m), 3,45-3, 65 (3H, m), 3,70-3, 80 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,00-4,25 (2H, m), 4,87 (1H, m), 7,12 (1H, t), 7,24 (1H, s), 7,29 (1H, t), 7,54 (1H, d), 7,66 (1H, d), 8,73 (1H, ancho s), 8,91 (2H, ancho s), |
| 18 | 382 (M+H) ⁺ 380 (M-H) ⁻ | ((DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,33 (6H, s), 2,00-2,24 (4H, m), 3,53-3,57 (5H, m), 3, 67-3, 75 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,12 (1H, ddd), 4,16 (1H, ddd), 4,86 (1H, dd), 7,17 (1H, dd), 7,24 (1H, dd), 7,51 (1H, d), 8,13 (1H, d), 8,15 (1H, s), 8,25 (1H, t), 8,94 (2H, ancho s), |
| 19 | 382 (M+H) ⁺ 380 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1, 35 (6H, s), 2,00-2,30 (4H, m), 3,50-3,65 (3H, m), 3,65-3,80 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,00-4,25 (2H, m), 4,86 (1H, q), 6,84 (1H, d), 7,24 (1H, t), 7,44 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,64 (1H, d), 8,51 (1H, ancho t), 8,93 (2H, ancho s), |
| 20 | 382 (M+H) ⁺ 380 (M-H) ⁻ | ((DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,34 (6H, s), 1,90-2,30 (4H, m), 3,20-3,45 (2H, m), 3,45-3,65 (2H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,00-4,25 (2H, m), 4,87 (1H, q), 6,55 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,73 (1H, d), 8,20 (1H, s), 8,59 (1H, ancho s), 8,89 (2H, ancho s), |

Tabla 6

| EjemploA | ESI/MS (m/z) | 1H-NMR |
|----------|--|--|
| 21 | 382 (M+H) ⁺ 380 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,34 (6H, s), 2,00-2,25 (4H, m), 3,50-3,60 (3H, m), 3,65-3,80 (1H, m), 3,86 (3H, s), 4,05-4,25 (2H, m), 4,87 (1H, q), 6,48 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,62 (2H, s), 8,06 (1H, s), 8,63 (1H, ancho t), 8,80-9,00 (2H, ancho s), |
| 22 | 382 (M+H) ⁺ 380 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1, 37 (6H, s), 1,95-2,15 (2H, m), 2,15-2,30(2H, m), 3, 50-3, 65 (3H, m), 3,65-3,80 (1H, m), 3, 76 (3H, s), 4,05-4,25 (2H, m), 4,86 (1H, m), 6,51 (1H, d), 7,08 (1H, dd), 7,33 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,67 (1H, d), 8,71 (1H, ancho s), 8,95 (1H, ancho s), |
| 23 | 412 (M+H) ⁺ 410 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1, 33 (6H, s), 2,00-2,15 (2H, m), 2,15-2,30 (2H, m), 3, 50-3, 60 (3H, m), 3, 70-3, 80 (1H, m), 3,90 |

| | | | |
|----|------------------------------------|--|---|
| | | | (3H, s), 3,96 (3H, s), 4,05-4,25 (2H, m), 4,88 (1H, m), 6,60 (1H, d), 7,12 (1H, d), 7,22 (1H, t), 7,34 (1H, s), 8,63 (1H, ancho t), 8,92 (2H, ancho s), |
| 24 | 6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-il | 412 (M+H) ⁺ 410 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,32 (6H, s), 2,00-2,15 (2H, m), 2,15-2,30 (2H, m), 3, 45-3, 60 (3H, m), 3, 70-3, 80 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,00-4,25 (2H, m), 4,87 (1H, m), 6,75 (1H, d), 7,02 (1H, s), 7,18 (1H, s), 7,53 (1H, d), 8,60 (1H, s), 8,90 (2H, ancho), |
| 25 | 4,6-dimetoxi-1-metil-1H-indol-2-il | 442 (M+H) ⁺ 440 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,32 (6H, s), 1,95-2,15 (2H, m), 2,15-2,30 (2H, m), 3,45-3, 60 (3H, m), 3, 70-3, 80 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,00-4,25 (2H, m), 4,87 (1H, m), 6,24 (1H, s), 6,62 (1H, s), 7,27 (1H, s), 8,49 (1H, ancho t), 8,88 (2H, ancho s), |
| 26 | 5-metoxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-il | 426 (M+H) ⁺ | ((DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,40 (6H, s), 2,00-2,30 (4H, m), 2,62 (3H, s), 3,30-3,80 (4H, m), 3,68 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,83-3,86 (1H, m), 6,83 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,80 (1H, ancho s), 8,80-9,00 (2H, m), |
| 27 | 5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il | 412 (M+H) ⁺ 410 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,31 (6H, s), 2,00-2,15 (2H, m), 2,15-2,30 (2H, m), 3,50-3,60 (3H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,05-4,25 (2H, m), 4,86 (1H, m), 6,87 (1H, dd), 7,42 (1H, d), 7,64 (1H, d), 8,05 (1H, s), 8,14 (1H, ancho t), 8,89 (2H, ancho s), |
| 28 | 7-metoxi-1-metil-1H-indol-5-il | 412 (M+H) ⁺ 410 (M-H) ⁻ | ((DMSO-d ₆) δ (ppm): 1, 33 (6H, s), 2,00-2,15 (2H, m), 2,15-2,30 (2H, m), 3, 50-3, 60 (3H, m), 3, 70-3, 80 (1H, m), 3,94 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,00-4,25 (2H, m), 4,87 (1H, m), 6,49 (1H, d), 7, 19 (1H, s), 7,30 (1H, d), 7,82 (1H, s), 8,64 (1H, ancho t), 8,93 (2H, ancho s), |

Tabla 7

| Ejemplo | A | ESI/MS (m/z) | ¹ H-NMR |
|---------|-------------------------------------|--|--|
| 29 | 1-(2,2-dimetilpropil)-1H-indol-3-il | 438 (M+H) ⁺ 436 (M-H) ⁻ | (CDCl ₃) δ (ppm): 1, 02 (9H, s), 1,18 (6H, s), 2,12-2,29 (4H, m), 3,36-3,47 (6H, m), 3,57-3,70 (1H, m), 3,94 (2H, s), 4,68-4,73 (1H, m), 6,94-7,05 (1H, m), 7,23-7,25 (1H, m), 7,37-7,39 (1H, m), 7,79 (1H, s), 8,10-8,13 (1H, m), |
| 30 | 1-isobutil-1H-indol-3-il | 424 (M+H) ⁺ 422 (M-H) ⁻ | (CDCl ₃) δ (ppm): 0,94 (6H, d), 1,19 (6H, s), 2,10-2,29 (5H, m), 3,37-3,48 (6H, m), 3,58-3,62 (1H, m), 3,93 (2H, d), 4,67-4,75 (1H, m), 6,87-6,97 (1H, m), 7,25-7,27 (1H, m), 7,35-7,37 (1H, m), 7,78 (1H, s), 8,11-8,13 (1H, m), |
| 31 | 1-(2,2-dimetilpropil)-1H-indol-5-il | 438 (M+H) ⁺ 436 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 0,93 (9H, s), 1,35 (6H, s), 1,98-2,29 (4H, m), 3,54-3,62 (5H, m), 3,71-3,74 (1H, m), 4,03 (2H, d), 4,07-4,19 (2H, m), 4,84-4,86 (1H, m), 6,56 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 8,20 (1H, d), 8,59 (1H, ancho t), 8,94 (1H, ancho s), |
| 32 | 1-isobutil-1H-indol-5-il | 424 (M+H) ⁺ 422 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 0,84 (6H, d), 1,35 (6H, s), 1,98-2,29 (5H, m), 3,54-3,65 (6H, m), 3,71-3,74 (1H, m), 4,02 (2H, d), 4,07-4,19 (2H, m), 4,84-4,86 (1H, m), 6,56 (1H, d), 7,44 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,22 (1H, s), 8,59 (1H, ancho t), 8,96 (1H, ancho s), |
| 33 | 1-benziloximetil-1H-indol-3-il | 488 (M+H) ⁺ 486 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,33-1,34 (6H, 2s), 1,95-2,15 (2H, m), 2,15-2,30 (2H, m), 3, 50-3,60 (3H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 4,05-4,25 (2H, m), 4,50 (2H, s), 4,87 (1H, m), 5,74 (2H, s), 7,15-7, 0 (7H, m), 7,65 (1H, d), 8,17 (1H, d), 8,33 (1H, s), 8,40 (1H, ancho t), 8,93 (2H, ancho s), |
| 34 | 1-metoximetil-1H-indol-3-il | 412 (M+H) ⁺ 410 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,04-1,05 (6H, 2s), 1,95-2,10 (2H, m), 2,10-2,20 (2H, m), 3,5-3,35 (3H, m), 3,35-3,50 (2H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 4,74 (1H, m), 5,57 (2H, s), 7,15-7,25 (2H, m), 7,60 (1H, d), 7,79 (1H, ancho t), 8, 13 (1H, d), |
| 35 | 1-acetoximetil-1H-indol-3-il | 440 (M+H) ⁺ 438 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,04 (6H, s), 1,95-2,10 (2H, m), 2,04 (3H, s), 2,10-2,20 (2H, m), 3,15-3,30 (2H, m), 3,35-3,50 (3H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 4,74 (1H, m), 6,20 (2H, s), 7,20 (1H, t), 7,27 (1H, t), 7,63 (1H, d), 7,85 (1H, ancho t), 8,13 (1H, d), 8,19 (1H, s), |
| 36 | 1-benziloximetil-1H-indol-5-il | 488 (M+H) ⁺ 486 (M-H) ⁻ | ((DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,05 (6H, s), 1,95-2,06 (2H, m), 2,11-2,21 (2H, m), 3,20-3,30 (2H, m), 3,36-3,56 (3H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 4,45 (2H, s), 4,74-4,77 (1H, m), 5,71 (2H, s), |

Tabla 8

| Ejemplo | A | ESI/MS (m/z) | ¹ H-NMR |
|---------|---|--|--|
| 37 | hidroximetil-1H-indol-5-il | 398 (M+H) ⁺ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,03-1,04 (6H, 2s), 1,95-2,20 (4H, m), (DMSO-d ₆) δ (ppm): 3,20-3,30 (2H, m), 3,40-3,60 (3H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 4,75 (1H, q), 5,53 (2H, d), 6,51 (1H, t), 6,55 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7, 70 (1H, dd), 8,10-8,20 (1H, m), 8,13 (1H, d), |
| 38 | metoximetil-1H-indol-5-il | 412 (M+H) ⁺ 410 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,03-1,04 (6H, 2s), 1,95-2,20 (4H, m), 3,15 (3H, s), 3,20-3,30 (2H, m), 3,30-3,50 (4H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 4,75 (1H, q), 5, 56 (2H, s), 6,61 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 8,14 (1H, d), 8,20-8,30 (1H, m), |
| 39 | 1-(2,2-dimetilpropil)-5-metoxi-1H-indol-3-il | 468 (M+H) ⁺ 466 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 0,95 (9H, s), 1,33 (6H, s), 1,95-2,15 (2H, m), 2,15-2,25 (2H, m), 3,50-3,60 (3H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,99 (2H, s), 4,05-4,25 (2H, m), 4,87 (1H, m), 6,83 (1H, dd), 7, 51 (1H, d), 7,67 (1H, d), 8, 07 (1H, s), 8, 33 (1H, ancho t), 8,88 (2H, ancho s), |
| 40 | 1-(2,2-dimetilpropil)-5-metil-1H-indol-3-il | 452 (M+H) ⁺ 450 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 0,95 (9H, s), 1,32-1,33 (6H, 2s), 2,00-2,15 (2H, m), 2,15-2,25 (2H, m), 2,39 (3H, s), 3,50-3,60 (3H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 4,00 (2H, s), 4,05-4,25 (2H, m), 4, 87 (1H, m), 7,02 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,94 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8, 26 (1H, ancho t), 8, 92 (2H, ancho s) |
| 41 | 1-(2,2-dimetilpropil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il | 454 (M+H) ⁺ 452 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 0,94 (9H, s), 1,31-1,32 (6H, 2s), 1,95-2,15 (2H, m), 2,15-2,25 (2H, m), 3,45-3,60 (3H, m), 3,65-3,75 (1H, m), 3,94 (2H, s), 4,00-4,20 (2H, m), 4,86 (1H, m), 6,68 (1H, dd), 7,37 (1H, d), 7,52 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,16 (1H, ancho t), 8,93 (2H, ancho s), |
| 42 | 1-(2,2-dimetilpropioniloxi-metil)-1H-indol-3-il | 482 (M+H) ⁺ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,10 (6H, s), 1,16 (9H, s), 2,10-2,30 (4H, m), 3,30-3,50 (5H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 4,79-4,81 (1H, m), 6,30 (2H, s), 7,24-7,34 (2H, m), 7,66-7,67 (1H, m), 7,84 (1H, ancho s), 8,19-8,21 (1H, m), 8, 24 (1H, s), |
| 43 | 1-t-butoxicarbonilmetil-1H-indol-5-il | 482 (M+H) ⁺ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,10 (6H, s), 1,43 (9H, s), 2,00-2,20 (4H, m), 3,20-3,30 (2H, m), 3,40-3,50 (3H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 5,00 (2H, s), 6,57 (1H, d), 7,40 (2H, m), 7,67 (1H, dd), 8,06 (1H, ancho s), 8,13 (1H, d), |
| 44 | metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il | 384 (M+H) ⁺ 382 (M-H) ⁻ | ((DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,29 (6H, s), 1,95-2,15 (2H, m), 2,15-2,30 (2H, m), 2,77 (3H, s), 2,93 (2H, t), 3,38 (2H, t), 3,45-3,60 (3H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 4,00-4,20 (2H, m), 4,86 (1H, m), 6,50 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,66 (1H, d), 8,35 (1H, ancho t), 8,83 (2H, ancho s), |

Tabla 9

| Ejemplo | A | ESI/MS (m/z) | ¹ H-NMR |
|---------|--|--|--|
| 45 | 1-acetil-1H-indol-3-il | 410 (M+H) ⁺ 408 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,36 (6H, s), 2,00-2,30 (4H, m), 2,72 (3H, s), 3,50-3,70 (3H, m), 3,70-3,85 (1H, m), 4,0-4,30 (2H, m), 4,88 (1H, m), 7,30-7,50 (2H, m), 8,19 (1H, d), 8,34 (1H, d), 8,70-8,80 (1H, m), 8,80 (1H, s), 8,95 (2H, ancho s), |
| 46 | 1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il | 412 (M+H) ⁺ 410 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,31 (6H, s), 2,00-2,30 (4H, m), 2,19 (3H, s), 3,19 (2H, t), 3,50-3,60 (3H, m), 3,65-3,75 (1H, m), 4,05-4,20 (2H, m), 4,15 (2H, t), 4,86 (1H, q), 7,75 (1H, d), 7,78 (1H, s), 8,07 (1H, d), 8,58 (1H, t), 8,75-9,00 (2H, m), |
| 47 | 1-acetil-1H-indol-5-il | 410 (M+H) ⁺ 408 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,35 (6H, s), 2,00-2,15 (2H, m), 2,15-2,30 (2H, m), 2,68 (3H, s), 3,50-3,65 (3H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 4,05-4,30 (2H, m), 4,87 (1H, m), 6,87 (1H, d), 7,89 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,23 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,77 (1H, ancho s), 8,91 (2H, ancho s), |
| 48 | 1-benzoil-1H-indol-5-il | 472 (M+H) ⁺ 470 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,10 (6H, m), 2,00-2,20 (4H, m), 3,20-3,50 (5H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 4,75-4,76 (1H, m), 6,86 (1H, d), 7,47-7,53 (2H, m), 7,61-7,64 (2H, m), 7,70-7,74 (1H, m), 7,78 (1H, d), 7,84-7,90 (2H, m), 8,21 (1H, ancho s), 8,28 (1H, d), |
| 49 | 1-(2,2-dimetilpropionil)-1H-indol-5-il | 452 (M+H) ⁺ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,10 (6H, s), 1, 50 (9H, s), 2,00-2,20 (4H, m), 3,20-3,50 (5H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 4,75-7,77 (1H, m), 6,84 (1H, d), 7,84 (1H, dd), 8,15 (1H, ancho s), 8,18 (1H, d), 8, 20 (1H, ancho s), 8,40 (1H, d), |

| | | | |
|----|---|--|---|
| 50 | 1-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il | 466 (M+H) ⁺ 464 (M-H) ⁻ | (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,05 (6H, s), 2,00-2,20 (4H, m), 3,30-3,50 (7H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 4,36 (2H, t), 4,76-4,77 (1H, m), 7,83 (1H, d), 7,87 (1H, ancho s), 8,11 (1H, d), 8,21 (1H, t), |
|----|---|--|---|

Ejemplo 48:5 {2-[2-(2-cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino]-2-metilpropil}metilamida de ácido (S)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

De forma similar al procedimiento empleado en el Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (210 mg, R.: 28%) a partir de ácido 2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico (354 mg) y (S)-1-[2-(1,1-dimetil-2-metilaminoetilamino)-acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo (450 mg).

10 ¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,36 (6H, s), 1,98 (1H, ancho s), 2,00-2,30 (4H, m), 2,50 (3H, s), 2,90 (3H, s), 3,30-3,80 (4H, m), 4,10-4,30 (2H, m), 4,80 (1H, m), 6,63 (1H, s), 8,80 (1H, s), 9,50 (1H, s).
ESI/MS (m/z): 398 (M+H)⁺, 396 (M-H)⁻.

15 Ejemplo 61 (no de acuerdo con la invención):(S)-1-[2-[3-(1,3-dihidroisoindol-2-il)-1,1-dimetil-3-oxopropilamino]acetil]pirrolidin-2-carbonitrilo

20 Se añadió carbonato potásico (370 mg) y yoduro sódico (200 mg) a una solución de 3-amino-1-(1,3-dihidroisoindol-2-il)-3-metilbutan-1-ona (0,55 g) en acetona. Se le añadió (S)-1-(2'-cloroacetil)pirrolidin-2-carbonitrilo (467 mg) con enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó 8 horas a temperatura ambiente. Se le añadió diclorometano, entonces se retiraron los insolubles por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente:disolvente diclorometano:metanol 20:1) para obtener el compuesto del título (0,54 g, 61%).

25 ¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,39, 1,40 (6H, 2s), 2,00-2,25 (4H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,30-4,10 (4H, m), 4,71, 4,90 (4H, 2s), 4,85-4,90 (1H, m), 7,30-7,40 (4H, m).
ESI/MS (m/z): 355 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 142 (no de acuerdo con la invención):(S)-1-[2-[2-(1,3-dihidroisoindol-2-il)-2-oxoetilamino]acetil]pirrolidin-2-carbonitrilo

35 Se disolvió ácido {t-butoxicarbonil-[2-(1,3-dihidroisoindol-2-il)-2-oxoetil]amino}acético (260 mg), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (150 mg) e hidroxibenzotriazol (120 mg) en N,N-dimetilformamida (5,0 ml). Se le añadió trietilamina (110 ml) y clorhidrato de (S)-pirrolidin-2-carbonitrilo (100 mg) y la mezcla se agitó 21 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y al residuo se añadió acetato de etilo y una disolución de ácido cítrico al 10%, se separó la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con una disolución de bicarbonato sódico al 4% y con una disolución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente:disolvente diclorometano:metanol 20:1) para obtener (S)-[2-(cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-[2-(1,3-dihidroisoindol-2-il)-2-oxoetil]carbamato de t-butilo (290 mg, R.: 90%). ESI/MS (m/z): 413 (M+H)⁺, 411 (M-H)⁻.

45 El (S)-[2-(cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-[2-(1,3-dihidroisoindol-2-il)-2-oxoetil]carbamato de t-butilo (280 mg) obtenido se disolvió en 1,4-dioxano (1,0 ml), y se le añadió ácido clorhídrico 4N/1,4-dioxano (1,0 ml) y se agitó 30 minutos en baño de hielo. Se le añadió éter y los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida para obtener un clorhidrato del compuesto del título (240 mg, R.: quant.).

50 ¹H-NMR; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,03-2,19 (4H, m), 3,36-3,44 (2H, m), 3,57, 4,10 (4H, 2s), 4,74, 4,84 (4H, 2s), 4,86-4,88 (1H, m), 7,32-7,39 (4H, m).
ESI/MS (m/z): 313 (M+H)⁺, 311 (M-H)⁻.

Ejemplo 1 Ensayo farmacológico

55 En la investigación del inhibidor de DPP-IV se empleó el siguiente método usando como sustrato glicil-prolina-4-metilcumalil-7-amida (Gly-Pro-MCA).

60 Una sustancia de ensayo (40 ml) disuelta a diversas concentraciones en un tampón de medida (tampón Tris-HCl (25 mM), pH 7,4, conteniendo cloruro sódico (140 mM), cloruro cálcico (10 mM), 1% de seroalbúmina bovina) y 150 mM de sustrato Gly-Pro-MCA (40 ml) se dispusieron en cada pocillo de una placa microtitulada de 96 pocillos, entonces se mezcló y mantuvo a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación, se añadió a cada pocillo plasma

humano (20 ml) diluido 30 veces con el tampón de medida, se agitó y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo oscuridad. La reacción finalizó por la adición de 100 ml de un tampón de acetato 1M, pH 4,2, y se determinó la MCA liberada por la actividad de DPP-IV midiéndola fluorescencia a 465 nm obtenida por excitación a 360 nm. Se determinó la concentración (IC₅₀) a la cual el 50% de la actividad de DPP-IV es inhibida por la sustancia de ensayo en base a la actividad de DPP-IV calculada según la siguiente ecuación. Los resultados se muestran en la Tabla 10. Se empleó la isoleuciltiazolidida (Compuesto A) descrita en una patente (WO97/40832) como químico comparativo.

Actividad inhibidora sobre DPP-IV = $100 \times (1 - (Fs - Fb) / F100 - Fb)$; F100: intensidad de fluorescencia obtenida por reacción con plasma. Fb: intensidad de fluorescencia de un blanco donde la reacción se lleva a cabo con la solución finalizadora de la reacción. Fs: intensidad de fluorescencia obtenida añadiendo la sustancia de ensayo.

Tabla 10

| Compuesto (Ejemplo nº) | DPP-IV IC50 (µM) | Compuesto (Ejemplo nº) | DPP-IV IC50 (µM) | Compuesto (Ejemplo nº) | DPP-IV IC50 (µM) |
|------------------------|------------------|------------------------|------------------|------------------------|------------------|
| 1 | 0,051 | 20 | 0,052 | 36 | 0,045 |
| 2 | 0,032 | 21 | 0,028 | 37 | 0,017 |
| 3 | 0,023 | 22 | 0,073 | 38 | 0,025 |
| 4 | 0,087 | 23 | 0,082 | 39 | 0,073 |
| 6 | 0,091 | 24 | 0,043 | 41 | 0,025 |
| 8 | 0,054 | 25 | 0,048 | 42 | 0,027 |
| 9 | 0,061 | 26 | 0,033 | 43 | 0,016 |
| 10 | 0,085 | 27 | 0,021 | 44 | 0,037 |
| 11 | 0,068 | 28 | 0,078 | 45 | 0,028 |
| 12 | 0,028 | 30 | 0,089 | 46 | 0,019 |
| 13 | 0,024 | 31 | 0,049 | 47 | 0,024 |
| 15 | 0,028 | 32 | 0,048 | 48 | 0,031 |
| 16 | 0,033 | 33 | 0,071 | 49 | 0,020 |
| 18 | 0,036 | 34 | 0,023 | 50 | 0,020 |
| 19 | 0,050 | 35 | 0,037 | Compuesto A | 0,225 |

De los resultados de este ensayo, el compuesto de la presente invención mostró un valor IC₅₀ de decenas nM, encontrándose que tiene una actividad inhibidora sobre DPP-IV más fuerte que el Compuesto A (la IC₅₀: 225 nM).

Ejemplo 2 Ensayo farmacológico

Ratas macho Wistar/ST (Japan SLC, Inc.) se aclimataron durante 5 días o más (en caso de 8 semanas de edad) y se mantuvieron en ayuno nocturno. El compuesto (3 mg/kg) del Ejemplo 1, el compuesto (1 mg/kg) del Ejemplo 61 y el Compuesto A (10 mg/kg) se administraron vía oral respectivamente a un volumen de 5 ml/kg en las ratas y, después de 30 minutos, se administró vía oral a cada rata una solución de glucosa al 20% (5 ml/kg) (correspondiente a glucosa (1 g/kg)). Se recogió a lo largo del tiempo sangre de la punta de cada cola y se separó el plasma, midiéndose los niveles de glucosa en sangre y de insulina. El nivel en sangre se midió empleando un Glutest (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.) y el nivel de insulina en plasma se midió empleando un kit comercial EAI (Shibayagi Co., Ltd.).

Los resultados se muestran en la Tabla 11. El nivel de glucosa en sangre se expresó en términos del área bajo la curva (AUC_{0-60min}) (min·mg/dl) desde el minuto 0 tras la administración de azúcar hasta 60 minutos, cuando el nivel de glucosa en sangre en una muestra obtenida por recogida de sangre antes del ensayo fue sustituido por el nivel de glucosa en sangre en el minuto 0. El nivel de insulina en plasma viene dado por el nivel de insulina en plasma (pg/ml) 10 minutos después de la administración del compuesto.

Tabla 11

| Grupo de administración | Nivel de glucosa en sangre (min·mg/dl) | Insulina (pg/ml) |
|-------------------------|--|------------------|
| Agua | 8.199±235 | 1.692±583 |
| Compuesto A | 6.671±161 | 2.994±310 |
| Ejemplo 1 | 7.024±222 | 2.745±574 |

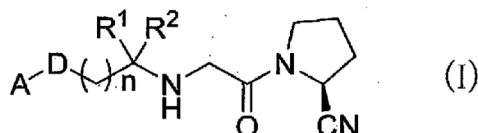
De los resultados de este ensayo se encontró que el compuesto de la presente invención tiene una acción depresora de la glucosa en sangre basada en su potenciación de la secreción de insulina.

Como se ha descrito anteriormente, el compuesto de la presente invención es un compuesto que presenta una potente actividad inhibidora de DPP-IV, es químicamente estable, es excelente en la selectividad enzimática sin efectos secundarios y, por ello, es útil en el tratamiento de la diabetes (en particular diabetes de tipo 2), en sus complicaciones relacionadas, la obesidad.

REIVINDICACIONES

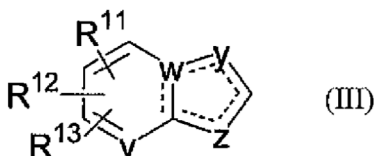
1. Compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5



(I)

10 donde cada uno de R^1 y R^2 representa un grupo metilo, D representa -CONH-, n es 1 y A representa un grupo de sistema 6-5 heterocíclico bicíclico representado por la fórmula general (III):



(III)

15

donde --- representa un enlace simple o doble, (1) "y" representa un átomo de nitrógeno y cada uno de "z", "v" y "w" representa un átomo de carbono o (2) cada uno de "v", "w" e "y" representa un átomo de nitrógeno y "z" representa un carbono, R^{11} , R^{12} y R^{13} pueden estar sustituidos sobre cualquier átomo de hidrógeno del anillo, son iguales o diferentes y en cada caso representan 1) un átomo de hidrógeno, 2) un grupo hidroxilo, 3) un grupo trifluorometilo, 4) un grupo trifluoroacetilo, 5) un grupo alquilo(C1-6) opcionalmente sustituido con grupo(s) sustituyente(s) seleccionado(s) de entre átomos de halógeno, grupos oxo, grupos fenilo, -OR¹⁴ u -OCOR¹⁷, 6) un grupo alcoxi(C1-6) o 7) un grupo arilo(C6-10), R^{14} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C1-6) o un grupo bencilo, y R^{17} representa un grupo alquilo(C1-6).

20

25 **2.** Compuesto la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es (2-[[2-(2-cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amino]-2-metilpropil)amida de ácido (S)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico.

3. Composición farmacéutica que contiene el compuesto según la reivindicación 1 ó 2 como ingrediente activo.