

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 418**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 231/20 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/45 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.12.2014 PCT/US2014/069785**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15094913**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2014 E 14827909 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 3083605**

54 Título: **Compuestos de fluorofenil pirazol**

30 Prioridad:

19.12.2013 WO PCT/CN2013/089987

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

19.04.2018

73 Titular/es:

**ELI LILLY & COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**LIU, KEVIN KUN-CHIN;
WU, LIANG;
XIE, YINONG y
ZHOU, GUOQIANG**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 664 418 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

Compuestos de fluorofenil pirazol

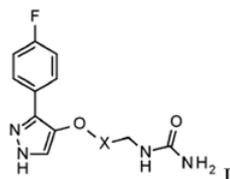
5 La presente invención se refiere a compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y al uso terapéutico de los mismos. Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la metionina aminopeptidasa 2 (MetAP2).

10 La obesidad es un trastorno médico complejo que da como resultado una acumulación excesiva de masa de tejido adiposo. Hoy en día, la obesidad es una preocupación de salud pública mundial que se asocia con enfermedades cardiovasculares, diabetes, ciertos cánceres, osteoartritis y otros resultados de salud no deseados. El tratamiento de la obesidad se esfuerza por reducir el exceso de peso corporal, mejorar la morbilidad relacionada con la obesidad y mantener la reducción de peso a largo plazo. Los fármacos aprobados para tratar la obesidad ofrecen una eficacia particularmente insatisfactoria para sujetos severamente obesos. Existe la necesidad de opciones de tratamiento alternativas para inducir la pérdida de peso deseada en un paciente.

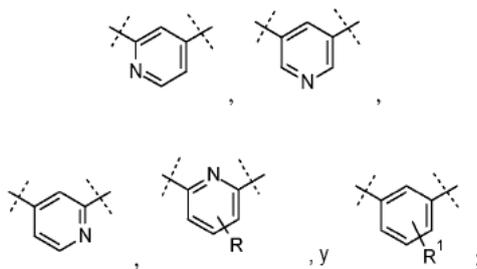
15 El aumento de la expresión del gen MetAP-2 se ha asociado históricamente con diversas formas de cáncer; sin embargo, los documentos WO 2010/065879 y WO02/078699 informan moléculas que inhiben la actividad enzimática de MetAP-2 para su uso en el tratamiento de la obesidad. Existe la necesidad de nuevos inhibidores de MetAP-2 para su uso en el tratamiento de una afección asociada con la expresión aumentada de MetAP-2.

La presente invención proporciona nuevos compuestos que son inhibidores de MetAP2. Se desean compuestos inhibidores de MetAP2 para proporcionar tratamientos para afecciones mediadas por MetAP2, tales como la obesidad.

20 La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, dada a continuación:

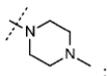


en la que X se selecciona del grupo que consiste en



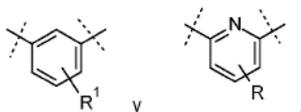
R se selecciona del grupo que consiste en H y CH₃;

25 R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, CH₃, F, Cl, OCH₃, C(O)OH, C(O)NH₂ y

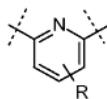


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

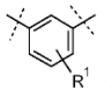
En una realización de la invención, X se selecciona del grupo que consiste en



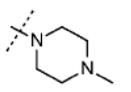
En una realización de la invención, X es



En otra realización de la invención, X es



5 En una realización de la invención, R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, F y CH₃. En una realización, R¹ es



En una realización de la invención, R es CH₃.

10 En una realización preferida, el compuesto es [3-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]fenil]metilurea, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización preferida el compuesto es [6-[[3-(4-Fluorofenil)-1Hpirazol-4-il]oxi]-5-metil-2-piridil]metilurea o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I como se describió anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 La presente divulgación también proporciona un procedimiento para tratar la obesidad en un mamífero. El procedimiento comprende administrar al mamífero que necesita tratamiento un compuesto como se describió anteriormente para la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención proporciona un procedimiento para inducir la pérdida de peso deseada en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I. La invención proporciona un procedimiento para perder peso terapéuticamente en peso en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar una cantidad de un compuesto de fórmula I.

La presente invención proporciona un compuesto según la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describió anteriormente para su uso en terapia.

25 En otra forma más, la presente invención proporciona un compuesto como se describió anteriormente según la fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la obesidad en un mamífero que lo necesite. Preferiblemente, el mamífero es un ser humano.

La presente invención proporciona el uso de un compuesto según la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad. La presente invención proporciona el uso de un compuesto según la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en la provisión de pérdida de peso terapéutica.

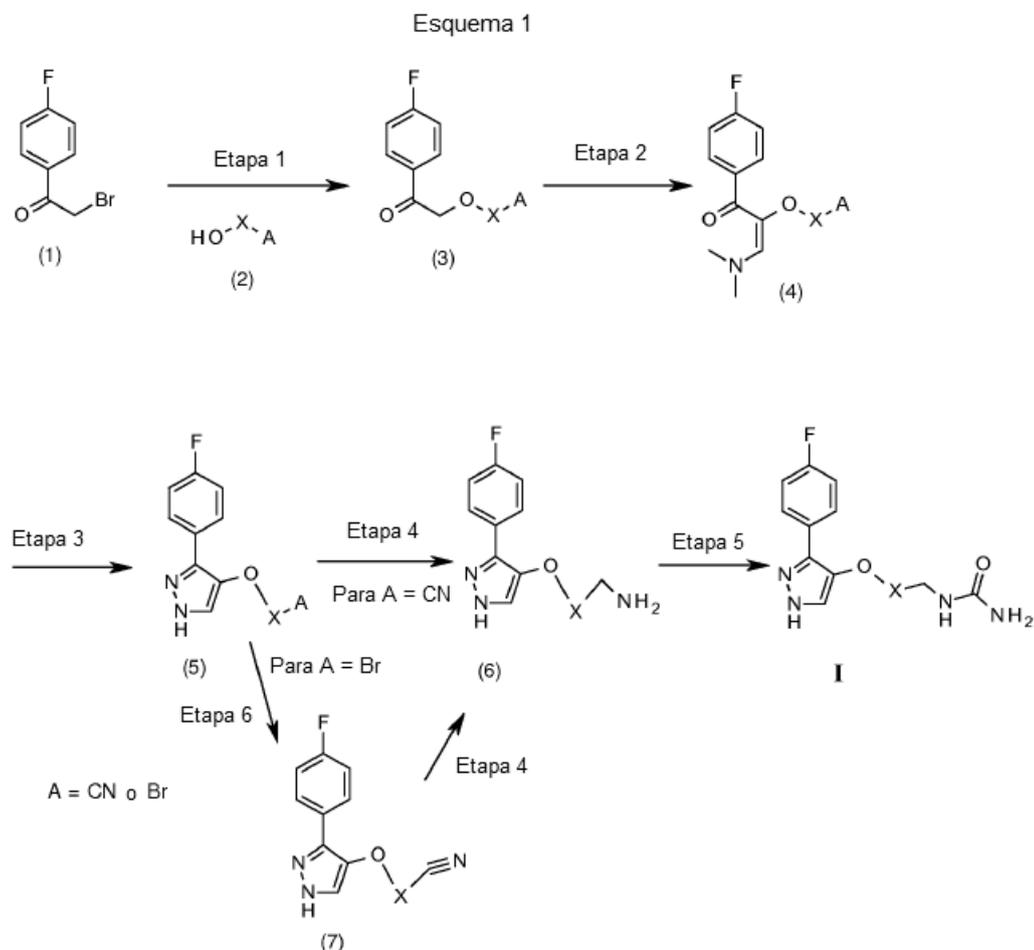
30 Los compuestos de la presente invención se pueden proporcionar como una sal farmacéuticamente aceptable. "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales del compuesto de la invención que se consideran aceptables para su uso clínico y/o veterinario. Las sales farmacéuticamente aceptables y la metodología común para prepararlas son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, P. Stahl, et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 1, enero 1977.

35 Las abreviaturas usadas en este documento se definen según Aldrichimica Acta, Vol. 17, No. 1, 1984. Otras abreviaturas se definen de la siguiente manera: "BSA" se refiere a albúmina de suero bovino; "DMF" se refiere a N,N-dimetilformamida; "DIO" se refiere a la obesidad inducida por la dieta; "HEC" se refiere a hidroxietilcelulosa; "HEPES" se refiere a ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico; "HFD" se refiere a una dieta alta en grasas; "IC₅₀" se refiere a la concentración de un agente que produce el 50 % de la respuesta inhibitoria máxima posible para ese agente; y "THF" se refiere a tetrahidrofurano.

Los compuestos intermedios descritos en los siguientes esquemas y preparaciones pueden contener un número de grupos protectores de nitrógeno, hidroxilo y ácido tales como ésteres. El grupo protector variable puede ser el mismo o diferente en cada caso, dependiendo de las condiciones de reacción particulares y de las transformaciones

particulares que se van a realizar. Las condiciones de protección y desprotección son bien conocidas para los expertos en el arte y se describen en la bibliografía. Véase, por ejemplo, Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, (T. Greene and P. Wuts, eds., 2d ed. 1991).

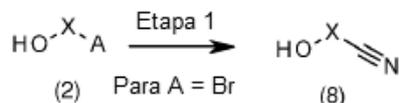
- 5 En los siguientes esquemas, todos los sustituyentes a menos que se indique lo contrario, son como se definieron previamente. Los reactivos y los materiales de partida están generalmente disponibles para un experto en el arte. Otros se pueden preparar mediante técnicas estándar de química orgánica y heterocíclica que son análogas a las síntesis de compuestos estructuralmente similares conocidos y a los procedimientos descritos en las preparaciones y ejemplos que siguen incluyendo cualquier procedimiento novedoso.



- 10 Un compuesto de fórmula I se puede preparar de acuerdo con las reacciones que se muestran en el esquema 1. El esquema 1 (Etapa 1) representa la alquilación de una 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona (1) con un hidroxinitrilo piridilo o arilo sustituido (2) como se indica por X con X definido previamente. El reactivo de bromo (1) se hace reaccionar con el compuesto arilo o heteroarilo hidroxi (2) en condiciones básicas bien conocidas en la técnica usando una base inorgánica tal como carbonato de potasio en un solvente aprótico polar tal como acetonitrilo o acetona a temperatura ambiente o condiciones de reflujo para dar el compuesto 3, etapa 1. El compuesto 3 se alquila con dimetilacetal de N,N-dimetilformamida en un solvente no polar tal como tolueno en condiciones de reflujo o irradiación de microondas para dar el compuesto 4, etapa 2, el compuesto prop-2-eno-1-ona dimetilamino sustituido (4). El compuesto 4 se puede aislar o llevar in situ a la etapa 3 para formar el compuesto de pirazol (5). El pirazol se puede formar con hidrato de hidracina en un solvente no polar tal como tolueno bajo irradiación de microondas o alternativamente con clorhidrato de hidracina usando una base orgánica tal como trietilamina en un solvente prótico polar tal como etanol en condiciones de reflujo para dar el pirazol ciclado sustituido (5). Para A = nitrilo, el nitrilo en el piridilo o fenilo (5) se puede reducir a la amina (6) usando condiciones reductoras bien conocidas en la técnica tales como hidruro de litio y aluminio en un solvente aprótico polar tal como THF o bajo condiciones de hidrógeno usando níquel Raney en una solución de metanol amoniaco para dar la amina (6, etapa 4). Los compuestos de metilurea de fórmula I se pueden formar a partir de la amina (6) usando feniluretano en un solvente aprótico polar tal como THF y una base orgánica tal como diisopropiletilamina mientras se calentó a aproximadamente 80°C en condiciones de irradiación de microondas para dar compuestos de fórmula I (etapa 5). Alternativamente, se puede usar una base inorgánica tal como cianuro de potasio y un ácido tal como ácido acético en un solvente prótico polar tal como metanol con calentamiento a aproximadamente 80°C en condiciones de irradiación de microondas para convertir la amina (6) en compuestos de metilurea de fórmula I (etapa 5). Para A = Br, el bromuro se puede convertir en el nitrilo (7, etapa 6) bajo condiciones de paladio bien conocidas en la técnica

usando ZnCN y un catalizador de paladio (0) tal como [1,1'-bis(difenilfosfina) ferroceno]dicloropaladio(II) con zinc y acetato de zinc en dimetilacetamida calentando a aproximadamente 160 °C para dar el compuesto de nitrilo (7, etapa 6) que puede llevarse a los compuestos de fórmula I como se describió anteriormente para las etapas 4 y 5. Alternativamente, el nitrilo (7) se puede formar usando cianuro de cobre y una base tal como N-metilpirrolidina y calentando a aproximadamente 200 °C seguido de la adición de etilendiamina para dar el compuesto (7, etapa 6).

Esquema 2

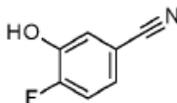


Alternativamente, en el esquema 2, para A = Br del compuesto 2, el bromuro (2) se puede convertir en un nitrilo usando cianuro de cobre en un solvente polar tal como N-metilpirrolidona y calentarse a aproximadamente 200 °C bajo irradiación de microondas para dar un nitrilo (8). Este hidroxinitrilo puede luego hacerse reaccionar con el compuesto (1) en el esquema 1, etapa 1, como se describe en el esquema 1 y se continuó para dar los compuestos de fórmula I como se describió anteriormente para el esquema 1, etapas 2-5.

Las siguientes preparaciones y ejemplos ilustran adicionalmente la invención y representan una síntesis típica del compuesto de fórmula (I). A menos que se indique lo contrario, los compuestos ilustrados en este documento se nombran y numeran usando Accelrys Draw 4.0, IUPACNAME ACDLABS o Symyx /Draw 4.0.

15 Preparación 1

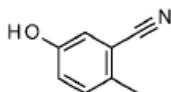
4-Fluoro-3-hidroxi-benzonitrilo



Se añadió cloruro de litio (1,7 g, 40 mmol) a una solución agitada de 4-fluoro-3-metoxibenzonitrilo (2,0 g, 13 mmol) en DMF (26 mL). Se agitó la mezcla resultante a 160 °C, durante 5 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente con agitación durante 12 horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua (2 x 40 mL). Se acidificó la fase acuosa aislada con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 mL). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 x 100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el compuesto base como un sólido de color amarillo (0,68 g, 38 %): ES/MS (m/z) 138 (M+H), que se usó directamente sin purificación adicional.

25 Preparación 2

5-Hidroxi-2-metil-benzonitrilo

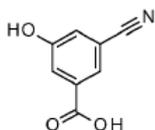


Se añadió una solución de nitrilo sódico (2,1 g, 31 mmol) en agua (15 mL) gota a gota a 5 °C a una solución agitada de 5-amino-2-metilbenzonitrilo (4,0 g, 31 mmol) en ácido sulfúrico al 33 % (45 mL) y se mantuvo la temperatura por debajo de 5 °C. En un matraz separado, se añadió ácido sulfúrico concentrado (30 mL) con precaución a una solución agitada de sulfato de sodio (21,7 g, 153 mmol) en agua (15 mL) y se calentó la mezcla a reflujo. Se añadió la solución preparada de diazonio a la mezcla a reflujo en porciones y se continuó a reflujo durante 2 horas. Se enfrió la mezcla lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 100 mL) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 x 150 mL) y una solución acuosa de NaOH al 10 % (3 x 100 mL). Se acidificaron los extractos de NaOH combinados con HCl concentrado y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). Se secaron los extractos orgánicos sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el compuesto base como un sólido de color amarillo (2,4 g, 60 %): ES/MS (m/z) 134 (M+H), que se usó directamente sin purificación adicional.

Preparación 3

40 Ácido 3-ciano-5-hidroxibenzoico

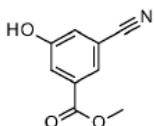
ES 2 664 418 T3



5 Se añadió cianuro de cobre (0,90 g, 10 mmol) a una solución agitada de ácido 3-bromo-5-hidroxi-benzoico (2,2 g, 10 mmol) en N-metilpirrolidona (12 mL). Se calentó la mezcla a 200 °C bajo irradiación de microondas durante 2 horas. Se vertió la mezcla en una solución de agua HCl 1 M (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se combinan los extractos orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentran a presión reducida para dar el compuesto base como un sólido de color marrón (1,5 g, 92 %). ES/MS (m/z) 164 (M+H), que se usó directamente sin purificación adicional.

Preparación 4

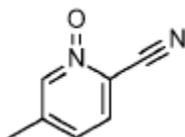
3-Ciano-5-hidroxi-benzoato de metilo



10 Se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,42 mL, 7,9 mmol) en una solución agitada de ácido 3-ciano-5-hidroxi-benzoico (3,2 g, 19,6 mmol) en metanol (50 mL). Se agitó la mezcla a 70 °C, durante 20 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se evaporó el solvente bajo presión reducida y se añadió una solución saturada de NaHCO₃ en agua (100 mL) en el residuo. Se filtró el sólido precipitado y se lavó con agua fría (20 mL).
 15 Se disolvió el sólido en acetato de etilo (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el compuesto base como un sólido de color gris (2,9 g, 82 %): ES/MS (m/z) 178 (M+H), que se usó directamente sin purificación adicional.

Preparación 5

2-Ciano-5-metilpiridina 1-óxido



20 Se añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (8,0 g, 46 mmol) en lotes a una solución agitada de 5-metilpicolinonitrilo (4,0 g, 34 mmol) en diclorometano (60 mL). Se agitó la mezcla en condiciones de reflujo durante 24 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se lavó la mezcla con una solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (3 x 20 mL) y salmuera (3 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar un residuo. Se purificó el residuo
 25 mediante cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de solvente de 50 ~ 100 % de acetato de etilo en éter de petróleo para dar el compuesto base como un sólido de color amarillo (4,2 g, 92 %). ES/MS (m/z) 135 (M+H).

El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento de la preparación 5.

Tabla 1

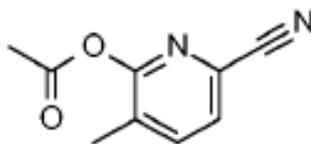
| No. de Prep. | Nombre químico | Estructura | ES/MS (m/z) (M+H) |
|--------------|---------------------------------|------------|-------------------|
| 6 | 2-Ciano-3-metilpiridina 1-óxido | | 135 |

30

Preparación 7

(6-Ciano-3-metil-2-piridil) acetato

ES 2 664 418 T3



- 5 Se calentó una mezcla de 2-ciano-5-metilpiridina 1-óxido (3,7 g, 28 mmol) en anhídrido de ácido acético (40 mL) a 145 °C con agitación durante 64 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se evaporó el solvente a presión reducida para dar un residuo y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de solvente de 0 ~ 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo para dar el compuesto base como un sólido de color amarillo (4,0 g, 82 %) ES/MS (m/z) 135 (M-C₂H₃O+H).

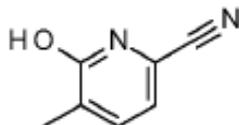
El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento de la preparación 7.

Tabla 2

| No. de Prep. | Nombre químico | Estructura | ES/MS (m/z) (M+H) |
|--------------|-------------------------------------|------------|---|
| 8 | (6-Ciano-5-metil-2-piridil) acetato | | 135(M-C ₂ H ₃ O+ H) |

10 Preparación 9

6-Hidroxi-5-metil-piridina-2-carbonitrilo



- 15 Se añadió hidróxido de sodio (2,1 g, 53 mmol) a una solución agitada de (6-ciano-3-metil-2-piridil) acetato (3,4 g, 19 mmol) en metanol (100 mL) y agua (100 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó el solvente a presión reducida. Se añadió ácido cítrico (5,6 g, 29 mmol) y se sometió a partición la mezcla resultante entre acetato de etilo (150 mL) y agua (120 mL). Se aisló la fase orgánica, se lavó con salmuera (3 x 50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el compuesto base como un sólido de color blanco (2,5 g, 97 %), que se usó directamente sin purificación adicional. ES/MS (m/z) 135 (M+H).

El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento de la preparación 9.

20

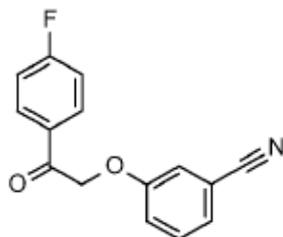
Tabla 3

| No. de Prep. | Nombre químico | Estructura | ES/MS (m/z) (M+H) |
|--------------|--|------------|-------------------|
| 10 | 6-Hidroxi-3-metilpiridina-2-carbonitrilo | | 135 |

Preparación 11

3-[2-(4-Fluorofenil)-2-oxo-etoxi]benzonitrilo

ES 2 664 418 T3



5 Se añadió carbonato de potasio (12,0 g, 86,8 mmol) a una solución agitada de 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona (9,0 g, 41,5 mmol) y 3-hidroxibenzonitrilo (5,0 g, 42,0 mmol) en acetonitrilo (50 mL). Se agitó la mezcla en condiciones de reflujo durante 2 horas. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el compuesto base como un sólido de color blanco (10,8 g, 103 % en bruto), que se usó directamente sin purificación adicional. ES/MS (m/z) 256 (M+H).

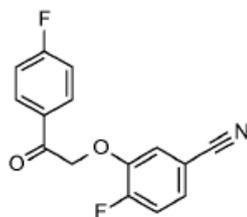
El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento de la preparación 11.

Tabla 4

| No. de Prep. | Nombre químico | Estructura | ES/MS (m/z) (M+H) |
|--------------|--|---|-------------------|
| 12 | 3-Fluoro-5-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-etoxi]benzonitrilo | <p>The image shows the chemical structure of 3-Fluoro-5-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-etoxi]benzonitrilo. It features a central benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the 1-position, a fluorine atom at the 3-position, and a -CH2-C(=O)-O- group at the 5-position. The oxygen atom is connected to another benzene ring with a fluorine atom at the 4-position.</p> | 274 |

10 Preparación 13

4-Fluoro-3-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-etoxi]benzonitrilo



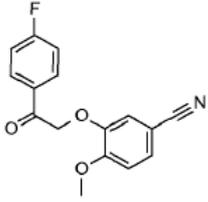
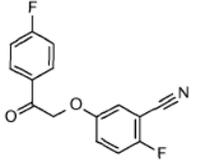
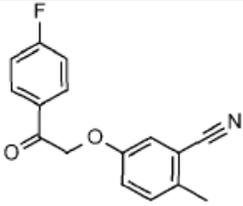
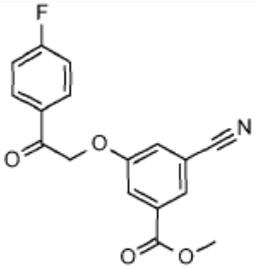
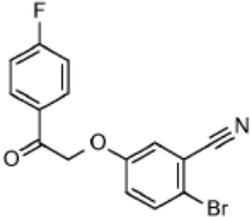
15 Se añadió carbonato de potasio (1,0 g, 7,5 mmol) a una solución agitada de 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona (1,1 g, 5,0 mmol) y 4-fluoro-3-hidroxibenzonitrilo (0,68 g, 5,0 mmol) en acetona (30 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida para dar un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo: éter de petróleo (1:5) para dar el compuesto base como un sólido de color amarillo (0,99 g, 73 %). ES/MS (m/z) 274 (M+H).

Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente mediante el procedimiento de la preparación 13.

Tabla 5

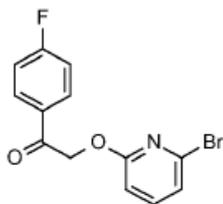
| No. de Prep. | Nombre químico | Estructura | ES/MS (m/z) (M+H) |
|--------------|---|---|-------------------|
| 14 | 3-[2-(4-Fluorofenil)-2-oxo-etoxi]-4-metilbenzonitrilo | <p>The image shows the chemical structure of 3-[2-(4-Fluorofenil)-2-oxo-etoxi]-4-metilbenzonitrilo. It features a central benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the 1-position, a methyl group at the 4-position, and a -CH2-C(=O)-O- group at the 3-position. The oxygen atom is connected to another benzene ring with a fluorine atom at the 4-position.</p> | 270 |

(continuación)

| | | | |
|----|---|--|--|
| 15 | 3-[2-(4-Fluorofenil)-2-oxo-etoxi]-4-metoxibenzonitrilo |  | 286 |
| 16 | 2-Fluoro-5-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-etoxi] benzonitrilo |  | 274 |
| 17 | 5-[2-(4-Fluorofenil)-2-oxo-etoxi]-2-metilbenzonitrilo |  | 270 |
| 18 | 3-Ciano-5-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetoxi] benzoato de metilo |  | 314 |
| 19 | 2-Bromo-5-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-etoxi] benzonitrilo |  | (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 333,8/33 5,8 |

Preparación 20

2-[(6-Bromo-2-piridil)oxi]-1-(4-fluorofenil)etanona



5

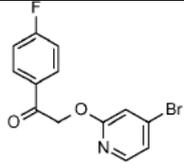
Se añadió carbonato de plata (I) (1,7 g, 6,2 mmol) a una solución agitada de 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona (0,87 g, 4,0 mmol) y 6-bromopiridin-2-ol (0,70 g, 4,0 mmol) en tolueno (10 mL). Se calentó la mezcla a 105 °C bajo irradiación de microondas con agitación, durante 12 horas. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida para dar un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo

ES 2 664 418 T3

con acetato de etilo: hexanos (1:1) para dar el compuesto base como un sólido de color amarillo claro (0,74 g, 60 %). ES/MS (m/z) (⁷⁹Br/⁸¹Br): 309,9/312,0 [M+H].

El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento de la preparación 20.

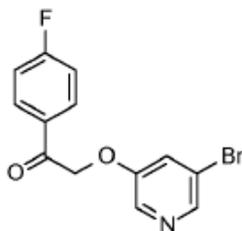
Tabla 6

| No. de Prep. | Nombre químico | Estructura | ES/MS (m/z) (M+H) |
|--------------|---|--|---|
| 21 | 2-[(4-Bromo-2-piridil)oxi]-1-(4-fluorofenil)etanona |  | (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br):309,9/312,0 |

5

Preparación 22

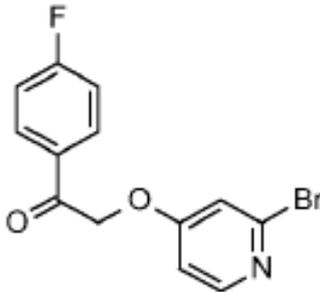
2-[(5-Bromo-3-piridil)oxi]-1-(4-fluorofenil)etanona



10 Se añadió carbonato de potasio (8,0 g, 57 mmol) a una solución agitada de 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona (6,2 g, 29 mmol) y 3-bromo-5-hidroxipiridina (5,0 g, 29 mmol) en acetona (100 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida para dar un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de solvente de 10 ~ 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo para dar el compuesto base como un sólido de color amarillo (3,6 g, 40 %). ES/MS (m/z) (⁷⁹Br/⁸¹Br): 309,8/311,8 [M+H].

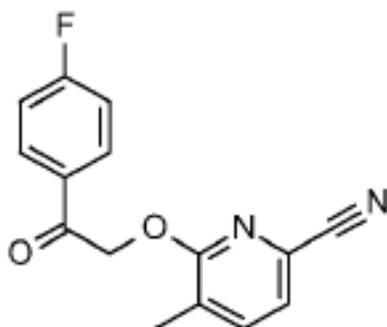
15 El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento de la preparación 22.

Tabla 7

| No. de Prep. | Nombre químico | Estructura | ES/MS (m/z) (M+H) |
|--------------|---|--|---|
| 23 | 2-[(2-Bromo-4-piridil)oxi]-1-(4-fluorofenil)etanona |  | (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br):309,8/311,8 |

Preparación 24

6-[2-(4-Fluorofenil)-2-oxo-etoxi]-5-metil-piridina-2-carbonitrilo



5 Se añadió carbonato de potasio (5,0 g, 36 mmol) a una solución agitada de 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona (3,9 g, 18 mmol) y 6-hidroxi-5-metil-piridina-2-carbonitrilo (2,4 g, 18 mmol) en acetona (100 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y se sometió a partición entre acetato de etilo (150 mL) y agua (70 mL). Se aisló la capa orgánica, se lavó con salmuera (3 x 60 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con diclorometano para dar el compuesto base como un sólido de color blanco (4,0 g, 79 %). ES/MS (m/z) 271 (M+H).

El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento de la preparación 24.

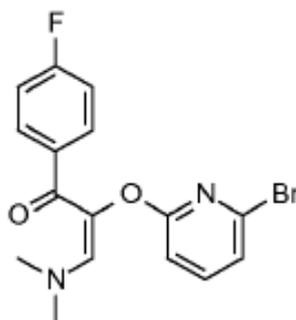
Tabla 8

| No. de Prep. | Nombre químico | Estructura | ES/MS (m/z) (M+H) |
|--------------|--|------------|-------------------|
| 25 | 6-[2-(4-Fluorofenil)-2-oxo-etoxi]-3-metilpiridina-2-carbonitrilo | | 271 |

10

Preparación 26

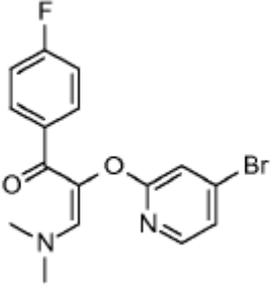
(E)-2-[(6-Bromo-2-piridil)oxi]-3-(dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona



15 Se añadió dimetilacetal de N, N-dimetilformamida (0,30 g, 2,5 mmol) a una solución agitada de 2-[(6-bromo-2-piridil)oxi]-1-(4-fluorofenil)etanona (0,70 g, 2,3 mmol) en tolueno (8 mL). Se calentó la mezcla a 120 °C bajo irradiación de microondas con agitación durante 3 h y se evaporó el solvente a presión reducida para dar un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo: hexanos (1:1) para dar el compuesto base como un sólido de color amarillo (0,54 g, 66 % de rendimiento). ES/MS (m/z) (⁷⁹Br/⁸¹Br): 365,0/367,0 [M+H].

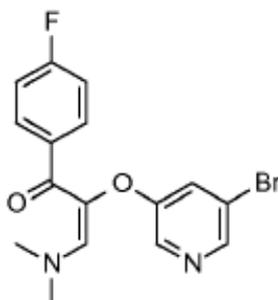
20 El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento de la preparación 26.

Tabla 9

| No. de Prep. | Nombre químico | Estructura | ES/MS (m/z) (M+H) |
|--------------|--|--|---|
| 27 | (E)-2-[(4-Bromo-2-piridil)oxi]-3-(dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona |  | (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br):365,0/367,0 |

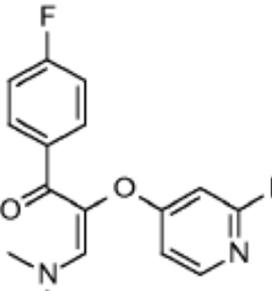
Preparación 28

(E)-2-[(5-Bromo-3-piridil)oxi]-3-(dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona



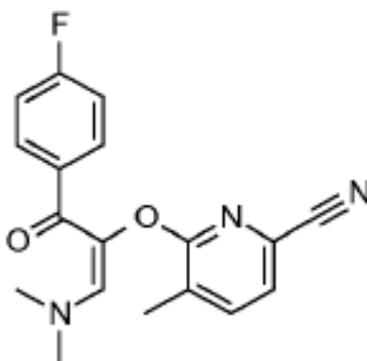
- 5 Se añadió dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (2,8 g, 23 mmol) a una solución agitada de 2-[(5-bromo-3-piridil)oxi]-1-(4-fluorofenil)etanona (3,6 g, 12 mmol) en tolueno (50 mL). Se agitó la mezcla en condiciones de reflujo durante 18 horas y se evaporó el solvente a presión reducida para dar el compuesto base en bruto como un sólido gomoso de color amarillo (4,2 g, 99 %), que se usó directamente sin purificación adicional. ES/MS (m/z) (⁷⁹Br/⁸¹Br): 364,9/366,8 [M+H].
- 10 El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento de la preparación 28.

Tabla 10

| No. de Prep. | Nombre químico | Estructura | ES/MS (m/z) (M+H) |
|--------------|--|--|---|
| 29 | (E)-2-[(2-Bromo-4-piridil)oxi]-3-(dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona |  | (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br):364,9/366,8 |

Preparación 30

6-[(E)-2-(Dimetilamino)-1-(4-fluorobenzil)viniloxi]-5-metil-piridina-2-carbonitrilo



- 5 Se añadió dimetilacetal de N, N-dimetilformamida (4,4 g, 37 mmol) a una solución agitada de 6-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-etoxi]-5-metil-piridina-2-carbonitrilo (1,0 g, 3,7 mmol) en tolueno (70 mL). Se agitó la mezcla en condiciones de reflujo durante 40 horas y se evaporó el solvente a presión reducida para dar el compuesto base en bruto como un aceite de color marrón (1,2 g, 100 %), que se usó directamente sin purificación adicional. ES/MS (m/z) 326 (M+H).

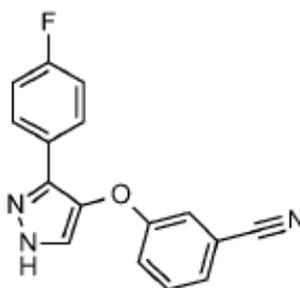
El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento de la preparación 30.

Tabla 11

| No. de Prep. | Nombre químico | Estructura | ES/MS (m/z) (M+H) |
|--------------|--|------------|-------------------|
| 31 | 6-[(E)-2-(Dimetilamino)-1-(4-fluorobenzoyl)viniloxi]-3-metil-piridina-2-carbonitrilo | | 326 |

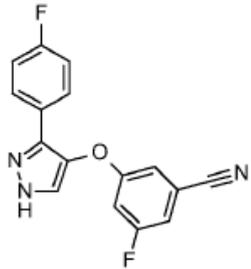
Preparación 32

- 10 3-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo



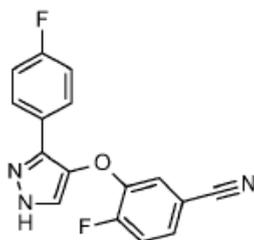
- 15 Se añadió dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (1,30 g, 10,9 mmol) a una solución agitada de 3-[2-(4-fluorofenil) - 2-oxo-etoxi] benzonitrilo (2,55 g, 10,0 mmol) en tolueno (10 mL). Se calentó la mezcla a 120 °C bajo irradiación de microondas con agitación durante 1 hora para dar 3-[(E)-2-(dimetilamino)-1-(4-fluorobenzoyl) viniloxi] benzonitrilo: espectro de masas (m/z): 311 (M+H), que se usó directamente sin aislamiento. Se añadió hidrato de hidracina (0,80 mL, 12,6 mmol) a la reacción y se calentó la mezcla resultante a 120 °C bajo irradiación de microondas con agitación durante 3 horas. Se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo: hexanos (1: 1) para dar el compuesto base como un aceite pegajoso de color amarillo claro (1,82 g, 65 % de rendimiento en dos etapas). ES/MS (m/z) 280 (M+H).
- 20 El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento de la preparación 32.

Tabla 12

| No. de Prep. | Nombre químico | Estructura | ES/MS (m/z) (M+H) |
|--------------|--|--|-------------------|
| 33 | 3-Fluoro-5-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-etoxi]benzonitrilo |  | 298 |

Preparación 34

4-Fluoro-3-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo



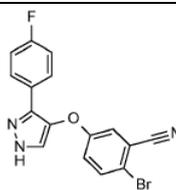
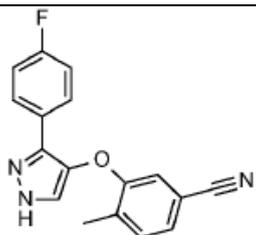
5

Se añadió dimetilacetato de N, N-dimetilformamida (0,86 g, 7,2 mmol) a una solución agitada de 4-fluoro-3-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-etoxi] benzonitrilo (0,79 g, 2,9 mmol) en tolueno (30 mL). Se agitó la mezcla en condiciones de reflujo durante 12 horas y se evaporó el solvente a presión reducida para dar un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo: éter de petróleo (1:2) para dar 3-[(E)-2-(dimetilamino)-1-(4-fluorobenzil) viniloxi] -4-fluoro- benzonitrilo (0,72 g, 76 % de rendimiento): espectro de masas (m/z): 329 (M+H). Se añadió monoclóhidrato de hidracina (0,26 g, 3,8 mmol) y trietilamina (0,8 mL, 5,7 mmol) a una solución agitada de 3-[(E)-2-(dimetilamino)-1-(4-fluorobenzil) viniloxi]-4-fluoro-benzonitrilo (0,63 g, 1,9 mmol) en etanol (20 mL) y se agitó la mezcla en condiciones de reflujo durante 12 horas. Se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo: éter de petróleo (1:2) para dar el compuesto base como un sólido de color blanco (21 mg, 3,7 %). ES/MS (m/z) 298 (M+H).

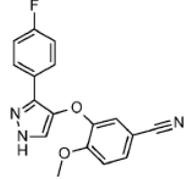
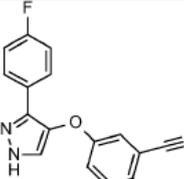
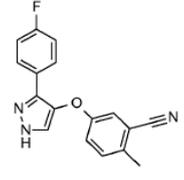
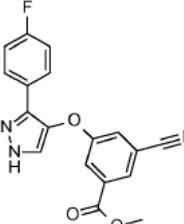
15

Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente mediante el procedimiento de la preparación 34.

Tabla 13

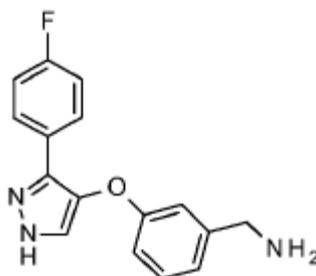
| No. de Prep. | Nombre químico | Estructura | ES/MS (m/z) (M+H) |
|--------------|---|--|---|
| 35 | 2-Bromo-5-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo |  | (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 357,9/359,8 |
| 36 | 3-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-4-metil-benzonitrilo |  | 294 |

(continuación)

| No. de Prep. | Nombre químico | Estructura | ES/MS (m/z) (M+H) |
|--------------|--|---|-------------------|
| 37 | 3-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-4-metoxi-benzonitrilo |  | 310 |
| 38 | 2-Fluoro-5-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo |  | 298 |
| 39 | 5-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-2-metil-benzonitrilo |  | 294 |
| 40 | 3-Ciano-5-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]benzoato de metilo |  | 338 |

Preparación 41

[3-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]fenil]metanamina



5

Se añadió una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en THF (1,2 mL, 1,2 mmol) gota a gota a una solución agitada de 3-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi] benzonitrilo (0,28 g, 0,80 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C. Se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se sometió a partición la mezcla entre acetato de etilo (30 mL) y agua (10 mL). Se aisló la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con metanol: diclorometano: hidróxido de amonio (1: 9: 0,5) para dar el compuesto base como un sólido de color blanco (0,12 g, 53 %). ES/MS (m/z) 284 (M+H).

10

Preparación alternativa 41

Se añadió níquel Raney (50 mg, 0,57 mmol) a una solución agitada de 3-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi] benzonitrilo (1,0 g, 3,6 mmol) en solución de amonio 7,0 M en metanol (60 mL). Se desgasificó el recipiente de

15

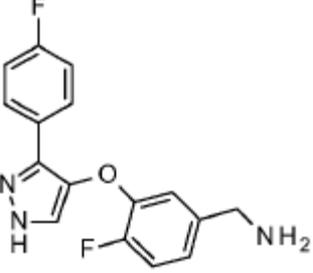
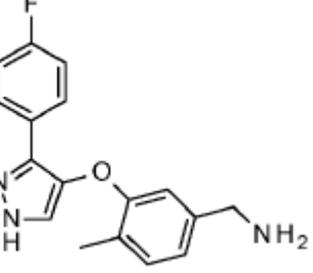
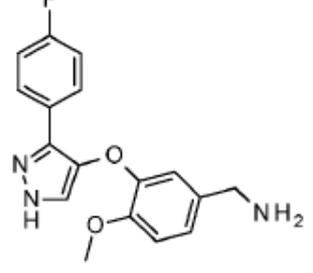
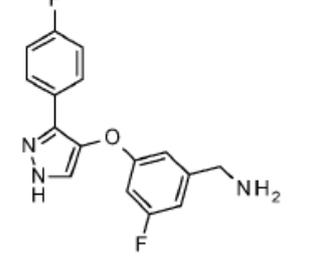
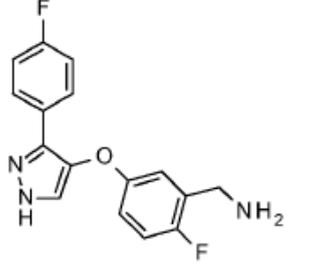
ES 2 664 418 T3

reacción tres veces con hidrógeno y se agitó la mezcla en atmósfera de hidrógeno durante 20 horas. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el compuesto base como un aceite de color marrón (1,0 g, 99 %), que se usó directamente sin purificación adicional. ES/MS (m/z) 284 (M+H).

Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente mediante el procedimiento de la preparación alternativa 41.

5

Tabla 14

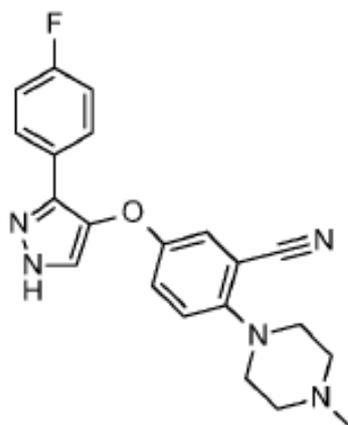
| No. de Prep. | Nombre químico | Estructura | ES/MS (m/z) (M+H) |
|--------------|--|--|---------------------------|
| 42 | [4-Fluoro-3-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]fenil]metanamina |  | 302 |
| 43 | [3-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-4-metilfenil]metanamina |  | 298 |
| 44 | [3-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-4-metoxifenil]metanamina |  | 297(M-NH ₃ +H) |
| 45 | [3-Fluoro-5-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]fenil]metanamina |  | 302 |
| 46 | [2-Fluoro-5-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]fenil]metanamina |  | 302 |

(continuación)

| No. de Prep. | Nombre químico | Estructura | ES/MS (m/z) (M+H) |
|--------------|--|------------|-------------------|
| 47 | [5-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-2-metilfenil]metanamina | | 298 |
| 48 | 3-(Aminometil)-5-[[3-(4-fluorofenil)-1Hpirazol-4-il]oxi]benzoato de metilo | | 342 |

Preparación 49

5-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-2-(4-metilpiperazin-1-il)benzonitrilo



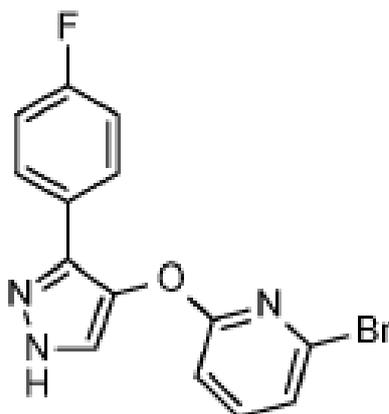
5

En una atmósfera de N₂, se agitó una mezcla de N-metilpiperazina (40 mg, 0,40 mmol), 2-bromo-5-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il] oxi] benzonitrilo (120 mg, 0,34 mmol), tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) (37 mmol, 0,04 mmol), 4,5-bis (difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (19 mg, 0,04 mmol) y t-butóxido de sodio (64 mg, 0,67 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) a 100 °C, durante 20 horas. Se filtró el sólido a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se evaporó el solvente a presión reducida para dar un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con metanol: diclorometano (1:10) para dar el compuesto base como un sólido de color blanco (90 mg, 71 %). ES/MS (m/z) 378 (M+H).

10

Preparación 50

2-Bromo-6-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]piridina



5 Se añadió monohidrato de hidracina (0,11 g, 1,6 mmol) a una solución agitada de (E)-2-[(6-bromo-2-piridil)oxi]-3-(dimetilamino)-1-(4-fluorofenilo)prop-2-en-1-ona (0,53 g, 1,5 mmol) en etanol (6 mL). Se calentó la mezcla resultante a 100 °C bajo irradiación de microondas con agitación durante 3 horas y se evaporó el solvente a presión reducida para dar un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de solvente de 8 ~ 25 % de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto base como un sólido de color blanco (0,47 g, 97 %). ES/MS (m/z) (⁷⁹Br/⁸¹Br): 334,0/335,9 [M+H].

El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento de la preparación 50.

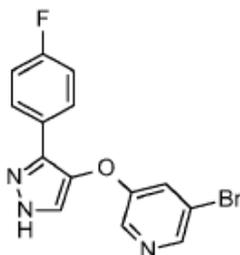
Tabla 15

| No. de Prep. | Nombre químico | Estructura | ES/MS (m/z) (M+H) |
|--------------|--|------------|---|
| 51 | 4-Bromo-2-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]piridina | | (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br):333,9/335,8 |

10

Preparación 52

3-Bromo-5-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]piridina

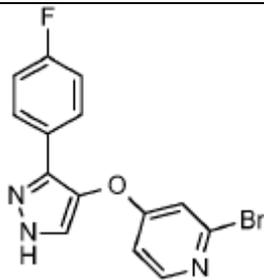


15 Se añadió hidrato de hidracina (2,9 g, 58 mmol) a una solución agitada de (E)-2-[[5-bromo-3-piridil)oxi]-3-(dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona (4,2 g, 12 mmol) en ácido acético (10 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y se vertió en agua helada (200 mL). Se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (2 x 50 mL). Se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó el solvente a presión reducida para dar un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de solvente de 0 ~ 40 % de acetato de etilo en éter de petróleo para dar el compuesto base como un sólido de color amarillo (2,4 g, 62 %). ES/MS (m/z) (⁷⁹Br/⁸¹Br): 333,9/335,8 [M+H].

20

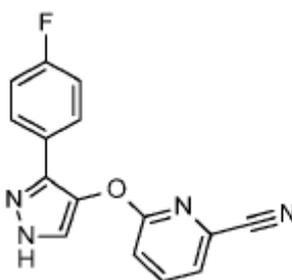
El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento de la preparación 52.

Tabla 16

| No. de Prep. | Nombre químico | Estructura | ES/MS (m/z) (M+H) |
|--------------|--|--|--|
| 53 | 2-Bromo-4-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]piridina |  | (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br):333,9/33 5,8 |

Preparación 54

6-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]piridina-2-carbonitrilo

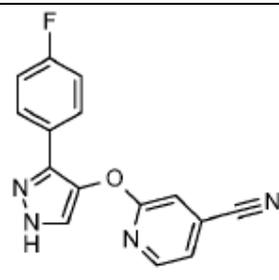


5

Se añadió cianuro de zinc (0,22 g, 1,9 mmol), [1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio (II) (0,11 g, 0,13 mmol), zinc (50 mg, 0,76 mmol) y acetato de zinc (0,13 g, 0,71 mmol) a una solución agitada de 2-bromo-6-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]piridina (0,47 g, 1,4 mmol) en dimetilacetamida (8 mL). Se calentó la mezcla resultante a 160 °C bajo irradiación de microondas con agitación durante 2,5 horas. Se filtró el sólido y se sometió a partición el filtrado entre éter dietílico (50 mL) y agua (20 mL). Se aisló la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con éter dietílico (2 x 20 mL). Se combinaron todos los extractos orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de solvente de 7 ~ 35 % de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto base como un sólido de color blanco (54 mg, 14 %). ES/MS (m/z) 281 (M+H).

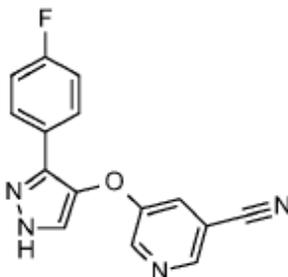
15 El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento de la preparación 54.

Tabla 17

| No. de Prep. | Nombre químico | Estructura | ES/MS (m/z) (M+H) |
|--------------|---|--|-------------------|
| 55 | 2-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]piridina-4-carbonitrilo |  | 281 |

Preparación 56

5-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]piridina-3-carbonitrilo



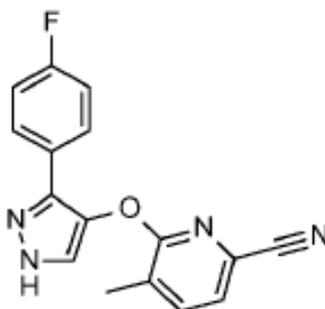
- 5 Se añadió cianuro de cobre (0,92 g, 10 mmol) a una solución agitada de 3-bromo-5-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]piridina (2,3 g, 6,9 mmol) en N-metilpirrolidona (1 mL). Se purgó el recipiente de reacción con nitrógeno y se calentó la mezcla a 200 °C bajo irradiación de microondas con agitación durante 30 minutos. Se vertió la mezcla en una solución agitada de etilendiamina (40 mL) en agua (160 mL) y se agitó durante 15 minutos. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 100 mL) y se combinaron todas las fases orgánicas. Se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de solvente de 0 ~ 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo para dar el compuesto base como un sólido de color amarillo (1,7 g, 86 %). ES/MS (m/z) 281 (M+H).
- 10 El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento de la preparación 56.

Tabla 18

| No. de Prep. | Nombre químico | Estructura | ES/MS (m/z) (M+H) |
|--------------|---|------------|-------------------|
| 57 | 4-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]piridina-2-carbonitrilo | | 281 |

Preparación 58

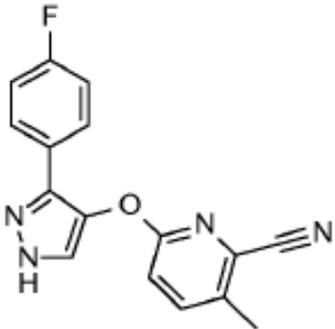
6-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-metil-piridina-2-carbonitrilo



- 15 Se añadió hidrato de hidracina (0,74 g, 15 mmol) a una solución agitada de 6-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-metil-piridina-2-carbonitrilo (1,2 g, 3,7 mmol) en ácido acético (10 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se vertió en agua helada (100 mL). Se recogió el precipitado por filtración y se lavó con agua fría (3 x 10 mL). Se disolvió el sólido en acetato de etilo (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el solvente a presión reducida para dar el compuesto base en bruto como un sólido de color amarillo (0,80 g, 74 %), que se usó directamente sin purificación adicional. ES/MS (m/z) 295 (M+H).
- 20

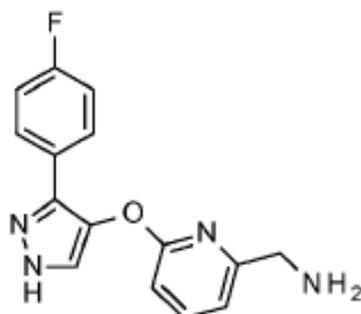
Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente mediante el procedimiento de la preparación 58.

Tabla 19

| No. de Prep. | Nombre químico | Estructura | ES/MS (m/z) (M+H) |
|--------------|---|--|-------------------|
| 59 | 6-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-3-metilpiridina-2-carbonitrilo |  | 295 |

Preparación 60

[6-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-2-piridil]metanamina



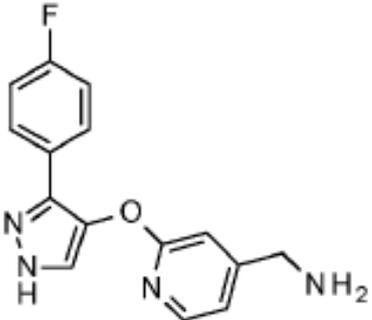
5

Se añadió níquel Raney (0,3 mL, 3,5 mmol) a una solución agitada de 6-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi] piridin-2-carbonitrilo (50 mg, 0,18) mmol) en una solución de amonio 7,0 M en metanol (7 mL). Se desgasificó el recipiente de reacción tres veces con hidrógeno y se agitó la mezcla en una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. Se filtró el sólido a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el compuesto base como un aceite de color marrón (50 mg, 100 %), que se usó directamente sin purificación adicional. ES/MS (m/z) 285 (M+H).

10

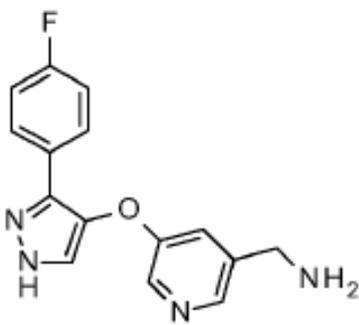
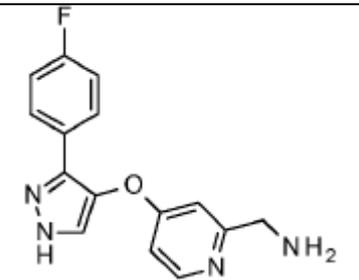
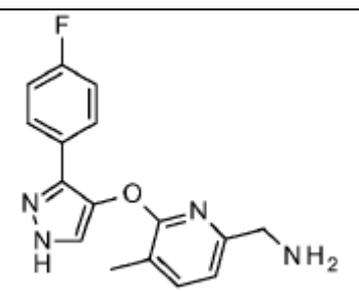
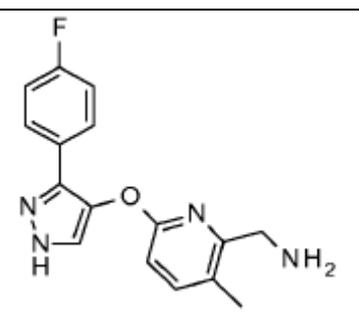
Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente mediante el procedimiento de la preparación 60.

Tabla 20

| No. de Prep. | Nombre químico | Estructura | ES/MS (m/z) (M+H) |
|--------------|--|--|-------------------|
| 61 | [2-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-4-piridil]metanamina |  | 285 |

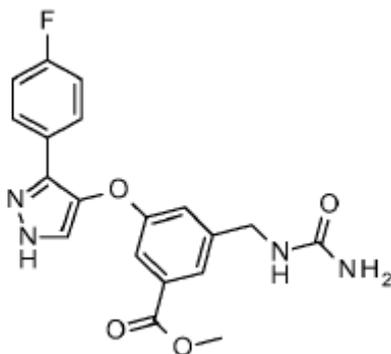
15

(continuación)

| | | | |
|----|--|---|-----|
| 62 | [5-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-3-piridil]metanamina |  | 285 |
| 63 | [4-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-2-piridil]metanamina |  | 285 |
| 64 | [6-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-metil-2-piridil]metanamina |  | 299 |
| 65 | [6-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-3-metil-2-piridil]metanamina |  | 299 |

Preparación 66

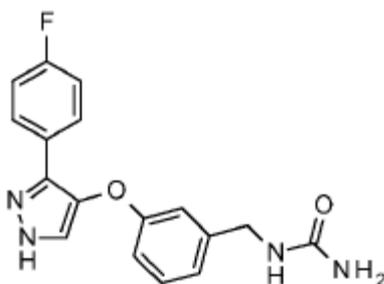
3-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-(ureidometil)benzoato de metilo



El 3-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-(ureidometil)benzoato de metilo se preparó sustancialmente como se describe en el ejemplo 1 para dar el compuesto base como un sólido de color blanco. ES/MS (m/z) 341 (M+H).

Ejemplo 1

- 5 [3-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]fenil]metilurea



- 10 Se añadió feniluretano (70 mg, 0,51 mmol) a una solución agitada de [3-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]fenil]metanamina (0,12 g, 0,42 mmol) en THF (5 mL) y luego se añadió diisopropiletilamina (0,16 mL, 0,92 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 80 °C bajo irradiación de microondas con agitación durante 6 horas. Se sometió a partición entre acetato de etilo (30 mL) y agua (10 mL). Se aisló la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con metanol: diclorometano (1: 9) para dar el compuesto base como un sólido de color blanco (0,12 g, 87 %). ES/MS (m/z) 327 (M+H).

Ejemplo alternativo 1

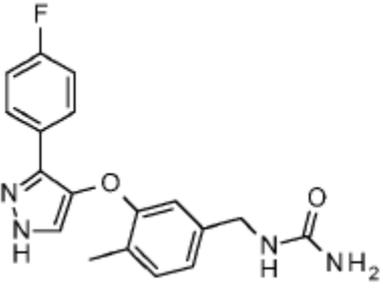
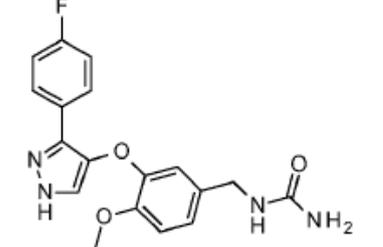
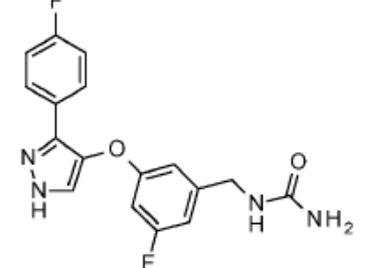
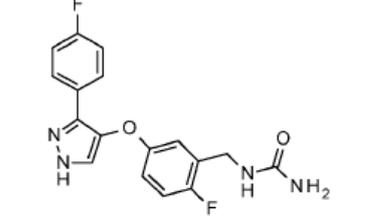
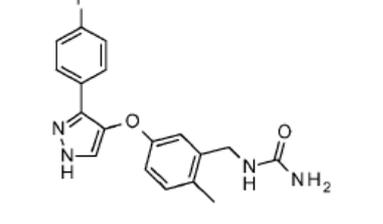
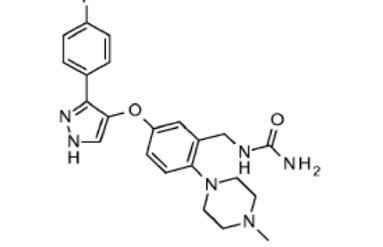
- 15 Se añadió cianato de potasio (0,22 g, 2,7 mmol) a una solución agitada de [3-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]fenil]metanamina (0,75 g, 2,5 mmol) en una mezcla de metanol (5 mL) y ácido acético (0,1 mL). Se calentó la mezcla resultante a 80 °C bajo irradiación de microondas con agitación durante 1 hora. Se evaporó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con metanol:diclorometano (1:9) para dar el compuesto base como un sólido de color blanco (0,68 g, 83 %). ES/MS (m/z) 327 (M+H).
- 20

Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo alternativo 1.

Tabla 21

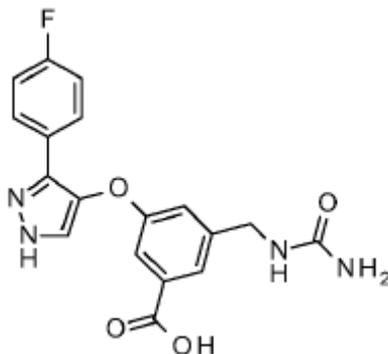
| No. de Prep. | Nombre químico | Estructura | ES/MS (m/z) (M+H) |
|--------------|---|------------|-------------------|
| 2 | [4-Fluoro-3-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]fenil]metilurea | | 345 |

(continuación)

| No. de Prep. | Nombre químico | Estructura | ES/MS (m/z) (M+H) |
|--------------|--|--|-------------------|
| 3 | [3-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-4-metilfenil]metilurea |  | 341 |
| 4 | [3-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-4-metoxifenil]metilurea |  | 357 |
| 5 | [3-Fluoro-5-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]fenil]metilurea |  | 345 |
| 6 | [2-Fluoro-5-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]fenil]metilurea |  | 345 |
| 7 | [5-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-2-metilfenil]metilurea |  | 341 |
| 8 | [5-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metilurea |  | 425 |

Ejemplo 9

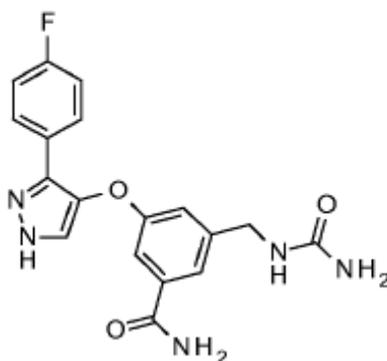
Ácido 3-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-(ureidometil)benzoico



- 5 Se añadió hidróxido de litio (0,18 g, 4,4 mmol) a una solución agitada de 3-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-(ureidometil)benzoato de metilo (0,15 g, 0,44 mmol) en metanol (15 mL) y agua (4 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas y se evaporó el solvente a presión reducida para dar un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo y NH_4HCO_3 al 0,05 % en agua en un gradiente del 0 ~ 35 % para dar el compuesto base como un sólido de color blanco (95 mg, 58 %). ES/MS (m/z) 371 (M+H).

Ejemplo 10

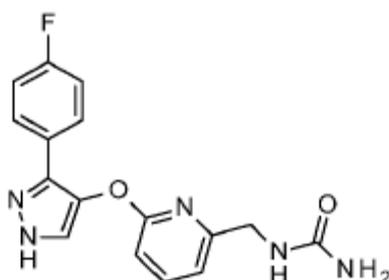
3-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-(ureidometil)benzamida



- 15 Se añadió hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-oxido (67 mg, 0,18 mmol) y diisopropiletilamina (0,12 mL, 0,68 mmol) a una solución agitada de ácido 3-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-(ureidometil)benzoico (50 mg, 0,14 mmol) y cloruro de amonio (36 mg, 0,68 mmol) en DMF (1 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se purificó la mezcla por cromatografía instantánea de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo y NH_4HCO_3 al 0,05 % en agua en un gradiente del 0 ~ 35 % para dar el compuesto base como un sólido de color blanco (35 mg, 70 %). ES/MS (m/z) 370 (M+H).

Ejemplo 11

- 20 [6-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-2-piridil]metilurea

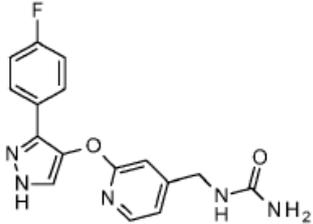
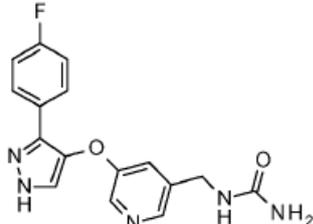
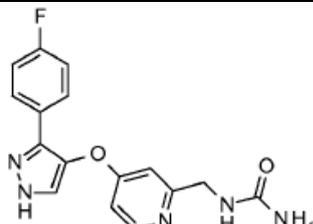
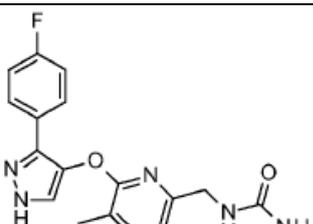
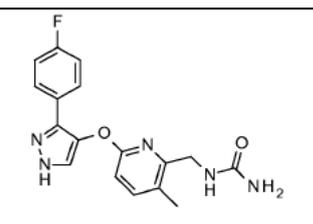


ES 2 664 418 T3

5 Se añadió cianato de potasio (16 mg, 0,20 mmol) a una solución agitada de [6-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-2-piridil]metanamina (50 mg, 0,17 mmol) en una mezcla de metanol (5 mL) y ácido acético (0,1 mL). Se calentó la mezcla resultante a 80 °C bajo irradiación de microondas con agitación durante 1 hora. Se evaporó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de solvente de 0 ~ 10 % de metanol en diclorometano para dar el compuesto base como un sólido de color blanco (30 mg, 55 %). ES/MS (m/z) 328 (M+H).

Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 11.

Tabla 22

| No. de Prep. | Nombre químico | Estructura | ES/MS (m/z) (M+H) |
|--------------|---|--|-------------------|
| 12 | [2-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-4-piridil]metilurea |  | 328 |
| 13 | 5-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-3-piridil]metilurea |  | 328 |
| 14 | [4-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-2-piridil]metilurea |  | 328 |
| 15 | [6-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-metil-2-piridil]metilurea |  | 342 |
| 16 | [6-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-3-metil-2-piridil]metilurea |  | 342 |

10 Ensayos

Ensayo de actividad enzimática de MetAP2 y MetAP1

Los compuestos ejemplificados en este documento se prueban esencialmente como se describe a continuación y exhiben una IC_{50} para el ensayo de MetAP2 humano y ratón inferior a 500 nM y se consideran selectivos para MetAP2 con un valor de MetAP1 superior a 30 μ M.

5 Se generan proteínas MetAP2 (humana y de ratón) y MetAP1 (humana) de longitud completa a partir de células Sf9 usando un procedimiento similar al descrito en Biochemistry 2003, 42, 5035-5042. MetAP2 y MetAP1 se purifican en presencia de $MnCl_2$ 5 mM y $CoCl_2$ 2 mM, respectivamente, y se almacenan a -78 °C antes de su uso.

10 La inhibición de los compuestos de la actividad catalítica de MetAP2 humano y de ratón en la presente invención se controla mediante la formación del producto peptídico (Gly-Lys-Val-Lys-Val-Gly-Val-Asn-Gly) a partir del péptido sustrato (Met-Gly-Lys-Val-Lys-Val-Gly-Val-Asn-Gly) mediante la detección LC/MS. La reacción por lo general se realiza incubando la enzima, probando el compuesto y el sustrato (150 μ M) en 100 μ l de una solución reguladora de ensayo (HEPES 50 mM, NaCl 100 mM, BSA 50 mg/mL, Triton X-100 0,17 mM a pH 7,5), durante 40 min. Después de detener la reacción mediante la adición de 200 μ l de acetonitrilo, los niveles de producto y el sustrato restante se cuantifican en un espectrómetro de masas. La actividad de MetAP1 humana se controla mediante la formación del producto fluorescente rodamina-metionina a partir del sustrato metionina-rodamina-metionina en un espectrofotómetro con la luz de excitación a 460 nm y luz de emisión a 535 nm. La reacción por lo general se realiza incubando la enzima, probando el compuesto y el sustrato (50 μ M) en 100 μ l de una solución reguladora de ensayo (HEPES 50 mM, NaCl 100 mM, BSA al 0,1 %, Tween-20 al 0,05 %, $CoCl_2$ 50 μ M) durante 60 minutos. El valor de IC_{50} (concentraciones de compuesto de prueba que proporciona una inhibición del 50 % de la actividad de MetAP2) se calcula por lo general a partir de una curva de valoración de la dosis de 10 puntos usando la ecuación de 4 parámetros. Para el ejemplo 1, el valor de IC_{50} para hMetAP2 es 11 nM y mMetAP2 es 36 nM. El ejemplo 1 tiene una $IC_{50} > 30 \mu$ M para MetAP1, que demuestra la inhibición selectiva de MetAP2 en comparación con MetAP1. La IC_{50} para el ensayo de MetAP2 humano y de ratón usando compuestos ejemplificados es inferior a 500 nM y el valor de IC_{50} para hMetAP1 es $> 30 \mu$ M, demostrando la inhibición de MetAP2 selectiva en comparación con MetAP1.

Medición del efecto de la pérdida de peso terapéutica de los compuestos.

25 Para determinar los efectos terapéuticos de la pérdida de peso y la mejora de los parámetros metabólicos, se prueban los compuestos de la invención en el modelo de ratón obeso inducido por la alimentación (ratones DIO) con alto contenido en grasas (HFD). En este modelo, el ratón macho C57/B16J se alimenta con el 60 % de HFD (D12492i, Research Diets) durante 16 ~ 28 semanas para establecer la obesidad con un peso corporal que alcanza alrededor de 50 g. Los ratones aumentarán gradualmente el peso corporal a aproximadamente 50 g y mantendrán ese peso en este estado de obesidad. El compuesto de prueba (a través del vehículo de HEC al 0,5 % más Tween-30 al 0,25 % a 5 mL/kg) se administra por vía oral a los ratones DIO obesos una o dos veces al día durante la duración del estudio. La pérdida de peso dependiente de la dosis de ratones DIO obesos para el ejemplo 1 del tratamiento oral a 30 mg/kg dos veces al día es de aproximadamente 6 %, 10 % y 14 % de pérdida de peso en comparación con el grupo de vehículos el día 7, día 14, y el día 21 respectivamente. Los datos respaldan que el compuesto del ejemplo 1 está asociado con la pérdida de peso deseada y ofrece un efecto terapéutico de pérdida de peso.

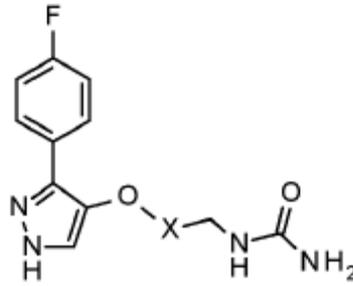
40 Los compuestos ejemplificados de la presente invención se pueden formular fácilmente en composiciones farmacéuticas de acuerdo con prácticas aceptadas conocidas en la técnica tales como las encontradas en Remington's "Pharmaceutical Sciences", Gennaro, Ed., Mack Publishing Co. Easton Pa. 1990, tales como comprimidos, cápsulas con relleno de gel o sólidas, polvos, suspensiones o soluciones. La composición también puede incluir uno o más vehículos, excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas preferidas se formulan como un comprimido o cápsula para administración oral. El comprimido o cápsula puede incluir un compuesto de la presente invención en una cantidad eficaz para tratar la obesidad.

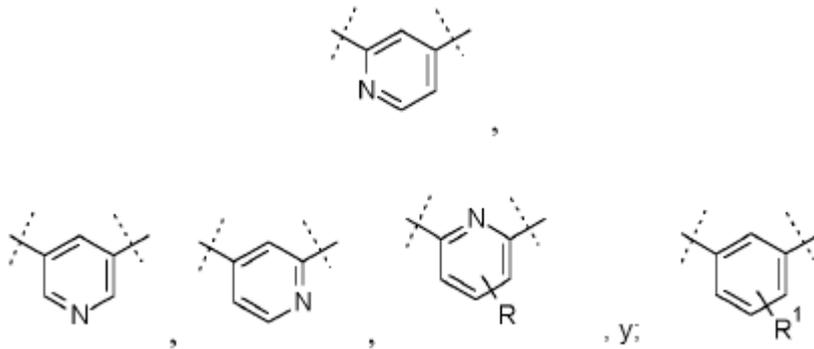
45 La composición farmacéutica se administra a un paciente en cantidades eficaces para tratar la obesidad. El proveedor de atención médica puede determinar una cantidad o dosis apropiada para tratar a un paciente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es



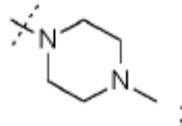
en la que X se selecciona del grupo que consiste en



5

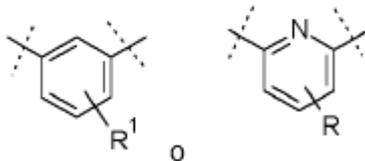
R se selecciona del grupo que consiste en H y CH₃;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, CH₃, F, Cl, OCH₃, C(O)OH, C(O)NH₂ y

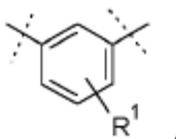


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 2. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en el que X es

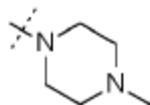


3. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que X es



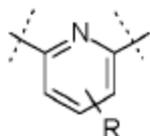
15 4. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, F y CH₃.

5. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ es



6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto es [3-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]fenil]metilurea, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 7. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que X es



8. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 7, en el que R es CH₃.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 7 u 8, en el que el compuesto [6-[[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-metil-2-piridil]metilurea o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 10. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en terapia.

11. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento de la obesidad.

15 12. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en la pérdida de peso terapéutica.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.