

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 787**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 403/12** (2006.01)

**A61P 7/00** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

**A61K 31/501** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.10.2013 PCT/EP2013/072322**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.05.2014 WO14064219**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2013 E 13786200 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2917204**

54 Título: **Derivados de 1H-indol-3-carboxamida y sus usos como antagonistas de P2Y12**

30 Prioridad:

**26.10.2012 EP 12306334**

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

**17.04.2017**

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)  
54, rue La Boétie  
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**BOLDRON, CHRISTOPHE;  
BADORC, ALAIN;  
FOSSEY, VALÉRIE;  
ZECH, GERNOT y  
BESSE, ANGELINA**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 608 787 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de 1H-indol-3-carboxamida y sus usos como antagonistas de P2Y12

5 La presente invención tiene por objeto nuevos derivados de N-[(1H-pirazol-1-il)aril]-1H-indol o 1H-indazol-3-carboxamida, su preparación y su aplicación en terapéutica.

10 Los compuestos según la presente invención son antagonistas reversibles del receptor purinérgico P2Y12. Estos compuestos son anti-agregantes plaquetarios, que ejercen un efecto anti-trombótico potente. Pueden ser utilizados para el tratamiento y la profilaxis de trastornos cardiovasculares tales como las enfermedades tromboembólicas o las reestenosis.

15 En el mundo industrializado, las complicaciones médicas relacionadas con la aparición de una trombosis representan una de las causas principales de mortalidad. Algunos ejemplos de patologías asociadas al desarrollo de una trombosis incluyen el infarto agudo de miocardio, la angina (de pecho) inestable y la angina estable crónica, los ataques isquémicos pasajeros, los accidentes vasculares cerebrales, la enfermedad vascular periférica, la pre-eclampsia y la eclampsia, la trombosis venosa profunda, las embolias (cerebral, pulmonar, coronaria, renal, etc.), la coagulación intra-vascular diseminada, o la púrpura trombótica trombocitopénica. Existen también riesgos de complicaciones trombóticas y reestenóticas durante y después de los procedimientos quirúrgicos invasivos, tales como la angioplastia, la endarterectomía carótida, el by-pass aorto-coronario por injerto, o también la colocación de stents o de prótesis endovasculares.

25 Las trombosis arteriales pueden aparecer después de una lesión de la pared de un vaso o de una ruptura de una placa de aterosclerosis. Las plaquetas tienen una función esencial en la formación de estas trombosis. Las plaquetas pueden ser activadas bien por mediadores liberados en la circulación sanguínea por las células circulantes o por células endoteliales dañadas presentes a lo largo de la pared del vaso, o bien por moléculas trombogénicas de la matriz sub-endotelial - como el colágeno - expuestas durante las lesiones vasculares. Además, las plaquetas pueden también ser activadas en condiciones de flujo sanguíneo con tensión de cizallamiento elevada que se encuentran en los vasos estenosados. Después de la activación, las plaquetas circulantes se adhieren y se acumulan a nivel de la lesión vascular para formar un trombo. Durante este proceso, los trombos generados pueden ser suficientemente voluminosos para bloquear en parte o completamente la circulación sanguínea en el vaso.

35 En las venas, los trombos también pueden formarse a nivel de zonas de estasis o de circulación sanguínea ralentizada. Debido a su naturaleza, estos trombos venosos pueden producir embolias que se desplazan en el sistema vascular. Estas embolias son capaces entonces de bloquear la circulación sanguínea en los vasos más distantes, tales como las arterias pulmonar o coronaria.

40 Numerosos estudios han demostrado que el adenosina 5'-difosfato (ADP) es un mediador capital de la activación y de la agregación plaquetaria, teniendo una función clave en el inicio y la progresión de la formación de un trombo (Maffrand *et al.*, *Thromb. Haemostas.* (1988) 59, 225-230; Herbert *et al.*, *Arterioscl. Thromb.* (1993) 13, 1171-1179).

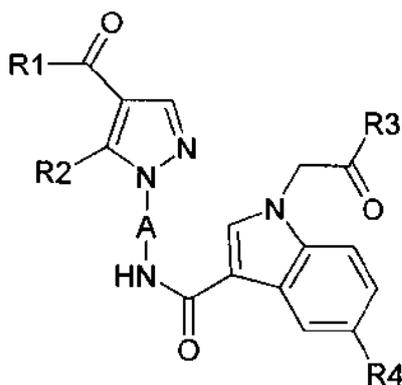
45 El ADP se libera en la circulación por los glóbulos rojos dañados y las células endoteliales de la pared aterosclerótica, y más específicamente se segrega por las plaquetas activadas en las que el ADP se almacena en los gránulos densos a una concentración muy elevada. La agregación plaquetaria inducida por el ADP se activa por su unión a dos receptores purinérgicos específicos, expresados sobre la membrana celular de las plaquetas humanas: P2Y1 y P2Y12. El receptor P2Y1, acoplado a la estimulación de la PLC $\beta$  vía G $\alpha_q$ , es responsable de la movilización de almacenados internos de calcio, del cambio de forma de las plaquetas, y de una agregación transitoria con ADP. El receptor P2Y12, acoplado a la inhibición de la adenilciclase vía G $\alpha_i2$  y a la activación de la PI-3 quinasa, es responsable de la amplificación de las respuestas y de la estabilización de la agregación (Gachet, *Thromb. Haemost.* (2001) 86, 222-232; Andre *et al.*, *J. Clin. Invest.* (2003) 112, 398-406). La utilización de ratones transgénicos P2Y1<sup>-/-</sup> (Gachet *et al.*, *J Clin Invest* (1999) 104, 1731-1737; Gachet *et al.*, *Circulation* (2001) 103, 718-723; Gachet *et al.*, *Haematologia* (2002) 87, 23) y P2Y12<sup>-/-</sup> (Conley *et al.*, *Nature* (2001) 409, 202-207) ha permitido poner en evidencia la importancia de estos dos receptores en el desarrollo de trombosis *in vivo*. En el ser humano, se han descrito unas deficiencias genéticas de P2Y12 como siendo asociadas a un fenotipo hemorrágico y a una alteración pronunciada de la agregación plaquetaria inducida por el ADP (Kanakura *et al.*, *J Thromb Haemost.* (2005) 3, 2315-2323).

60 La utilización de Clopidogrel en clínica humana ha proporcionado la prueba de que el bloqueo del receptor P2Y12 por un antagonista representa una estrategia terapéutica clave en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. El Clopidogrel es un pro-fármaco de la familia de las tienopiridinas cuyo metabolito activo se relaciona de forma covalente con el receptor P2Y12, dando lugar a una inhibición irreversible de la actividad plaquetaria *in vivo*. (Savi *et al.*, *Biochem Biophys Res Commun* (2001) 283, 379-383; Savi *et al.*, *Proc Nati Acad Sci* (2006) 103, 11069-11074). Esta molécula había mostrado inicialmente su eficacia en varios ensayos clínicos reduciendo el riesgo de accidentes cardiovasculares en pacientes con riesgo ("A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)" CAPRIE steering committee *Lancet* (1996) 348, 1329-1339; "The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE). Effects of

Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation" CURE steering committee *N Engl J Med* (2001) 345, 7, 494-502).

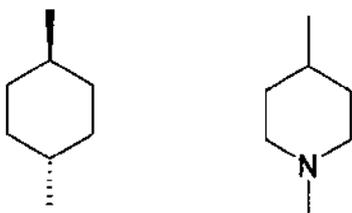
5 Se han descrito unos antagonistas sintéticos del receptor P2Y<sub>12</sub> que presentan una actividad anti-plaquetaria y anti-trombótica, por ejemplo en el documento WO 2009/080227. Sin embargo, subsiste la necesidad de nuevos antagonistas que poseen propiedades superiores, en particular la necesidad de antagonistas reversibles que presentan una mejor relación beneficio a riesgo.

10 La presente invención tiene por objeto los compuestos que responden a la fórmula (I):



en la que:

15 A representa un radical bivalente elegido entre:



20 R<sub>1</sub> representa un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sub>2</sub> representa un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

25 R<sub>3</sub> representa un grupo -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, constituyen un heterociclo saturado, que comprende de 4 a 6 miembros y que puede contener otro átomo de nitrógeno; estando sustituido dicho heterociclo con al menos un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) no sustituido o sustituido con al menos uno de los grupos siguientes:

- uno, dos o tres átomos de halógeno, o
- 30 • un alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) no sustituido o sustituido con uno, dos o tres átomos de halógeno;

R<sub>4</sub> representa un átomo de halógeno.

35 Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos. Pueden existir, por lo tanto, en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de bases o salificados por ácidos o bases, en particular ácidos o bases farmacéuticamente aceptables. Dichas sales de adición forman parte de la invención.

40 Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos o bases útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I), forman parte también de la invención.

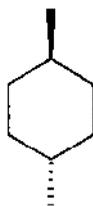
45 Por átomo de halógeno, se entiende un átomo de bromo, de cloro, de flúor o de yodo.

Por alquilo, se entiende un radical alquilo lineal o ramificado de uno a cuatro átomos de carbono, tal como el radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo.

5 Por alcoxi, se entiende un radical alcoxi lineal o ramificado de uno a tres átomos de carbono, tal como el radical metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi.

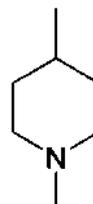
10 Por heterociclo, se entiende un grupo alquilo cíclico que comprende de 4 a 6 átomos que forman este anillo, y en el que uno o dos son heteroátomos seleccionados. Se pueden citar en particular los grupos piperidina, imidazolina, piperidina, pirazolidina y piperazina.

Entre los compuestos de fórmula (I) según la invención, se puede citar un sub-grupo de compuestos en el que A representa:



15

Otro sub-grupo de compuestos de fórmula (I) es tal que A representa:



20

Otro sub-grupo de compuestos de fórmula (I) es tal que R<sub>1</sub> representa un grupo n-propilo.

Otro sub-grupo de compuestos de fórmula (I) es tal que R<sub>3</sub> representa un grupo piperazina sustituido con al menos un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) no sustituido o sustituido con al menos uno de los grupos siguientes:

25

- uno, dos o tres átomos de halógeno, o
- un alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) no sustituido o sustituido con uno, dos o tres átomos de halógeno

30

Otro sub-grupo de compuestos de fórmula (I) es tal que R<sub>4</sub> representa un átomo de cloro.

Los sub-grupos anteriores tomados separadamente o en combinación forman parte también de la invención.

35

Entre los compuestos de fórmula (I), objetos de la invención, se pueden citar principalmente los compuestos siguientes:

- [4-(4-Butiril-5-metil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-amida del ácido 5-cloro-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-1H-indol-3-carboxílico

40

- [4-(4-Butiril-5-metil-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-amida del ácido 5-cloro-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-1H-indol-3-carboxílico

- [4-(4-Butiril-5-metil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-amida del ácido 5-cloro-1-{2-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-piperazin-1-il]-etil}-1H-indol-3-carboxílico

45

- [4-(4-Butiril-5-metil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-amida del ácido 5-cloro-1-{2-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indol-3-carboxílico

50

- [4-(4-Butiril-5-metil-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-amida del ácido 5-cloro-1-{2-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indol-3-carboxílico

- [4-(4-Butiril-5-metil-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-amida del ácido 5- cloro-1-{2-oxo-2-[4-(2-trifluorometoxi-etil)-piperazin-1-il]-etil}-1H-indol-3-carboxílico

en estado de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

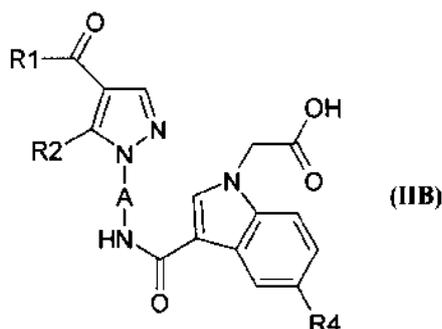
5 Se señala que los compuestos anteriores se han denominado en nomenclatura IUPAC mediante el programa informático AutoNom (Beilstein Informations system).

10 En lo que sigue, se entiende por grupo protector Pg un grupo que permite, por un lado, proteger una función reactiva tal como un hidroxilo o una amina durante una síntesis y, por otro lado, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Los ejemplos de grupos protectores así como los métodos de protección y de desprotección se dan en "Protective Group in Organic Synthesis", Green *et al.*, 4ª edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2007.

15 Se entiende por grupo saliente, en lo que sigue, un grupo que puede ser fácilmente escindido de una molécula por ruptura de un enlace heterolítico, con salida de un par electrónico. Este grupo puede ser reemplazado así fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución, por ejemplo. Tales grupos salientes son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxilo activado tal como un metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, triflato, acetato, etc. Los ejemplos de grupos salientes así como las referencias para su preparación se dan en "Advanced Organic Chemistry", M.B. Smith y J. March, 6ª edición, Wiley Interscience, 2007, p. 496-501.

20 De acuerdo con la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula (I) según un procedimiento que se caracteriza porque:

25 se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IIB):



30 en la que A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) con una amina de fórmula (III):

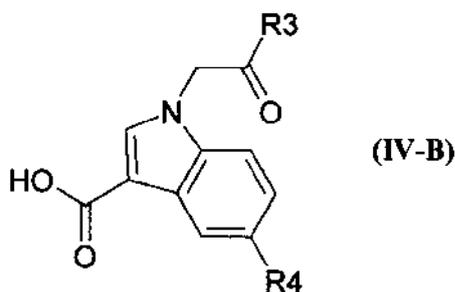


en la que R<sub>3</sub> es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I).

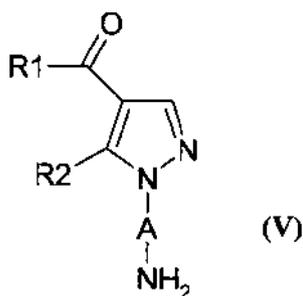
35 Eventualmente, se transforma el compuesto de fórmula (I) en una de sus sales con ácidos minerales u orgánicos.

40 La reacción se efectúa en presencia de una base como, por ejemplo, la trietilamina, la 4-dimetilaminopiridina, la N,N-diisopropiletilamina, la N-metilmorfolina, la N-etilmorfolina o la piridina y en presencia de un agente de acoplamiento como, por ejemplo, el cloruro de bis(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fosfínico, el cloroformato de isobutilo, el 1,1'-carbonildiimidazol, el hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, el N-hidroxibenzotriazol, el 2-ciano-2-(hidroxiimino)acetato de etilo. El disolvente utilizado es, por ejemplo, DCM, 1,2-dicloroetano o N,N-dimetilformamida. La temperatura de reacción está comprendida entre -10°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

45 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar también por reacción de un ácido o de un derivado funcional activado de este ácido de fórmula:



en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con un compuesto de fórmula:



5

en la que A, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I).

10 Cuando se trata un compuesto de fórmula (V) con el ácido de fórmula (IV-B) en sí mismo, se trabaja en presencia de un agente de acoplamiento utilizado en química peptídica tal como la 1,3-diciclohexilcarbodiimida o el hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida o el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitris(dimetilamino)fosfonio o el N-hidroxibenzotriazol o el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitris(pirrolidino)fosfonio o el tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio o el hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, en presencia de una base tal como la trietilamina, la N,N-diisopropiletilamina o la 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente tal como el DCM, el 1,2-dicloroetano, la N,N-dimetilformamida o el tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre -10°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

20 Como derivado funcional activado del ácido (IV-B) se puede utilizar el cloruro de ácido, el anhídrido, un anhídrido mixto, un éster alquílico de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> en el que el alquilo es lineal o ramificado, un éster activado, por ejemplo éster de *p*-nitrofenilo.

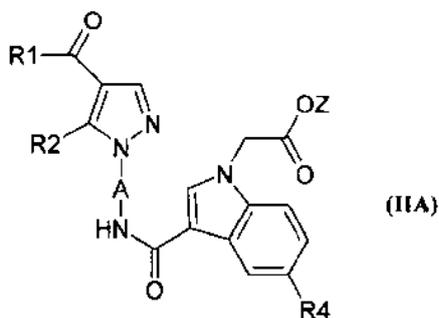
25 Así, se puede, por ejemplo, hacer reaccionar el cloruro de ácido obtenido por reacción del cloruro de tionilo o del cloruro de oxalilo sobre el ácido de fórmula (IV-B), con el compuesto de fórmula (V), en un disolvente, tal como un disolvente clorado (el DCM, el 1,2-dicloroetano, el cloroformo por ejemplo), un éter (tetrahidrofurano, dioxano por ejemplo), una amida (N,N-dimetilformamida por ejemplo) o piridina, bajo una atmósfera inerte, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente, en presencia de una amina terciaria tal como la trietilamina, la N-metilmorfolina, la piridina, la 4-dimetilaminopiridina o el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.

30 De manera particular, se pueden preparar ciertos compuestos de fórmula (I) a partir de otros compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) así obtenidos se pueden separar ulteriormente del medio de reacción y ser purificados según los métodos clásicos, por ejemplo, por cristalización o cromatografía en columna de sílice.

35 Los compuestos de fórmula (I) así obtenidos son aislados en forma de base libre o de sal, según técnicas clásicas.

Los compuestos de fórmula (IIB) se pueden preparar según un procedimiento en el que se hidroliza, en medio ácido o básico, un compuesto de fórmula (IIA):



en la que A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) y Z representa un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

5

Eventualmente, se transforma el compuesto de fórmula (IIA) en una de sus sales con bases minerales u orgánicas.

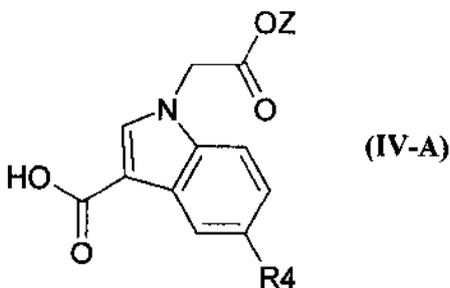
La reacción se efectúa en medio ácido por acción de un ácido fuerte, como, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, en un disolvente, en particular un disolvente polar, tal como, por ejemplo, el dioxano o el agua y a una temperatura comprendida entre -10°C y 110°C.

10

La reacción se efectúa en medio básico por acción de una base alcalina, como, por ejemplo, el hidróxido de potasio, el hidróxido de litio o el hidróxido de sodio, en un disolvente, en particular un disolvente polar, tal como, por ejemplo, el dioxano, el tetrahidrofurano, el agua, el metanol, el etanol o una mezcla de estos disolventes y a una temperatura comprendida entre -10°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

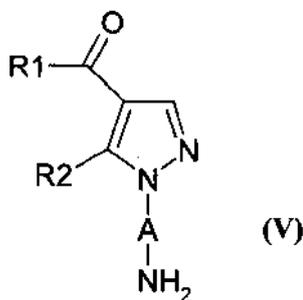
15

Los compuestos de fórmula (IIA) se pueden preparar por reacción de un ácido o de un derivado funcional activado de este ácido de fórmula:



20

en la que R<sub>4</sub> es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) y Z representa un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), con un compuesto de fórmula:



25

en la que A, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I).

Quando se trata un compuesto de fórmula (V) con el ácido de fórmula (IV-A) en sí mismo, se trabaja en presencia de un agente de acoplamiento utilizado en química peptídica tal como la 1,3-diciclohexilcarbodiimida o el hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida o el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitris(dimetilamino)fosfonio o el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitris(pirrolidino)fosfonio o el tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-

30

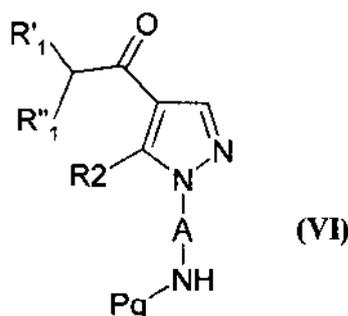
1,1,3,3-tetrametiluronio o el hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, en presencia de una base tal como la trietilamina, la N,N-diisopropiletilamina o la 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente tal como el DCM, el 1,2-dicloroetano, la N,N-dimetilformamida o el tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre -10°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

5 Como derivado funcional activado del ácido (IV-A) se puede utilizar el cloruro de ácido, el anhídrido, un anhídrido mixto, un éster alquílico de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> en el que el alquilo es lineal o ramificado, un éster activado, por ejemplo éster de *p*-nitrofenilo.

10 Así, se puede, por ejemplo, hacer reaccionar el cloruro del ácido obtenido por reacción de cloruro de tionilo o de cloruro de oxalilo sobre el ácido de fórmula (IV-A), con el compuesto de fórmula (V), en un disolvente, tal como un disolvente clorado (el DCM, el 1,2-dicloroetano, el cloroformo por ejemplo), un éter (tetrahidrofurano, dioxano por ejemplo), una amida (la N,N-dimetilformamida por ejemplo) o la piridina, bajo una atmósfera inerte, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente, en presencia de una amina terciaria tal como la trietilamina, la N-metilmorfolina, la piridina, la 4-dimetilaminopiridina o el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.

Los compuestos de fórmula (III) pueden ser conocidos, comercializados o preparados según métodos conocidos para el experto en la técnica.

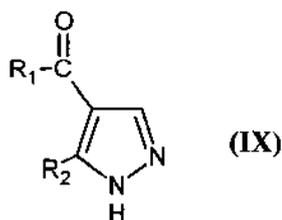
20 Los compuestos de fórmula (V) se preparan por reacción de desprotección de un compuesto de fórmula:



25 en la que A y R<sub>2</sub> son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), R'<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R''<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo -COOZ. Z representa un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y Pg representa un grupo protector, preferentemente un grupo *tert*-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo.

30 La reacción se efectúa por acción de un ácido como, por ejemplo, el ácido clorhídrico o el ácido trifluoroacético en presencia o no de un disolvente, por ejemplo agua o dioxano, y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del medio de reacción.

Los compuestos de fórmula (VI) para los que R''<sub>1</sub> = H, se preparan por reacción de un compuesto de fórmula:



35 en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con un compuesto de fórmula:



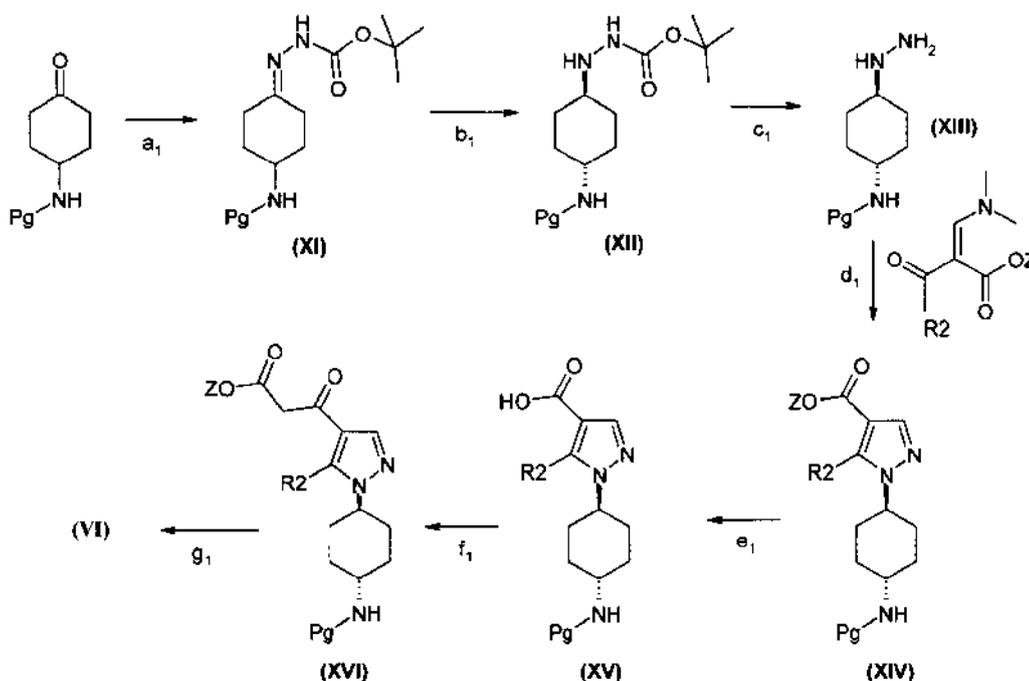
40 en la que A es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I), Y representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, un metanosulfonato, un benceno sulfonato, un *p*-toluenosulfonato, un triflato o un acetato y Pg representa un grupo protector, preferentemente un grupo *tert*-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo.

45 La reacción se efectúa en presencia de una base como, por ejemplo, el carbonato de potasio, el carbonato de cesio o el *tert*-butilato de potasio. La reacción se efectúa en un disolvente tal como, por ejemplo, el dimetilsulfóxido, la N,N-dimetilformamida, el dioxano o el tetrahidrofurano y a una temperatura comprendida entre 0°C y 150°C.

Los compuestos de fórmula (VI) para los que  $R_1 = \text{COOZ}$  pueden prepararse según el ESQUEMA 1 siguiente, en el que  $R_2$  es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I), Z representa un alquilo ( $C_1-C_4$ ) y Pg representa un grupo protector, preferentemente un grupo *tert*-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo.

5

ESQUEMA I



10 En la etapa  $a_1$  del ESQUEMA I, se condensa una 4-amino-ciclohexanona protegida con carbazato de *tert*-butilo para obtener el compuesto (XI).

15 En la etapa  $b_1$ , se reduce el compuesto (XI) con la ayuda de cianoborohidruro de sodio en el metanol, y después se separa el isómero de conformación *trans* (XII) por cristalización en acetato de etilo en presencia de una cantidad estequiométrica de ácido clorhídrico.

En la etapa  $c_1$ , se desprotege la función hidrazina en presencia de ácido clorhídrico en exceso en el dioxano para obtener el compuesto (XIII).

20 En la etapa  $d_1$  se condensa el derivado hidrazina (XIII) con éster etílico del ácido 2-[1-dimetilamino-metiliden]-3-oxobutírico en presencia de trietilamina en etanol a reflujo con el fin de generar el derivado pirazol (XIV).

25 En la etapa  $e_1$  se hidroliza el compuesto de fórmula (XIV) en presencia de hidróxido de sodio acuoso en una mezcla de tetrahidrofurano y de etanol para obtener el ácido carboxílico correspondiente (XV).

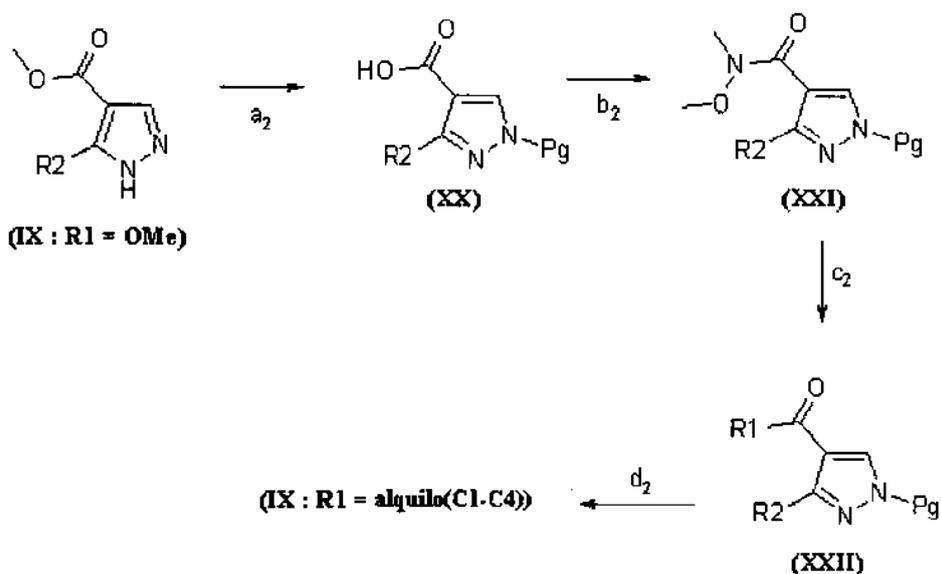
En la etapa  $f_1$ , se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XV) con 1,1'-carbonildiimidazol y después, sin aislar, se trata el compuesto intermedio así obtenido con una sal de magnesio de un hemi-éster del ácido malónico según el método descrito en *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1979) 18(1), 72-74.

30 En la etapa  $g_1$ , se alquila el compuesto de fórmula (XVI) así obtenido por reacción de un halogenuro, de un mesilato o de un tosilato de alquilo ( $C_1-C_3$ ), en presencia de una base tal como, por ejemplo, el carbonato de potasio, de un catalizador de transferencia de fase tal como, por ejemplo, el bromuro de tetrabutilamonio en un disolvente como, por ejemplo, el tetrahidrofurano y a una temperatura comprendida entre  $0^\circ\text{C}$  y la temperatura de reflujo del disolvente.

35

Los compuestos de fórmula (IX) en la que  $R_1 = \text{alquilo}$  ( $C_1-C_4$ ) pueden prepararse según el ESQUEMA II siguiente en el que  $R_2$  es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I), Pg representa un grupo protector, preferentemente un grupo tritilo.

## ESQUEMA II

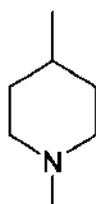


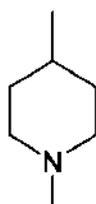
5 En la etapa  $a_2$  del ESQUEMA II, se protege el átomo de nitrógeno del compuesto de fórmula (IX) para el que  $R_1 = \text{OMe}$ , en particular con un grupo trifilo, y después se hidroliza en medio básico el compuesto intermedio obtenido.

10 En la etapa  $b_2$ , el compuesto de fórmula (XX) así obtenido se hace reaccionar con N-metoximetanamina, en presencia de un agente de acoplamiento tal como, por ejemplo, cloruro de bis(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fosfínico y en presencia de una base tal como, por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina. La reacción se efectúa en un disolvente como, por ejemplo, diclorometano y a una temperatura comprendida entre  $0^\circ\text{C}$  y la temperatura ambiente.

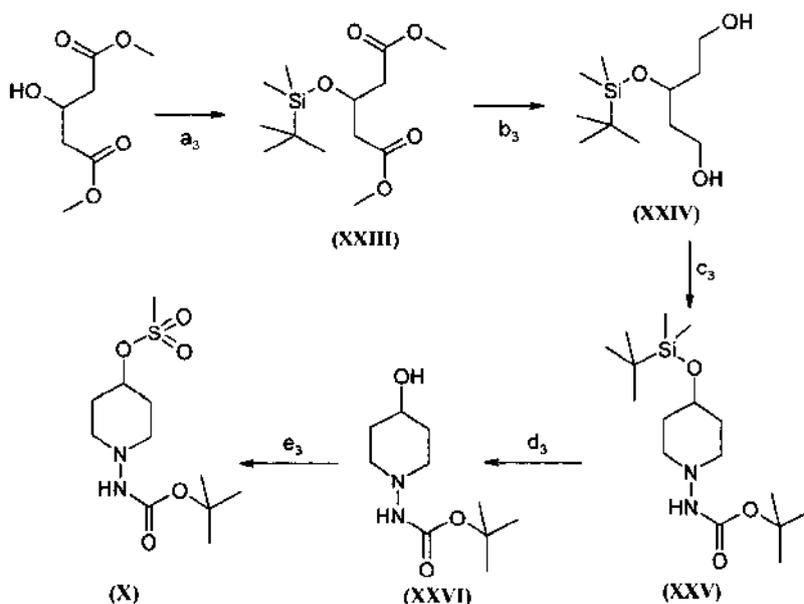
15 El compuesto de fórmula (XXI) así obtenido se hace reaccionar en la etapa  $c_2$  con un compuesto organometálico tal como un halogenuro de alquilo ( $C_1-C_4$ )-magnesio, en un disolvente tal como éter dietílico o tetrahidrofurano y a una temperatura comprendida entre  $-70^\circ\text{C}$  y la temperatura ambiente.

El compuesto de fórmula (XXII) así obtenido se desprotege en la etapa  $d_2$  según los métodos clásicos (Protective Group in Organic Synthesis, Green *et al.*, 4<sup>a</sup> edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2007).



20 Los compuestos de fórmula (X) en los que  $A =$   pueden prepararse según el ESQUEMA III siguiente en el que Y representa un mesilato y Pg representa un grupo protector, preferentemente un grupo terc-butoxicarbonilo.

## ESQUEMA III



En la etapa a<sub>3</sub> del ESQUEMA III, se protege el alcohol secundario del 3-hidroxiglutarato de dimetilo con un grupo *tert*-butildimetilsililo.

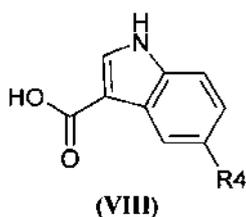
5 En la etapa b<sub>3</sub>, se reduce el compuesto (XXIII) así obtenido en presencia de borohidruro de litio en dietiléter a 0°C para generar el compuesto (XXIV).

10 En la etapa c<sub>3</sub>, se oxidan las dos funciones alcoholes en aldehído por una oxidación de Swern y después se genera el compuesto (XXV) por doble aminación reductora de ciclación con carbazato de *tert*-butilo en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio.

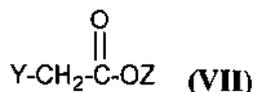
En la etapa d<sub>3</sub>, se desprotege la función sililada con el fin de regenerar el alcohol secundario del compuesto (XXVI).

15 En la etapa e<sub>3</sub>, se activa el alcohol en presencia de cloruro de metanosulfonilo, de trietilamina y de 4-dimetilaminopiridina, en el diclorometano para obtener el mesilato (X).

Los compuestos de fórmula (IV-A) para los que R<sub>3</sub> = OZ se preparan por reacción de un compuesto de fórmula:



20 en la que R<sub>4</sub> es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I), con un compuesto de fórmula (VII):



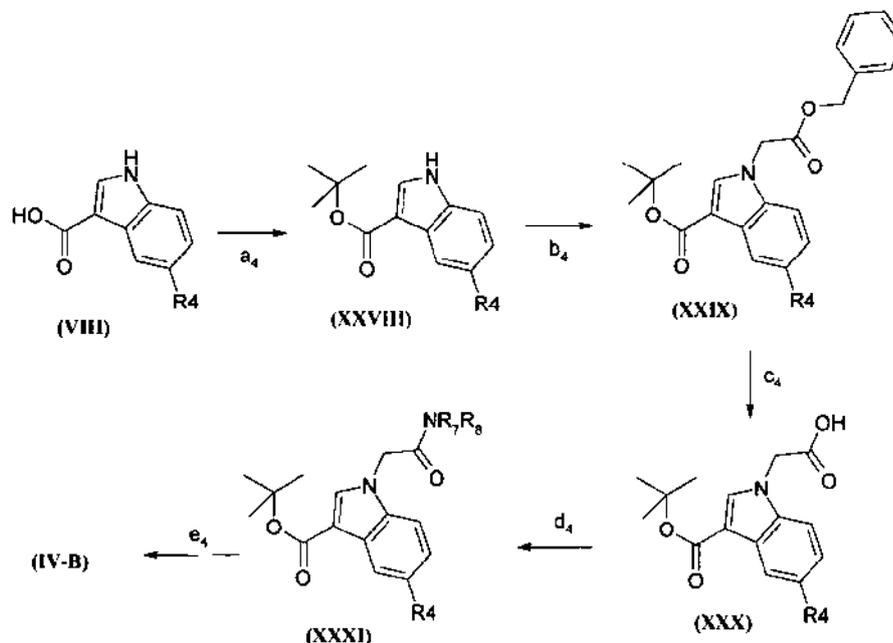
25 en la que Y representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, un metanosulfonato, un bencenosulfonato, un *p*-toluenosulfonato o un triflato y Z representa un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

30 La reacción se efectúa en presencia de dos equivalentes de una base fuerte como, por ejemplo, hidruro de sodio, en un disolvente, en particular un disolvente polar aprótico, como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre -30°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula (IV-B) se preparan según el ESQUEMA IV siguiente en la que R<sub>4</sub> es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I):

ESQUEMA IV

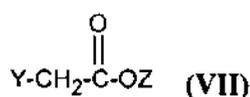
5



En la etapa a<sub>4</sub> del ESQUEMA IV, se protege el ácido carboxílico del derivado 3-carboxiindol (VIII) en presencia de N,N-dimetilformamida di-*tert*-butilacetal en el benceno con el fin de generar el éster *tert*-butílico (XXVIII) correspondiente.

10

En la etapa b<sub>4</sub>, se alquila el compuesto (XXVIII) así obtenido con la ayuda de un compuesto de fórmula (VII) siguiente,



15

en la que Y representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, un metanosulfonato, un benzenosulfonato, un *p*-toluenosulfonato o un triflato y Z representa un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o un grupo bencilo, en presencia de una base tal como carbonato de cesio y de un disolvente, tal como dimetilformamida.

20

En la etapa c<sub>4</sub>, se hidroliza el éster del compuesto (XXIX) en presencia de hidróxido de litio a 0°C para obtener el compuesto (XXX).

En la etapa d<sub>4</sub>, se genera la unión carboxamida en condiciones de activación con la pareja 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida/pentafluorofenol en presencia de N-etilmorfolina y de la amina HR<sub>3</sub> deseada para dar lugar al compuesto (XXXI).

25

En la etapa e<sub>4</sub>, se desprotege el éster *tert*-butílico con la ayuda del ácido trifluoroacético en diclorometano lo que permite generar el compuesto (IV-B).

30

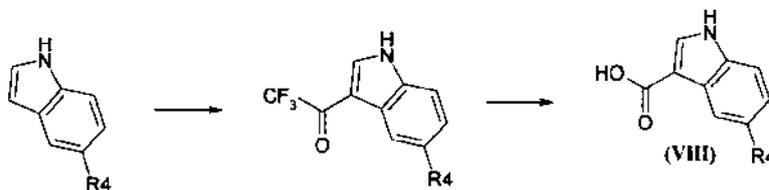
Los compuestos de fórmula (VII) son conocidos, se comercializan o se preparan según métodos conocidos.

Los compuestos de fórmula (VIII) pueden ser comerciales o prepararse según adaptaciones de métodos descritos en la bibliografía tales como, por ejemplo, los representados en el ESQUEMA V en el que R<sub>4</sub> es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I):

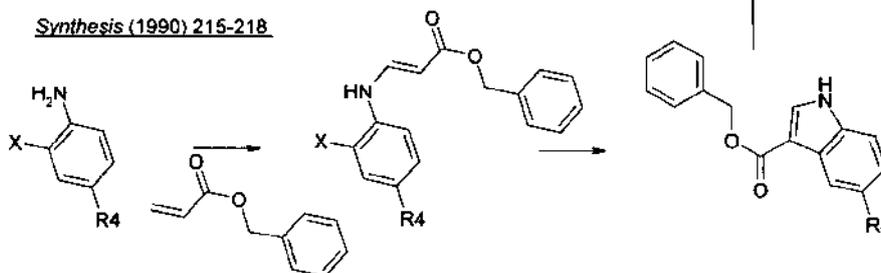
35

ESQUEMA V

*Journal of Fluorine Chemistry* (1977) 10, 437-445



*Synthesis* (1990) 215-218



5 Los compuestos de fórmula (IX) en la que R<sub>1</sub> = alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) son conocidos, comercializados o preparados según métodos conocidos (*Synlett* (2004) 4, 703-707).

La invención, según otro de sus aspectos, tiene también por objeto los compuestos nuevos de fórmula (IIA). Estos compuestos son útiles como intermediarios de síntesis de los compuestos de fórmula (I).

10 La invención tiene también por objeto los compuestos nuevos de fórmula (IIB). Estos compuestos son útiles como intermediarios de síntesis de los compuestos de fórmula (I).

15 La invención, según otro de sus aspectos, tiene también por objeto la utilización de los compuestos de fórmula (I), tales cuales o en forma radiomarcada como herramientas farmacológicas en el hombre o en animales, para la detección y el marcaje del receptor purinérgico P2Y<sub>12</sub>.

Los ejemplos siguientes describen la preparación de determinados compuestos de acuerdo con la invención. Estos ejemplos no son limitativos y no hacen más que ilustrar la presente invención.

20 En las Preparaciones y en los Ejemplos se utilizan las abreviaturas siguientes:

Me: metilo

25 Et: etilo

n-Pr: n-propilo

Ph: fenilo

30 éter: éter dietílico

éter iso: éter diisopropílico

35 DMSO: dimetilsulfóxido

DMF: N,N-dimetilformamida

THF: tetrahidrofurano

40 DCM: diclorometano

EtOAc: acetato de etilo

45 DMAP: 4-dimetilaminopiridina

- DIPEA: diisopropiletilamina
- HOAT: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
- 5 HOBT: 1-hidroxibenzotriazol
- TFA: ácido trifluoroacético
- 10 BOP-Cl: cloruro de bis-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fosfínico
- EDC: hidrocioruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
- NaOH: hidróxido de sodio
- 15 KOH: hidróxido de potasio
- HCL: ácido clorhídrico
- i-PrOH: isopropanol
- 20 MeCN: acetonitrilo
- NaBH<sub>4</sub>: borohidruro de sodio
- 25 NaHCO<sub>3</sub>: hidrógenocarbonato de sodio
- NaH: hidruro de sodio
- Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: sulfato de sodio
- 30 TBAF: fluoruro de tetra-n-butilamonio
- UV: ultravioleta
- 35 Éter clorhídrico 1N o 2N: disolución 1N o 2N de ácido clorhídrico en éter dietílico
- HCl 1N (ó 2N) en éter: disolución 1N o 2N de ácido clorhídrico en éter dietílico
- 40 HCl 4N en el dioxano: disolución 4N de ácido clorhídrico en dioxano
- F: punto de fusión
- TA: temperatura ambiente
- 45 HPLC: cromatografía líquida de alta rendimiento
- Salmuera: disolución saturada de cloruro de sodio en agua.
- 50 Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (NMR <sup>1</sup>H) se registran en espectrómetros Bruker (250, 400 y 500 MHz) en DMSO-d<sub>6</sub>. Los desplazamientos químicos δ se expresan en partes por millón (ppm). Para la interpretación de los espectros, se utilizan las abreviaturas siguientes: s: singlete, d: doblete, t: triplete, c: cuadruplete; m: masivo, mt: multiplete, s a: singlete ancho, dd: doblete desdoblado, br: pico ancho.
- 55 Los compuestos según la invención se analizan por acoplamiento HPLC-UV-MS (cromatografía líquida /detección UV/detección de masa).
- El aparato utilizado está compuesto por un equipo cromatográfico equipado con un detector de red de diodos y un espectrómetro de masa cuadrupolar. Se mide el pico molecular (MH<sup>+</sup>) y el tiempo de retención (tR) en minutos.
- 60 Método A: columna Phenomenex Luna C18(2) 10x2 mm, 3 pm
- Disolvente A: agua + 0,05% TFA
- Disolvente B: MeCN
- 65 1,1 ml/min, 30°C; Agilent serie 1100 MSD

## ES 2 608 787 T3

Gradiente (minutos)	A	B
0	93	7
1,2	5	95
1,4	5	95

Método B: Waters XBridge C18 4,6 x 50 mm, 2,5 µm,

5 Disolvente A: agua + 0,1% de ácido fórmico

Disolvente B: MeCN + 0,08% de ácido fórmico

1,3 ml/min; 20 °C; Waters Ultima Triple Quad MS

10

Gradiente (minutos)	A	B
0	97	3
3,5	40	60
4	2	98
5	2	98
5,2	97	3
6,5	97	3

Método C: Merck Chromolith C18 2x50 mm; 2,5 µm.

Disolvente A: agua + 0,05% TFA

15

Disolvente B: MeCN + 0,05% TFA

2,4 ml/min; 20 °C; Tecan LCT

Gradiente (minutos)	A	B
0	98	2
0,2	98	2
2,4	2	98
3,2	2	98
4	98	2

20

Método D: Agilent 1100 serie. Symmetry C18 3,5 µm (2,1 x 50 mm, Waters)

Disolvente A: agua + 0,005% TFA

Disolvente B: MeCN + 0,005% TFA

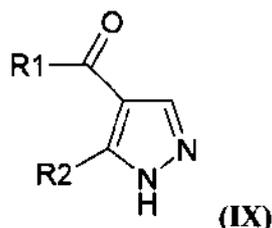
0,4 ml/mín, 25°C; MSD SL (Agilent) ESI<sup>+</sup>.

Gradiente (minutos)	A	B
0	100	0
10	0	100
15	0	100

5 El registro de los espectros de masa se efectúa en modo electropulverización (ESI) positivo, con el fin de observar los iones resultantes de la protonación de los compuestos analizados (MH<sup>+</sup>), o de la formación de aductos con otros cationes tales como Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, etc.

## 10 Preparaciones

### 1. Preparaciones de los compuestos de fórmula (IX)



15 1-(5-metil-1*H*-pirazol-4-il)butan-1-ona.

(IX): R<sub>1</sub> = n-Pr; R<sub>2</sub> = Me.

20 Etapa 1: ácido 3-metil-1-tritil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (XX).

A una solución de 6,60 g de 5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metilo en 50 ml de DMF, se añaden 8,46 g de carbonato de potasio y 15,8 g de cloruro de tritilo. Después de 5 días a TA, se añade AcOEt, se lava con agua, con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora hasta sequedad. El residuo oleoso se pone en suspensión en 100 ml de una mezcla (50/50; v/v) de etanol y de agua. Se añaden 9,95 g de hidróxido de potasio y se calienta a reflujo durante 6 horas. Se filtra el medio de reacción en caliente, se concentra el filtrado y se acidifica con una solución de HCl 1N. Se filtra el precipitado formado, se lava con una mezcla (50/50; v/v) de éter iso y de AcOEt y se seca a vacío. Se obtienen 9,70 g del compuesto esperado en forma de un polvo blanco.

30 RMN <sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz) : δ (ppm) : 2,33 (3H, s) ; 7,03-7,09 (6H, m) ; 7,34-7,43 (9H, m) ; 7,61 (1H, s).

Etapa 2: N-metoxi-N,3-dimetil-1-tritil-1*H*-pirazol-4-carboxamida (XXI).

A una solución de 9,70 g del compuesto obtenido en la etapa anterior, en 100 ml de DCM, se añaden 10,3 g de DMAP y 10,3 g de BOP-Cl. Se añaden después por partes 3,85 g de hidrocloreto de N-metoximetanamina y se agita durante 1 hora a TA. Se evapora y después se recoge el residuo con acetato de etilo, se lava con agua, con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se evapora hasta sequedad. Se tritura con éter iso, se filtra y se seca en estufa al vacío. Se obtienen 10,4 g del compuesto esperado en forma de un polvo blanco.

40 RMN <sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz) : δ (ppm) : 2,34 (3H, s) ; 3,13(3H, s) ; 3,39 (3H, s) ; 7,05-7,15 (6H, m) ; 7,33-7,44 (9H, m) ; 7,71 (1H, s).

Etapa 3: 1-(3-metil-1-tritil-1*H*-pirazol-4-il)butan-1-ona (XXII).

45 A una solución de 10,4 g del compuesto obtenido en la etapa anterior, en 130 ml de THF a -30°C, se añaden gota a gota, 32,7 ml de una solución 2M de cloruro de n-propilmagnesio en éter. Se vuelve a TA y después se agita durante 4 horas. Se coloca el medio de reacción a -30°C y después se añaden (gota a gota al principio) 50 ml de agua. Se

vuelve a TA, se añaden 250 ml de una solución de HCl 1N y después se extrae con AcOEt. Se lava con agua, con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se evapora hasta sequedad. Se tritura en éter iso, se filtra y se seca en estufa al vacío. Se obtienen 8,4 g del compuesto esperado en forma de un polvo blanco.

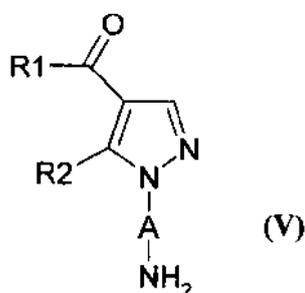
5 RMN <sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (400 MHz) : δ (ppm) : 0,84 (3H, t) ; 1,52 (2H, sext) ; 2,34 (3H, s) ; 2,62 (2H, t) ; 7,04-7,12 (6H, m) ; 7,33-7,45 (9H, m) ; 7,93 (1H, s).

Etapa 4: 1-(5-metil-1H-pirazol-4-il)butan-1-ona.

10 Se agitan 8,4 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en suspensión, en 50 ml de HCl 4N en dioxano durante 6 horas. Se evapora hasta sequedad, se tritura con éter iso, se filtra y se seca en estufa al vacío. Se obtienen 3,1 g del compuesto esperado en forma de una goma incolora.

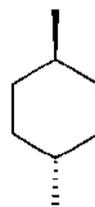
15 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz) : δ (ppm) : 0,90 (3H, t) ; 1,58 (2H, sext) ; 2,39 (3H, s) ; 2,71 (2H, t) ; 8,15 (1H, s).

2. Preparaciones de los compuestos de fórmula (V)



20 Preparación 2.1

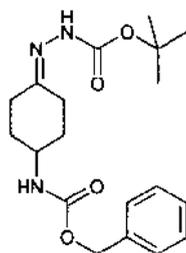
1-[1-(4-Amino-*trans*-ciclohexil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-butan-1-ona



(V): R<sub>1</sub> = nPr ; R<sub>2</sub> = Me ; A =

25

Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido N'-(4-benciloxicarbonilamino-ciclohexiliden)-hidrazinacarboxílico (XI)

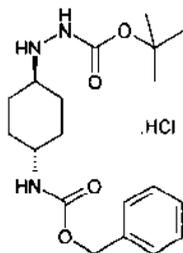


30 Se agitan 11,3 g (44,3 mmoles) de (4-Oxo-ciclohexil)-carbamato de bencilo y 6,6 g (48,7 mmoles) de carbazato de terc-butilo en 140 ml de metanol a TA durante 4h. El medio de reacción se evapora hasta sequedad. El residuo sólido se tritura en éter iso, el precipitado se filtra y después se seca en estufa al vacío para dar 16,4 g de producto esperado en forma de un polvo rosado.

35 Rendimiento cuantitativo.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (400 MHz) : δ (ppm) : 9,54 (1H, a) ; 7,43-7,24 (6H, m) ; 5,01 (2H, s) ; 3,60 (2H, m) ; 2,74 (1H, m) ; 2,35-2,11 (2H, m) ; 2,01-1,76 (2H, m) ; 1,47-1,25 (11H, m).

5 Etapa 2: Hidrocloruro del éster terc-butílico del ácido N'-(4-benciloxicarbonilamino-*trans*-ciclohexil)-hidrazina-carboxílico (XII)



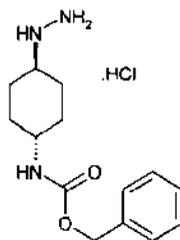
10 Se ponen en suspensión 16,3 g (45,1 mmoles) de éster terc-butílico del ácido N'-(4-benciloxicarbonilamino-ciclohexiliden)-hidrazinacarboxílico preparado en la etapa anterior en 270 ml de una solución de ácido acético/H<sub>2</sub>O (1/1; v/v). Se añaden 2,78 g (44,2 mmoles) de cianoborohidruro de sodio por partes y la mezcla de reacción se agita a TA durante la noche. Se añaden lentamente 140 ml de NaOH al 35% (pH final = 6-7). El precipitado formado se filtra, se lava con agua (3x) y después se seca en estufa al vacío a 60°C (mezcla que contiene, según un análisis RMN con el 66% de compuesto de conformación *trans* esperado y el 34% de compuesto de conformación *cis*).

15 El polvo blanco obtenido (16,3 g) se solubiliza en 370 ml de acetato de etilo. Se añaden gota a gota 24,7 ml (49,3 mmoles) de una solución de HCl 2N en dietiléter. Después de agitar durante la noche, el precipitado se filtra, se lava con acetona y después se seca en estufa al vacío a 60°C para obtener 11,4 g de un polvo blanco (RMN <sup>1</sup>H: 100% del derivado de conformación *trans*).

20 Rendimiento = 63%

25 RMN <sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (400 MHz) : δ (ppm) : 10,90 (1H, a) ; 10,18 (1H, a) ; 7,43-7,19 (6H, m) ; 5,01 (2H, s) ; 3,23 (1H, m) ; 3,06 (1H, m) ; 1,96 (2H, m) ; 1,88 (2H, m) ; 1,49-1,31 (11H, m) ; 1,18 (2H, m).

Etapa 3: Hidrocloruro del éster bencilico del ácido (4-hidrazino-*trans*-ciclohexil)-carbámico (XIII)

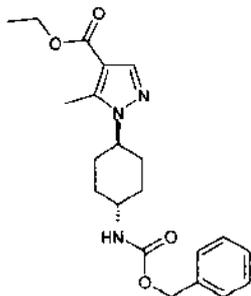


30 Se solubilizan 11,3 g (28,3 mmoles) del hidrocloruro del éster terc-butílico del ácido N'-(4-benciloxicarbonilamino-*trans*-ciclohexil)-hidrazina-carboxílico preparado en la etapa anterior en 250 ml de dioxano. Se añaden gota a gota 93,3 ml de una solución de HCl 4N en dioxano (373 mmoles) y la agitación se mantiene durante 60 h a TA. El precipitado formado se filtra y se seca en estufa al vacío a 60°C para obtener 7,61 g de cristales blancos.

35 Rendimiento = 90%

RMN <sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> + TFA (250 MHz) : δ (ppm) : 7,34 (5H, m) ; 5,00 (2H, s) ; 3,24 (1H, m) ; 2,84 (1H, m) ; 2,10-1,79 (4H, m) ; 1,22 (4H, m).

40 Etapa 4: Éster etílico del ácido 1-(4-benciloxicarbonilamino-*trans*-ciclohexil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (XIV)

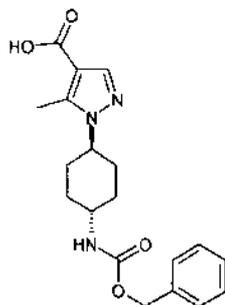


5 A 6,78 g (22,2 mmoles) de hidrocloreto del éster bencílico del ácido (4-hidrazino-*trans*-ciclohexil)-carbámico preparado en la etapa anterior en 45 ml de etanol, se añaden 8,83 ml (63,3 mmoles) de trietilamina. Se añaden 4,6 g de éster etílico del ácido 2-[1-dimetilamino-metiliden]-3-oxo-butírico y el medio de reacción se lleva a reflujo durante 4h. El medio de reacción se evapora hasta sequedad. El residuo se recoge con una mezcla H<sub>2</sub>O/AcOEt. La fase orgánica se recoge y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua (3x), con salmuera (1x), se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se evaporan hasta sequedad. El residuo se tritura con éter iso, se filtra y después se seca en estufa a 60°C para obtener 6,0 g de producto esperado en forma de un polvo beige.

Rendimiento = 74%.

15 RMN <sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (400 MHz) : δ (ppm) : 7,77 (1H, s) ; 7,39-7,27 (6H, m) ; 5,01 (2H, s) ; 4,24-4,10 (3H, m) ; 3,35 (1H, a) ; 2,52 (3H, s) ; 1,97-1,80 (6H, m) ; 1,40 (2H, m) ; 1,26 (3H, t, J = 6,3 Hz).

Etapa 5: Ácido 1-(4-benciloxicarbonilamino-ciclohexil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (XV)

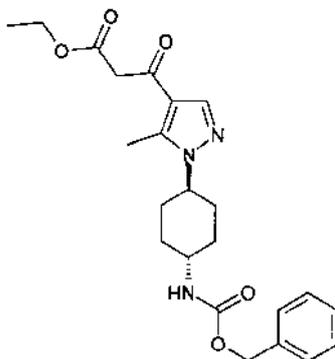


20 A 4,5 g (11,7 mmoles) de éster etílico del ácido 1-(4-benciloxicarbonilamino-*trans*-ciclohexil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico preparado en la etapa anterior en 20 ml de una mezcla THF/etanol (1/1; v/v), se añade una solución de 3,27 g (58,4 mmoles) de hidróxido de potasio en agua. El medio de reacción se calienta a 50°C durante la noche. Después de enfriar, se añade agua y los insaponificables se extraen con éter iso. La fase acuosa se acidifica a pH 5 mediante una solución acuosa de ácido clorhídrico. El precipitado blanco formado se filtra, se lava con éter iso y después se seca en estufa al vacío a 60°C para obtener el producto esperado en la forma de un polvo beige.

Rendimiento = 90%.

30 RMN <sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (400 MHz) : δ (ppm) : 12,11 (1H, a) ; 7,73 (1H, s) ; 7,39-7,27 (6H, m) ; 5,01 (2H, s) ; 4,14 (1H, m) ; 3,33 (1H, a) ; 2,50 (3H, s) ; 1,98-1,81 (6H, m) ; 1,40 (2H, m).

35 Etapa 6: Éster etílico del ácido 3-[1-(4-benciloxicarbonilamino-ciclohexil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-3-oxo-propiónico (XVI)

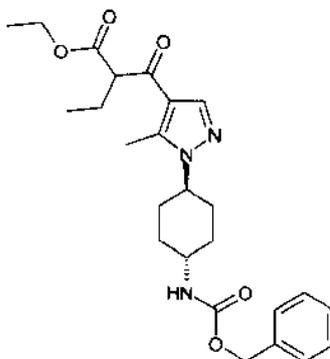


A 3,8 g (10,6 mmoles) de ácido 1-(4-benciloxycarbonylamino-ciclohexil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en 110 ml de THF, se añaden 1,97 g (15,9 mmoles) de 1,1'-carbonyldiimidazol. El medio de reacción se agita a TA durante 2h. Se añaden 4,6 g de bis (3-etoxi-3-oxopropanoato) de magnesio (sintetizado según el método descrito en Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1979, 18, 72-74) y el medio de reacción se calienta a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se evapora al vacío y se recoge con AcOEt. La fase orgánica se lava sucesivamente con una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, con agua y con salmuera y después se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se evapora al vacío. El residuo sólido se tritura con éter iso, se filtra y se seca en estufa al vacío a 60°C para obtener 2,7 g de un polvo rosa.

Rendimiento = 59%.

RMN <sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (400 MHz) : δ (ppm) : 8,02 (1H, s) ; 7,39-7,27 (6H, m) ; 5,01 (2H, s) ; 4,18 (1H, m) ; 4,09 (2H, c, J = 7 Hz) ; 3,87 (2H, s) ; 3,35 (1H, m) ; 2,53 (3H, s) ; 1,97-1,79 (6H, m) ; 1,41 (2H, m) ; 1,18 (3H, t, J = 7 Hz).

Etapa 7: Éster etílico del ácido 2-[1-(4-benciloxycarbonylamino-ciclohexil)-5-metil-1H-pirazol-4-carbonil]-butírico (VI)

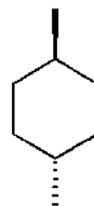


En un tubo sellado se colocan 2,4 g (5,2 inmoles) de éster etílico del ácido 3-[1-(4-benciloxycarbonylamino-ciclohexil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-3-oxo-propiónico preparado en la etapa anterior en 40 ml de THF. Se añaden 3,36 g (10,4 mmoles) de bromuro de tetrabutylamonio, 2,85 g (20,7 mmoles) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 3,75 ml (38,7 mmoles) de yodoetano y el medio de reacción se calienta a 50°C durante la noche. El medio de reacción se evapora hasta sequedad y después se recoge con AcOEt. La fase orgánica se lava con agua (1x), con una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada (2x) y con salmuera (1x), después se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora al vacío.

El residuo sólido se tritura con éter iso, se filtra y después se seca en estufa al vacío a 60°C para obtener 3,1 g de un polvo beige que contiene el producto esperado y un mol de una impureza correspondiente a un derivado de tetrabutylamonio. El producto bruto de la reacción se aplica en la etapa siguiente (Rendimiento aproximado de producto esperado = 82%).

RMN <sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (400 MHz) : δ (ppm) : 8,09 (1H, s) ; 7,39-7,27 (6H, m) ; 5,01 (2H, s) ; 4,24-4,02 (4H, m) ; 3,35 (1H, m) ; 2,53 (3H, s) ; 1,97-1,72 (8H, m) ; 1,40 (2H, m) ; 1,12 (3H, t, J = 7 Hz) ; 0,87 (3H, t, J = 7 Hz).

Etapa 7: 1-[1-(4-Amino-ciclohexil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-butan-1-ona

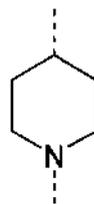


(V):  $R_1 = nPr$  ;  $R_2 = Me$  ; A =

5 Se calientan 0,6 g del producto bruto de la reacción obtenido en la etapa anterior (que contiene ~ 0,37 g, es decir 0,81 mmoles de éster etílico del ácido 2-[1-(4-benciloxicarbonilamino-ciclohexil)-5-metil-1H-pirazol-4-carbonil]-butírico a reflujo en HCl 6N durante 4h. Después de enfriar, se añaden 10 ml de una solución acuosa de sosa al 35% (el pH final debe ser básico). La fase acuosa se extrae con DCM (3x). Las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con agua (1x), mediante una solución de  $NaHCO_3$  saturada (1x) y con salmuera, después se secan sobre  $Na_2SO_4$  y se evaporan hasta sequedad. El residuo sólido se tritura con éter iso, se filtra y después se seca en estufa al vacío a  $60^\circ C$  para obtener 0,6 g de un polvo beige que contiene el producto esperado y un mol de una impureza correspondiente a un derivado de tetrabutilamonio (RMN difícil de desconvolucionar). El producto bruto de la reacción se aplica tal cual en la etapa siguiente.

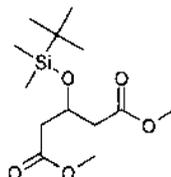
#### Preparación 2.2

15 1-[1-(1-Amino-piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-butan-1-ona



(V):  $R_1 = n-Pr$  ;  $R_2 = Me$  ; A =

20 Etapa 1: Éster dimetílico del ácido 3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-pentanodioico (XXIII)



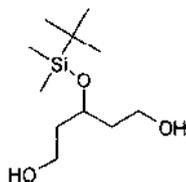
25 A una solución que contiene 28,2 g (0,19 moles) de *tert*-butil-cloro-dimetilsilano 30,2 g (0,44 moles) de imidazol en 225 ml de DCM, se añade lentamente una solución que contiene 30 g (0,17 moles) de 3-hidroxiglutarato de dimetilo en 225 ml de DCM. Después de agitar durante la noche, se añade agua, las fases se separan y la fase acuosa se extrae con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre  $MgSO_4$  y después se evaporan hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente acetato de etilo/heptano. Se obtienen 40,3 g del compuesto esperado en forma de polvo.

30 Rendimiento = 82%.

LC-MS tR(Método A): 1,10 min; MS (ES) m/z: 291,3 (MH+).

35 RMN  $^1H$  : DMSO- $d_6$  (500 MHz) :  $\delta$  (ppm) : 0,00 (6H, s) ; 0,70 (9H, s) ; 3,62 (4H, 2 x d) ; 4,50 (1H, pent).

Etapa 2: 3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-pentano-1,5-diol (XXIV)



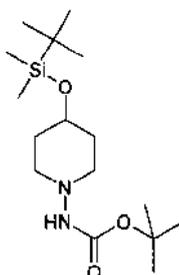
5 A una solución que contiene 13,5 g (47 mmoles) de éster dimetílico del ácido 3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-pentanodioico en 750 ml de dietiléter a 0°C, se añaden por partes 6,0 g (275 mmoles) de borohidruro de litio. Después de agitar durante la noche, se añade una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrae con DCM (2x) y después las fases orgánicas se reúnen y evaporan hasta sequedad para proporcionar 11,9 g de producto bruto.

Rendimiento ~ cuantitativo.

10 LC-MS tR(Método A): 0,81 min; MS (ES) m/z: 235,3 (MH+).

RMN <sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (500 MHz) : δ (ppm) : 0,00 (6H, s) ; 0,82 (9H, s) ; 1,52 (4H, m) ; 3,41 (4H, m) ; 3,86 (1H, pent) ; 4,28 (2H, t).

15 Etapa 3: Éster terc-butílico del ácido [4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-piperidin-1-il]-carbámico (XXV)



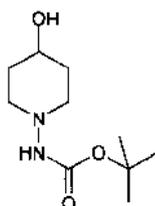
20 A una solución que contiene 13,3 ml (155 mmoles) de cloruro de oxalilo en 700 ml de DCM se añade gota a gota, a -78°C, una solución que contiene 14,4 ml de dimetilsulfóxido (203 mmoles) en 160 ml de DCM. Después de 30 minutos de agitación, se añade una solución que contiene 11,9 g (51 mmoles) de 3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-pentano-1,5-diol en 160 ml DCM a -78°C. Después de 30 minutos de agitación adicionales, se añaden 70,7 ml (51 mmoles) de trietilamina. El medio de reacción se agita a -78°C durante 1h, y después la temperatura se lleva a 0°C durante 30 minutos de agitación adicionales. Se añaden 92 ml de tolueno, y después se filtra la mezcla. El filtrado se concentra, después se resuspende en pentano y se filtra sobre Celite® para proporcionar 13,5 g de producto bruto después de evaporar el disolvente.

30 Se mezclan 12 g del producto bruto de la reacción obtenido anteriormente con 7,6 g (58 mmoles) de carbazato de terc-butilo en 350 ml de DCM. Se añaden 26,5 g (125 mmoles) de triacetoxiborohidruro de sodio a 0°C y después el medio de reacción se agita durante la noche. Se añade una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y las fases se separan. La fase acuosa se extrae con DCM (2x) y después las fases orgánicas reunidas se evaporan hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente acetato de etilo / heptano para obtener 8,6 g de producto esperado.

35 Rendimiento = 51%.

LC-MS tR(Método A): 1,03 min; MS (ES) m/z: 331,3 (MH+).

40 Etapa 4: Éster terc-butílico del ácido (4-hidroxi-piperidin-1-il)-carbámico (XXVI)



45 A una solución que contiene 8,6 g (26 mmoles) de éster terc-butílico del ácido [4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-piperidin-1-il]-carbámico en 400 ml de THF, se añaden 28,6 ml (28,6 mmoles) de TBAF (1 M en THF) a 0°C. Después de 12h de agitación, se añaden 28,6 ml de TBAF y el medio de reacción se agita durante 12h suplementarias. Después de concentrar hasta sequedad, el residuo se redisuelve en DCM y se extrae con agua (3x). Las fases acuosas combinadas se vuelven a extraer con la ayuda de una mezcla DCM/i-PrOH (3:1) y las fases

orgánicas combinadas se evaporan hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente acetato de etilo / heptano para obtener 4,4 g de producto esperado.

Rendimiento = 78%.

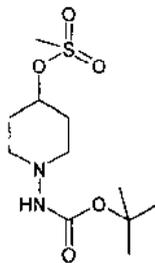
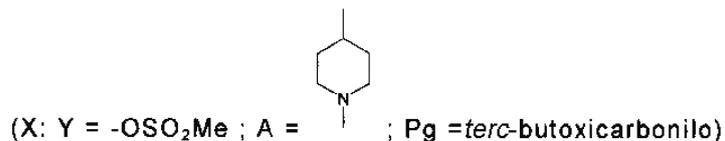
5

LC-MS tR(Método A): 0,25 min; MS (ES) m/z: 217,3 (MH+).

RMN <sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (500 MHz) : δ (ppm) : 1,37 (9H, s) ; 1,43 (2H, m) ; 1,69 (2H, m) ; 2,53 (2H, m) ; 2,82 (2H, m) ; 3,47 (1H, m) ; 4,62 (1H, d) ; 7,97 (1H, d).

10

Eta 5: Éster 1-terc-butoxicarbonilamino-piperidin-4-ílico del ácido metanosulfónico



15

A una solución que contiene 4,3 g (20 mmoles) de éster terc-butílico del ácido (4-hidroxi-piperidin-1-il)-carbámico en 100 ml de DCM, se añaden 0,24 g (2,0 mmoles) de DMAP, 2,8 ml (20 mmoles) de trietilamina y 1,5 ml (20 mmoles) de cloruro de metanosulfonilo. Después de agitar durante la noche, el medio de reacción se diluye con DCM y se lava con la ayuda de una solución acuosa de HCl 0,1 M. La fase acuosa se extrae con DCM y las fases orgánicas se reúnen para dar 6,0 g de un aceite incoloro.

20

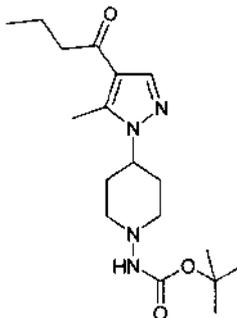
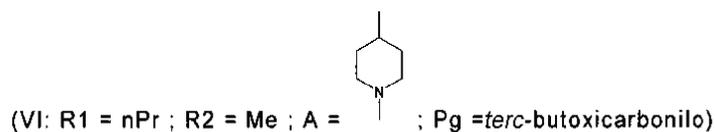
Rendimiento = cuantitativo.

25 LC-MS tR(Método A): 0,61 min; MS (ES) m/z: 239,2 (M-tBu+H+).

RMN <sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (500 MHz) : δ (ppm) : 1,40 (9H, s) ; 1,83 (2H, m) ; 1,95 (2H, m) ; 2,78 (2H, m) ; 2,92 (2H, m) ; 3,24 (3H, s) ; 4,76 (1H, m) ; 8,39 (1H, d).

30

Eta 6: Éster terc-butílico del ácido [4-(4-butiril-5-metil-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-carbámico



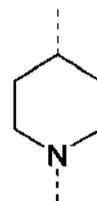
A una solución que contiene 1,55 g (10 mmoles) de 1-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-butan-1-ona en 15 ml de DMF, se añaden 1,20 g (11 mmoles) de terc-butóxido de potasio y la mezcla de reacción se agita a 50°C durante 30 minutos. Se añade una solución que contiene 3,00 g (10 mmoles) de éster 1-terc-butoxicarbonilamino-piperidin-4-ílico del ácido metanosulfónico en 5 ml de DMF. Con el fin de aumentar la conversión, se añaden 0,9 g de terc-butóxido de potasio a razón de 0,3 g cada 12h. El medio se concentra, se diluye con DCM y se extrae con agua (3x). El producto bruto así obtenido se purifica por HPLC preparativa (columna C18 fase inversa con elución mediante un gradiente agua/MeCN en presencia de un 0,1% de TFA) para obtener, después de liofilizar, 960 mg de una mezcla que contiene el producto esperado y su isómero de posición. Una purificación adicional por HPLC en fase estacionaria quiral ha permitido aislar 360 mg del producto esperado.

Rendimiento = 10%.

LC-MS tR(Método A): 0,82 min; MS (ES) m/z: 351,2 (MH+).

RMN <sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (500 MHz) : δ (ppm) : 0,87 (3H, t) ; 1,39 (9H, s) ; 1,57 (2H, m) ; 1,82 (2H, d a) ; 2,13 (2H, m) ; 2,54 (3H, s) ; 2,73 (2H, t) ; 2,83 (2H, t a) ; 3,08 (2H, d a) ; 4,26 (1H, m) ; 8,14 (1H, s) ; 8,61 (1H, s a).

Etapas 7: Hidrocloruro de 1-[1-(1-amino-piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-butan-1-ona



(V: R<sub>1</sub> = n-Pr ; R<sub>2</sub> = Me ; A = )

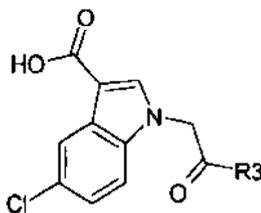
A una solución que contiene 536 mg (1,53 mmoles) de éster terc-butílico del ácido [4-(4-butiril-5-metil-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-carbámico en 12 ml de DCM se añaden 3,3 ml de ácido trifluoroacético. Después de agitar durante 3h, el medio de reacción se concentra y después se codestila dos veces con tolueno. El residuo así obtenido se disuelve en una mezcla MeCN/agua (1:1) y después se liofiliza después de añadir 2,0 ml (4 mmoles) de HCL 2N. Este procedimiento se repite una vez para dar 350 mg de producto esperado en la forma de un hidrocloruro.

Rendimiento = 80%.

LC-MS tR(Método A): 0,47 min; MS (ES) m/z: 251,3 (MH+).

RMN <sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (500 MHz) : δ (ppm) : 0,87 (3H, t), 1,55 (2H, m), 1,94 (2H, d a), 2,15 (2H, m) ; 2,55 (3H, s) ; 2,72 (2H, t) ; 2,90 (2H, s a) ; 3,33 (2H, d a) ; 4,43 (1H, m) ; 8,10 (1H, s).

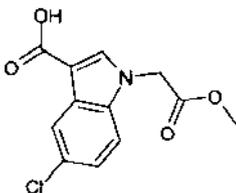
3. Preparaciones de los compuestos de fórmula (IV).



Preparación 3.1

Ácido 5-cloro-1-(2-metoxi-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxílico.

(IV-A): R<sub>3</sub> = OMe; R<sub>4</sub> = Cl



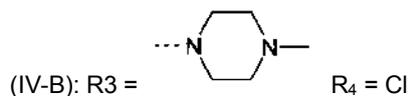
5 A una mezcla de 4,50 g (112 mmoles) de NaH (60% en aceite) en 400 ml de DMF a  $-10^{\circ}\text{C}$ , se añaden, gota a gota, 110 ml de una solución que contiene 10 g (51 mmoles) de ácido 5-cloro-1H-indol-3- carboxílico (comercial) en DMF y se deja con agitación durante 1h. La mezcla de reacción se enfría a  $-20^{\circ}\text{C}$  y después se añaden gota a gota 4,86 ml (51 mmoles) de bromoacetato de metilo. La vuelta a TA se efectúa durante un periodo de 5 horas y el medio de reacción se agita a TA durante 15h. El medio de reacción se añade a 1l de una mezcla AcOEt/HCl 1N, la fase orgánica se recoge y la fase acuosa se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con agua, con salmuera, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporan hasta sequedad para obtener 8,9 g del compuesto esperado en forma de un polvo blanco.

Rendimiento = 65%

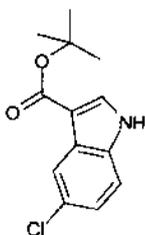
15 RNLN  $^1\text{H}$ : DMSO- $d_6$  (250 MHz) :  $\delta$  (ppm) : 3,70 (3H, s) ; 7,26 (1H, d) ; 7,57 (1H, d) ; 7,98 (1H,s) ; 8,12 (1H, s) ; 12,3 (1H, a).

Preparación 3.2

20 Ácido 5-cloro-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-1H-indol-3-carboxílico



Etapla 1: Éster terc-butílico del ácido 5-cloro-1H-indol-3-carboxílico (XXVIII)

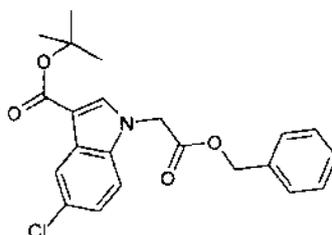


25 A una solución que contiene 5,0 g (26 mmoles) de ácido 5-cloro-1H-indol-3-carboxílico en 200 ml de benceno, se añaden 25 ml (104 mmoles) N,N-dimetilformamida di-terc-butilacetal. El medio de reacción se agita durante 12h, y después se añade otra parte del acetal (25 ml). Después de 12h suplementarias de agitación, el medio se concentra, se diluye con DCM y después se lava con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3x). Se obtienen 5,7 g de producto esperado después de evaporar los disolventes.

Rendimiento = 87%.

35 LC-MS tR(Método A): 1,05 min; MS (ES) m/z: 196,1 (M-tBu+H+).

Etapla 2: Éster terc-butílico del ácido 1-benciloxycarbonilmetil-5-cloro-1H-indol-3-carboxílico (XXIX)

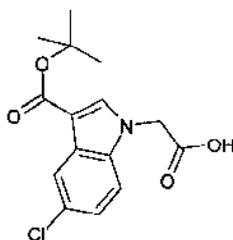


5 A una solución que contiene 5,7 g (22 mmoles) de éster terc-butílico del ácido 5-cloro-1H-indol-3-carboxílico y 3,5 ml (22 mmoles) de bromoacetato de bencilo en 150 ml de DMF, se añaden 11,1 g (34 mmoles) de carbonato de cesio. Después de 12h de agitación, el medio de reacción se diluye con DCM y después se lava 3x con una solución acuosa de LiCl (4% p/p). La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y el residuo obtenido después de evaporar se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente acetato de etilo / metanol para obtener 5,8 g de producto esperado.

10 Rendimiento = 66%

LC-MS tR(Método A): 1,22 min; MS (ES) m/z: 344,2 (M-tBu+H+).

Etapa 3: Éster terc-butílico del ácido 1-carboximetil-5-cloro-1H-indol-3-carboxílico (XXX)

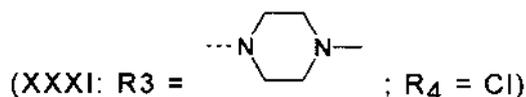


15 A una solución que contiene 9,8 g (24 mmoles) de éster terc-butílico del ácido 5-cloro-1H-indol-3-carboxílico en una mezcla 140 ml de THF/Agua (4:1), se añaden 12,2 ml (24 mmoles) de una solución de LiOH 2M a 0°C. Después de 3h de agitación, el pH del medio de reacción se ajusta a 6 por la adición de HCl 1N. Durante la evaporación de los disolventes, se forma un sólido que se recoge por filtración para dar 4,3 g de un polvo blanco. La extracción del filtrado ha permitido la obtención de 4 g suplementarios de producto esperado.

20 Rendimiento = cuantitativo.

25 LC-MS tR(Método A): 0,96 min; MS (ES) m/z: 254,2 (M-tBu+H+).

Etapa 4: Éster terc-butílico del ácido 5-cloro-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-1H-indol-3-carboxílico



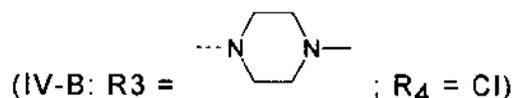
30 A una solución que contiene 3,15 g (10 mmoles) de éster terc-butílico del ácido 1-carboximetil-5-cloro-1H-indol-3-carboxílico en 70 ml de DMF, se añaden 2,93 g (20 mmoles) de EDC y 2,81 g (15 mmoles) de pentafluorofenol. Después de 20 minutos de agitación, se añaden 3,8 ml (30 mmoles) de N-etilmorfolina y 1,1 ml (10 mmoles) de 1-metil-piperazina y el medio de reacción se agita durante 12h a TA. Después de evaporar el disolvente, el residuo se recoge con DCM y se lava 2x con una solución acuosa de LiCl (4% p/p). La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se evapora hasta sequedad y después el producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente acetato de etilo / metanol para obtener 2,26 g de producto esperado.

40 Rendimiento = 58%.

LC-MS tR(Método A): 0,73 min; MS (ES) m/z: 336,2 (M-tBu+H+).

45 RMN <sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (500 MHz) : δ (ppm) : 1,58 (9H, s) ; 2,24 (3H, s) ; 2,31 (2H, m) ; 2,44 (2H, m) ; 3,47 (2H, m) ; 3,58 (2H, m) ; 5,34 (2H, s) ; 7,28 (1H, dd) ; 7,54 (1H, d) ; 7,99 (1H, d) ; 8,05 (1H, s).

Etapa 5: Ácido 5-cloro-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-1H-indol-3-carboxílico



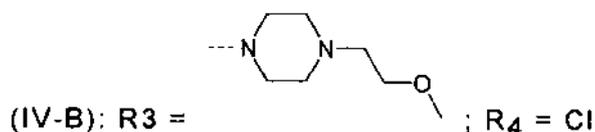
5 A una solución que contiene 2,26 g (5,8 mmoles) de éster terc-butílico del ácido 5-cloro-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-1H-indol-3-carboxílico en 30 ml de DCM, se añaden 4,3 ml de ácido trifluoroacético. Después de agitar durante 3h, el medio de reacción se concentra y después se codestila con tolueno (2x). El residuo así obtenido se disuelve en una mezcla MeCN / agua y se liofiliza después de añadir 7,3 ml de HCl 2N. Este procedimiento se repite una vez para obtener 2,33 g del hidrocloreuro del producto esperado.

Rendimiento = cuantitativo.

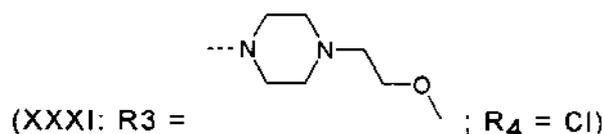
10 LC-MS tR(Método A): 0,51 min; MS (ES) m/z: 336,2 (MH+).  
 RMN <sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (500 MHz) : δ (ppm) : 2,79 (3H, s) ; 2,96 (1H, m) ; 3,13 (2H, m) ; 3,43 (1H, d) ; 3,52 (1H, d) ; 3,62 (1H, t) ; 4,15 (1H, d) ; 4,37 (1H, d) ; 5,34 (1H, d) ; 5,50 (1H, d) ; 7,31 (1H, dd) ; 7,61 (1H, d) ; 8,04 (1H, d) ; 8,06 (1H, s) ; 11,25 (1H, s a).

15 Preparación 3.3

Ácido 5-cloro-1-{2-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indol-3-carboxílico



Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 5-cloro-1-{2-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indol-3-carboxílico

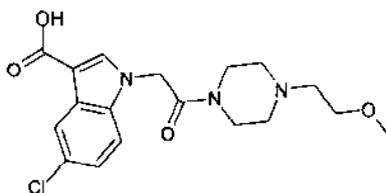
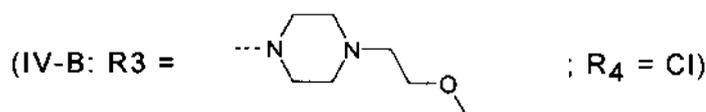


25 A una solución que contiene 4,3 g (14 mmoles) de éster terc-butílico del ácido 1-carboximetil-5-cloro-1H-indol-3-carboxílico en 95 ml de DMF, se añaden 3,99 g (28 mmoles) de EDC y 3,83 g (21 mmoles) de pentafluorofenol. Después de 20 minutos de agitación, se añaden 5,5 ml (42 mmoles) de N-etilmorfolina y 2,1 ml (14 mmoles) de 1-(2-metoxietil)piperazina y el medio de reacción se agita durante 12h a TA. Después de evaporar el disolvente, el residuo se recoge con DCM y se lava 2x con una solución acuosa de LiCl (4% p/p). La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se evapora hasta sequedad y después el producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente acetato de etilo / metanol para obtener 5,4 g de producto esperado.

Rendimiento = 87%.

35 LC-MS tR(Método A): 0,75 min; MS (ES) m/z: 436,4 (MH+).

Etapa 2: Ácido 5-cloro-1-{2-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indol-3-carboxílico



45 A una solución que contiene 2 g (4,6 mmoles) de éster terc-butílico del ácido 5-cloro-1-{2-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indol-3-carboxílico en 25 ml de DCM, se añaden 3,4 ml de ácido trifluoroacético. Después de agitar durante 3h, el medio de reacción se concentra y después se codestila con tolueno (2x). El residuo así obtenido

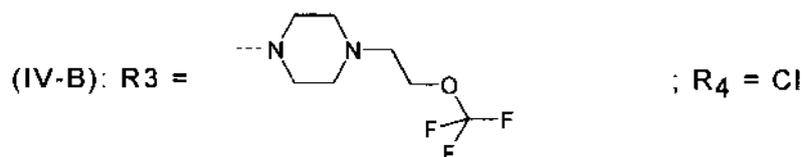
se disuelve en una mezcla MeCN / agua y se liofiliza después de añadir 6,5 ml de HCl 1 N. Este procedimiento se repite una vez para obtener 1,92 g del hidrocloreto del producto esperado.

Rendimiento = cuantitativo.

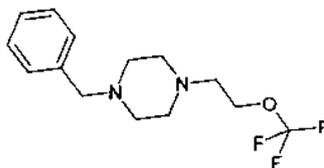
5 LC-MS tR(Método A): 0,55 min; MS (ES) m/z: 380,3 (MH+).

Preparación 3.4

10 Ácido 5-cloro-1-{2-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indol-3-carboxílico



15 Etapa 1: 1-Bencil-4-(2-trifluorometoxi-etil)-piperazina

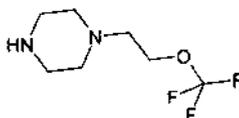


20 Una suspensión de 0,77 g (4,7 mmoles) de hidrocloreto de 2-(trifluorometoxi)etilamina y 1,8 g (21 mmoles) de NaHCO<sub>3</sub> en 100 ml de etanol se agitan a 80°C durante 6h. El medio de reacción se filtra, se concentra. El residuo se recoge con DCM, se lava con agua (1x), y después la fase acuosa se reextrae con DCM. Las fases orgánicas reunidas se evaporan y después el producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente acetato de etilo / heptano para obtener 419 mg de producto esperado en la forma de un aceite incoloro. Rendimiento = 31%.

25 LC-MS tR(método A): 0,46 min; MS (ES) m/z: 289,3 (MH+).

RMN <sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (500 MHz) : δ (ppm) : 2,33 - 2,52 (8H, m) ; 2,65 (2H, t) ; 3,52 (2H, s); 4,21 (2H, t); 7,31 - 7,41 (5H, m).

30 Etapa 2: 1-(2-Trifluorometoxi-etil)-piperazina



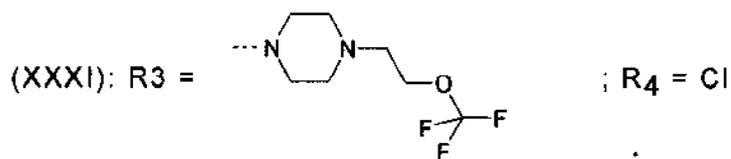
35 Una solución de 2,20 g (7,6 mmoles) de 1-bencil-4-(2-trifluorometoxi-etil)-piperazina en 50 ml de THF se transfiere a un autoclave Büchi y después se hidrogena durante 9h a 3 bares en presencia de 200 mg (0,29 mmoles) de Pd(OH)<sub>2</sub> al 20% sobre carbón. Al no ser completa la conversión, la suspensión se filtra, se añade catalizador frío y el medio de reacción se hidrogena durante 3 h suplementarias. Después de filtrar sobre Célite<sup>®</sup>, lavar con etanol y evaporar hasta sequedad, se obtienen 973 mg de producto desbencilado en la forma de un aceite incoloro.

40 Rendimiento = 65%.

LC-MS tR(Método A): 0,09 min; MS (ES) m/z: 199,2 (MH+).

45 RMN <sup>1</sup>H : CDCl<sub>3</sub> (400 MHz) : δ (ppm) : 2,53 - 2,65 (4H, m) ; 2,75 (2H, t) ; 3,02 (4H, m) ; 3,59 (1H, m) ; 4,15 (2H, t).

Etapa 3: Éster terc-butílico del ácido 5-cloro-1-{2-oxo-2-[4-(2-trifluorometoxi-etil)-piperazin-1-il]-etil}-1H-indol-3-carboxílico



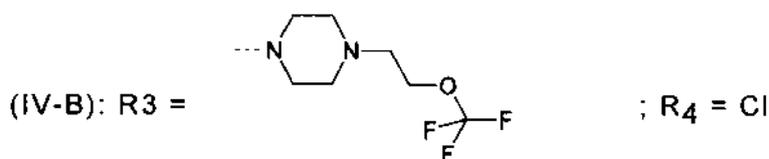
5 A una solución que contiene 600 mg (1,9 mmoles) de éster terc-butílico del ácido 1-carboximetil-5-cloro-1H-indol-3-carboxílico en 30 ml de DMF, se añaden 557 mg (3,8 mmoles) de EDC y 534 mg (2,9 mmoles) de pentafluorofenol. Después de 20 minutos de agitación, se añaden 0,7 ml (5,7 mmoles) de N-etilmorfolina y 416 mg (2,0 mmoles) de 1-(2-Trifluorometoxi-etil)-piperazina y el medio de reacción se agita durante 12h a TA. Después de evaporar el disolvente, el residuo se recoge con DCM y se lava 2x con una solución acuosa de LiCl (4% p/p). La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se evapora hasta sequedad y después el producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente acetato de etilo / heptano para obtener 634 mg de producto esperado.

Rendimiento = 68%.

LC-MS tR(Método A): 0,75 min; MS (ES) m/z: 436,4 (MH+).

15

Etapa 4: Ácido 5-cloro-1-{2-oxo-2-[4-(2-trifluorometoxi-etil)-piperazin-1-il]-etil}-1H-indol-3-carboxílico



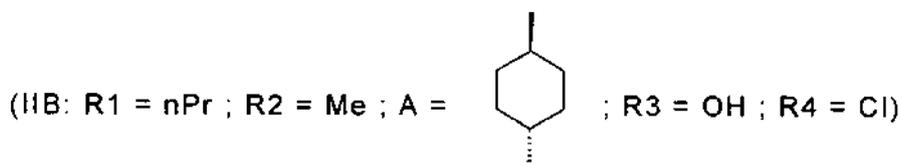
20 A una solución que contiene 634 mg (1,4 mmoles) de éster terc-butílico del ácido 5-cloro-1-{2-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indol-3-carboxílico en 10 ml de DCM, se añaden 0,9 ml de ácido trifluoroacético. Después de agitar durante 3h, el medio de reacción se concentra y después se codestila con tolueno (2x). El residuo así obtenido se disuelve en una mezcla MeCN / agua y se liofiliza después de añadir 1,3 ml de HCl 2N. Este procedimiento se repite una vez para obtener 567 mg del hidrocloreuro del producto esperado.

25

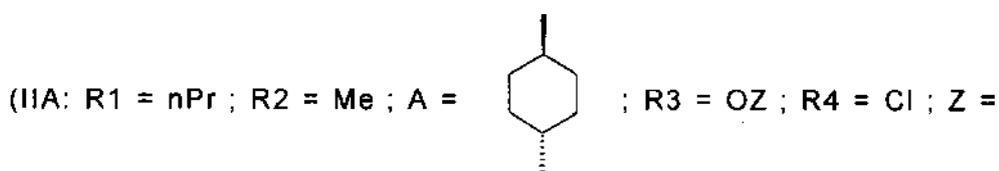
Rendimiento = 94%.

LC-MS tR(método A): 0,55 min; MS (ES) m/z: 380,3 (MH+).

30 4 Preparación del compuesto Ácido {3-[4-(4-butiril-5-metil-pirazol-1-il)-frans-ciclohexilcarbamoil]-5-cloro-indol-1-il}-acético



35 Etapa 1: Éster metílico del ácido {3-[4-(4-butiril-5-metil-pirazol-1-il)-trans-ciclohexilcarbamoil]-5-cloro-indol-1-il}-acético



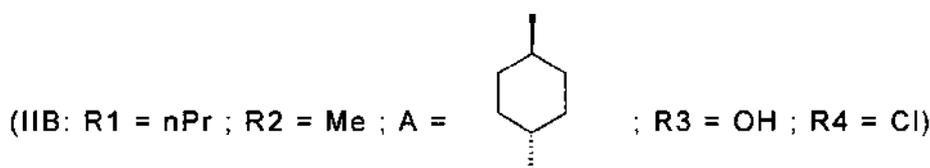
40 A una solución que contiene 600 mg (2,0 mmoles) de ácido 5-cloro-1-metoxicarbonilmetil-1H-indol-3-carboxílico (preparación 2.1), 528 mg (4,3 mmoles) de DMAP en 12 ml de DCM, se añaden 439 mg (2,2 mmoles) de EDC. Después de algunos minutos de agitación, el medio se vuelve homogéneo y se añaden 610 mg (2,45 mmoles) de 1-

[1-(4-amino-*trans*-ciclohexil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-butan-1-ona (preparación 1.1). Después de agitar a TA durante 48h, el medio de reacción se lava con agua {1x}, con HCl 1N (1x), con NaHCO<sub>3</sub> (1x) y con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se evapora hasta sequedad para obtener 1.1 g de aceite marrón. El residuo oleoso se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente DCM / metanol. El aceite amarillo obtenido (550 mg) se recoge con acetona y después se vierte gota a gota en éter iso. El precipitado blanco formado se filtra, se lava con éter iso y se seca al vacío para obtener 300 mg de un polvo blanco.

Rendimiento = 30%.

10 RMN <sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (400 MHz) : δ (ppm) : 8,15 (1H, d, J = 2,2 Hz) ; 8,08 (1H, s) ; 8,03 (1H, s) ; 7,93 (1H, d, J = 7,7 Hz) ; 7,52 (1H, d, J = 8,9 Hz) ; 7,21 (1H, dd, J = 8,9, 2,2 Hz) ; 5,25 (2H, s) ; 4,22 (1H, m) ; 3,85 (1H, m) ; 3,70 (3H, s) ; 2,73 (2H, t, J = 7,2 Hz) ; 2,56 (3H, s) ; 2,05 - 1,85 (6H, m) ; 1,59 (2H, sext, J = 7,2 Hz) ; 1,55 (2H, m) ; 0,91 (3H, t, J = 7,2 Hz).

15 Etapa 2: Ácido {3-[4-(4-butiril-5-metil-pirazol-1-il)-*trans*-ciclohexilcarbamoil]-5-cloro-indol-1-il}-acético



20 A una solución que contiene 300 mg (0,60 mmoles) Ester metílico del ácido {3-[4-(4-butiril-5-metil-pirazol-1-il)-*trans*-ciclohexilcarbamoil]-5-cloro-indol-1-il}-acético (preparado en la etapa anterior) en 3 ml de metanol, se añaden 26 mg (0,66 mmoles) de NaOH. El medio de reacción se agita durante 2 h y después se evapora hasta sequedad. El residuo se recoge con agua y después se añaden 0,7 ml de HCl 1N. El precipitado formado se filtra, se lava con agua y después se seca en estufa al vacío a 60°C para obtener 260 mg de un polvo blanco.

25 Rendimiento = 89%.

30 RMN <sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (400 MHz) : δ (ppm) : 8,15 (1H, d, J = 2,2 Hz) ; 8,09 (1H, s) ; 8,03 (1H, s) ; 7,90 (1H, d, J = 7,8 Hz) ; 7,49 (1H, d, J = 8,8 Hz) ; 7,19 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz) ; 5,03 (2H, s) ; 4,22 (1H, m) ; 3,85 (1H, m) ; 2,72 (2H, t, J = 7,2 Hz) ; 2,56 (3H, s) ; 2,05 - 1,85 (6H, m) ; 1,59 (2H, sextuplete, J = 7,2 Hz) ; 1,55 (2H, m) ; 0,91 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplos

35 Ejemplo 1: Compuesto n°1

Hidrocloruro de [4-(4-butiril-5-metil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-amida del ácido 5-cloro-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-1H-indol-3-carboxílico.

40 Se agitan 260 mg (0,54 mmoles) de ácido {3-[4-(4-butiril-5-metil-pirazol-1-il)-*trans*-ciclohexilcarbamoil]-5-cloro-indol-1-il}-acético (preparación 3), 136 mg (1,3 mmoles) de N-metilpiperazina y 211 mg (0,80 mmoles) de BOP-Cl en 5 ml de DCM durante la noche. El medio de reacción se evapora hasta sequedad y el residuo sólido se tritura con una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada. El precipitado blanco formado se filtra, se lava con agua, se seca en estufa al vacío a 60°C y después se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente DCM / metanol para obtener 290 mg de polvo blanco en forma de base. El producto se recoge en acetona y se añaden 0,7 ml de HCl 1N en dietiléter. El medio se filtra y el precipitado se seca en estufa al vacío a 60°C para obtener 260 mg de un polvo blanco.

Rendimiento = 80%.

50 LC-MS tR(Método D): 6,1 min; MS (ES) m/z: 567 (MH+).

F = 214°C.

55 RMN <sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (400 MHz) : δ (ppm) : 10,80 (1H, a) ; 8,15 (1H, d, J = 2,0 Hz) ; 8,03 (1H, s) ; 8,02 (1H, s) ; 7,92 (1H, d, J = 7,7 Hz) ; 7,49 (d, 1H, J = 8,9 Hz) ; 7,20 (1H, dd, J = 8,9, 2,0 Hz) ; 5,41 (1H, sistema AB: J = 17 Hz) ; 5,27 (1H, sistema AB: J = 17 Hz) ; 4,37 (1H, m) ; 4,20 (2H, m) ; 3,85 (1H, m) ; 3,56 (2H, m) ; 3,45 (1H, m) ; 3,12 (2H, m) ; 2,97 (1H, m) ; 2,83 (3H, s) ; 2,73 (2H, t, J = 7,2 Hz) ; 2,56 (3H, s) ; 2,05 - 1,85 (6H, m) ; 1,59 (2H, sext, J = 7,2 Hz) ; 1,55 (2H, m) ; 0,90 (3H, t, J = 7,2 Hz).

60 Ejemplo 2: Compuesto n° 2

Hidrocloruro de [4-(4-butiril-5-metil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-amida del ácido 5-cloro-1-{2-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indol-3-carboxílico.

5 Se agitan 250 mg (0,52 mmoles) de ácido {3-[4-(4-butiril-5-metil-pirazol-1-il)-*trans*-ciclohexilcarbamoil]-5-cloro-indol-1-il}-acético (preparación 3), 112 mg (0,77 mmoles) de 1-(2-Metoxi-etil)-piperazina, 191 mg (1,5 mmoles) de DMAP y 203 mg (0,77 mmoles) de BOP-Cl en 3,4 ml de DCM durante la noche. El medio de reacción se evapora hasta sequedad y después el residuo sólido se tritura con una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada. El precipitado se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente DCM / metanol para obtener 240 mg de polvo blanco en forma de base. El producto se recoge en acetona y se añaden 0,5 ml de HCl 1N en dietiléter. El medio se filtra y el precipitado se seca en estufa al vacío a 60°C para obtener 200 mg de un polvo blanco.

Rendimiento = 59%.

15 LC-MS tR(Método D): 6,2 min; MS (ES) m/z: 611 (MH+).

F = 263°C.

20 RMN <sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (400 MHz) : δ (ppm) : 10,56 (1H, a) ; 8,15 (1H, d, J = 2,0 Hz) ; 8,03 (1H, s) ; 8,02 (1H, s) ; 7,91 (1H, d, J = 7,7 Hz) ; 7,49 (d, 1H, J = 8,9 Hz) ; 7,20 (1H, dd, J = 8,9, 2,0 Hz) ; 5,41 (1H, sistema AB: J = 17 Hz) ; 5,27 (1H, sistema AB: J = 17 Hz) ; 4,35 (1H, m) ; 4,20 (2H, m) ; 3,86 (1H, m) ; 3,74 (2H, m) ; 3,70 - 3,47 (3H, m) ; 3,38 (2H, m) ; 3,34 (3H, s) ; 3,18 (2H, m) ; 3,02 (1H, m) ; 2,73 (2H, t, J = 7,2 Hz) ; 2,56 (3H, s) ; 2,05 - 1,85 (6H, m) ; 1,65-1,49 (4H, m) ; 0,90 (3H, t, J = 7,2 Hz).

25 Ejemplo 3: Compuesto n° 3 hidrocloruro de [4-(4-butiril-5-metil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-amida del ácido 5-cloro-1-{2-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-piperazin-1-il]-etil}-1H-indol-3-carboxílico.

30 Se agitan 150 mg (0,31 mmoles) de ácido {3-[4-(4-butiril-5-metil-pirazol-1-il)-*trans*-ciclohexilcarbamoil]-5-cloro-indol-1-il}-acético (preparación 3), 118 mg (0,46 mmoles) de dihidrocloruro de 1-(3,3,3-trifluoro-propil)-piperazina, 229 mg (1,9 mmoles) de DMAP y 122 mg (0,46 mmoles) de BOP-Cl en 2 ml de DCM durante la noche. El medio de reacción se evapora hasta sequedad y después el residuo sólido se tritura con una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada. El precipitado se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente DCM / metanol para obtener 140 mg de polvo blanco en forma de base. El producto se recoge en DCM y se añaden 0,28 ml de HCl 1N en dietiléter. El medio se filtra y el precipitado se seca en estufa al vacío a 60°C para obtener 115 mg de un polvo blanco.

35 Rendimiento = 54%.

LC-MS tR(Método D): 6,98 min; MS (ES) m/z: 650 (MH+).

40 F = 249°C.

45 RMN <sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (400 MHz) : δ (ppm) : 11,41 (1H, a) ; 8,15 (1H, d, J = 2,0 Hz) ; 8,03 (1H, s) ; 8,02 (1H, s) ; 7,90 (1H, d, J = 7,7 Hz) ; 7,48 (d, 1H, J = 8,9 Hz) ; 7,20 (1H, dd, J = 8,9, 2,0 Hz) ; 5,39 (1H, a) ; 5,30 (1H, a) ; 4,38 (1H, m) ; 4,21 (2H, m) ; 3,86 (1H, m) ; 3,65 (3H, m) ; 3,18 (2H, m) ; 2,98 (3H, m) ; 2,73 (2H, t, J = 7,2 Hz) ; 2,56 (3H, s) ; 2,05 - 1,85 (6H, m) ; 1,65 - 1,49 (4H, m) ; 0,90 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 4: Compuesto n° 4

50 Hidrocloruro de [4-(4-butiril-5-metil-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-amida del ácido 5-cloro-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-1H-indol-3-carboxílico

55 A una solución que contiene 337 mg (1,0 mmol) de ácido 5-cloro-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-1H-indol-3-carboxílico (preparación 2.2) en 45 ml de DMF, se añaden 152 mg (1,1 mmoles) de HOBt, 0,6 ml (3,5 mmoles) de DIPEA y 191 mg (1 mmol) de EDC. Después de 10 minutos de agitación, se añaden 330 mg (1,1 mmoles) de hidrocloruro de 1-[1-(1-amino-piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-butan-1-ona (preparación 1.2) y el medio de reacción se agita durante 24h. Se añaden 95 mg de EDC, 75 mg de HOBt y 0,3 ml de DIPEA y después de 24h suplementarias, la conversión es completa. El medio de reacción se evapora hasta sequedad, y el residuo se purifica por HPLC preparativa (columna fase inversa C18 con elución con la ayuda de un gradiente H<sub>2</sub>O/MeCN en presencia de 0,1% de TFA). El producto así obtenido se disuelve en una mezcla MeCN / agua y se liofiliza después de añadir 60 0,43 ml de HCl 1N. Este procedimiento se repite una vez para obtener 186 mg del hidrocloruro del producto esperado.

Rendimiento = 33%.

65 LC-MS tR(método C): 1,26 min; MS (ES) m/z: 568,2 (MH+).

RMN <sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (500 MHz) : δ (ppm) : 0,88 (3H, t) ; 1,57 (2H, dt) ; 2,05 (2H, m) ; 2,42 (2H, m) ; 2,59 (3H, s) ; 2,75 (2H, t) ; 2,83 (3H, d) ; 3,00 (1H, m) ; 3,19 (2H, m) ; 3,45 -3,71 (6H, m) ; 4,22 (2H, d) ; 4,41 (2H, d) ; 4,57 (1H, s a) ; 5,43 (1H, d) ; 5,57 (1H, d) ; 7,36 (1H, d) ; 7,66 (1H, d) ; 8,18 (1H, s) ; 8,21 (1H, s) ; 8,32 (1H, s) ; 11,40 (1H, s a).

#### 5 Ejemplo 5: Compuesto n° 5

Hidrocloruro de [4-(4-butiril-5-metil-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-amida del ácido 5-cloro-1-{2-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indol-3-carboxílico

10 A una solución que contiene 436 mg (1,3 mmoles) de ácido 5-cloro-1-{2-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indol-3-carboxílico (preparación 2.3) en 60 ml de DMF, se añaden 200 mg (1,5 mmoles) de HOBt, 1,3 ml (7,5 mmoles) de DIPEA y 250 mg (1,3 mmoles) de EDC. Después de 10 minutos de agitación, se añaden 300 mg (1,2 mmoles) del hidrocloruro de 1-[1-(1-amino-piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-butan-1-ona (preparación 1.2) y el medio de reacción se agita durante 24h. Se añaden 83 mg de EDC, 67 mg de HOBt y 0,4 ml de DIPEA y después de 15 24h suplementarias, la conversión es completa. El medio de reacción se evapora hasta sequedad, y el residuo se disuelve en 250 ml de una mezcla DCM / iPrOH (3:1) y después se lava con una solución acuosa de LiCl (4% p/p). La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, y el residuo se purifica por HPLC preparativa (columna fase inversa C18 con elución con la ayuda de un gradiente H<sub>2</sub>O/MeCN en presencia de 0,1% de TFA). El producto así obtenido se disuelve en una mezcla MeCN / agua y se liofiliza después de añadir 1 ml de HCl 1N. Este procedimiento se repite 20 una vez para obtener 250 mg del hidrocloruro del producto esperado.

Rendimiento = 30%.

LC-MS t<sub>R</sub>(Método B): 3,24 min; MS (ES) m/z: 612,3 (MH<sup>+</sup>).

25 RMN <sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (500 MHz) : δ (ppm) : 0,88 (3H, t) ; 1,57 (2H, dt) ; 2,06 (2H, m) ; 2,43 (2H, m) ; 2,59 (3H, s) ; 2,74 (2H, t) ; 3,06 (1H, m) ; 3,24 (2H, m) ; 3,35 (3H, s) ; 3,39 (2H, d) ; 3,50 - 3,81 (8H, m) ; 4,21 (2H, d) ; 4,39 (2H, d) ; 4,59 (1H, s a) ; 5,43 (1H, d) ; 5,57 (1H, d) ; 7,36 (1H, d) ; 7,67 (1H, d) ; 8,18 (1H, s) ; 8,21 (1H, s) ; 8,35 (1H, s) ; 11,21 (1H, s a).

#### 30 Ejemplo 6: Compuesto n° 6

Hidrocloruro de [4-(4-butiril-5-metil-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]- amida del ácido 5-cloro-1-{2-oxo-2-[4-(2-trifluorometoxi-etil)-piperazin-1-il]-etil}-1H-indol-3-carboxílico

35 A una solución que contiene 492 mg (1,3 mmoles) de ácido 5-cloro-1-{2-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indol-3-carboxílico (preparación 2.4) en 60 ml de DMF, se añaden 200 mg (1,5 mmoles) de HOBt, 1,3 ml (7,5 mmoles) de DIPEA y 250 mg (1,3 mmoles) de EDC. Después de 10 minutos de agitación, se añaden 300 mg (1,2 mmoles) del hidrocloruro de 1-[1-(1-amino-piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-butan-1-ona (preparación 1.2) y el medio de reacción se agita durante 24h. Se añaden 83 mg de EDC, 67 mg de HOBt y 0,4 ml de DIPEA y después de 40 24h suplementarias, la conversión es completa. El medio de reacción se evapora hasta sequedad, y el residuo se disuelve en 250 ml de una mezcla DCM / iPrOH (3:1) y después se lava con una solución acuosa de LiCl (4% p/p). La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, y el residuo se purifica por HPLC preparativa (columna fase inversa C18 con elución con la ayuda de un gradiente MeCN / agua en presencia de 0,1% de TFA). El producto así obtenido se disuelve en una mezcla MeCN / agua y se liofiliza después de añadir 1 ml de HCl 1N. Este procedimiento se repite 45 una vez para obtener 250 mg del hidrocloruro del producto esperado.

Rendimiento = 29%.

50 LC-MS t<sub>R</sub>(Método B): 3,62 min; MS (ES) m/z: 666,3 (MH<sup>+</sup>).

RMN <sup>1</sup>H : DMSO-d<sub>6</sub> (500 MHz) : δ (ppm) : 0,88 (3H, t) ; 1,57 (2H, dt) ; 1,99 (2H, m) ; 2,34 (2H, m) ; 2,58 (3H, s) ; 2,74 (2H, t) ; 3,04 - 3,67 (12H, m) ; 4,25 (1H, d) ; 4,47 (2H, d) ; 4,67 (2H, s a) ; 5,42 (1H, s a) ; 5,53 (1H, s a) ; 7,32 (1H, d) ; 7,62 (1H, d) ; 8,16 (1H, s) ; 8,19 (2H, s) ; 11,52 (1H, s a).

55 Los compuestos según la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos.

Inhibición de la agregación plaquetaria *in vitro* (sangre de rata)

60 La sangre se extrae de ratas macho de la cepa Sprague-Dawley, que pesan 250-300g. La extracción sobre citrato de sodio al 3,8% (1 volumen para 9 volúmenes de sangre) se efectúa por punción de la aorta abdominal después de anestesia del animal con pentobarbital sódico.

65 El plasma rico en plaquetas (PRP) se obtiene por centrifugación de la sangre a 300g durante 5 minutos, y las medidas de agregación plaquetaria se realizan como se ha descrito anteriormente.

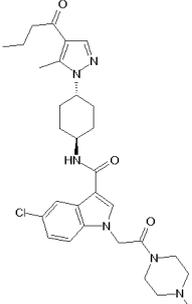
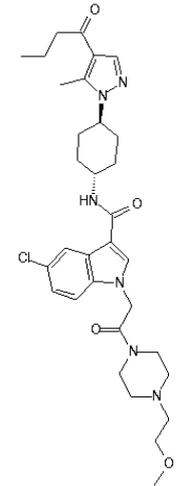
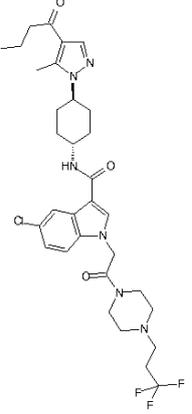
Los resultados se calculan utilizando el área bajo la curva de absorbancia medida durante 6 minutos, y se expresan por el porcentaje de inhibición.

5 Los compuestos según la invención presentan IC<sub>50</sub> (de inhibición de la agregación plaquetaria) comprendidas entre 0,02 y 1,5 pM.

Los resultados obtenidos para cada compuesto se indican en la tabla I.

Tabla I

10

Compuestos n°	Fórmula desarrollada	Inhibición de la agregación plaquetaria <i>in vitro</i> (sangre de rata) CI <sub>50</sub> en $\mu$ M
1		0,091
2		0,080
3		0,294

4		0,043
5		0,017
6		0,046

Inhibición de la agregación plaquetaria *in vitro* (sangre humana)

5 La sangre se extrae de voluntarios sanos, utilizando jeringas de 20 ml que contienen 2 ml de citrato de sodio tamponado. La sangre se transfiere en unos tubos de polipropileno, y se centrifuga durante 5 minutos (100 g) a temperatura ambiente (sin utilizar el freno de la centrifugadora). El sobrenadante de plasma rico en plaquetas (PRP) se extrae, se diluye, y se numera en plaquetas antes de ser utilizado en las medidas de agregación.

10 Las medidas de agregación plaquetaria se realizan a 37°C en unos tubos de vidrio (agregómetro Chrono-Log - Kordia). Se mezclan 4 µl del compuesto a ensayar (solución 100 veces más concentrada que la concentración final deseada, en DMSO) con 392 µl de PRP frío, y se incuban durante 1 minuto con agitación. Después, se añaden 4 µl de una solución de ADP a 250 µM a la mezcla. Las medidas de agregación se siguen durante 6 a 8 minutos, con agitación permanente, por registro de las variaciones de la densidad óptica según el método de G.V.R. BORN (Born Nature (1962) 194, 927).

15 Los resultados se calculan utilizando la amplitud de la agregación expresada en altura, y se expresan por el porcentaje de inhibición.

20 Los compuestos según la invención presentan IC<sub>50</sub> (de inhibición de la agregación plaquetaria) comprendidas entre 0,1 y 2 µM.

La tabla II siguiente indica los resultados obtenidos para los compuestos 1 y 4:

25 Tabla II

Compuestos n°	Inhibición de la agregación plaquetaria <i>in vitro</i> (sangre humana) IC <sub>50</sub> en µM
1	0,27
4	0,025

Inhibición de la agregación plaquetaria *ex vivo* (sangre de rata)

30 Se utilizan ratas macho de la cepa Sprague-Dawley, que pesan 250-300g, a razón de 6 animales por lote. Cada compuesto a ensayar se diluye en una solución de agua glucosada (glucosa 5%) que contiene 5% de cremóforo y 3% de glicofurol.

35 Los compuestos según la invención se administran por alimentación forzada o por infusión dos horas antes de la extracción.

La extracción sobre citrato de sodio al 3,8% (1 volumen para 9 volúmenes de sangre) se efectúa por punción de la aorta abdominal después de anestesia del animal con pentobarbital sódico.

5 El plasma rico en plaquetas (PRP) se obtiene por centrifugación de la sangre a 300g durante 5 minutos, y las medidas de agregación plaquetaria se realizan como se ha descrito anteriormente.

Los resultados se calculan utilizando el área bajo la curva de absorbancia medida durante 6 minutos, y se expresan por el porcentaje (%) de inhibición.

10 La tabla III siguiente indica los resultados obtenidos para los compuestos 1 y 4:

Tabla III

Compuestos n°	Inhibición de la agregación plaquetaria ex vivo (sangre de rata) Dosis = 3 mg/kg y t = 2 h después de la administración salvo especificación	
	Infusión (Intravenosa)	Alimentación forzada (oral)
1	79,0 ± 5,0 % (30 min)	42,8 ± 10,7 %
4	88,0 ± 5,0 % (1 mg/kg)	72,0 ± 15,0 %

15 Los compuestos de la presente invención son principalmente principios activos compatibles con su utilización como medicamentos y/o composiciones farmacéuticas.

20 Según uno de estos aspectos, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales, farmacéuticamente aceptable para la preparación de medicamentos destinados a prevenir o a tratar cualquier patología humana y/o para uso veterinario. Así, los compuestos según la invención pueden utilizarse en el hombre o en animales (principalmente en mamíferos incluyendo de forma no limitativa los perros, los gatos, los caballos, los bovinos, ovejas) para la prevención o el tratamiento de enfermedades que implican el receptor P2Y12.

25 Por lo tanto, están indicados como inhibidores de la activación plaquetaria, de la agregación y de la desgranulación plaquetaria, como promotores de la desagregación plaquetaria, y como agentes anti-trombóticos. Están indicados igualmente en el tratamiento o la profilaxis de la angina (angina de pecho) inestable, angioplastia coronaria percutánea (PTCA), infarto de miocardio, peri-trombolisis, complicaciones arteriales trombóticas de la aterosclerosis tales como los accidentes vasculares cerebrales embólicos o trombóticos, los accidentes isquémicos transitorios, la enfermedad vascular periférica, el infarto de miocardio con o sin trombolisis, las complicaciones arteriales de la aterosclerosis debidas a intervenciones quirúrgicas como la angioplastia, la endarterectomía, la colocación de stent, los injertos vasculares coronarios y otros, las complicaciones trombóticas de la cirugía o daños mecánicos como la recuperación de tejidos después de un traumatismo accidental o quirúrgico, cirugía reconstructiva (incluida la piel y los colgajos musculares), la coagulación intravascular diseminada, la púrpura trombótica trombocitopénica, el síndrome hemolítico y urémico, las complicaciones trombóticas de la septicemia, el síndrome de distress respiratorio, el síndrome de anti-fosfolípidos, la trombocitopenia inducida por la heparina y la pre-eclampsia/eclampsia; o trombosis venosas tales como la trombosis venosa profunda, la enfermedad veno-oclusiva, las afecciones hematológicas tales como la enfermedad mielo-proliferativa (incluida la trombocitemia), la drepanocitosis; o en la prevención de la activación plaquetaria inducida mecánicamente *in vivo*, como durante el by-pass cardio-pulmonar y la oxigenación extracorporeal (prevención de micro-trombo-embolismos), en la prevención de la activación plaquetaria inducida mecánicamente *in vitro* (utilización en la conservación de los productos sanguíneos - por ejemplo, los concentrados plaquetarios - utilización durante derivaciones tales como la diálisis renal y la plasmaféresis), trombosis secundaria a una lesión vascular / inflamación tales como la anguitis, la arteritis, la glomerulonefritis, la enfermedad inflamatoria del intestino, y el rechazo de trasplante de órganos, las afecciones tales como la migraña, el fenómeno de Raynaud, afecciones en las que las plaquetas pueden contribuir al proceso de la enfermedad inflamatoria subyacente en la pared vascular tal como la formación / progresión de placas ateromatosas, estenosis / reestenosis, y en otras patologías inflamatorias como el asma, en el que las plaquetas y los factores derivados de las plaquetas están implicados en el proceso de la enfermedad inmunológica.

50 La utilización de los compuestos según la invención para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, así como para la preparación de medicamentos destinados a tratar estas enfermedades forma parte integrante de la invención.

55 Los compuestos de fórmula (I) anteriores, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse a dosis diarias de 0,01 a 100 mg por kilo de peso corporal del mamífero a tratar, preferentemente a dosis diarias de 0,1 a 50 mg/kg. En el ser humano, la dosis puede variar preferentemente de 0,1 a 4.000 mg por día, más particularmente de 0,5 a 1.000 mg según la edad del sujeto a tratar o el tipo de tratamiento: profiláctico o curativo.

60 Así, según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables así como uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración por vía oral, sublingual, inhalada, sub-cutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica, local o rectal, los principios activos pueden administrarse en formas unitarias de administración, mezclados con soportes farmacéuticos clásicos, a los animales o a los seres humanos.

5 Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como los comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos, disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, los aerosoles, las formas de administración  
10 tópica, formas de administración transdérmica, los implantes, las formas de administración subcutánea, intramuscular, intravenosa y las formas de administración rectal.

Para la administración tópica se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, pomadas, geles, o lociones.

15 A título de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes:

Compuesto según la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

20 Por vía oral, la dosis de principio activo administrada por día puede alcanzar 0,01 a 100 mg/kg, en una o varias tomas, preferiblemente 0,02 a 50 mgHkg.

Pueden haber casos particulares en los que son apropiadas dosificaciones más elevadas o más bajas; dichas dosificaciones no salen del marco de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada  
25 paciente la determina el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

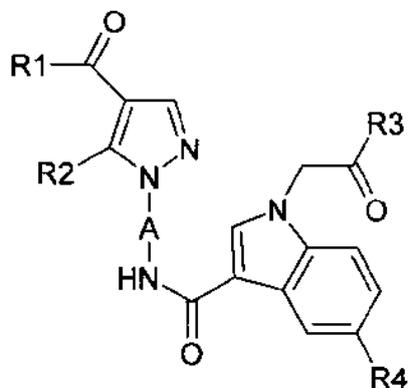
La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 Los compuestos según la invención podrán utilizarse igualmente para la preparación de composiciones para uso veterinario.

REIVINDICACIONES

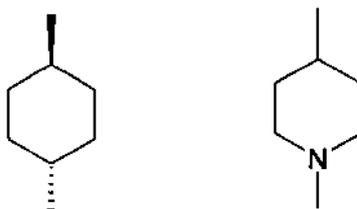
1. Compuesto que responde a la fórmula (I)

5



en la que:

10 A representa un radical bivalente elegido entre:



R<sub>1</sub> representa un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

15

R<sub>2</sub> representa un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sub>3</sub> representa un grupo -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un heterociclo saturado, que comprende de 4 a 6 miembros de anillo y que puede contener otro átomo de nitrógeno: estando sustituido dicho heterociclo con al menos un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) no sustituido o sustituido con al menos uno de los grupos siguientes:

20

• uno, dos o tres átomos de halógeno o,

25

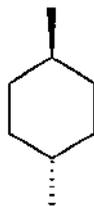
• un alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) no sustituido o sustituido con uno, dos o tres átomos de halógeno;

R<sub>4</sub> representa un átomo de halógeno,

30

en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base así como sus enantiómeros y diastereoisómeros, incluidas sus mezclas racémicas.

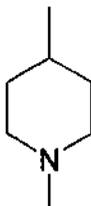
2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque A representa:



35

en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque A representa:



5 en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

4. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R<sub>1</sub> representa un grupo n- propilo, en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

10 5. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R<sub>3</sub> representa un grupo piperazina sustituido con al menos un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) no sustituido o sustituido con al menos uno de los grupos siguientes:

• uno, dos o tres átomos de halógeno o,

15 • un alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) no sustituido o sustituido con uno, dos o tres átomos de halógeno

en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

20 6. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R<sub>4</sub> representa un átomo de cloro, en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

7. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque se elige entre los compuestos siguientes:

25 - [4-(4-Butiril-5-metil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-amida del ácido 5-cloro-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-1H-indol-3-carboxílico

30 - [4-(4-Butiril-5-metil-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-amida del ácido 5-cloro-1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-1H-indol-3-carboxílico

- [4-(4-Butiril-5-metil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-amida del ácido 5-cloro-1-{2-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-piperazin-1-il]-etil}-1H-indol-3-carboxílico

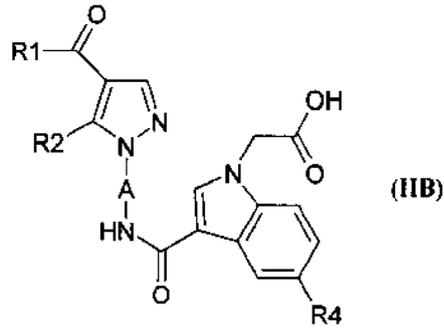
35 - [4-(4-Butiril-5-metil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-amida del ácido 5-cloro-1-{2-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indol-3-carboxílico

40 - [4-(4-Butiril-5-metil-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-amida del ácido 5-cloro-1-{2-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indol-3-carboxílico

- [4-(4-Butiril-5-metil-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-amida del ácido 5-cloro-1-{2-oxo-2-[4-(2-trifluorometoxi-etil)-piperazin-1-il]-etil}-1H-indol-3-carboxílico

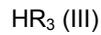
45 en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

8. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IIB):



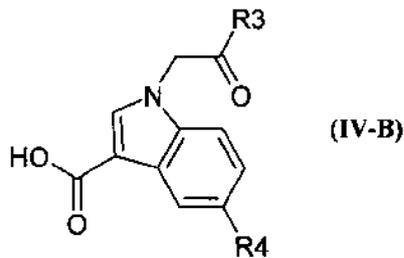
en la que A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1 con una amina de fórmula (III):

5

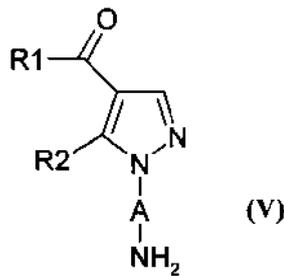


en la que R<sub>3</sub> es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1.

10 9. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque se hace reaccionar un ácido o un derivado funcional activado de este ácido de fórmula:

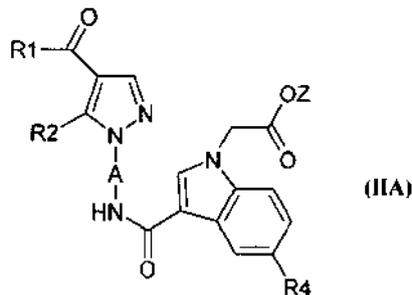


15 en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula:



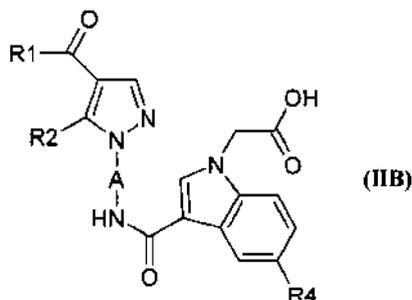
20 en la que A, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1.

10. Compuesto de fórmula (IIA):



en la que A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, y Z representa un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

5 11. Compuesto de fórmula (IIB):



10 en la que A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1.

12. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I).

13. Composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su utilización en el tratamiento o la profilaxis de la angina (angina de pecho) inestable, la angioplastia coronaria percutánea (PTCA), el infarto de miocardio, la peri-trombolisis, las complicaciones arteriales trombóticas de la aterosclerosis tales como accidentes vasculares cerebrales embólicos o trombóticos, los accidentes isquémicos transitorios, la enfermedad vascular periférica, el infarto de miocardio con o sin trombolisis, las complicaciones arteriales de la aterosclerosis debidas a intervenciones quirúrgicas como la angioplastia, la endarterectomía, la colocación de stent, los injertos vasculares coronarios y otros, complicaciones trombóticas de la cirugía o de daños mecánicos como la recuperación de tejidos después de un traumatismo accidental o quirúrgico, cirugía reconstructiva (incluida la piel y los colgajos musculares), la coagulación intravascular diseminada, la púrpura trombótica trombocitopénica, el síndrome hemolítico y urémico, las complicaciones trombóticas de la septicemia, el síndrome de distress respiratorio, el síndrome de anti-fosfolípidos, la trombocitopenia inducida por la heparina y la pre-eclampsia/eclampsia; o las trombosis venosas tales como trombosis venosa profunda, la enfermedad veno-oclusiva, las afecciones hematológicas tales como la enfermedad mielo-proliferativa (incluida la trombocitemia), la drepanocitosis; o en la prevención de la activación plaquetaria inducida mecánicamente *in vivo*, como durante el by-pass cardio-pulmonar y la oxigenación extracorporal (prevención de micro-trombo-embolismos), en la prevención de la activación plaquetaria inducida mecánicamente *in vitro* (utilización en la conservación de los productos sanguíneos - por ejemplo, los concentrados plaquetarios - utilización durante derivaciones tales como la diálisis renal y la plasmaféresis), trombosis secundaria a una lesión vascular / inflamación tales como la angeítis, la arteritis, la glomerulonefritis, la enfermedad inflamatoria del intestino, y el rechazo de trasplante de órganos, afecciones tales como la migraña, el fenómeno de Raynaud, afecciones en las que las plaquetas pueden contribuir al proceso de la enfermedad inflamatoria subyacente en la pared vascular tal como la formación / progresión de placas ateromatosas, estenosis / reestenosis, y en otras patologías inflamatorias como el asma.