

(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 356 133**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)**A61K 31/44** (2006.01)**A61K 31/497** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06826650 .1**(96) Fecha de presentación : **25.10.2006**(97) Número de publicación de la solicitud: **1943243**(97) Fecha de publicación de la solicitud: **16.07.2008**(54) Título: **Inhibidores de cinasa.**(30) Prioridad: **28.10.2005 US 731604 P
02.06.2006 EP 06380151
10.08.2006 US 821963 P**(73) Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285, US**(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.04.2011(72) Inventor/es: **Bastian, Jolie, Anne;
Blas de Blas, Jesús, Andrés;
De Dios, Alfonso;
Hudziak, Kevin, John;
Li, Tiechao;
López de Uralde-Garmendia, Beatriz;
Mader, Mary, Margaret;
Myers, Michael, Ray;
Pobanz, Mark, Andrew;
Shih, Chuan y
Zhong, Boyu**(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.04.2011(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

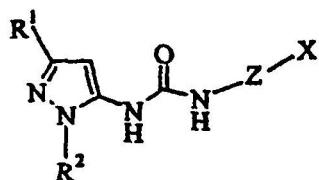
La cinasa p38 es una proteína cinasa activada por mitógeno (MAP), que pertenece a la super-familia de serina/treonina cinasas. Esta cinasa es activada por tensiones extracelulares tales como calor, luz UV, y tensión osmótica, así como por estímulos inflamatorios, tales como lipopolisacárido. Cuando está activada, la cinasa p38 fosforila los sustratos proteicos intracelulares que regulan las biosíntesis de las citocinas pro-inflamatorias factor de necrosis tumoral α (TNF α) e interleucina-1 β (IL-1 β). Estas citocinas están implicadas en las patología de numerosos trastornos inflamatorios crónicos (Lee, et al., Ann, N.Y. Acad, Sci., 696, 149-170 (1993); Muller-Ladner, Curr. Opin. Rheumatol., 8, 210-220 (1996)), trastornos cardiovasculares y del sistema nervioso central (Salituro, et al., Current Medicinal Chemistry, 6, 807-823 (1999)), y trastornos autoinmunes (Pargellis, et al., Nature Structural Biology, 9(4), 268-272 (2002)). Además, la forma fosforilada de la proteína cinasa activada por mitógeno-proteína cinasa 2 (o pMAPKAPK2) también es una cinasa en la ruta de p38 MAPK y puede activarse directamente por p38 MAPK. Los estudios de MAPKAPK2 con ratones knockout muestran una reducción en la producción de citocina que sugiere que MAPKAPK2 puede ser un regulador clave de la respuesta inflamatoria y también puede ser una diana potencial para la terapia anti-inflamatoria (WO 2005120509).

Una serie de compuestos de urea (por ejemplo en los documentos WO 9923091, WO 01012188, WO 04004720, WO 04037789, WO 99/32111, US 2004/0058961, EP 1609789, WO 03072569, WO 0043384, WO 99 32 110 y Regan, et al., Journal of Medicinal Chemistry, 45 (14), 2994-3008 (2002), se han identificado como inhibidores de cinasa p38 o inhibidores de citocina, inhibidores de cinasa P38 o inhibidores de citosina, que son caros de producir y pueden tener problemas de biodisponibilidad y absorción que limitan los efectos *in vivo* y el uso terapéutico. Por lo tanto, existe una necesidad de nuevos fármacos supresores de citosina, de molécula pequeña, es decir, compuestos que sean capaces de inhibir cinasa p38 con una potencia mejorada y mayor biodisponibilidad.

La presente invención proporciona nuevos inhibidores de cinasa p38 útiles para el tratamiento de afecciones resultantes de una producción excesiva de citocinas.

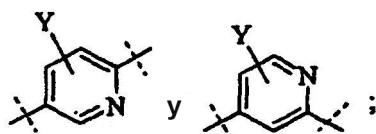
BREVE SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:

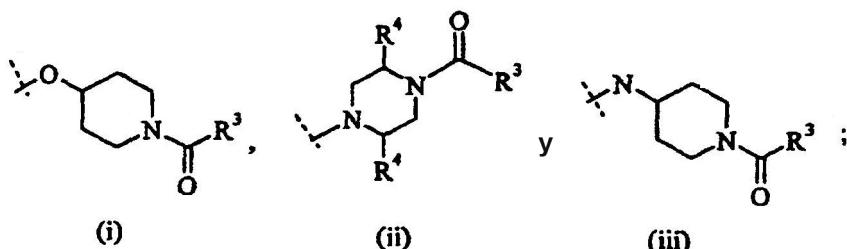


en la que:

Z se selecciona entre el grupo constituido por



X se selecciona entre el grupo constituido por



15 R¹ es alquilo C₁-C₇ opcionalmente sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halo y alquil C₁-C₄ halo; cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo C₁-C₄ y trifluorometilo; o trimetilsililo;

R² es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, o piridinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄;

Y es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halo, o alquil C₁-C₄ halo;

R³ es alquilo C₁-C₇ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₆; alcoxi C₁-C₄; alquil C₁-C₄ halo; cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C₁-C₄ y trifluorometilo; o piridilo, fenilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con un primer sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por: halo, ciano, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄ halo y alcoxi C₁-C₄, y opcionalmente sustituido adicionalmente con un segundo sustituyente seleccionado entre el grupo de alquilo C₁-C₄ y halo;

R^4 es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 La presente invención también proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para la inhibición de cinasa p38. Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula

I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de cinasa p38 en mamíferos. Adicionalmente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica adaptada para la inhibición de cinasa p38, que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más excipientes, 5 vehículos, o diluyentes farmacéuticamente aceptables para el mismo.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para la supresión de la producción del factor de necrosis tumoral α (TNF α). Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la supresión de la producción del factor de necrosis tumoral α (TNF α) en mamíferos. Adicionalmente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica adaptada para la supresión de la producción del factor de necrosis tumoral α (TNF α) que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más excipientes, vehículos, o diluyentes farmacéuticamente aceptables. 10 15

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para la supresión de la producción de interleucina-1 β (IL-1 β). Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la supresión de la producción de interleucina-1 β (IL-1 β) en mamíferos. Adicionalmente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica adaptada para la supresión de la producción de interleucina-1 β (IL-1 β) que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más excipientes, vehículos, o diluyentes farmacéuticamente aceptables. 20 25

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de afecciones resultantes de la producción excesiva de citocinas. Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de afecciones resultantes de la producción excesiva de citocinas en mamíferos. Adicionalmente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica adaptada para el tratamiento de afecciones resultantes de la producción excesiva de citocinas, que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más excipientes, vehículos, o diluyentes farmacéuticamente aceptables. 30 35

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para la inhibición del crecimiento de una neoplasia sensible. Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición del crecimiento de una neoplasia sensible en mamíferos.

5 Adicionalmente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica adaptada para la inhibición del crecimiento de una neoplasia sensible, que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más excipientes, vehículos, o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para la inhibición de metástasis. Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de metástasis en mamíferos. Adicionalmente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica adaptada para la inhibición de metástasis, que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más excipientes, vehículos, o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoide. Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide en mamíferos. Adicionalmente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica adaptada para el tratamiento de la artritis reumatoide que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más excipientes, vehículos, o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

25 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

El término "cinasa p38" se entiende que significa las isoformas p38 α y/o p38 β de cinasa.

La expresión "supresión de la producción de TNF α (IL-1 β , citocina)" se entiende que significa una disminución de los niveles excesivos *in vivo* de TNF α , IL-1 β , u otra citosina, en un mamífero, a niveles normales o por debajo de los normales. Esto puede conseguirse por inhibición de la liberación *in vivo* de TNF α , IL-1 β , u otra citocina por cualquier célula, incluyendo macrófagos; por regulación a la baja, al nivel genómico, de niveles excesivos *in vivo* de TNF α , IL-1 β , u otra citocina en un mamífero a niveles normales o por debajo de los normales; por inhibición de la síntesis de TNF α , IL-1 β , u otra citocina como un acontecimiento post-traduccional; o mediante una regulación a la baja de TNF α , IL-1 β , u otra citocina al nivel

traduccional.

El especialista apreciará que ciertos compuestos de Fórmula I contienen al menos un centro quiral. La presente invención contempla todos los enantiómeros o diastereómeros individuales, así como mezclas de enantiómeros y diastereómeros de dichos compuestos, 5 incluyendo racematos. Se prefiere que los compuestos de Fórmula I que contienen al menos un centro quiral existan como enantiómeros o diastereómeros individuales. Los enantiómeros o diastereómeros individuales pueden prepararse partiendo de reactivos quirales o por técnicas sintéticas estereoselectivas o estereoespecíficas. Como alternativa, los enantiómeros o diastereómeros individuales pueden aislarse de mezclas por técnicas quirales convencionales, 10 cromatográficas o de cristalización.

El lector especialista entenderá que los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de adición de ácidos. En todos los casos, las sales farmacéuticamente aceptables de todos los compuestos están incluidas en los nombres de los mismos. Los compuestos de la presente invención son aminas y, en consecuencia, 15 reaccionarán con cualquier número de ácidos orgánicos e inorgánicos para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento, se refiere a sales de los compuestos de Fórmula I, que son sustancialmente no tóxicas para los organismos vivos. Las sales farmacéuticamente aceptables típicas incluyen aquellas sales preparadas por reacción de los 20 compuestos de la presente invención con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Dichas sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977), que son conocidas para el especialista. Las sales mesilato de los compuestos de Fórmula I son las más preferidas.

Los compuestos de Fórmula I son inhibidores de cinasa p38. De esta manera, la 25 presente invención también proporciona los compuestos de Fórmula I para su uso en la inhibición de cinasa p38 en un mamífero. Se prefiere que el mamífero a tratar mediante la administración de los compuestos de Fórmula I sea un ser humano.

Como inhibidores de cinasa p38, los compuestos de la presente invención son útiles para suprimir la producción de las citocinas pro-inflamatorias factor de necrosis tumoral α 30 (TNF α) e interleucina-1 β (IL-1 β) y, por lo tanto, para el tratamiento de trastornos resultantes de la producción excesiva de citocina. Por lo tanto, se cree que los compuestos de la presente invención son útiles para tratar trastornos inflamatorios, incluyendo eczema, dermatitis atópica, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad inflamatoria del intestino, y síndrome de choque 35 tóxico. Se cree también que los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de trastornos cardiovasculares, tales como infarto de miocardio agudo,

insuficiencia cardiaca crónica, aterosclerosis, miocarditis vírica, rechazo de aloinjerto cardiaco, y disfunción cardiaca asociada con sepsis. Adicionalmente, se cree también que los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, tales como meningitis meningocócica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y esclerosis múltiple. Documentos WO 99/32111, WO 9923091, WO 04004720, WO 03072569.

La mayoría de tumores sólidos aumentan de masa por la proliferación de células malignas y células del estroma, incluyendo células endoteliales. Para que un tumor crezca más de 2-3 milímetros de diámetro, debe formar una vasculatura, un procedimiento conocido como angiogénesis. Se ha informado de que la supresión de la angiogénesis inducida por tumor mediante angiostatina y endostatina ha dado como resultado actividad antitumoral (O'Reilly, et al., Cell, 88, 277-285 (1997)). Se ha demostrado que el inhibidor selectivo de cinasa p38, SB22025, inhibe la angiogénesis (J. R. Jackson, et al., J. Pharmacol. Exp. Therapeutics, 284, 687 (1998)). Debido a que la angiogénesis es un componente crítico de la expansión en masa de la mayoría de tumores sólidos, el desarrollo de nuevos inhibidores de cinasa p38 para la inhibición de este procedimiento representa un procedimiento prometedor para la terapia antitumoral. Este procedimiento de terapia antitumoral puede carecer de los efectos secundarios tóxicos o propiedades inductoras de resistencia al fármaco de la quimioterapia convencional (Judah Folkman, Endogenous Inhibitors of Angiogenesis, The Harvey Lectures, Series 92, páginas 65-82, Wiley-Liss Inc., (1998)).

Como inhibidores de cinasa p38, los compuestos de la presente invención, por lo tanto, también son útiles en la inhibición del crecimiento de neoplasias sensibles. Schultz, R. M. Potential of p38 MAP kinase inhibitors in the treatment of cancer. In: E. Jucker (ed.), Progress in Drug Research, 60, 59-92, (2003). Una neoplasia sensible se define como una neoplasia que depende de cinasa p38 para su supervivencia, crecimiento, o metástasis. Las neoplasias sensibles incluyen tumores del cerebro, tracto genitourinario, sistema linfático, estómago, laringe, y pulmón (Patente de Estados Unidos Nº 5.717.100). Preferiblemente, el término "neoplasias sensibles", como se usa en la presente solicitud, incluye cánceres humanos, incluyendo carcinoma de pulmón no microcítico (A. Greenberg, et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 26, 558 (2002)), carcinoma de mama (J. Chen, et al., J. Biol. Chem., 276, 47901 (2001); B. Salh, et al., Int. J. Cancer, 98, 148 (2002); y S. Xiong, et al., 61, 1727 (2001)), carcinoma gástrico (Y. D. Jung, et al., Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 43, 9 (2002)), carcinomas colorectales (S. Xiong, et al., Cancer Res., 61, 1727 (2001)), y melanoma maligno (C. Denkert, et al., Clin. Exp. Metastasis, 19, 79 (2002)).

También se ha enseñado que la inhibición de la angiogénesis mediante supresión de

TNF α es útil en la inhibición o prevención de metástasis (Patente de Estados Unidos Nº 6.414.150; Patente de Estados Unidos Nº 6.335.336). Adicionalmente, la supresión de TNF α está indicada para el tratamiento y prevención de caquexia, un síndrome debilitante experimentado por aproximadamente la mitad de los pacientes con cáncer (T. Yoneda, et al., 5 J. Clin. Invest., 87, 977 (1991)).

Adicionalmente, la inhibición de cinasa p38 puede ser eficaz en el tratamiento de ciertas afecciones víricas tales como gripe (K. Kujime, et al., J. Immunology., 164, 3222-3228 (2000)), rinovirus (S. Griego, et al., J. Immunology, 165, 5211-5220 (2000)), y VIH (I. Shapiro, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 95, 7422-7426, (1998)).

10 Como se usa en el presente documento el término "alquilo C₁-C₇" se refiere a una cadena alifática saturada, lineal o ramificada, monovalente, de uno a siete átomos de carbono e incluye, aunque sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, y heptilo. El término "alquilo C₁-C₇" incluye dentro de su definición los términos "alquilo C₁-C₄".

15 Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi C₁-C₄" se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada, que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, fijada a un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi C₁-C₄ típicos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, *terc*-butoxi y similares.

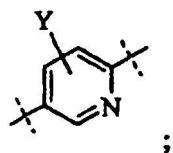
20 Como se usa en el presente documento, el término "halo" se refiere a un átomo de cloro, bromo, yodo o flúor, a menos que se indique otra cosa en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "alquil C₁-C₄ halo" se refiere a un alquilo C₁-C₄ sustituido con hasta cinco átomos de halo. Los grupos alquil C₁-C₄ halo típicos incluyen metilhalo, trifluorometilo, etilhalo, bisfluorometil etilo, propilhalo, isopropilhalo, butilhalo, *terc*-butilhalo y similares.

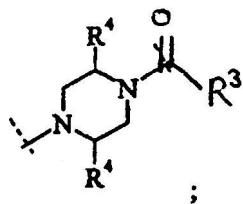
25 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo C₃-C₆" significa un anillo totalmente saturado que comprende átomos de carbono e hidrógeno, e incluye ciclopropilo y ciclobutilo.

Ciertas clases de compuestos de Fórmula I son inhibidores preferidos de cinasa p38. Los siguientes párrafos describen dichas clases preferidas:

30 a) Z es



35 b) X es



5

- c) R⁴ es hidrógeno;
- d) Y es metilo;
- e) R¹ es alquilo C₁-C₇;
- f) R¹ es *terc*-butilo;

10

- g) R² es fenilo o piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con metilo;
- h) R² es 4-tolilo;

15

i) R³ es fenilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con un primer sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por: halo, ciano, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄ halo y alcoxi C₁-C₄, y opcionalmente sustituido adicionalmente con un segundo sustituyente seleccionado entre el grupo de alquilo C₁-C₄ y halo;

j) R³ es fenilo sustituido con un primer sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por halo, y sustituido adicionalmente con un segundo sustituyente seleccionado entre el grupo de alquilo C₁-C₄ y halo;

20

- k) El compuesto de Fórmula I es una base libre;
- l) El compuesto de Fórmula I es una sal;
- m) El compuesto de Fórmula I es la sal mesilato.

25

Las realizaciones preferidas de la invención incluyen todas las combinaciones de los párrafos a) - m). Otros compuestos de Fórmula I preferidos son aquellos en los que X es como se ha descrito en el párrafo b); R¹ es como se ha descrito en el párrafo e); R² es como se ha descrito en el párrafo g); y R⁴ es como se ha descrito en el párrafo c).

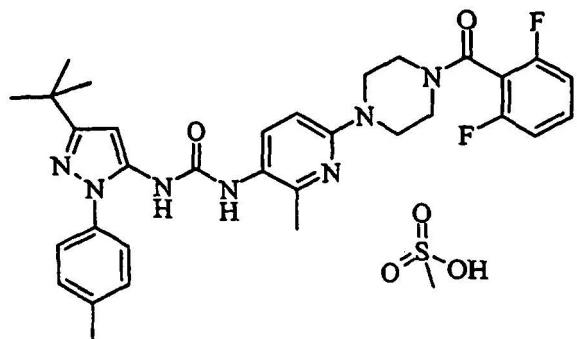
También se prefiere que X sea como se ha descrito en el párrafo b); R¹ sea como se ha descrito en el párrafo f); R² sea como se ha descrito en el párrafo h); R³ sea como se ha descrito en el párrafo i); y R⁴ sea como se ha descrito en el párrafo c).

30

Se prefiere particularmente que X sea como se ha descrito en el párrafo b); R² sea fenilo sustituido en la posición 4 con alquilo C₁-C₄.

Es aún más preferido que X sea como se ha descrito en el párrafo b).

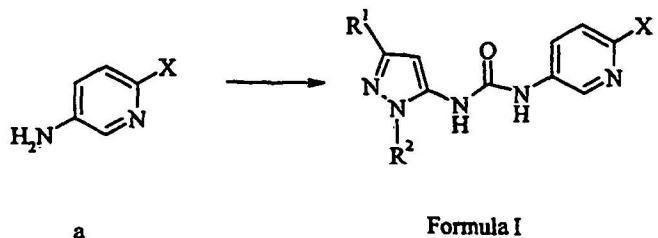
El siguiente compuesto es también lo más especialmente preferido:



10 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por una diversidad de procedimientos, algunos de los cuales se ilustran en los Esquemas a continuación. Un especialista en la técnica apreciará que las etapas individuales en los siguientes esquemas pueden variarse, proporcionando los compuestos de Fórmula I. El orden particular de las etapas requeridas para producir los compuestos de Fórmula I depende del compuesto 15 particular que se esté sintetizando, el compuesto de partida, y la inestabilidad relativa de los restos sustituidos. Algunos sustituyentes se han eliminado en los siguientes esquemas por claridad, y no pretenden limitar las enseñanzas de los esquemas de ninguna manera.

Los compuestos de Fórmula I e intermedios de los mismos pueden prepararse como se ilustra en el siguiente esquema, en el que R^1 , R^2 , y X son como se han definido anteriormente:

ESQUEMA 1

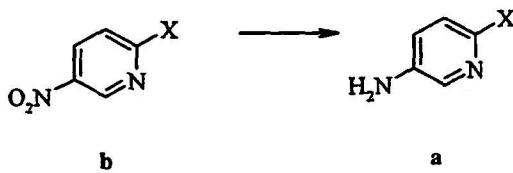


La amina (a) se hace reaccionar con un isocianato o carbamato apropiado, tal como carbamato de pirazolil-2,2,2-tricloroetilo, proporcionando compuestos de Fórmula I. Por ejemplo, se calienta una solución de la amina (1 equiv.), carbamato de tricloroetilo (1 equiv.) y una base adecuada, tal como diisopropiletilamina (2 equiv.), o carbonato potásico, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo o dimetilsulfóxido (DMSO). El compuesto deseado puede aislarse después y, si fuera necesario y así se deseara, purificarse usando técnicas bien conocidas en la técnica, tales como cromatografía, proporcionando el compuesto de Fórmula I.

Las aminas requeridas se preparan como se ilustra a continuación en el Esquema 2, en el que X es como se ha definido anteriormente:

ESQUEMA 2

5



10

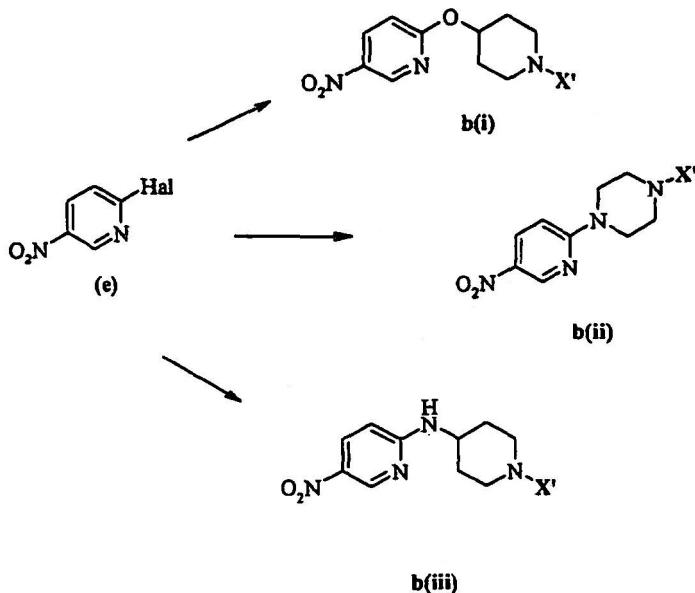
El resto nitro (b) se reduce en condiciones reductoras convencionales, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio, o borohidruro sódico en presencia de cloruro de níquel (II) hexahidrato, en un disolvente adecuado tal como alcanoles inferiores, o acetato de etilo, proporcionando la amina (a) correspondiente. Dichas etapas de reducción se conocen y aprecian bien en la técnica. Véase Larock, R, "Comprehensive Organic Transformations," 412, VCH Publishing, Inc., Nueva York, 1989,

15

Los compuestos nitro requeridos se preparan como se ilustra en el Esquema 3 a continuación, en el que Hal es Cl o F, y X' es C(O)R³ o un grupo protector GP adecuado:

ESQUEMA 3

20



25

30

Se hace reaccionar 2-halo-4-nitro-piridina (e) en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF con una 4-hidroxi piperidina e hidruro sódico o trifenilfosfina apropiados, proporcionando la piperidina sustituida b(i) correspondiente. Como alternativa, se hace

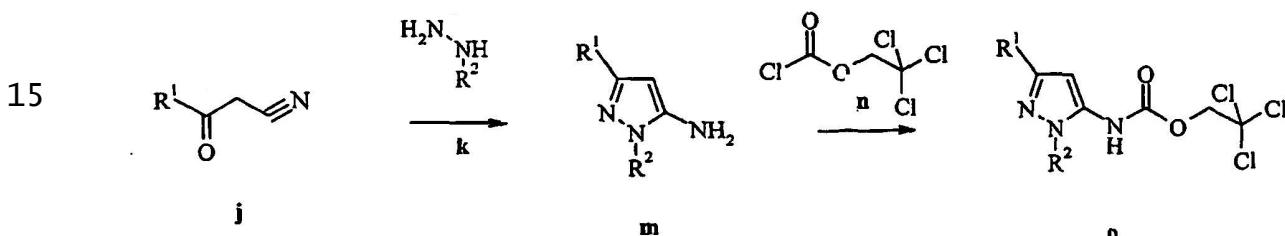
reaccionar la 2-halo-4-nitro-piridina (e) con una piperazina apropiada y una base, tal como carbonato potásico, *terc*-butóxido sódico, o trietilamina en un disolvente polar, tal como acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida (DMF), o butanol, proporcionando la piperazina sustituida b(ii) correspondiente.

5 La amina de fórmula b(iii) se prepara haciendo reaccionar una 2-halo-4-nitro-piridina (e) en un disolvente adecuado, tal como etanol, con una aminopiperidina apropiada, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico.

El especialista apreciará que los procedimientos descritos anteriormente pueden utilizarse en la formación de los isómeros de piridilo contemplados en la presente invención.

10 Los carbamatos de pirazolilo requeridos pueden prepararse como se describe en el siguiente esquema, donde R¹ y R² son como se han definido anteriormente:

ESQUEMA 4

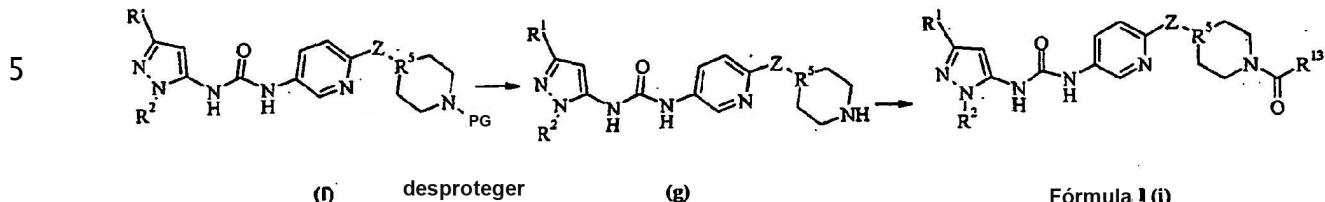


20 Los 3-aminopirazoles (m) se forman en condiciones bien conocidas en la técnica; Larock, R., "Comprehensive Organic Transformation", 79, VCH Publishing, Inc., Nueva York, 1989. Por ejemplo, una α -cianocetona (j) y una hidrazina o sal de hidrazina (k) adecuada en un disolvente orgánico adecuado, tal como etanol, se hacen reaccionar a una temperatura elevada. El pirazol (m) resultante puede purificarse usando técnicas convencionales, tales como cromatografía en una columna de gel de sílice.

25 Se hace reaccionar cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (n) con un 3-aminopirazol (m) apropiadamente sustituido y una base, por ejemplo carbonato sódico, carbonato potásico o piridina, en un disolvente adecuado, por ejemplo, THF o agua/acetato de etilo, proporcionando el carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (o) correspondiente. El especialista apreciará que el carbamato correspondiente puede prepararse haciendo reaccionar el 3-aminopirazol con otros carbonatos activos.

30 Los compuestos de Fórmula I(i) pueden prepararse como se demuestra en el Esquema 5 a continuación, en el que R¹, R², R³, y GP son como se han definido anteriormente, Z es O, N, o un enlace, y R⁵ es C o N:

ESQUEMA 5



10 El compuesto de Fórmula (f) se desprotege en condiciones bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, cuando el grupo protector es *terc*-butoxi carbonilo, un compuesto de Fórmula (f) se disuelve en un disolvente orgánico adecuado o mezcla de disolvente, tal como diclorometano, y se trata con un ácido, tal como ácido clorhídrico en dioxano o ácido trifluoroacético. La desprotección de urea sustituida con piperidina N-protégida (f) proporciona la piperidina sustituida (g), que se hace reaccionar con un ácido carboxílico sustituido en 15 condiciones de acoplamiento convencionales para ácidos orgánicos y aminas orgánicas en presencia de un agente de acoplamiento, tal como clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCl) o diciclohexilcarbodiimida (DCC), una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBr) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), o trietilamina en un disolvente 20 adecuado, tal como cloruro de metileno o acetonitrilo, proporcionando la Fórmula I (i). El especialista apreciará que pueden prepararse ejemplos de Fórmula I(i) partiendo de otras piperidinas protegidas, incluyendo diferentes grupos N-protectores, tales como formilo, que pueden requerir otros procedimientos de desprotección para formar el intermedio (g).

Puede utilizarse un grupo protector "GP" de amino adecuado, tal como un resto *terc*-butoxicarbonilo (BOC), si fuera necesario o deseado. Las técnicas para la introducción de estos grupos las conoce bien el especialista. El especialista apreciará que los grupos protectores pueden retirarse en cualquier punto conveniente en la síntesis de los compuestos de la presente invención. Los procedimientos para introducir y retirar los grupos protectores de nitrógeno y oxígeno se conocen bien en la técnica; véase, por ejemplo, Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Ed., John Wiley and Sons, Nueva York, (1999).

El especialista apreciará también que no todos los sustituyentes en los compuestos de Fórmula I tolerarán ciertas condiciones de reacción empleadas para sintetizar los compuestos. Estos restos pueden introducirse en un punto conveniente en la síntesis, o pueden protegerse y después desprotegerse según sea necesario o deseado.

35 Las abreviaturas, símbolos y términos usados en los ejemplos y ensayos tienen los

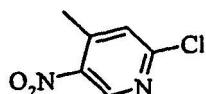
siguientes significados: *n*-BuOH = *n*-butanol, DCC = diciclohexilcarbodiimida, DIEA = *N,N*-diisopropiletilamina, DMSO = dimetilsulfóxido, DMF = *N,N*-dimetilformamida, h = hora(s), HOBr = 1-hidroxibenzotiazol, LDA = diisopropilamiduro de litio, EDCI = clorhidrato de 1-(3-dimetilminopropil)-3-etylcarbodiimida, EtOAc = acetato de etilo, EtOH = etanol, Et₂O = éter dietílico, MeOH = metanol, NaBH(OAc)₃ = triacetoxiborohidruro sódico, TBAF = fluoruro de tetrabutil amonio, Tf₂O = anhídrido trifluorometanosulfónico, y THF = tetrahidrofurano.

PREPARACIONES

Preparación 1

2-Cloro-4-metil-5-nitro-piridina

10



15 Se disolvió 4-metil-5-nitro-piridin-2-ilamina (3,0 mmol, 0,5 g) en 0,5 ml de ácido sulfúrico. Se añadieron 7,6 ml de agua y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió nitrito sódico (4,5 mmol, 0,3 g) y la mezcla se agitó durante dos horas, permitiendo que alcanzara temperatura ambiente. Se diluyó con agua y se añadió solución ac. de hidróxido sódico al 10% hasta pH básico. Se extrajo en acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución ac. saturada de cloruro sódico. Se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a presión reducida dando 4-metil-5-nitro-piridin-2-ol. EM(EN): *m/z* = 155 [M+H].

20 Se añadió oxicloruro de fósforo (0,6 mmol, 0,05 ml) y pentacloruro de fósforo (0,6 mmol, 0,12 g) sobre 4-metil-5-nitro-piridin-2-ol (1,9 mmol, 0,3 g). Se agitó a 120°C durante 1,5 horas. Se enfrió, se le añadió agua enfriada con hielo y se extrajo en CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución ac. saturada de cloruro sódico. Se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron a presión reducida dando 2-cloro-4-metil-5-nitro-piridina.

Preparación 2

2,3-Dicloro-5-nitro-piridina

30 Se puso 5-nitro-piridin-2-ol (20 g, 143 mmol) en HCl concentrado (100 ml). Se calentó a 50°C y después se añadió gota a gota clorato potásico (6,13 g, 50 mmol) disuelto en agua (100 ml). Se agitó a 50°C durante 30 min. La reacción se enfrió en un baño de hielo. El sólido se retiró por filtración y se lavó con agua. Se secó minuciosamente produciendo 21,13 g (85%) de 3-cloro-5-nitro-piridin-2-ol. EM(EN): *m/z* = 173 [M+H].

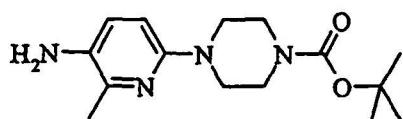
35 Se puso oxicloruro de fósforo (11,28 ml, 121 mmol) en un matraz de fondo redondo y

se enfrió a 0°C. Se añadió quinolina (7,15 ml, 60,5 mmol) seguido de 3-cloro-5-nitro-piridin-2-ol (21,13 g, 121 mmol) en porciones. La reacción se calentó a 120°C durante 2 horas. La reacción se vertió sobre hielo y se trituró con agua. El sólido se retiró por filtración y se lavó con agua. Se secó minuciosamente produciendo 19,95 g (86%) del compuesto del título: (RMN de ^1H) δ_{H} (400 MHz, DMSO) 9,20 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H).

5 Preparación 3

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-amino-6-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico.

10



Se agitó mecánicamente una mezcla de 6-cloro-2-metil-3-nitro-piridina (Asymchem, 25,00 g, 144,9 mmol), 1-piperazincarboxilato de *terc*-butilo (29,68 g, 159,4 mmol), y trietilamina (23,2 ml, 167 mmol) en *n*-BuOH (250 ml) a 50°C en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas, a 15 65°C durante 2 horas, después a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió más 1-piperazincarboxilato de *terc*-butilo (1,5 g), y la reacción se calentó a 65°C durante 4 horas. La suspensión resultante se enfrió a 30°C y después se añadieron hexanos (75 ml). La suspensión se enfrió a temperatura ambiente durante 1 hora, después se le añadió agua (150 ml). La suspensión se permitió que la suspensión reposara durante 45 min y después se filtró. La torta se lavó 20 con agua (4 x 100 ml) y después con hexanos (100 ml) y se secó al aire durante una noche produciendo éster *terc*-butílico del ácido 4-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico en forma de cristales de color amarillo brillante (46,30 g, rendimiento del 99%, EM(EN): m/z = 267 [M+H- C_4H_8]).

25 Se mezcló una suspensión de éster *terc*-butílico del ácido 4-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (46,00 g, 142,7 mmol) en THF (750 ml) a temperatura ambiente con Pd/C (Aldrich al 5%, 3,04 g, 1,43 mmol) y después se puso en una atmósfera de hidrógeno (agitador Parr, 0,28-0,31 MPa (40-45 psi)) durante 6 horas. Se añadió MeOH (250 ml), y la suspensión se sometió a una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas a temperatura ambiente.

30 Se añadió catalizador adicional (3,04 g), y después la mezcla se puso en atmósfera de hidrógeno durante 7 horas. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite 521®, lavando con THE y MeOH y después se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa pálido. (41,58 g, rendimiento del 99%, EM(EN $^+$): m/z = 293 [M+H]).

35 Los siguientes compuestos se prepararon de una manera sustancialmente análoga a la

de los procedimientos descritos anteriormente.

Tabla

Preparación	Compuesto	EM(EN): <i>m/z</i> [M+H]
<u>Preparación 4</u>	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-(5-amino-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico	293
<u>Preparación 5</u>	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-(5-amino-3-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico	293,2

Preparación 6

5 Éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-amino-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico

Se puso 2-cloro-5-nitro-piridina (1,0 g, 6,31 mmol), éster *terc*-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (1,76 g, 9,45 mmol), y trietilamina (1,76 ml, 12,6 mmol) en *n*-butanol (20 ml). Se calentó a 120°C durante 17 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y cloruro sódico ac. saturado. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Mg₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20%:hexano produciendo 1,14 g (58%) de éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-nitro-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico. EM(EN): *m/z* = 309 [M+H].

10 Se puso éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-nitro-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (1,14 g, 3,70 mmol) en 1:1 de EtOAc:MeOH (20 ml). Se añadió Pd al 10% sobre carbono usando EtOAc (5 ml). La reacción se purgó y después se añadió hidrógeno. El ciclo de purga/llenado se repitió dos veces y la reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La reacción se filtró a través de una capa de Celite® y la torta de filtrado se lavó con EtOAc. El filtrado se recogió y se concentró a presión reducida produciendo 1,01 g (98%) del compuesto del título. EM(EN): *m/z* = 279 [M+H].

15 Los siguientes compuestos se prepararon de una manera sustancialmente análoga a la de los procedimientos descritos anteriormente.

Tabla

Preparación	Compuesto	EM(EN): <i>m/z</i> [M+H]
<u>Preparación 7</u>	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-(5-amino-3-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico	293,4,

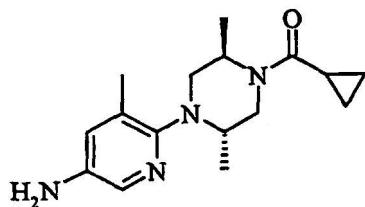
Preparación 8Éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-amino-3-cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico

Se puso 2,3-dicloro-5-nitro-piridina (2,0 g, 10,36 mmol), éster *terc*-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (2,12 g, 11,40 mmol), y carbonato potásico (1,72 g, 12,43 mmol) en 5 DMF (20 ml). Se calentó a 80°C durante 2,5 días. Se enfrió a temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y cloruro sódico ac. saturado. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Mg₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20%:hexano proporcionando 3,29 g (93%) de éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-cloro-10 5-nitro-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico. EM(EN): *m/z* = 341 [M+H].

Se puso éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-cloro-5-nitro-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (3,09 g, 9,01 mmol) en metanol (50 ml). Se añadió cloruro de níquel (II) hexahidrato (10,7 g, 45,1 mmol) y la reacción se enfrió a 0°C. Se añadió borohidruro sódico (5,11 g, 135,15 mmol) en porciones y se agitó a 0°C durante 2 horas. Se añadió CH₂Cl₂ y se filtró a través de una 15 capa de Celite®. La torta de filtrado se lavó con CH₂Cl₂ y el filtrado se recogió. Se añadió solución ac. saturada de bicarbonato sódico al filtrado y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Mg₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-70%:hexano proporcionando 1,77 g 20 (63%) del compuesto del título. EM(EN): *m/z* = 311,2 [M-H].

Preparación 9*rac*-[(*trans*)-4-(5-Amino-3-metil-piridin-2-il)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-ciclopropil-metanona

25



Se disolvió *trans*-2,5-dimetilpiperazina (500 mg, 4,37 mmol, 1,0 equiv.) en 15 ml de diclorometano anhídrico. Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (953 mg, 4,37 mmol, 1,0 equiv.) disuelto en 5 ml de diclorometano. Se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El sólido blanco se filtró proporcionando 430 mg de N-BOC-*trans*-2,5-dimetilpiperazina (rendimiento del 50%). RMN de ¹H (metanol-*d*4) δ ppm 4,11 (m, 1 H); 3,55 (dd, *J* = 13,6, 1,7 Hz, 1 H), 3,23 (dd, 30 *J* = 13,6,4,0 Hz, 1 H), 3,12 (m, 1 H), 3,00 (dd, *J* = 12,7, 2,9 Hz, 1 H), 2,49 (m, 1 H), 1,46 (s, 9 H).

H), 1,24 (d, J = 7,6, 3 H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3 H).

Se disolvió 2-cloro-3-metil-5-nitropiridina (310 mg, 1,82 mmol, 1,0 equiv.) y N-BOC-*trans*-2,5-dimetilpiperazina (397 mg, 2,0 mmol, 1,1 equiv.) en 5 ml de DMF anhidra, se añadió carbonato potásico (251 mg, 1,82 mmol, 1,0 equiv.) y la mezcla se agitó durante 20 horas a 80°C. La solución se vertió en una mezcla 1:1 v/v de EtOAc y agua enfriada con hielo. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 20 ml) y cloruro sódico ac. saturado (30 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida obteniendo un éster *terc*-butílico del ácido rac-(*trans*)-2,5-dimetil-4-(3-metil-5-nitro-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico bruto. EM(EN⁺): m/z = 251,2 (M+H).

Se añadió HCl 4 M en dioxano (4,2 ml) a éster *terc*-butílico del ácido rac-(*trans*)-2,5-dimetil-4-(3-metil-5-nitro-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (0,15 g, 0,43 mmol) a temperatura ambiente y se agitó. Después de una hora se concentró a presión reducida dando 0,138 g de sal di-clorhidrato de rac-(*trans*)-2,5-dimetil-1-(3-metil-5-nitro-piridin-2-il)-piperazina en forma de un sólido blanco, (cuantitativo). EM(EN): m/z = 251,2 [M+H].

Se añadió ácido ciclopropil carboxílico (56 µl, 0,7 mmol) a una solución de EDCI (0,147 g, 0,77 mmol), HOBt (0,10 g, 0,77 mmol), sal di-clorhidrato de rac-(*trans*)-2,5-dimetil-1-(3-metil-5-nitro-piridin-2-il)-piperazina (0,16 g, 0,64 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) seguido de DIEA (0,22 ml, 1,28 mmol) a temperatura ambiente, en atmósfera de N₂. Después de una hora, se concentró dando un residuo. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano:AcOEt 50-70% dando 0,114 g de rac-ciclopropil-[(*trans*)-2,5-dimetil-4-(3-metil-5-nitro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona (rendimiento del 56%). EM (EN): m/z = 319,1 [M+H].

Se añadió NH₄COOH (023 g, 3,5 mmol) a rac-ciclopropil-[(*trans*)-2,5-dimetil-4-(3-metil-5-nitro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona (0,114 g, 0,35 mmol) y Pd al 10%/C (0,043 g) en EtOH (5 ml) en atmósfera de N₂ y se calentó a 80°C. Después de 2 horas se dejó que la mezcla de reacción se enfriara y se filtró a través de Celite®. Se concentró a presión reducida dando 0,1 g del compuesto del título (cuantitativo). EM(EN): m/z = 289,3 [M+H].

Preparación 10

30 1-[4-(5-Amino-4-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona

Se agitó una solución de 2-cloro-4-metil-5-nitro-piridina (0,85 mmol, 0,15 g), clorhidrato de 2,2-dimetil-1-piperazin-1-il-propan-1-ona (0,94 mmol, 0,16 g) y trietilamina (2,12 mmol, 0,3 ml) en un tubo cerrado herméticamente a 80°C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió CH₂Cl₂ y se lavó con cloruro sódico ac. saturado. Se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a presión reducida dando 2,2-dimetil-1-[4-(4-metil-

5-nitro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propan-1-ona. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo en un gradiente (del 30% hasta el 60%). EM(EN): $m/z = 307$ [M+H].

5 Se añadió formiato amónico (1,55 mmol, 0,1 g) y paladio (sobre carbón) al 10% (0,031 mmol) sobre una solución de 2,2-dimetil-1-[4-(4-metil-5-nitro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propan-1-ona (0,31 mmol, 0,09 g) en 2 ml de etanol. La solución se agitó durante una hora a 90°C. Se enfrió y se filtró a través de una capa de Celite®, y se concentró a presión reducida. El residuo puede usarse sin purificación adicional. EM(EN): $m/z = 277$ [M+H].

10 El siguiente compuesto se preparó de una manera sustancialmente análoga a la del segundo procedimiento descrito anteriormente.

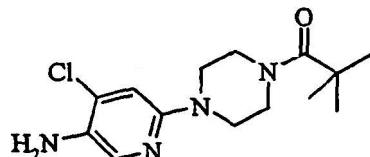
Tabla

Preparación	Compuesto	EM(EN): m/z [M+H]
Preparación 11	[4-(5-Amino-4-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(1-metil-ciclopropil)-metanona	275

Preparación 12

1-[4-(5-Amino-4-cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona

15



20

Etapa A: Se agitó una solución de 2,4-dicloro-piridina (6,7 mmol, 1 g), N-Boc piperazina (8,1 mmol, 1,5 g), *terc*-butóxido sódico (9,5 mmol, 0,9 g), acetato de paladio (II) (0,7 mmol, 0,15 g) y 2-(di-tbutilfosfino)bifenilo (0,7 mmol, 0,2 g) disuelto en tolueno en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 4 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. Se extrajo en acetato de etilo lavando la fase orgánica con agua y cloruro sódico ac. saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a presión reducida dando éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico en forma de un residuo. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos / acetato de etilo en gradiente (del 10% al 50%). EM(EN): $m/z = 298$ [M+H].

25

Etapa B: Se trató a temperatura ambiente una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (0,6 g, 1,9 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) con HCl

(solución 4 N en dioxano, 1,5 ml, 5,9 mmol) dando como resultado una ligera exotermia. La mezcla se agitó durante 3 horas, se añadió HCl adicional (solución 4 N en dioxano, 1,5 ml, 5,9 mmol), y se agitó durante una noche. Se concentró a presión reducida dando clorhidrato de 1-(4-cloro-piridin-2-il)-piperazina, después se trituró con Et₂O (0,43 g). CLEM EN⁺ (m/z) 198 [M+H]).

5 Etapa C: Se agitó clorhidrato de 1-(4-cloro-piridin-2-il)-piperazina (2,2 mmol, 0,4 g), trietilamina (7,6 mmol, 1,1 ml) en 13 ml de CH₂Cl₂ y cloruro de pivaloilo (2,2 mmol, 0,3 ml) durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió CH₂Cl₂ y se lavó con cloruro sódico ac. saturado y agua. Se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a presión reducida dando 1-[4-(4-cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. EM(EN): m/z = 282 [M+H].

10 Etapa D: Se disolvió 1-[4-(4-cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (1,6 mmol, 0,4 g) en ácido sulfúrico (2,3 ml) y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió nitrato potásico (1,6 mmol, 0,2 g) y la mezcla se agitó permitiendo que alcanzara temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y se añadió hidróxido sódico al 10% hasta pH básico. Se extrajo en acetato de etilo. Se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a presión reducida dando un residuo de 1-[4-(4-cloro-5-nitro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla hexanos / acetato de etilo como (del 30% hasta el 60%). EM(EN): m/z = 327 [M+H].

15 Etapa E: Se añadió (4,5 mmol, 0,8 g) de ditionito sódico, sobre 1-[4-(4-cloro-5-nitro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,9 mmol, 0,3 g) en 22 ml de mezcla 1:1 de tetrahidrofurano y agua y 4 ml de amoniaco. La solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se concentró a presión reducida y se extrajo el residuo en acetato de etilo. Se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a presión reducida dando un residuo que se usa sin purificación adicional. EM(EN): m/z = 297 [M+H].

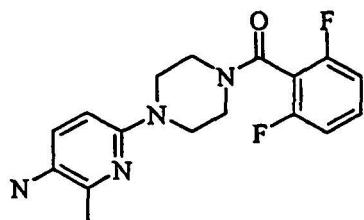
20 El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos sustancialmente análogos a las Etapas C-E descritas anteriormente.

Tabla

Preparación	Compuesto	EM(EN): m/z [M+H]
Preparación 13	1-[4-(5-Amino-3-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	331

Preparación 14[4-(5-Amino-6-metil-piridin-2-il)piperazin-1-il]-[2,6-difluoro-fenil]-metanona

5



Se cargó ácido acético (5 l) a un matraz de 22 l. La reacción se puso en un baño de hielo-agua. Se añadió piperazina (355,00 g, 2,0 equiv; 4,06 moles) en porciones con agitación, y la temperatura se aumentó a -40°C. Se añadieron 5 l más de ácido acético. Se agitó hasta que la mezcla se convirtió en una solución. El baño de refrigeración se ajustó a -13°C. Se añadió cloruro de 2,6-difluorobenzoílo (355,00 g, 1,00 equiv; 2,01 moles; 253,39 ml) gota a gota durante un periodo de 2 horas, mientras se mantenía la temperatura de la reacción a aproximadamente 13-15°C. Se agitó durante una noche. Se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en 2 l de agua enfriada con hielo. El matraz se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió NaOH 5 N para ajustar el pH a 7,5 mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 30°C. Se filtró a -10°C. El producto de extrajo del filtrado con diclorometano (4 x 2 l). El disolvente se retiró a presión reducida. El sólido se disolvió en 1,5 l de metanol a temperatura ambiente y se filtró. La solución de metanol se concentró, entonces el disolvente se cambió por 2,0 l de tolueno, dando el producto puro. Se filtró obteniendo (2,6-difluorofenil)-piperazin-1-il-metanona. El filtrado se concentró y se filtró de nuevo obteniendo producto adicional (total 400 g).

Se cargó (2,6-difluoro-fenil)-piperazin-1-il-metanona (1,07 equiv, 1,55 moles, 350,00 g), metanol (37,06 moles, 1,50 l, 1,19 kg), trietilamina (1,79 moles, 250,00 ml, 181,50 g), 6-cloro-2-metil-3-nitro-piridina (1,00 equiv, 1,45 moles, 250,00 g) en un matraz de 5 l con agitador superior. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se calentó lentamente a 60°C, y se continuó agitando a 60°C durante una noche. Se añadió agua (750 ml) gota a gota mientras se mantenía la temperatura a 60°C. Se permitió que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente. La torta se filtró y se lavó con 150 ml de metanol/agua 2:1, después dos veces con MTBE. Se secó a presión reducida a 45°C obteniendo (2,6-difluorofenil)-[4-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona en forma de un sólido amarillo (535 g).

Se cargó (2,6-difluorofenil)-[4-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona (1,00 equiv, 1,44 moles, 520,00 g), metanol (197,66 moles, 8,00 l, 6,33 kg), y paladio sobre carbón al 5% empapado en THF (75,00 g) en un autoclave de 11,4 l (tres galones). La reacción se

hidrogenó a 0,34 MPa (50 psi) a temperatura ambiente mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30°C. Después de 0,5 horas, se enfrió a 26°C, y se mantuvo durante 2 horas. Se filtró y se concentró a presión reducida. Se filtró obteniendo sólidos, se enjuagó con metanol y después con heptanos. Una filtración adicional produce un segundo lote de [4-(5-amino-6-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2,6-difluoro-fenil)-metanona. Se secó a presión reducida a 5 45°C (445 g).

Preparación 15

[4-(5-Amino-3-metil-piridin-2-il)piperazin-1-il]-(2,6-difluoro-fenil)-metanona

Se trató una suspensión de 2-cloro-3-metil-5-nitro-piridina (27,00 g, 0,156 mol) y éster 10 *terc*-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (32,03 g, 0,172 mol) en DMF anhidra (270 ml) con K₂CO₃ (34,55 g, 0,250 mol), después la mezcla de reacción se calentó a 80°C en atmósfera de N₂ durante una noche. La mezcla de reacción resultante se vertió en EtOAc/H₂O 1/1 (3.000 ml), las fases se separaron, después se extrajo la fase acuosa con EtOAc (1.000 ml). Las 15 fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico ac. saturado (3 X 1.000 ml cada una), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y después se concentraron a presión reducida dando un sólido amarillo. El sólido amarillo se suspendió en hexanos/EtOAc, después el sólido resultante se recuperó por filtración al vacío. Se lavó con hexanos y se filtró al vacío dando (42,84 g) de éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-metil-5-nitro-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo. El filtrado se concentró a presión reducida dando un 20 sólido amarillo. El sólido amarillo se suspendió en hexanos, después se recuperó el sólido resultante por filtración al vacío, lavando con hexano y secando por filtración al vacío, dando (5,38 g) adicionales del compuesto éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-metil-5-nitro-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico en forma de un sólido amarillo (48,22 g, rendimiento del 95,9%).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,96 (d, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 3,57 (m, 4 H), 3,41 (m, 4 H), 2,36 25 (s, 3 H), 1,48 (s, 9 H); EM-TOF [EN⁺, M+H] Obs. m/z 323,1723, Calc. m/z 323,1719; Anál. Calc. Para C₁₅H₂₂N₄O₄: C 55,88; H 6,87; N 17,37. Encontrado C 55,94; H 6,87; N 17,14.

Se añadió una solución 4 M de HCl en dioxano (4 equiv.) a una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-metil-5-nitro-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (7,77 g, 24,13 mmol) en DCM (73 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron 2 30 equiv. más del HCl en solución de dioxano. Después de no detectar material de partida por CLEM, el sólido se filtró y se secó a presión reducida obteniendo 6,91 g de clorhidrato de 1-(3-metil-5-nitro-piridin-2-il)-piperazina en forma de un sólido amarillento (rendimiento del 97%). EN⁺ (m/z): 259 [M+1].

Se añadió trietilamina gota a gota (3 equiv.) a una suspensión de clorhidrato de 1-(3-metil-5-nitro-piridin-2-il)-piperazina (6,91 g, 24,13 mmol) en DCM (120 ml). Se añadió cloruro 35

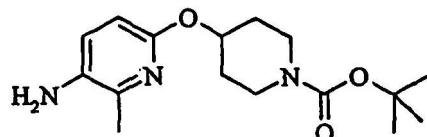
de 2,6-difluorobenzoílo (1 equiv.) La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió cloruro de 2,6-difluorobenzoílo adicional (1,6 ml) y trietilamina (1,5 equiv.) para completar la reacción. Se dejó que la reacción reposara durante una noche. Se diluyó con DCM y se extrajo varias veces con agua. La fase orgánica se secó sobre $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. El sólido se lavó varias veces con hexano obtenido 8,08 g de (2,6-difluoro-fenil)-[4-(3-metil-5-nitro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona (rendimiento del 93%). EN^+ (m/z): 363 [M+1]

Se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (10 equiv.) y amoniaco acuoso (3 ml/mmol, 32%) a una solución de (2,6-difluorofenil)-[4-(3-metil-5-nitro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona (3 g, 8,29 mmol) en THF/ H_2O (166 ml, 1:1). Se agitó durante 30 min, después se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM, EtOAc y alcohol isopropílico/EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto bruto se sometió a una columna VarianTM SCX y la columna se lavó con MeOH y después el producto se descargó con NH_3 2 M en MeOH obteniendo 1,2 g de [4-(5-amino-3-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2,6-difluoro-fenil)-metanona (rendimiento del 44%). EN^+ (m/z): 333 [M+1]

Preparación 16

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-amino-6-metil-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-carboxílico

20



Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (3,0 ml, 15,5 mmol) gota a gota a una mezcla fría de 6-metil-5-nitro-piridin-2-ol (1,54 g, 10,0 mmol), éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (2,05 g, 10,0 mmol), y trifenilfosfina (4,02 g, 15,3 mmol) en THF (25 ml) a 0°C. Una vez completada la adición, se retiró el baño de refrigeración y la mezcla de reacción se agitó a 22°C durante una noche. Se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo proporcionando éster *terc*-butílico del ácido 4-(6-metil-5-nitro-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-carboxílico en forma de un aceite incoloro (2,69 g, rendimiento del 80%). $\text{EM}(\text{EN})$: m/z = 338,2 [M+H].

Se agitó una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 4-(6-metil-5-nitro-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (2,69 g, 8,0 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (1,0 g) en etanol (60 ml) a 22°C en atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. El catalizador de paladio se retiró por

filtración. El filtrado se concentró dando un aceite incoloro. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo, dando el compuesto del título (2,19 g, rendimiento del 89%). EM(EN): m/z = 308,2 [M+H].

5 El siguiente compuesto se preparó usando un procedimiento sustancialmente análogo al descrito anteriormente.

Tabla

Preparación	Compuesto	EM(EN): m/z [M+H-BOC]
<u>Preparación 17</u>	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-(5-amino-3-metil-piridin-2-iloxy)-piperidin-1-carboxílico	208,2

Preparación 18

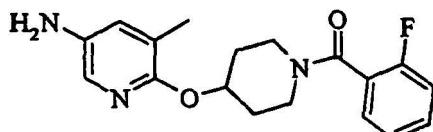
Éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-amino-piridin-2-iloxy)-piperidin-1-carboxílico

10 Se añadió una suspensión de NaH pre-lavado (0,1 g, 2,48 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en THF (2 ml) a una solución enfriada con hielo de éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (0,5 g, 2,48 mmol) en THF seco (3 ml). Se permitió que la mezcla se agitara 20 minutos, después se añadió 2-cloro-5-nitro-piridina (0,36 g, 2,26 mmol) en porciones. Una vez completada la adición, se retiró el baño de refrigeración y la mezcla de reacción se agitó a 22°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo y se añadió una solución ac. saturada de bicarbonato sódico (5 ml). La mezcla de reacción se distribuyó entre acetato de etilo (25 ml) y agua destilada (25 ml). La fase acuosa se aisló y se extrajo con acetato de etilo (3 x 35 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo dando éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-nitro-piridin-2-iloxy)-piperidin-1-carboxílico en forma de un sólido blanco (0,55 g, rendimiento del 75%). EM(EN): m/z = 324,2 [M+H].

25 Se agitó una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-nitro-piridin-2-iloxy)-piperidin-1-carboxílico (2,7 g, 8,35 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (0,5 g) en etanol (100 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. Se filtró para retirar el catalizador de paladio. El filtrado se concentró y el aceite incoloro resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,11 g, 86% (EN⁺ (m/z) 194,2 [M+H-BOC]).

Preparación 19[4-(5-Amino-3-metil-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-[2-fluoro-fenil]-metanona

5



Se añadió una suspensión de NaH pre-lavado (1,27 g, 31,87 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en THF (20 ml) a una solución enfriada con hielo de éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (6,41 g, 31,87 mmol) en THF seco (80 ml). Se permitió que la mezcla se agitara durante 20 minutos, después se añadió 2-cloro-3-metil-5-nitro piridina (5 g, 28,97 mmol) en porciones. Una vez completada la adición, se retiró el baño de refrigeración y la mezcla de reacción se agitó a 22°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo y se añadió una solución ac. saturada de bicarbonato sódico (50 ml). La mezcla de reacción se distribuyó entre acetato de etilo (350 ml) y agua destilada (150 ml). La fase acuosa se aisló y se extrajo con acetato de etilo (1 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución ac. saturada de cloruro sódico (2 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo dando éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-metil-5-nitro-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-carboxílico en forma de un sólido blanco (6,5 g, rendimiento del 67%). EM(EN): m/z = 360,3 [M+Na].

Se añadió ácido trifluoroacético (150 ml) a una solución fría de éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-metil-5-nitro-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (10,12 g, 30 mmol) en diclorometano (450 ml). La mezcla de reacción se agitó a 22°C durante 60 min. Después de retirar el disolvente, el residuo se trató con hidróxido sódico 1 N (150 ml) y se extrajo con diclorometano y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico. La retirada del disolvente proporciona 3-metil-5-nitro-2-(piperidin-4-iloxi)-piridina en forma de un sólido amarillo (6,9 g, rendimiento del 97%). EM(EN): m/z = 238,2 [M+H].

Se añadió cloruro de 2-fluoro-benzoílo (1,74 g, 11,0 mmol) gota a gota a una solución de 3-metil-5-nitro-2-(piperidin-4-iloxi)-piridina en diclorometano (50 ml) y trietilamina (1,21 g, 12 mmol) y se agitó en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua destilada (3 x 20 ml) seguida de solución ac. saturada de cloruro sódico (1 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró dando (2-fluoro-fenil)-[4-(3-metil-5-nitro-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-metanona en forma de un sólido amarillo.

Se agitó una mezcla de (2-fluoro-fenil)-[4-(3-metil-5-nitro-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-metanona (3,58 g, 10 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (358 mg) en etanol (100 ml) a 22°C en atmósfera de hidrógeno durante una noche. Se filtró para retirar catalizador. El filtrado se concentró proporcionando un aceite incoloro. El aceite se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo (1:1), seguido de acetato de etilo al 70%/hexanos dando un sólido amarillo (2,27 g, rendimiento del 50%). EM(EN): m/z = 330,2 [M+H].

Preparación 20

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-amino-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-carboxílico

Se añadieron 100 ml de tolueno a una mezcla purgada con nitrógeno de 2-cloro-4-nitropiridina (4,32 g, 27,2 mmol), 4-hidroxipiperidina carboxilato de *terc*-butilo (11,0 g, 54,5 mmol), carbonato de cesio (13,3 g, 40,8 mmol), acetato de paladio (122 mg, 0,544 mmol) y 2-(di-*terc*-butilfosfino)-1,1'-binaftilo (271 mg, 0,68 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional, y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 20% en hexanos dando éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-nitro-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-carboxílico en forma de un sólido ceroso blanco (5,37 g, 61%; CLEM EN⁺ (m/z) 268 [M-*t*Bu]⁺).

Se sometió una suspensión de éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-nitro-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (3,0 g, 9,28 mmol) y Pd al 5%/C (151 mg) en EtOAc (150 ml) a una atmósfera de hidrógeno a 0,41 MPa (60 psi) (agitador Parr) durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite® y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,6 g, rendimiento del 95%). CLEM EN⁺ (m/z) 294 [M+H].

Preparación 21

[4-(4-Amino-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-(2,6-difluoro-fenil)-metanona

Se añadió 2-cloro-4-nitropiridina, 3 g (18,9 mmol), éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxipiperidin-1-carboxílico, 7,6 g (37,8 mmol), [1,1']binaftalenil-2-il-di-*terc*-butil-fosfano, 188 mg (0,47 mmol), acetato de paladio, 85 mg (0,38 mmol) y carbonato de cesio, 9,2 g (28,4 mmol) a un matraz de 500 ml y se purgó con N₂ durante 10 min. Despues se añadió tolueno seco (500 ml) y se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ durante una noche. La reacción se repartió entre agua y EtOAc (500 ml cada uno). La fase orgánica se separó. Se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de EtOAc:Hexanos en un gradiente de EtOAc del 5 al

20% en 10 volúmenes de columna obteniendo 12 g (rendimiento del 34%) de éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-nitro-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-carboxílico, el compuesto del título, en forma de un sólido blanco (EN^+ (m/z) = 324 [M+H]).

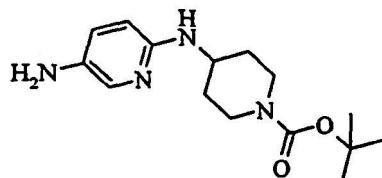
Se añadieron 8 ml de una solución 4 M de HCl en Et_2O a 1,2 g de éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-nitro-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-carboxílico y la suspensión se agitó durante 4 horas. El disolvente se evaporó y el sólido restante se trituró con Et_2O dando 1,1 g de diclorhidrato de 4-nitro-2-(piperidin-4-iloxi)-piridina en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento del 100%) (EN^+ (m/z) = 224 [M+H]).

Se añadió trietilamina (2,57 ml, 18,5 mmol) a una suspensión de 1,1 g (3,7 mmol) de diclorhidrato de 4-nitro-2-(piperidin-4-iloxi)-piridina en diclorometano seco (50 ml). Después se añadió cloruro de 2,6-difluorobenzoílo, 0,512 ml (4,07 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (50 ml) y la fase orgánica se separó. Se secó con MgSO_4 y se filtró. Los disolventes se evaporaron obteniendo 122 g (rendimiento del 91%) de (2,6-difluoro-fenil)-[4-(4-nitro-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-metanona en forma de un sólido amarillo (EN^+ (m/z) = 364 [M+H]).

Se añadió hierro en polvo (419 mg, 7,5 mmol) a una solución de 1,1 g (3,0 mmol) de (2,6-difluoro-fenil)-[4-(4-nitro-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-metanona, en ácido acético glacial (10 ml) y se agitó a 80°C. Después de 15 min, se permitió que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. El lecho corto de Celite® se lavó con Et_2O y EtOAc . La fase orgánica resultante se lavó con agua, una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 y los disolventes se evaporaron dando 831 mg (rendimiento del 83%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (EN^+ (m/z) = 334 [M+H]).

Preparación 22

25 Éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-amino-piridin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxílico



Se disolvió N-Boc-4-aminopiperidina (0,9 g, 4,8 mmol) en etanol seco y se añadió carbonato sódico sólido (0,8 g, 7,9 mmol) a 0°C, seguido de 2-cloro-5-nitro-piridina (0,6 g, 3,9 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se calentó la solución a 9°C durante 6 horas. Se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y la mezcla bruta se repartió entre EtOH y agua. Se

extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con solución ac. saturada de cloruro sódico. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se filtró y se evaporó obteniendo éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-nitro-piridin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxílico.

5 Se añadió SnCl₂.H₂O (11,8 mmol, 2,7 g) sobre una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-nitro-piridin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxílico (2,4 mmol, 0,8 g) en 20 ml de acetato de etilo. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió solución acuosa de NaHCO₃ hasta que el pH de la solución se hizo básico, y se extrajo con acetato de etilo. La suspensión se filtró a través de una capa de Celite®. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con cloruro sódico ac. saturado, se secaron sobre sulfato sódico, se 10 filtraron, y se concentraron a presión reducida dando el compuesto del título. EM(EN): *m/z* = 293 [M+H].

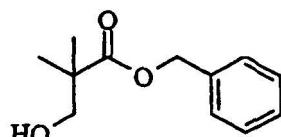
Preparación 23

1-Metilciclohexano carboxilato de metilo

15 Se trató una solución de ácido 1-metilciclohexano carboxílico (7,11 g, 50,0 mmol) en MeOH (10 ml) y Et₂O (40 ml) gota a gota con trimetilsilildiazometano (2,0 M/hexanos; 26 ml, 52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y después se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente, amarillo pálido (7,811 g, 50 mmol; 100%). EM(EN): *m/z* = 156 [M+H].

Preparación 24

Éster bencílico del ácido 3-hidroxi-2,2-dimetil-propiónico



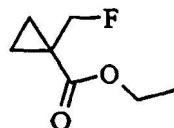
Se añadió hidróxido potásico (486,7 mmol, 32,1 g) sobre una solución de ácido 2,3-dihidroxi-2-metil-propiónico (423,2 mmol, 50 g) en 300 ml de DMF. La solución se agitó durante 1 hora a 100°C, después se añadió bromuro de bencilo. La solución se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua.

30 La fase acuosa se lavó con acetato de etilo varias veces. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm : 7,36-7,32 (m, 5 H), 5,1 (s, 2 H), 3,5 (s, 2 H), 121 (s, 6 H).

Preparación 25Éster etílico del ácido 1-fluorometil-ciclopropanocarboxílico

5



Se añadió AgF (4,5 equiv., 4,56 g) a una solución de éster etílico del ácido 1-fluorociclobutanocarboxílico (1,6 g, 8 mmol) en acetonitrilo (22 ml) y agua (274 ml). La mezcla se calentó a 80°C en un tubo cerrado herméticamente durante 20 horas mientras se agitaba vigorosamente. Se permitió que la mezcla se enfriara y se filtró a través de Celite®. El disolvente se retiró a presión reducida dando el compuesto del título en forma de un aceite (0,81 g, rendimiento del 61%) que se usa sin purificación adicional. EM(EN): $m/z = 147,1$ [M+H].

Preparación 26Éster metílico del ácido 1-trifluorometil-ciclopropanocarboxílico

Se añadió solución 2 M de diazometano en hexanos (14,2 ml, 28,45 mmol) a una solución de ácido 1-trifluorometilciclopropano-1-carboxílico (3,65 g, 23,7 mmol) en metanol-hexanos (2,5 ml-22,5 ml). Se concentró a presión reducida y el residuo se destiló dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (2,93 g, rendimiento del 73%). EM(EN): $m/z = 169,1$ [M+H].

Preparación 273-Oxo-3-(1-trifluorometil-ciclopropil)-propionitrilo

Se añadió solución 2 M de LDA en THF (19,15 ml, 38,3 mmol) a una solución enfriada con hielo seco-acetona de éster metílico del ácido 1-trifluorometil-ciclopropano-1-carboxílico (2,93 g, 17,4 mmol) y acetonitrilo (1,43 g ml, 34,8 mmol) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a -70°C durante 1,5 horas y después se permitió que se calentar a 22°C durante 2 horas. Se concentró, se añadieron hexanos, y se filtró dando un sólido amarillo. Se lavó con hexanos y se trató con éter dietílico (250 ml) y después con HCl 2 N (150 ml). La fase ac. se extrajo con éter dietílico (4 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico. La retirada del disolvente proporciona 3-oxo-3-(1-trifluorometil-ciclopropil)-propionitrilo (2,99 g, rendimiento del 97%). EM(EN): $m/z = 176,1$ [M+H].

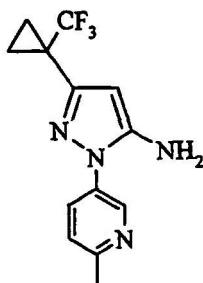
El siguiente compuesto se preparó usando un procedimiento sustancialmente análogo al descrito anteriormente.

Tabla

Preparación	Compuesto
<u>Preparación 28</u>	4,4,5,5,5-Pentafluoro-3-oxo-pantanonitrilo
<u>Preparación 29</u>	5,5,5-Trifluoro-4-metil-3-oxo-4-trifluorometil-pantanonitrilo

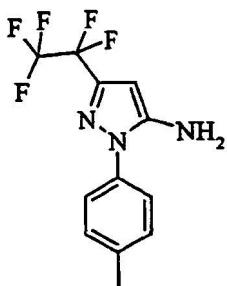
Preparación 305-(1-Metil-ciclopropil)-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-ilamina

5



10

Se calentó una mezcla de 3-oxo-3-(1-trifluorometil-ciclopropil)-propionitrilo (2,66 g, 15,0 mmol), N-benzhidriliden-N'-(6-metil-piridin-3-il)-hidrazina (TL, 2002, 43, 2171-2173) (4,31 g, 15,0 mmol), y ácido *p*-tolilsulfónico (14,29 g, 75,0 mmol) en etanol (85 ml) a 90°C en un tubo cerrado herméticamente durante 18 horas. Después de retirar el disolvente, el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-5% en diclorometano dando un sólido castaño (2,29 g, rendimiento del 54%). EM (EN⁺): *m/z* = 283,2 [M+H].

Preparación 315-Pentafluoroethyl-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-ilamina

25

Se calentó una mezcla de 4,4,5,5,5-pentafluoro-3-oxo-pantanonitrilo (4,0 g, 21,4 mmol) y *p*-tolilhidrazina (10 g, 64,1 mmol) en etanol (20 ml) a 95°C en un aparato de tubo cerrado herméticamente durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida dando un sólido amarillo. El sólido se distribuyó entre diclorometano (250 ml), agua destilada (150 ml) y una solución ac. saturada de bicarbonato

sódico (50 ml). La fase acuosa se aisló y se extrajo con diclorometano (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron dando un aceite de color dorado oscuro. El aceite se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y hexanos dando un sólido de color castaño claro (3,24 g, rendimiento del 5 52%). EM(EN⁺): m/z = 292,1 [M+H].

El siguiente compuesto se preparó usando un procedimiento sustancialmente análogo al descrito anteriormente.

Tabla

Preparación	Compuesto	EM(EN ⁺): m/z [M+H]
<u>Preparación 32</u>	2- <i>p</i> -Tolil-5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilamina	282,3
<u>Preparación 33</u>	2- <i>p</i> -Tolil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-1-trifluorometil-etyl)-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilamina	338,3

10 Preparación 34

2,2,2-Tricloro-etyl éster del ácido [5-(1-metil-ciclopropil)-2-(6-metil-piridin-3-il)-2*H*-pirazol-3-il]-carbámico

Se añadió una solución de 2,2,2-tricloroetylcloroformiato (1,80 g, 8,5 mmol) en THF (10 ml) gota a gota a una solución enfriada con hielo-sal de 5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-ilamina (2,29 g, 8,1 mmol) y piridina (0,9 ml, 11 mmol) en THF (30 ml) a -15°C. Se agitó a -15°C durante 0,5 horas y después a 22°C durante 1 hora, después la mezcla de reacción se distribuyó entre diclorometano (50 ml) y una solución ac. saturada de bicarbonato sódico (50 ml). La fase acuosa se aisló y se extrajo dos veces con diclorometano (25 ml cada una). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo dando un sólido blanco (2,46 g, rendimiento del 66%). EM(EN⁺): m/z = 457,2 [M+H].

Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento sustancialmente análogo al descrito anteriormente.

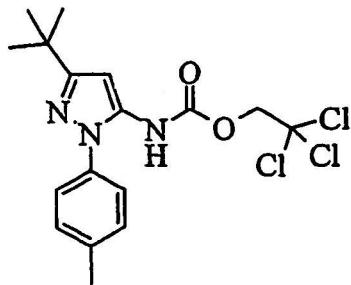
Tabla

Preparación	Compuesto	EM(EN): m/z [M+H]
Preparación 35	2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (5-pentafluoroetil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-carbámico	466,1 [M+H]
Preparación 36	2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido [2- <i>p</i> -tolil-5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-carbámico	458,2 [M+H]
Preparación 37	2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido [2- <i>p</i> -tolil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-1-trifluorometil-etil)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-carbámico	512,2 [M+H]

Preparación 382,2,2-Tricloro-etil éster del ácido 5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-carbámico

5

10

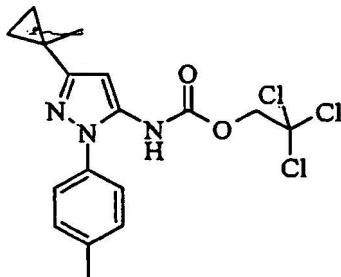


Se añadió una solución saturada de Na_2CO_3 (2,4 l) a una solución de 5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-ilamina (400 g, 1,74 mol) en THF (8 l) y la mezcla se enfrió a 0°C. Despues se añadió gota a gota cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (406,77 g, 1,92 mol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 6,5 l), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El sólido se disolvió en una cantidad mínima de acetato de etilo y se añadió un exceso de hexanos para que precipitara. El sólido se recogió por filtración y se secó obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (586 g, rendimiento del 83%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34 (d, 2 H), 7,29 (d, 2 H), 6,78 (s a, 1 H), 6,41 (s a, 1 H), 4,81 (s, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 1,34 (s, 9 H). EM(EN $^+$): m/z = 406,1 [M+H].

25

Preparación 392,2,2-Tricloroethyl éster del ácido [5-(1-metil-ciclopropil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-carbámico

5



10

Se combinó diisopropilamiduro de litio (LDA, 2,0 M/heptanos; Aldrich; 2,2 equiv., 88 mmol, 44 ml) con THF (1,5 ml/mmol; 60 ml) y se enfrió a -78°C. Se combinó 1-metilciclopropano carboxilato de metilo (TCI US; 4,56 g, 40 mmol) y CH₃CN (4,20 ml, 80 mmol) en THF (10 ml) y se añadió lentamente con agitación. La mezcla se agitó de -65 a -78°C durante 1 hora, después se retiró el baño y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta una suspensión a presión reducida. Se añadieron hexanos (150 ml) para formar un precipitado a partir de la suspensión. El sólido se recogió por filtración al vacío y se lavó con hexanos (2 x 50 ml). Se sustituyó el matraz usado por uno limpio, y el sólido se disolvió en la frita en 50 ml de HCl 2,5 M y se recogió en el matraz. Se enjuagó con 20 ml de HCl 2,5 M seguido de 200 ml de Et₂O. Las fases se separaron en el filtrado y la fase ácida se extrajo con Et₂O (150 ml). Las fases orgánicas de Et₂O se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando 3-(1-metil-ciclopropil)-3-oxo-propionitrilo en forma de un aceite ambarino transparente (3,58 g, 29,1 mmol, 73%). Se usó sin purificación en la reacción con clorhidrato de tolilhidrazina (5,23 g, 33,0 mmol) y etanol (2 ml/mmol) a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo con acetato de etilo (250 ml) y se lavó con agua (2 x 60 ml), NaHCO₃ ac. saturado (60 ml) y cloruro sódico ac. saturado (60 ml). La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo y hexano proporcionando 5-(1-metil-ciclopropil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-ilamina (4,2238 g, 18,5 mmol, 46%). CLEM (EN⁺): *m/z* = 228,2 [M+H].

Se trató una solución enfriada (0°C) de la 5-(1-metil-ciclopropil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-ilamina (5,68 g, 25 mmol) y piridina (2,2 ml, 27,5 mmol) en THF (3 ml/mmol) con cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (3,7 ml, 27,5 mmol). La temperatura de reacción se mantuvo a 0°C, y después de 2 horas, se añadieron pequeñas porciones de cloroformiato (0,3 ml) y piridina (0,2

ml). Una hora después, la reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), NaHCO₃ ac. saturado (50 ml), y cloruro sódico ac. saturado (50 ml). El jarabe bruto se recristalizó en acetato de etilo/hexanos proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8,18 g, 5 20,3 mmol; 81%). CLEM (EN⁺): *m/z* = 402,2/404,2 [M+H].

Como alternativa, se añadió gota a gota cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (3,0 ml, 23 mmol) a una solución de 5-(1-metil-ciclopropil)-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-ilamina (4,75 g, 21 mmol) en tetrahidrofurano (105 ml) y carbonato sódico acuoso saturado (32 ml) a 0°C. Se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua y las fases se separaron. La fase 10 acuosa se extrajo con acetato de etilo.

Tratamiento A: Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con cloruro sódico acuoso, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a presión reducida dando un sólido amarillo. El sólido se disolvió en la cantidad mínima de acetato de etilo y se añadieron hexanos hasta que se hizo turbio, mientras se agitaba. El compuesto del título se cristalizó y se 15 filtró en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO): 9,89 (s a, 1 H), 7,31 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 7,23 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 6,12 (s, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 1,37 (s, 3 H), 0,89 (c, *J* = 4 Hz, 2 H), 0,71 (c, *J* = 4 Hz, 2 H).

Tratamiento B: El disolvente acetato de etilo se cambió por alcohol isopropílico (91,56 moles). La suspensión se agitó a <0°C durante 2 horas, se filtró, se lavó con alcohol 20 isopropílico frío (13,08 moles), y se secó a 40°C a presión reducida durante una noche dando el compuesto del título, en forma de un sólido cristalino blanco.

El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos sustancialmente análogos a los descritos anteriormente.

Tabla

Preparación	Compuesto	EM(EN ⁺): <i>m/z</i> [M+H] ⁺
Preparación 40	2,2,2-Tricloro-etyl éster del ácido [5-(1-metil-ciclohexil)-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-carbámico	442,2/444,2

25

Preparación 41

2,2,2-Tricloro-etyl éster del ácido [5-(1-fluorometil-ciclopropil)-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il]-carbámico

Se preparó una solución de LDA en diisopropilamina (1,7 ml, 2,2 equiv., 12,1 mmol) y *n*-BuLi (1,6 M en hexanos, 7,5 ml, 2,2 equiv., 12,1 mmol), en 12 ml de THF a -78°C durante 30 min en atmósfera de N₂. Se añadió una solución de éster etílico del ácido 1-fluorometil-ciclopropano-carboxílico (0,81 g, 5,5 mmol) en 7 ml de THF. La mezcla se agitó y se dejó

calentar de -78°C a temperatura ambiente, y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadieron 10 ml de una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se añadió AcOEt y la fase orgánica se separó, se lavó con solución ac. saturada de cloruro sódico. Se secó sobre Na₂SO₄ y los disolventes se retiraron dando un aceite castaño (0,42 g, rendimiento 5 del 54%). El aceite se disolvió en 10 ml de EtOH y se añadió *p*-tolilhidrazina (0,47 g, 1 equiv., 3 mmol). La mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 90°C durante una noche. Se permitió que la mezcla se enfriara y el disolvente se retiró a presión reducida obteniendo un residuo. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/AcOEt al 15-80% dando 0,336 g de 5-(1-fluorometil-ciclopropil)-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-ilamina en forma 10 de un aceite. EM (EN⁺): *m/z* = 246,1 [M+H].

Se añadió lentamente CICO₂CH₂CCl₃ (1,00 equiv; 717,49 µmoles; 152,01 mg) a una solución de 5-(1-fluorometil-ciclo-propil)-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-ilamina (176 mg, 0,71 mmoles) y piridina en 4 ml de THF en atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla se agitó de 0°C a temperatura ambiente durante 5 horas: Los insolubles se filtraron y el disolvente se retiró del 15 filtrado a presión reducida dando un aceite. El aceite se sometió a cromatografía (hex/AcOEt 20-80%) dando 110 mg del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. EM (EN⁺): *m/z* = 420,0 [M+H].

Preparación 42

2,2,2-Tricloro-etyl éster del ácido (2-*p*-tolil-5-trimetilsilanil-2*H*-pirazol-3-il)-carbámico

Se puso trimetilsilil-diazometano (2 M en THF) (25 ml, 50 mmol) en THF (50 ml). La reacción se enfrió a -78°C y se añadió diisopropilamiduro de litio (2 M en THF) (25 ml, 50 mmol) durante 30 min. Se añadió propiolato de metilo (4,45 ml, 50 mmol) y se agitó a -78°C durante 2 horas. Se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se añadió acetato de etilo, agua, y 1 N HCl. La fase orgánica se separó y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Mg₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-60%:hexano proporcionando 3,59 g (36%) de éster metílico del ácido 5-trimetilsilanil-2*H*-pirazol-3-carboxílico.

Se puso éster metílico del ácido 5-trimetilsilanil-2*H*-pirazol-3-carboxílico (1,60 g, 8,07 mmol) y ácido 4-metilfenil-1-borónico (1,64 g, 12,1 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml). Se añadieron tamices moleculares 4 A (1,50 g) seguido de acetato de cobre (II) (1,61 g, 8,88 mmol). Despues se añadió trietilamina (8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días. La reacción se filtró a través de una capa de Celite® y se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado se recogió y se añadió cloruro de amonio acuoso saturado. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se 35 extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre

Mg_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-30%:hexano proporcionando 655 mg (29%) de éster metílico del ácido 2-*p*-tolil-5-trimetilsilanil-2*H*-pirazol-3-carboxílico. EM(EN^+): m/z = 289,3 [M+H].

5 Se puso éster metílico del ácido 2-*p*-tolil-5-trimetilsilanil-2*H*-pirazol-3-carboxílico (665 mg, 2,30 mmol) en metanol (25 ml). Se añadió NaOH 1 N (10 ml, 10 mmol) y se calentó a 50°C durante 4 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió solución ac. saturada de bicarbonato sódico y CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se 10 secaron sobre Mg_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida proporcionando 620 mg (98%) de ácido 2-*p*-tolil-5-trimetilsilanil-2*H*-pirazol-3-carboxílico. EM(EN^+): m/z = 275,3 [M+H].

15 Se puso ácido 2-*p*-tolil-5-trimetilsilanil-2*H*-pirazol-3-carboxílico (620 mg, 2,26 mmol) en *terc*-butanol (5 ml) y tolueno (5 ml). Se añadió trietilamina (0,378 ml, 2,71 mmol), seguido de difenilo fosforil azida (0,586 ml, 2,71 mmol) y se calentó a 60°C durante 1 hora. Después se calentó a 100°C durante 19 horas. La reacción se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-30%:hexano proporcionando 504 mg (65%) de éster *terc*-butílico del ácido (2-*p*-tolil-5-trimetil-silanil-2*H*-pirazol-3-il)-carbámico. EM(EN^+): m/z = 346,4 [M+H].

20 Se puso éster *terc*-butílico del ácido (2-*p*-tolil-5-trimetilsilanil-2*H*-pirazol-3-il)-carbámico (504 mg, 1,46 mmol) en THF (10 ml). Se añadió HCl 4 M en dioxano (4 ml, 16 mmol) y se calentó a 60°C durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se cargó en una columna Varian™ SCX. La columna se lavó con MeOH y después el producto se descargó con NH_3 2 M en MeOH. El filtrado se recogió y se concentró a presión reducida proporcionando 25 175 mg (49%) de 2 *p*-tolil-5-trimetilsilanil-2*H*-pirazol-3-ilamina.

25 Se puso 2-*p*-tolil-5-trimetilsilanil-2*H*-pirazol-3-ilamina (170 mg, 0,693 mmol) en acetato de etilo (10 ml). Se añadió carbonato potásico (191 mg, 1,38 mmol) y agua (2 ml). La reacción se agitó y se añadió cloroformiato de tricloroetilo (0,114 ml, 0,831 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con cloruro sódico ac. saturado. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Mg_2SO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-30%:hexano proporcionando 280 mg (96%) del compuesto del título. EM(EN^+): m/z = 420,2 [M+H].

Preparación 432,2,2-Tricloro-etil éster del ácido [5-(2-fluoro-1-fluorometil-1-metil-ethyl)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-carbámico

5 Se añadió H_2SO_4 (4,5 g) a una suspensión de ácido 3-hidroxi-2-hidroximetil-2-metil-propiónico (100 g) en MeOH (1 l, disolvente con calidad para HPLC) y se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana (aprox. 70 h). El disolvente se retiró y el residuo se repartió entre EtOAc (1 l) y H_2O (100 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc , y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 . Se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando éster metílico del ácido 3-hidroxi-2-hidroximetil-2-metil-propiónico. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm 3,9 (d, 2 H, J = 11,1 Hz), 3,76 (s, 3 H), 3,71 (d, 2 H, J = 11,1 Hz), 2,8 (s a, 2 H), 1,1 (s, 3 H).

10 Se añadió Tf_2O (80 ml) gota a gota a una solución fría (-78°C) de éster metílico del ácido 3-hidroxi-2-hidroximetil-2-metil-propiónico (32,5 g) en CH_2Cl_2 (400 ml) y 2,6-lutidina (80 ml). Se permite que la reacción alcance temperatura ambiente y se agitó hasta que sólo se detectó la mancha de producto mediante el análisis de CCF (aprox. 2 h). Se diluyó con CH_2Cl_2 (400 ml) y se lavó con HCl (solución acuosa al 3%). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo al 5%, dando éster metílico del ácido 2-metil-2,3-bis-trifluorometanosulfoniloxi-propiónico en forma de un aceite incoloro.

15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm 4,7 (d, 2 H, J = 10,3 Hz), 4,5 (d, 2 H, J = 10,3 Hz), 3,8 (s, 3 H), 1,4 (s, 3 H).

20 Se añadió TBAF 1 M (132 mmol, 132 ml) sobre una solución de éster metílico del ácido 2-metil-2,3-bis-trifluorometanosulfoniloxi-propiónico (65,9 mmol, 26,3 g) en 500 ml de THF anhidro, enfriado a 0°C. Se agitó durante una noche. Se concentró a presión reducida y se añadió CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con cloruro sódico ac. saturado. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron a presión reducida dando éster metílico del ácido 3-fluoro-2-fluorometil-2-metil-propiónico RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm: 4,7-4,4 (m, 4 H), 3,5 (s, 3 H), 0,98 (t, 3 H, J = 1,7 Hz).

25 Se añadió LDA 2,0 M (62,0 mmol, 31 ml) seguido de acetonitrilo anhidro (56,4 mmol, 2,9 ml) sobre una solución de éster metílico del ácido 3-fluoro-2-fluorometil-2-metil-propiónico (28,2 mmol, 4,3 g) en 100 ml de THF anhidro enfriado a -78°C. Se agitó durante dos horas a -78°C y se permitió que la solución se calentara a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró a presión reducida y se añadió CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con cloruro sódico ac. saturado y HCl ac. al 10%. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato

sódico, se filtraron, y se concentraron a presión reducida dando un residuo. Se agitó clorhidrato de *p*-tolilhidrazina (15,5 mmol, 2,5 g) y el residuo obtenido (15,5 mmol, 2,5 g) en 31 ml de etanol a 90°C durante una noche. Se concentró, y el residuo se disolvió en agua. Se añadió solución al 10% de hidróxido sódico, y se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron a presión reducida dando una 5-(2-fluoro-1-fluorometil-1-metil-etyl)-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-ilamina. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos / acetato de etilo (del 15% al 50%). EM(EN⁺): *m/z* = 266 [M+H].

Se añadió cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (8,1 mmol, 1,1 ml) y solución ac. de carbonato sódico (4,8 ml) sobre una solución de 5-(2-fluoro-1-fluorometil-1-metil-etyl)-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-ilamina (7,3 mmol, 1,9 g) en 37 ml de THF. Se agitó durante 24 horas. La solución se vertió sobre agua y se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución ac. saturada de cloruro sódico. Se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a presión reducida dando el compuesto del título. EM(EN⁺): *m/z* = 440 [M+H].

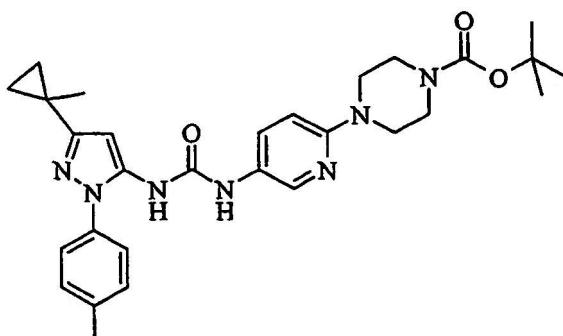
El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos sustancialmente análogos a los descritos anteriormente.

Tabla

Preparación	Compuesto	EM(EN ⁺): <i>m/z</i> [M+H])
Preparación 44	2,2,2-Tricloro-etyl éster del ácido [5-(2-fluoro-1,1-dimetil-etyl)-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-carbámico	424

Preparación 45

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-{3-[5-(1-metil-ciclopropil)-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il]-ureido}-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico



Se calentó una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-amino-piridin-2-il)-piperazin-

1-carboxílico (Preparación 4, 1,05 equiv, 0,5845 g), 2,2,2-tricloroetil éster del ácido [5-(1-metilciclopropil)-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il]-carbámico (Preparación 39, 1,0 equiv, 0,8054 g) y diisopropiletilamina (2 equiv, 0,7 ml) en DMSO (0,25 M, 8 ml) a 60°C durante 6 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió agua (20 ml). Se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml), después las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y solución ac. saturada de cloruro sódico (10 ml). Se secó sobre MgSO₄, después el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente amoníaco 2 M-metanol en diclorometano. CLEM(EN⁺): *m/z* = 532,3 [M+H].

Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento sustancialmente 10 análogo al descrito anteriormente.

Tabla

Preparación	Compuesto	EM(EN ⁺): <i>m/z</i> [M+H])
Preparación 46	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-(3-metil-5-{3-[5-(1-metilciclopropil)-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-ureido}-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico	546
Preparación 47	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-(6-metil-5-{3-[5-(1-metilciclopropil)-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-ureido}-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico	546
Preparación 48	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-(3-metil-5-{3-[5-(1-metilciclohexil)-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-ureido}-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico	588,3

Preparación 49

15 Éster *terc*-butílico del ácido 4-{5-[3-(5-*terc*-butílico del ácido 4-(5-amino-6-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico

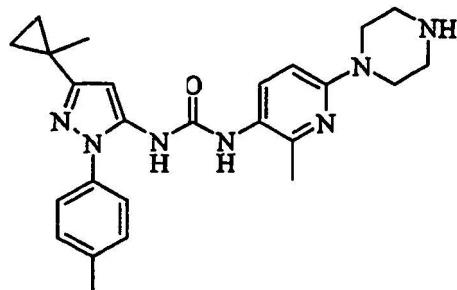
Se calentó una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-amino-6-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (Preparación 3, 41,20 g, 140,9 mmol), 2,2,2-tricloro-etyl éster del ácido (5-*terc*-butílico del ácido 4-(5-amino-6-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (Preparación 38, 57,03 g, 140,9 mmol), y DIEA (36,8 ml, 211,4 mmol) en DMSO (500 ml) a 60-65°C durante 2,5 horas. Se añadió DMSO 20 adicional (100 ml) durante los últimos 30 min a la suspensión espesa. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se la dejó reposar durante una noche. Se añadió éter dietílico (600 ml) y la suspensión se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se filtró y se lavó con éter dietílico (5 x 300 ml), después se secó al aire dando un sólido blanco (68,70 g, rendimiento del 89% no corregido para DMSO - contiene aprox. 85% en moles de DMSO. CLEM(EN⁺): *m/z* =

548 [M+H].

Preparación 50

1-[5-(1-Metil-ciclopropil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-(2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-urea

5



10

Se burbujeó ácido clorhídrico gaseoso a través de una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-(6-metil-5-{3-[5-(1-metilciclopropil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-ureido}-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (suponiendo 2,74 mmol) en acetato de etilo:diclorometano 1:1 (200 ml) durante 3 min para asegurar la saturación. Se permitió que la mezcla reposara durante 30 min y después se concentró a presión reducida hasta un sólido blanco. El sólido se disolvió en MeOH y se cargó en una columna Varian SCX de 20 g, aclarando con MeOH adicional. La base libre se eluyó con amoniaco 2 M en MeOH:diclorometano 1:1. La solución se concentró a presión reducida dando un sólido blanco (1,21 g, 99% en etapas). CLEM(EN⁺): *m/z* - 446 [M+H].

15 20 El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos sustancialmente análogos a los descritos anteriormente.

Tabla

Preparación	Compuesto	EM(EN ⁺): <i>m/z</i> [M+H])
<u>Preparación 51</u>	1-[5-(1-Metil-ciclopropil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-(5-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-urea	446

Preparación 52

25 1-(5-*terc*-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-urea

Se puso éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-amino-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (200 mg, 0,718 mmol), diisopropil-etilamina (0,125 ml, 0,718 mmol), y 2,2,2-tricloro-etyl éster del ácido (5-*terc*-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Preparación 38, 291 mg, 0,718 mmol) en DMSO (5 ml) y se calentó a 75°C durante 17 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se añadió EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con cloruro sódico ac. saturado (2 x 20 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre Mg₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión

reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-70%:hexano proporcionando 328 mg (85%) de éster *terc*-butílico del ácido 4-{5-[3-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-ureido]-piridin-2-il}-piperazin-1-carboxílico. EM(EN⁺): *m/z* = 534,4 [M+H]).

5 Se puso éster *terc*-butílico del ácido 4-{5-[3-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-ureido]-piridin-2-il}-piperazin-1-carboxílico (565 mg, 1,06 mmol) en THF (10 ml). Se añadió HCl 4 M en dioxano (2,65 ml, 10,6 mmol) y se calentó a 60°C durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se cargó en una columna VariantTM SCX. La columna se lavó con MeOH y después el producto se descargó con NH₃ 2 M en MeOH. El filtrado se recogió y se concentró a presión reducida proporcionando 411 mg (89%) del compuesto del título. EM(EN⁺): *m/z* = 434,2 [M+H]).

10 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos sustancialmente análogos a los descritos anteriormente.

Tabla

Preparación	Compuesto	EM(EN ⁺): <i>m/z</i> [M+H])
Preparación 53	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-(5-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-urea	448,5
Preparación 54	Clorhidrato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-(5-cloro-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-urea (sin purificación)	468,4
Preparación 55	1-(6-Piperazin-1-il-piridin-3-il)-3-(2- <i>p</i> -tolil-5-trimetilsilanol-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-urea	450,4

15

Preparación 56

1-(5-*terc*-Butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-3-(2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-urea

Se trató una solución a 22°C de éster *terc*-butílico del ácido 4-{5-[3-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-ureido]-6-metil-piridin-2-il}-piperazin-1-carboxílico (Preparación 49; 63,20 g, 115,4 mmol) en MeOH (600 ml) con HCl (solución 4 N en dioxano, 300 ml, 1200 mmol). La mezcla se agitó durante 4 horas y después se concentró a presión reducida (temperatura ambiente, aprox. 10 torr, 3 días) dando di-clorhidrato de 1-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-3-(2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-urea en forma de un polvo blanquecino (62,2 g - contiene aprox. 45% en moles de dioxano. CLEM(EN⁺): *m/z* = 448 [M+H]).

25 Se cargó una solución de di-clorhidrato de 1-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-3-(2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-urea (10 g, 19,2 mmol) en MeOH en una columna Varian SCX de 70 g, aclarando con MeOH (aprox. 300 ml). La base libre se eluyó con amoniaco 2 M en

MeOH:diclorometano 1:1 (150 ml). Se concentró a presión reducida dando un sólido blanco (6,24 g). CLEM(EN^+): $m/z = 448$ [M+H].

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos sustancialmente análogos a los descritos anteriormente.

5

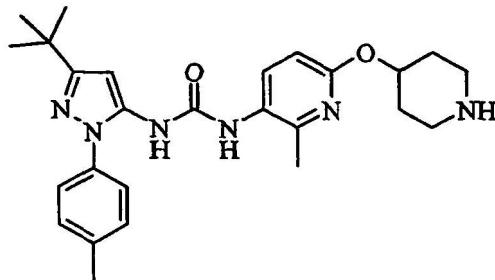
Tabla

Preparación	Compuesto	EM(EN^+): m/z [M+H])
Preparación 57	1-[5-(1-Metil-ciclopropil)-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-3-(6-piperazin-1-il-piridin-1-il)-urea	432,2
Preparación 58	1-[5-(1-Metil-ciclohexil)-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-3-(5-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-urea	488,5

Preparación 59

1-(5-*terc*-Butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-3-[2-metil-6-(piperidin-4-iloxy)-piridin-3-il]-urea

10



15

Se burbujeó nitrógeno gas a través de una solución de 2,2,2-tricloro-etyl éster del ácido 1-5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-carbámico (Preparación 38, 608 mg, 1,5 mmol) y éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-amino-6-metil-piridin-2-iloxy)-piperidin-1-carboxílico (453 mg, 1,5 mmol) en DMSO (3 ml) durante 5 min. Después se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (500 μ l, 3,0 mmol). Se agitó a 60°C durante una noche, después la mezcla de reacción se distribuyó entre acetato de etilo (25 ml) y solución ac. saturada de bicarbonato sódico (50 ml). La fase acuosa se aisló y se extrajo dos veces con acetato de etilo (25 ml cada una). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo dando éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-[3-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-ureido]-6-metil-piridin-2-iloxy]-piperidin-1-carboxílico en forma de un sólido castaño (746 mg, rendimiento del 88%). EM(EN^+): $m/z = 563,3$ [M+H].

Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a una solución fría de éster *terc*-butílico del

ácido 4-[5-[3-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-ureido]-6-metil-piridin-2-iloxy]-piperidin-1-carboxílico (746 mg, 1,33 mmol) en diclorometano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 22°C durante 25 min. Después de retirar el disolvente, el residuo se trató con hidróxido sódico 1 N (20 ml) y se extrajo tres veces con diclorometano (20 ml cada). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico. La retirada del disolvente proporciona un sólido blanco (605 mg, rendimiento del 98%). EM(EN⁺): *m/z* = 463,2 [M+H].

5 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos sustancialmente análogos a los descritos anteriormente.

Tabla

Preparación	Compuesto	EM(EN ⁺): <i>m/z</i> [M+H])
Preparación 60	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2-metil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-[6-(piperidin-4-iloxy)-piridin-3-il]-urea	373,3
Preparación 61	1-[5- <i>terc</i> -Butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-3-(2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-urea	449,2
Preparación 62	1-(2-Metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-3-[2-(6-metil-piridin-3-il)-5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-urea	501,3
Preparación 63	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-[6-(piperidin-4-iloxy)-piridin-3-il]-urea	449,2
Preparación 64	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-[5-metil-6-(piperidin-4-iloxy)-piridin-3-il]-urea	463,2
Preparación 65	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-[5-cloro-6-(piperidin-4-iloxy)-piridin-3-il]-urea	483,3
Preparación 66	1-(2-Metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-3-(5-pentafluoroethyl-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-urea	510,4
Preparación 67	1-(2-Metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-3-[2- <i>p</i> -tolil-5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-urea	510,4

Preparación 68

Clorhidrato de 1-[5-(2-fluoro-1-fluorometil-1-metil-etyl)-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il]-3-(2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-urea

15 Se añadió 2,2,2-tricloro-etyl éster del ácido [5-(2-fluoro-1-fluorometil-1-metil-etyl)-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il]-carbámico (2,7 mmol, 1,2 g) y DIEA (2,9 mmol, 0,5 ml) sobre una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-amino-6-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (2,9 mmol,

0,9 g) en 4 ml de DMSO y se agitó a 85°C durante una noche. Se enfrió, se añadió agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución ac. saturada de cloruro sódico. Se secó sobre sulfato sódico; se filtró, y se concentró a presión reducida dando éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-{3-[5-(2-fluoro-1-fluorometil-1-metil-etyl)-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il]-ureido}-6-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos / acetato de etilo en gradiente (del 10 al 50%). EM(EN^+): $m/z = 584$ [M+H]).

5 Se agitó éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-{3-[5-(2-fluoro-1-fluorometil-1-metil-etyl)-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il]-ureido}-6-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (1,5 mmol, 0,9 g), se 10 disolvió en 5 ml de CH_2Cl_2 y cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (7,35 mmol, 1,8 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró, después se trituró el sólido blanco formado con éter dietílico. EM(EN^+): $m/z = 484$ [M+H]).

15 El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos sustancialmente análogos a los descritos anteriormente.

15

Tabla

Preparación	Compuesto	EM(EN^+): m/z [M+H]
Preparación 69	Clorhidrato de 1-[5-(2-fluoro-1,1-dimetil-etyl)-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-3-(2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-urea	466

Preparación 701-(5-*terc*-Butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-3-[6-(piperidin-4-ilamino)-piridin-3-il]-urea

20 Se añadió 2,2,2-tricloro-etyl éster del ácido (5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-carbámico (Preparación 38, 2,0 mmol, 0,8 g) sobre una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-amino-piridin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxílico (2,0 mmol, 0,6 g) y carbonato potásico (2,20 mmol, 0,3 g) en acetonitrilo (25 ml). La solución se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con cloruro sódico ac. saturado, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se 25 concentraron a presión reducida dando un residuo. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con CH_2Cl_2 :MeOH en gradiente (del 0,5 al 20%) proporcionando éster *terc*-butílico del ácido 4-{5-[3-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-ureido]-piridin-2-ilamino}-piperidin-1-carboxílico. EM(EN^+): $m/z = 548$ [M+H]).

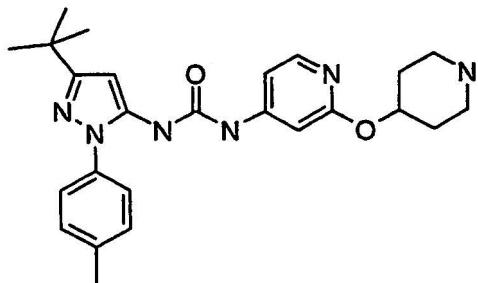
30 Se trató una solución a 22°C de éster *terc*-butílico del ácido 4-{5-[3-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-ureido]-piridin-2-ilamino}-piperidin-1-carboxílico (1,1 mmol, 0,6 g) en Et_2O (5 ml) con HCl (solución 2,0 M en éter dietílico, 5 ml, 10 mmol). La solución se agitó durante una

noche a temperatura ambiente. Se concentró a presión reducida dando un residuo, después el residuo se sometió a un cartucho SCX eluyendo con amoniaco 2,0 N en metanol. El compuesto del título se obtuvo como la base libre. EM(EN): m/z = 488 [M+H].

Preparación 71

5 1-(5-*terc*-Butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-3-[2-(piperidin-4-iloxi)-piridin-4-il]-urea

10



25

Se calentó una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-amino-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (Preparación 20, 1 g, 3,41 mmol), 2,2,2-tricloro-etyl éster del ácido (5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-carbámico (Preparación 38, 1,38 g, 3,41 mmol), y diisopropiletilamina (1,2 ml, 6,82 mmol) en DMSO (15 ml) a 60°C durante 5 d. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y acetato de etilo usando solución ac. saturada de cloruro sódico para ayudar en la separación de fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en diclorometano dando 877 mg (rendimiento del 43%) de éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-[3-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-ureido]-piridin-2-iloxi]-piperidin-1-carboxílico. CLEM EN⁺ (m/z) 549 [M+H].

30

Se trató una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-[3-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-ureido]-piridin-2-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (877 mg, 1,6 mmol) en EtOAc:DCM 1:1 (100 ml) con una corriente burbujeante de HCl (g) durante 3 min. Se permitió que la mezcla resultante reposara durante 30 min, y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH y se cargó en una columna Varian SCX de 20 g, enjuagando bien con MeOH. La base libre se eluyó con DCM:amoniaco 2 M en MeOH 1:1. La solución se concentró a presión reducida dando el compuesto del título con rendimiento cuantitativo. CLEM EN⁺ (m/z) 449 [M+H].

35

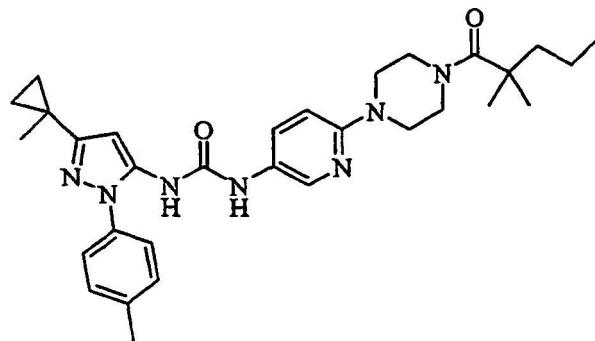
El siguiente compuesto se preparó usando un procedimiento sustancialmente análogo al descrito anteriormente.

Tabla

Preparación	Compuesto	EM(EN ⁺): m/z [M+H]
Preparación 72	1-[5-(1-Metil-ciclopropil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[2-(piperidin-4-iloxi)-piridin-4-il]-urea	447

EJEMPLO 1

5 1-[6-[4-(2,2-Dimetil-pentanoil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il]-3-[5-(1-metil-ciclopropil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-urea



10 Se trató una solución o suspensión de la 1-[5-(1-metil-ciclopropil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-urea (Preparación 5, 1 equiv., 0,1510 g), ácido 2,2-dimetil pentanoico (1,15 equiv., 0,0521 g) y DMAP catalítico (aprox. 0,1 equiv., 0,049 g) en diclorometano (aprox. 0,1 M, 5 ml) con clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC_{1,15} equiv., 0,0767 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas después se lavó con solución ac. saturada de bicarbonato sódico.

15 La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. Purificación A: Se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de amoniaco 2 M-metanol en diclorometano, un gradiente de acetato de etilo en diclorometano o hexanos. Purificación B: Se purificó por fase inversa en una columna Xterra 30 x 75 mm, 5 micrómetros, EM C18, usando un gradiente de bicarbonato de amonio acuoso 10 mM en acetonitrilo da el compuesto del título. CLEM (EN⁺): *m/z* = 544, [M+H].

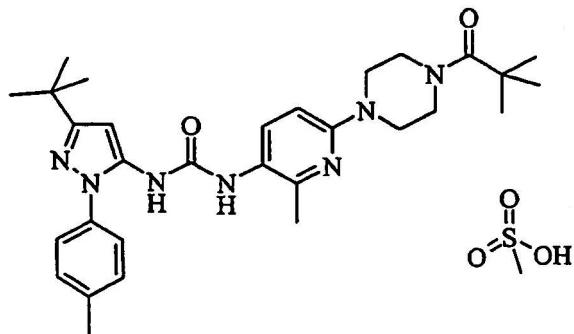
20 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos sustancialmente análogos a los descritos anteriormente.

Tabla

EJEMPLO	Compuesto	EM(EN ⁺): (m/z) [M+H]
<u>2</u>	1-{6-[4-(1-Metil-ciclohexanocarbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-3-[5-(1-metil-ciclopropil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-urea	556
<u>3</u>	1-{6-[4-(2,6-Difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-3-[5-(1-metil-ciclopropil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-urea	572

EJEMPLO 4

5 Metanosulfonato de 1-(5-*terc*-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2,2-dimetil-propionil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea



10

15 Se trató una mezcla de 1-(5-*terc*-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-metil-6-piperazin-1-il)-piridin-3-il)-urea (Preparación 56, 157 mg, 0,35 mmol), ácido trimetilacético (54 mg, 0,53 mmol) y DMAP catalítico (4 mg) en diclorometano (3,5 ml) con clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI; 101 mg, 0,53 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se lavó con solución ac. saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de amoniaco 2 M-metanol en diclorometano, dando el compuesto del título en forma de la base libre. CLEM (EN⁺): *m/z* = 532 [M+H].

25 Se trató una solución o suspensión de la amina libre en diclorometano (5 ml) con ácido metano sulfónico 2 M en diclorometano (1 equiv.; 0,155 ml). La mezcla resultante se agitó, se concentró en una atmósfera de nitrógeno y se secó a presión reducida dando la sal.

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos sustancialmente análogos a los descritos anteriormente.

Tabla

EJEMPLO	Compuesto	CLEM (EN ⁺): m/z [M+H]
<u>5</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2,6-difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea	588
<u>6</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{2-metil-6-[4-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea	530
<u>7</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2,5-difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea	588
<u>8</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea	588
<u>9</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2,3-difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea	588
<u>10</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[4-(3,4-difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea	588
<u>11</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[4-(3,5-difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea	588
<u>12</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2,6-dimetil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea	580
<u>13</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2-fluoro-6-metoxi-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea	600
<u>14</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2-cloro-6-fluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea	604

(continuación)

<u>EJEMPLO</u>	Compuesto	CLEM (EN+): m/z [M+H]
<u>15</u>	Metanosulfonato de 1-[6-(4-benzoil-piperazin-1-il)-2-metil-piridin-3-il]-3-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-urea	552
<u>16</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2-fluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea	570
<u>17</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2-metil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea	566
<u>18</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2-ciano-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea	577
<u>19</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2-metoxi-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea	582
<u>20</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2-cloro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea	586
<u>21</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea	620
<u>22</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[4-(3-fluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea	570
<u>23</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[4-(3-metil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea	566
<u>24</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[4-(3-ciano-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea	577
<u>25</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[4-(3-metoxi-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea	582

(continuación)

<u>EJEMPLO</u>	Compuesto	CLEM (EN+): m/z [M+H]
<u>26</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[4-(3-cloro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea	586
<u>27</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[4-(3-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea	620
<u>28</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea	570
<u>29</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[4-(4-metil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea	566
<u>30</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea	582
<u>31</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{2-metil-6-[4-(tiofeno-3-carbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea	558
<u>32</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{2-metil-6-[4-(tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea	558
<u>33</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{2-metil-6-[4-(3-metil-tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea	572
<u>34</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{2-metil-6-[4-(piridina-2-carbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea	553
<u>35</u>	Metanosulfonato de 1-{6-[4-(2-fluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-3-[5-(1-metil-ciclopropil)-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-urea	568

(continuación)

<u>EJEMPLO</u>	Compuesto	CLEM (EN+): m/z [M+H]
<u>36</u>	Metanosulfonato de 1-{6-[4-(2,6-difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-3-[5(-metil-ciclopropil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-urea	586
<u>37</u>	Metanosulfonato de 1-[5-(1-Metil-ciclopropil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-{2-metil-6-[4-(3-metil-tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea	570
<u>38</u>	Metanosulfonato de 1-{6-[4-(2,2-dimetil-propionil)-piperazin-1-il]-5-metil-piridin-3-il}-3-[5-(1-metil-ciclopropil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-urea	530
<u>39</u>	Metanosulfonato de 1-{6-[4-(2,6-difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-5-metil-piridin-3-il}-3-[5-(1-metil-ciclopropil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-urea	586
<u>40</u>	Metanosulfonato de 1-{6-[4-(2-fluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-5-metil-piridin-3-il}-3-[5-(1-metil-ciclopropil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-urea	568
<u>41</u>	Metanosulfonato de 1-[5-(1-metil-ciclopropil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-{5-metil-6-[4-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea	528
<u>42</u>	Metanosulfonato de 1-[5-(1-metil-ciclopropil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-{5-metil-6-[4-(3-metil-tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea	570
<u>43</u>	Metanosulfonato de 1-{6-[4-(2,2-dimetil-propionil)-piperazin-1-il]-5-metil-piridin-3-il}-3-[5-(1-metil-ciclohexil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-urea	572
<u>44</u>	Metanosulfonato de 1-{6-[4-(2,6-difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-5-metil-piridin-3-il}-3-[5-(1-metil-ciclohexil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-urea	628
<u>45</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2,6-dicloro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea (tiempo rxn = 5 d, HOBr (0,59 mmol) en lugar de DMAP)	620

EJEMPLO 461-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2,6-difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea

Se puso 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-urea (48 mg, 0,111 mmol), ácido 2,6-difluorobenzoico (21 mg, 0,133 mmol), y 4-N,N-dimetilaminopiridina (3 mg, 0,022 mmol) en acetonitrilo (5 ml). Se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (50 mg, 0,133 mmol) y se calentó a 70°C durante 19 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se añadió CH₂Cl₂ y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Mg₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-60% EtOAc:hexano proporcionando el compuesto del título. CLEM(EN): *m/z* = 574,2 [M+H].

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos sustancialmente análogos a los descritos anteriormente.

15

Tabla

EJEMPLO	Compuesto	EM (EN ⁺): <i>m/z</i> [M+H]
<u>47</u>	1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2,6-diclorobenzoil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea	608
<u>48</u>	1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[6-(4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea	502,2
<u>49</u>	1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{6-[4-(3-metil-tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea	558,3

EJEMPLO 501-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2,2-dimetil-propionil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea

Se puso 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-urea (200 mg, 0,461 mmol), trietilamina (0,071 ml, 0,507 mmol), y 4-N,N-dimetilaminopiridina (6 mg, 0,051 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se añadió cloruro de 2,2-dimetil-propionilo (0,062 ml, 0,507 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. El residuo se sometió a cromatografía de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100%:hexano proporcionando 175 mg (73%) del compuesto del título. EM(EN⁺): *m/z* = 518,2 [M+H].

Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento sustancialmente análogo al descrito anteriormente.

Tabla

EJEMPLO	Compuesto	EM (EN ⁺): m/z [M+H]
<u>51</u>	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2,2-dimetil-propionil)-piperazin-1-il]-5-metil-piridin-3-il}-urea	532,3
<u>52</u>	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{5-cloro-6-[4-(2,2-dimetil-propionil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea	552,2

EJEMPLO 531-(5-*terc*-Butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-3-{6-[4-(3-metil-pentanoil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea

5 Se hizo reaccionar 1-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-3-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-urea (0,20 g, 0,46 mmol) con ácido 3-metil-pentanoico (0,059 g, 0,51 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (0,06 g, 0,46 mmol) y carbodiimida soportada en polímero (0,83 g, 1,0 mmol), suspendida en una mezcla CH₂Cl₂/DMF (18/1, ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se filtró y se lavó la resina con CH₂Cl₂. Se 10 concentró y el residuo se purificó con un cartucho SCX eluyendo con NH₄OH/CH₃OH 2 N proporcionando 135 mg (55%) del compuesto del título en forma de un sólido de color rosa pálido. EM(EN⁺): *m/z* = 532 [M+H].

Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento sustancialmente análogo al descrito anteriormente.

15

Tabla

EJEMPLO	Compuesto	EM(EN ⁺): <i>m/z</i> [M+H]
<u>54</u>	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2-ciclopentil-acetil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea	544
<u>55</u>	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[4-(3,2,3,3-tetrametil-ciclopropanocarbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea	558
<u>56</u>	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[4-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea	516
<u>57</u>	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-[6-(4-ciclobutanocarbonil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea	516
<u>58</u>	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[4-(1-metil-cyclohexanocarbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea	558

(continuación)

<u>EJEMPLO</u>	Compuesto	EM(EN ⁺): m/z [M+H]
<u>59</u>	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2,2-dimetilpentanoil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea	546
<u>60</u>	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2-metilciclopropanocarbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea	516

EJEMPLO 61

1-(5-*terc*-Butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2,6-difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-5-metil-piridin-3-il}-urea

Se puso 1-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-3-(5-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-urea (300 mg, 0,670 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil-N-etylcarbodiimida (154 mg, 0,804 mmol), ácido 2,6-difluorobenzoico (127 mg, 0,804 mmol), y 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (15 mg, 0,134 mmol) en acetonitrilo (10 ml). La reacción se calentó a 60°C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió CH₂Cl₂ y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Mg₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10-70%:hexano proporcionando el compuesto del título. EM(EN⁺): m/z = 588,3 [M+H].

Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento sustancialmente análogo al descrito anteriormente.

Tabla

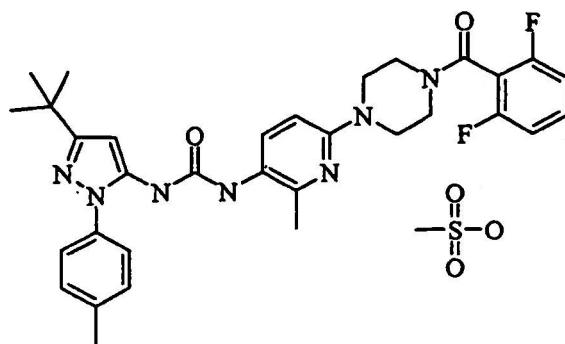
<u>EJEMPLO</u>	Nombre	EM(EN ⁺): m/z [M+H]
<u>62</u>	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-[6-(4-ciclopropanocarbonil)-piperazin-1-il]-5-metil-piridin-3-il]-urea	516,3
<u>63</u>	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{5-metil-6-[4-(3-metiltiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea	572,3
<u>64</u>	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{5-cloro-6-[4-(2,6-difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea	608,0
<u>65</u>	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-[5-cloro-6-(4-ciclopropanocarbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il]-urea	536,2
<u>66</u>	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{5-cloro-6-[4-(3-metiltiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea	592,0

(continuación)

<u>EJEMPLO</u>	Nombre	EM(EN+): mlz [M+H]
67	1-{6-[4-(2,6-Difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-3-(2-p-tolil-5-timetilsilani-2H-pirazol-3-il)-urea	590,2

EJEMPLO 68

5 Monometanosulfonato de 1-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2,6-difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea



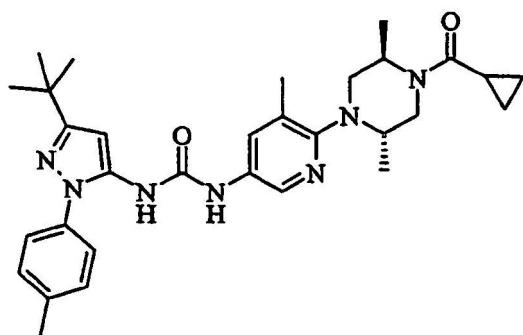
10 Se añadió [4-(5-amino-6-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2,6-difluoro-fenil)-metanona (1,00 equiv, 601,77 mmol, 200,00 g), 2,2,2-tricloro-etyl éster del ácido 5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-carbámico (1,00 equiv, 602,88 mmol, 244,00 g), *N,N*-dimetilaminopiridina (60,47 mmol, 7,50 g), diisopropiletilamina (229,36 mmol, 40,00 ml, 29,64 g), DMSO (1,00 l) a dos matraces de 5 l de tres bocas con agitador superior. Se calentó lentamente y se mantuvo a 60-65°C. Se añadió DMSO (250 ml) y se continuó agitando a -65°C durante 1 hora. Se añadió 15 MTBE y después se mantuvo a -60°C durante 0,5 hora. Se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración y se combinaron. La torta se enjuagó con MTBE y se dejó que se secara a presión reducida durante una noche. El material se disolvió en 9 l de metanol, después se trató con carbono activado (65 g) a reflujo durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró, después el disolvente se cambió por acetato de etilo. Se filtró, se enjuagó con acetato de etilo, heptanos, y se secó a 40°C a presión reducida dando 1-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2,6-difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea (490 g).

20 Se cargó 1-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2,6-difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea (1,00 equiv, 600,67 mmol, 353,00 g), y metanol (3,50 l) a un 25 matraz de 5 l. La mezcla se calentó a 50-60°C. Se añadió ácido metanosulfónico (1,00 equiv, 603,49 mmol, 39,56 ml, 58,00 g) en 250 ml de acetato de etilo gota a gota. La solución se agitó

durante 0,5 horas a ~50°C, después se retiró la fuente de calentamiento. Se agitó durante 5 horas, y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (300 ml) y se concentró a presión reducida. Se añadieron 300 ml adicionales de acetato de etilo y se concentró a presión reducida. Se añadieron 2 l de éter dietílico y después se agitaron durante 15 minutos. Se permitió que reposara durante una noche. Se agitó durante 3 horas y después se filtró. Se enjuagó con éter dietílico y heptano, después se secó a presión reducida a ~40°C dando el compuesto del título (391,4 g).

EJEMPLO 69

15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[6-((trans)-4-ciclopropanocarbonil-2,5-dimetil-piperazin-1-il)-5-metil-piridin-3-il]-urea



20 Se disolvió el compuesto de *rac*-[(*trans*)-4-(5-amino-3-metil-piridin-2-il)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-ciclopropil-metanona, (Preparación 9, 0,1 g, 0,35 mmol) y 2,2,2-tricloro-ethyl éster del ácido 5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (0,283 g, 0,7 mmol) en DMSO (3 ml) y DIEA (0,12 ml, 0,7 mmol). Se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 80°C durante 15 horas. Se permitió que se enfriara y se vertió en agua enfriada con hielo. Se extrajo con AcOEt varias veces. Las fases orgánicas se unieron y se lavaron con solución ac. saturada de cloruro sódico, se secaron sobre Na₂SO₄ dando un residuo. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt en hexano al 50-90% dando 0,09 g de *rac*-1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[6-((*trans*)-4-ciclopropanocarbonil-2,5-dimetil-piperazin-1-il)-5-metil-piridin-3-il]-urea (rendimiento del 47%) en forma de un sólido. EM(EN⁺): *m/z* = 544,5 [M+H].

25 30 Se sometió el producto en bruto a resolución por cromatografía quiral usando una columna Chirapack AS, eluyendo con hexano-DMEA 02%: EtOH 25%. 13,78 min. EM(EN⁺): *m/z* = 544,5 [M+H].

EJEMPLO 701-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2,2-dimetil-propionil)piperazin-1-il]-4-metil-piridin-3-il}-urea

Se añadió 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (Preparación 38, 0,32 mmol, 0,1 r) sobre una solución de 1-[4-(5-amino-4-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,3 mmol, 0,08 g) y carbonato potásico (0,3 mmol, 0,05 g) en acetonitrilo (3 ml), y se agitó la solución durante 4 horas a 80°C. Se añadió agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con cloruro sódico ac. saturado. Se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a presión reducida dando un residuo. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo en gradiente (del 20% al 80%). EM(EN⁺): *m/z* = 532 [M+H].

Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento sustancialmente análogo al descrito anteriormente.

Tabla

EJEMPLO	Compuesto	EM(EN ⁺): <i>m/z</i> [M+H]
<u>71</u>	1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-metil-6-[4-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea	530
<u>72</u>	1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-cloro-6-[4-(2,2-dimetil-propionil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea	552
<u>73</u>	1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2,2-dimetil-propionil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-piridin-3-il}-urea	586,4

15

EJEMPLO 741-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{5-cloro-6-[4-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea

Sobre una solución de clorhidrato de 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(5-cloro-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-urea (1,6 mmol, 0,7 g), en 5 ml de CH₂Cl₂ se añadió ácido 1-metil-ciclopropanocarboxílico (1,6 mmol, 0,2 g), 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato (1,8 mmol, 0,2 g), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dometilaminopropil)carbodiimida (1,8 mmol, 0,3 g) y trietilamina (4,8 mmol, 0,7 ml). La solución se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución ac. saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron a presión reducida dando un residuo. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos / acetato de etilo en gradiente (del 20% al 80%). EM(EN⁺): *m/z* = 550

[M+H].

El siguiente compuesto se preparó usando un procedimiento sustancialmente análogo al descrito anteriormente.

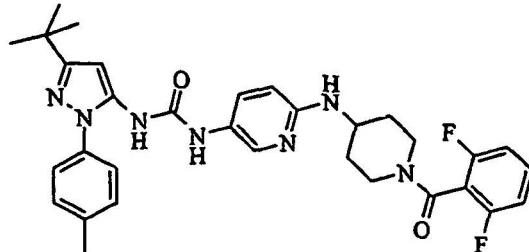
Tabla

EJEMPLO	Nombre	CLEM EN ⁺ (m/z) [M+H]
<u>75</u>	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{5-metil-6-[4-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea	530

5

EJEMPLO 76

1-(5-*terc*-Butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2,6-difluoro-benzoil)-piperidin-4-ilamino]-piridin-3-il}-urea



10

15

20

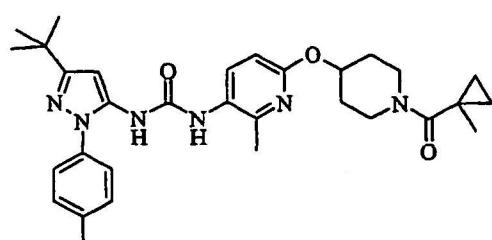
Se agitó 11-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-3-[6-(piperidin-4-ilamino)-piridin-3-il]-urea (0,22 mmol, 0,1 g), cloruro de 2,6-difluoro-benzoilo (0,2 mmol, 0,03 ml), y trietilamina (0,2 mmol, 0,03 ml) en 3 ml de acetonitrilo durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió CH₂Cl₂ y se lavó con cloruro sódico ac. saturado y agua. Se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂:MeOH en gradiente (del 0,5 al 10%). EM(EN⁺): *m/z* = 588 [M+H].

EJEMPLO 77

1-(5-*terc*-Butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-3-{2-metil-6-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidin-4-iloxi]-piridin-3-il}-urea

25

30



Se agitó una mezcla de reacción de 4-{5-[3-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-ureido]-6-metil-piridin-2-iloxi}-piperidina (93 mg, 0,2 mmol), ácido 1-metil ciclopropil-1-carboxílico (40 mg, 0,4 mmol), HOBt (30 mg, 0,25 mmol), y DCC (80 mg, 0,4 mmol) en diclorometano (2 ml) a 22°C durante 18 horas. Se filtró, después se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo proporcionando un sólido blanco (111 mg, rendimiento del 100%). EM(EN⁺): *m/z* = 545,3[M+H].

5 Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento sustancialmente análogo al descrito anteriormente.

Tabla

EJEMPLO	Compuesto	EM(EN ⁺): <i>m/z</i> [M+H]
<u>78</u>	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[1-(2-fluoro-benzoil)-piperidin-4-iloxi]-3-metil-piridin-3-il}-urea	585,3
<u>79</u>	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[1-(2,6-difluoro-benzoil)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-piridin-3-il}-urea	603,3
<u>80</u>	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{6-[1-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-piridin-3-il}-urea	603,3
<u>81</u>	1-[5- <i>terc</i> -Butil-2-(6-metil-piridin-3-y)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-3-{2-metil-6-[4-(3-metil-tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea	573,3
<u>82</u>	1-[5- <i>terc</i> -Butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-3-{6-[4-(2-cloro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea	587,3
<u>83</u>	1-[5- <i>terc</i> -Butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-3-{6-[4-(2-fluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea	571,2
<u>84</u>	1-{2-Metil-6-[4-(3-metil-tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-3-[2-(6-metil-piridin-3-il)-5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-urea	625,3
<u>85</u>	1-{6-[4-(2-Cloro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-3-[2-(6-metil-piridin-3-il)-5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-urea	639,3
<u>86</u>	1-{6-[4-(2-Fluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-3-[2-(6-metil-piridin-3-il)-5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-urea	623,3

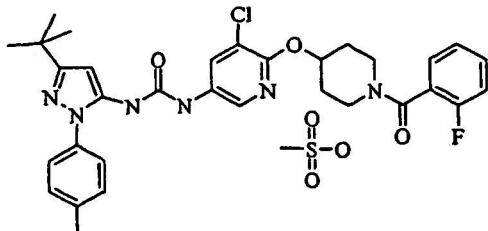
(continuación)

<u>EJEMPLO</u>	Compuesto	EM(EN+): m/z [M+H]
<u>87</u>	1-{6-[4-(2,6-Difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-3-[2-(6-metil-piridin-3-il)-5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-2H-pirazol-3-il]-urea	641,3
<u>88</u>	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{6-[1-(2-fluoro-benzoil)-piperidin-4-iloxi]-piridin-3-il}-urea	571,3
<u>89</u>	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{6-[1-(2,6-difluoro-benzoil)-piperidin-4-iloxi]-piridin-3-il}-urea	589,3
<u>90</u>	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{6-[1-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-4-iloxi]-piridin-3-il}-urea	589,3
<u>91</u>	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{6-[1-(3-metil-tiofeno-2-carbonil)-piperidin-4-iloxi]-piridin-3-il}-urea	573,3
<u>92</u>	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{6-[1-(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-piperidin-4-iloxi]-piridin-3-il}-urea	593,0
<u>93</u>	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[6-(1-ciclopropanocarbonil-piperidin-4-iloxi)-5-metil-piridin-3-il]-urea	531,2
<u>94</u>	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{6-[1-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-4-iloxi]-5-metil-piridin-3-il}-urea	603,3
<u>95</u>	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{5-metil-6-[1-(3-metil-tiofeno-2-carbonil)-piperidin-4-iloxi]-piridin-3-il}-urea	587,3
<u>96</u>	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{6-[1-(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-piperidin-4-iloxi]-5-metil-piridin-3-il}-urea	607,0
<u>97</u>	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{6-[1-(2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-piperidin-4-iloxi]-5-metil-piridin-3-il}-urea	641,0
<u>98</u>	1-(5- <i>terc</i> -Butil-2- <i>p</i> -tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea	574,0

EJEMPLO 99

Mesilato de 1-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-3-{5-cloro-6-[1-(2-fluoro-benzoil)-piperidin-4-iloxi]-piridin-3-il}-urea

5



10

Se preparó la base libre usando un procedimiento sustancialmente análogo al procedimiento anterior. Se convirtió en la sal mesilato tratando una solución o suspensión de la amina libre en diclorometano (1 ml) y MeOH (5 ml) con ácido metanosulfónico (1 equiv., 17,66 mg 0,183 ml). La mezcla resultante se agitó, se concentró y se secó a presión reducida dando 15 la sal. EM(EN⁺): *m/z* = 605,0 [M+H] (en forma de base libre).

Las siguientes sales mesilato se prepararon usando un procedimiento sustancialmente análogo al descrito anteriormente.

Tabla

EJEMPLO	Nombre	EM(EN ⁺): <i>m/z</i> [M+H]
<u>100</u>	Mesilato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{5-cloro-6-[1-(3-metil-tiofeno-2-carbonil)-piperidin-4-iloxi]-piridin-3-il}-urea	607,0
<u>101</u>	Mesilato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-{5-cloro-6-(1-ciclopropanocarbonil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il}-urea	551,2
<u>102</u>	Mesilato de 1-{6-[4-(2,6-difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-3-(5-pentafluoroethyl-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-urea	650,0
<u>103</u>	Mesilato de 1-{6-[4-(2-fluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-3-[2- <i>p</i> -tolil-5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-urea	622,2
<u>104</u>	Mesilato de 1-{6-[4-(2,6-difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-3-[2- <i>p</i> -tolil-5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-urea	640,0

(continuación)

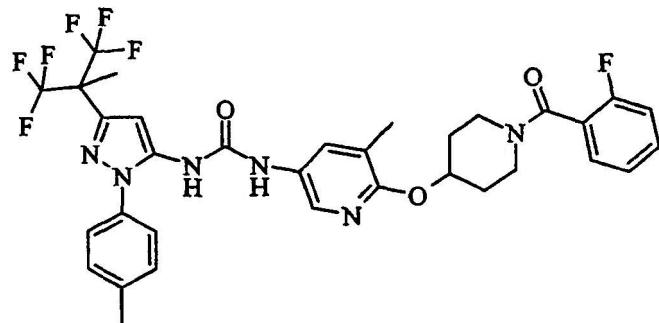
<u>EJEMPLO</u>	Nombre	EM(EN+): m/z [M+H]
<u>105</u>	Mesilato de 1-{6-[1-(2-fluoro-benzoil)-piperidin-4-iloxi]-5-metil-piridin-3-il}-3-[2-p-tolil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-1-trifluorometil-etyl)-2H-pirazol-3-il]-urea	693,0
<u>106</u>	Mesilato de 1-[5- <i>terc</i> -butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-{6-[4-(2,6-difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea	589,3
<u>107</u>	Mesilato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{6-[1-(2-fluoro-benzoil)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-piridin-3-il}-urea	585,3
<u>108</u>	Mesilato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{6-[1-(2,6-difluoro-benzoil)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-piridin-3-il}-urea	603,3
<u>109</u>	Mesilato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{6-[1-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-piridin-3-il}-urea	603,3
<u>110</u>	Mesilato de 1-[5- <i>terc</i> -butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-{2-metil-6-[4-(3-metil-tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea	573,3
<u>111</u>	Mesilato de 1-[5- <i>terc</i> -butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-{6-[4-(2-cloro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea	587,3
<u>112</u>	Mesilato de 1-[5- <i>terc</i> -butil-2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-{6-[4-(2-fluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-urea	571,2
<u>113</u>	Mesilato de 1-{2-metil-6-[4-(3-metil-tiofeno-2-carbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-3-[2-(6-metil-piridin-3-il)-5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-2H-pirazol-3-il]-urea	625,3
<u>114</u>	Mesilato de 1-{6-[4-(2-cloro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-3-[2-(6-metil-piridin-3-il)-5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-2H-pirazol-3-il]-urea	639,3
<u>115</u>	Mesilato de 1-{6-[4-(2-fluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-3-[2-(6-metil-piridin-3-il)-5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-2H-pirazol-3-il]-urea	623,3

(continuación)

<u>EJEMPLO</u>	Nombre	EM(EN ⁺): m/z [M+H]
<u>116</u>	Mesilato de 1-[6-[4-(2,6-difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-3-[2-(6-metil-piridin-3-il)-5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-2H-pirazol-3-il]-urea	641,3

EJEMPLO 117

5 1-[6-[1-(2-Fluoro-benzoil)-piperidin-4-iloxi]-5-metil-piridin-3-il}-3-[2-p-tolil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-1-trifluorometil-etyl)-2H-pirazol-3-il]-urea



15 Se burbujeó nitrógeno gas a través de una solución de 2,2,2-tricloro-etyl éster del ácido [2-p-tolil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-1-trifluorometil-etyl)-2H-pirazol-3-il]-carbámico (Preparación 37, 95 mg, 0,185 mmol) y [4-(5-amino-3-metil-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-2-fluoro-fenil)-metanona (Preparación 19, 61 mg, 0,185 mmol) en DMSO (3 ml) durante 5 min. Después, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,463 mmol). Se agitó a 70°C durante una noche, 20 después se vertió en CH₂Cl₂ (75 ml) y se lavó sobre una columna SCX MegaBond Elute de 10 g. La columna se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 35 ml), MeOH (2 x 50 ml) y NH₃ 2 M en MeOH (3 x 50 ml). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron. El residuo se sometió a 25 cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂ y una solución de 10% MeOH 90% CH₂Cl₂, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (69 mg, rendimiento del 54%). EM(EN⁺): *m/z* = 693,5 [M+H].

EJEMPLO 118

30 1-[6-[4-(2,6-Difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-3-[5-(2-fluoro-1-fluorometil-1-metil-etyl)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-urea

Se agitó clorhidrato de 1-[5-(2-fluoro-1-fluorometil-1-metil-etyl)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-(2-metil-6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-urea (0,85 mmol, 0,5 g), cloruro de 2,6-difluorobenzoilo

(0,85 mmol, 0,1 ml) y trietilamina (2,6 mmol, 0,4 ml) en 5 ml de CH_2Cl_2 a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y se extrajo en CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con solución ac. saturada de cloruro sódico. Se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos / acetato de etilo (20%-70%). EM(EN): $m/z = 624$ [M+H].

5 Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento sustancialmente análogo al descrito anteriormente.

Tabla

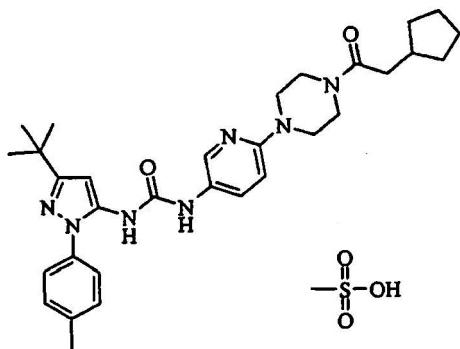
EJEMPLO	Compuesto	EM(EN ⁺): m/z [M+H]
<u>119</u>	1-[5-(2-Fluoro-1-fluorometil-1-metil-etil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-{2-metil-6-[4-(2-metil-benzoil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea	602
<u>120</u>	1-{6-[4-(2,6-Difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il}-3-[5-(2-fluoro-1,1-dimetil-etil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-urea	606

10 EJEMPLO 121

Metanosulfonato de 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2-ciclopentil-acetil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea

15

20



25 Se añadieron 0,10 ml de 1 solución de ácido metanosulfónico en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5) a una solución agitada de 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{6-[4-(2-ciclopentil-acetil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-urea en 2 ml de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y después los disolventes se evaporaron pasando una corriente de N_2 . La sal se trituró con Et_2O , se filtró y se secó dando el compuesto del título. EM(EN⁺): $m/z = 544$ [M+H].

Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento sustancialmente

análogo al descrito anteriormente.

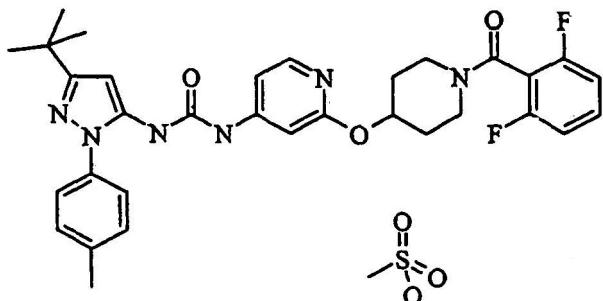
Tabla

EJEMPLO	Compuesto	EM(EN ⁺): m/z [M+H]
<u>122</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-[6-(4-ciclobutanocarbonil-piperazin-1-il)piridin-3-il]-urea	516
<u>123</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-[6-[4-(3-metil-pentanoil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il]-urea	532
<u>124</u>	Metanosulfonato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-[6-[4-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il]-urea	558
<u>125</u>	Mesilato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-[6-[4-(2,2-dimetil-pentanoil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il]-urea	546
<u>126</u>	Mesilato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-[6-[4-(2,2-dimetil-propionil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-piridin-3-il]-urea	586
<u>127</u>	Mesilato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-[6-[4-(2,2-dimetil-propionil)piperazin-1-il]-4-metil-piridin-3-il]-urea	532
<u>128</u>	Mesilato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-[4-metil-6-[4-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il]-urea	530
<u>129</u>	Sal mesilato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-[4-cloro-6-[4-(2,2-dimetil-propionil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il]-urea	552
<u>130</u>	Mesilato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-[5-cloro-6-[4-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il]-urea	550
<u>131</u>	Mesilato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-[5-metil-6-[4-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il]-urea	530
<u>132</u>	Mesilato de 1-(5- <i>terc</i> -butil-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-[5-metil-6-[4-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il]-urea	624
<u>133</u>	1-[6-[4-(2,6-Difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-metil-piridin-3-il]-3-[5-(2-fluoro-1,1-dimetil-etyl)-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-urea	606

EJEMPLO 134

Metanosulfonato de 1-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-3-[2-[1-(2,6-difluoro-benzoil)-piperidin-4-iloxi]-piridin-4-il]-urea

5



10

Se trató una solución de 1-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-3-[2-(piperidin-4-iloxi)-piridin-4-il]-urea (Preparación 71; 179 mg, 400 mmol), ácido 2,6-difluorobenzoico (76 mg, 0,48 mmol) y DMAP catalítico (5 mg) en diclorometano (4 ml) con EDCI (92 mg, 0,48 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se valoró con unos pocos mililitros de DCM. Después de la sonicación, el sólido blanco se filtró y se secó a presión reducida dando 162 mg del compuesto del título en forma de la base libre (rendimiento del 69%).

Se trató una suspensión de la amina libre en DCM:MeOH 3:2 (5 ml) con ácido metano sulfónico 2 M en diclorometano (1 equiv.; 0,138 ml). La mezcla resultante se agitó hasta que la solución se aclara y después se concentró en una atmósfera de nitrógeno y se secó a presión reducida dando la sal del título. (CLEM EN⁺ (*m/z*) 589 [M+H]).

El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos sustancialmente análogos a los descritos anteriormente.

Tabla

EJEMPLO	Compuesto	EM(EN ⁺): <i>m/z</i> [M+H]
<u>135</u>	Metanosulfonato de 1-[2-[1-(2,6-difluoro-benzoil)-piperidin-4-iloxi]-piridin-4-il]-3-[5-(1-metil-ciclopropil)-2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-urea	587

EJEMPLO 136

1-{2-[1-(2,6-Difluoro-benzoil)-piperidin-4-iloxi]-piridin-4-il}-3-[5-(2-fluoro-1-fluorometil-1-metiletíl)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-urea

Se calentó una solución de [4-(4-amino-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-(2,6-difluoro-fenil)-5-metanona (265 mg, 0,80 mmol), 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido 5-(1-fluorometil-ciclopropil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-carbámico (350 mg, 0,80 mmol) y diisopropiletilamina (700 ml) en 4 ml de DMSO a 60°C durante 16 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. El precipitado se filtró, se enjuagó con agua, después con pentano, y se secó en horno de vacío a 60°C. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 10 un gradiente de amoniaco 2 M-metanol en diclorometano (del 0 al 2%) dando 85 mg de producto.

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos sustancialmente análogos a los descritos anteriormente.

Tabla

EJEMPLO	Compuesto	EM(EN ⁺): m/z [M+H]
<u>137</u>	1-{2-[1-(2,6-Difluoro-benzoil)-piperidin-4-iloxi]-piridin-4-il}-3-[5-(2-fluoro-1,1-dimetil-etyl)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-urea	607
<u>138</u>	1-{2-[1-(2,6-Difluoro-benzoil)-piperidin-4-iloxi]-piridin-4-il}-3-[5-(1-fluorometil-ciclopropil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-urea	605

15

EJEMPLO 139

Mesilato de 1-{2-[1-(2,6-difluoro-benzoil)-piperidin-4-iloxi]-piridin-4-il}-3-[5-(2-fluoro-1-fluorometil-1-metiletíl)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-urea

Se añadieron 0,114 ml (0,114 mmol) de una solución 1 M recién preparada de MeSO_3H en DCM/MeOH (95:5) a una solución de 71 mg (0,114 mmol) de 1-{2-[1-(2,6-Difluoro-benzoil)-piperidin-4-iloxi]-piridin-4-il}-3-[5-(2-fluoro-1-fluorometil-1-metiletíl)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-urea en 2 ml de una mezcla DCM/MeOH 95:5. La mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente, después, los disolventes se evaporaron bajo una corriente de N_2 . El residuo se trituró con Et_2O , dando el compuesto del título (76 mg, rendimiento del 93%) (pureza del 25 100%). $\text{EN}^+ (\text{m/z}) = 625 [\text{M}+\text{H}]$.

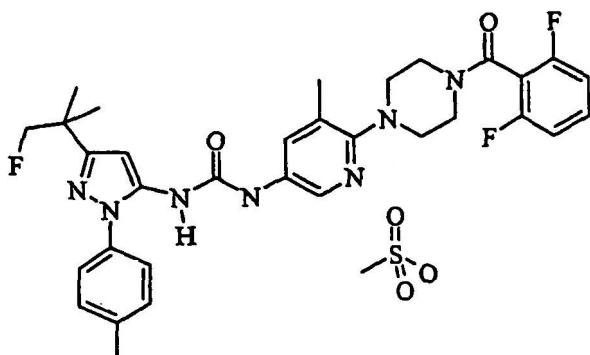
El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos sustancialmente análogos a los descritos anteriormente.

Tabla

EJEMPLO	Compuesto	EM(EN ⁺): m/z [M+H]
<u>140</u>	Mesilato de 1-{2-[1-(2,6-difluoro-benzoil)-piperidin-4-iloxi]-piridin-4-il}-3-[5-(2-fluoro-1,1-dimetil-ethyl)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-urea	607

EJEMPLO 141

5 Metanosulfonato de 1-{6-[4-(2,6-difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-5-metil-piridin-3-il}-3-[5-(2-fluoro-1,1-dimetil-ethyl)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-urea



10

15 Se añadió DIEA (2 equiv.) a una solución de [4-(5-amino-3-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2,6-difluoro-fenil)-metanona (400 mg, 1,205 mmol) y 2,2,2-tricloro-ethyl éster del ácido [5-(2-fluoro-1,1-dimetil-ethyl)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-carbámico (1 equiv.) en acetonitrilo (12 ml). La mezcla se agitó a 80°C en un tubo cerrado herméticamente. Después de 4 días, el disolvente se retiró. Se diluyó el producto en bruto con DCM, se extrajo con agua, y se secó sobre Na₂SO₄. Se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El sólido se sometió a 20 cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/acetona 3:1 obteniendo 352 mg de 1-{6-[4-(2,6-difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-5-metil-piridin-3-il}-3-[5-(2-fluoro-1,1-dimetil-ethyl)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-urea en forma de un sólido blanco (rendimiento del 48%). EN⁺ (m/z): 606 [M+1]

25 Se disolvieron 50 mg (0,083 mmol) de la base libre 1-{6-[4-(2,6-difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-5-metil-piridin-3-il}-3-[5-(2-fluoro-ethyl)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-urea en DCM (0,5 ml). Se añadió 1 equiv de DCM trifluorometanosulfónico (1 N). Después de 30 min, el disolvente se retiró dando un sólido blanco. Después de varios lavados con éter/DCM, el sólido se secó a presión reducida obteniendo 55 mg del compuesto del título (rendimiento del 95%). EN⁺ (m/z): 606 [M+1].

30

Inhibición de Cinasa p38Preparaciones de Soluciones Patrón

La solución tampón de cinasa se prepara combinando 2,5 ml de Tris-HCl 1 M (pH 7,5), 0,1 ml de ditiotreitol 1 M, 1,0 ml de cloruro de magnesio 1 M, y 300 μ l de Triton X-100 al 1% y diluyendo a 100 ml con agua. 84 ml de esta solución tampón de cinasa se combinan con 16 ml de DMSO para preparar la solución de DMSO al 16%.

La solución de ATP 200 μ M se prepara añadiendo 102,6 μ l de ATP acuoso 10 mM, 25 μ l de 33 P-ATP, y 163,5 μ l de Péptido del Factor de Crecimiento Epidérmico acuoso 4 mM, 661-681 (Biomol, N° Catálogo P-121) en 5 ml de solución tampón de cinasa.

La solución de enzima cinasa p38 se prepara disolviendo 9,5 μ l de solución de enzima concentrada (250 ng de enzima p38/ μ l de cinasa, solución tampón) en 1536 μ l de solución tampón de cinasa.

Preparación de Muestras

Una solución 80 μ M de cada compuesto de ensayo y compuesto de control se prepara disolviendo 2 μ l de una solución madre 10 mM de los compuestos respectivos en dimetilsulfóxido, en 248 μ l de la solución de DMSO al 16%, en una placa de microtitulación Costar de 96 pocillos. La placa se coloca en el manipulador de líquidos automatizado Tecan Genesis durante diluciones sucesivas 1:3.

Ensayo

10 μ l del compuesto diluido de forma sucesiva se ponen con un manipulador de líquidos automatizado Beclanan Multimekde de 96 pocillos en la placa de ensayo. Se añaden 20 μ l de una solución 200 μ M de ATP con un manipulador de líquidos de 8 canales Titertek Multidrop. Se transfieren 10 μ l de la solución de enzima cinasa p38 a la placa de ensayo usando el Multimek. Se permite que la mezcla reaccione durante 40 minutos a 30°C y después la reacción se detiene añadiendo 60 μ l de AcOH glacial al 5% recién preparado con Multidrop. SE transfieren 80 μ l de esta solución a una placa "MAPH" usando el Multimek. Se permite que las placas reposen durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se lavan/aspiran en el extractor Titertek MAP con AcOH glacial al 0,5% recién preparado (1 x 300 μ l, 2 x 200 μ l). Las placas se transfieren y se añaden 100 μ l de fluido de centelleo MicroScint-20 (Packard Bioscience) con el Multidrop. Se permite que las placas se asienten durante 30 min y se cuentan en el contador de centelleo PE/Wallac Microbeta Trilux para el isótopo 33 P.

El compuesto ejemplificado en el Ejemplo 5 se ensaya inicialmente a 10 concentraciones (20 μ M - 1 nM usando diluciones sucesivas 1:3). Los compuestos con valores de IC_{50} menores de 25 nM se vuelven a ensayar a una concentración de partida de 2 μ M a 0,1 nM (diluciones sucesivas 1:3). Los valores de IC_{50} se calculan (software IDBS Activity Base)

para cada compuesto usando regresión no lineal. El Ejemplo 5 se ensaya básicamente como se ha descrito anteriormente, y se encuentra que inhibe la enzima cinasa p38 con una IC_{50} de 22 nM.

Inhibición de *p*-MAPKAPK2 *in vitro*

5 Se siembran células RAW 264.7 (una línea ATCC murina monocítica/macrófago) a una densidad de 50.000 células/pocillo en placas de 96 pocillos con medio RPMI-1640 más suero bovino fetal al 10% (FBS) y se deja que sedimentaran y se adhirieran al fondo del pocillo durante 48 horas. Después de alcanzar confluencia, las células se tratan durante 2 horas con 10 diluciones sucesivas de diferentes compuestos. Siempre se incluye un compuesto de 10 control. Después de 2 horas, se añade anisomicina (100 ug/ml) y las células se incuban durante 30 minutos a 37°C en una atmósfera al 5% de CO₂. Después, las células se fijan y se tratan con peróxido de hidrógeno para retirar la peroxidasa endógena. Finalmente, las placas se bloquean con FBS, se lavan, y se realiza un ensayo ELISA usando un anticuerpo antifosfo-15 MAPKAPK2 (Thr334, Cell Signalling, Nº Cat. 3041) y Anticuerpo Secundario Conjugado con ahP. Esta reacción se detecta usando FEMTO (Pierce), que es un sustrato ahP quimioluminiscente potenciado que da como resultado una rápida cinética de producción luminosa y una alta intensidad de señal.

20 Los compuestos ejemplificados se ensayaron básicamente como se ha descrito anteriormente y se encontró que tenían valores de IC_{50} menores de o iguales a 300 nM. Los compuestos preparados en los Ejemplos 111, 113, 114, 115, 119 se ensayaron en presencia de suero al 100%, básicamente como se ha descrito anteriormente, y se encontró que tenían valores de IC_{50} menores de o iguales a 500 nM. Los siguientes compuestos se ensayaron básicamente como se ha descrito anteriormente, y se encontró que tenían la siguiente actividad:

EJEMPLO	IC_{50} (nM)
45	6,7
5	4,5
92	16
77	176
128	286

Inhibición de TNF α *in vitro*

Macrófagos Peritoneales de Ratón

Se inyecta 1 ml de caldo de tioglicolato (5,0 g extracto de levadura, 15,0 g de casitona o tripticasa, 5,0 g de dextrosa, 2,5 g de cloruro sódico, 0,75 g de L-cistina, 0,5 g de tioglicolato

sódico, 1,0 mg de resazurina, y 0,75 g de agar en 1,0 l de agua destilada) en la cavidad peritoneal de ratones hembra Balb/C. En el día 4 o 5 después de la inyección los ratones se sacrifican y después se inyectan i.p. con 4 ml de medio RPMI-1640 (BioWhittaker) y los macrófagos peritoneales se extraen mediante una jeringa.

5 Producción de Citocinas

Los macrófagos peritoneales de ratón se cuentan con un hemocitómetro y se ajustan a 5×10^5 células/pocillo en placas de 96 pocillos en medio RPMI-1640 con suero bovino fetal al 10%. Se ponen 200 μ l/pocillo en placas de 96 pocillos y se permite que las células sedimenten y se adhieran al fondo del pocillo durante al menos 3 horas. El compuesto de ensayo o inhibidor de cinasa p38 convencional se pre-trata usando una serie de 8 concentraciones durante 1 hora a 37°C (20 μ l/pocillo). Las células se tratan con una mezcla de 50 ng/ml de lipopolisacárido (LPS) y 10 U/ml de interferón- γ durante 18 horas a 37°C (20 μ l/pocillo). El medio acondicionado se recupera y se ensaya para la producción de TNF α usando el procedimiento de detección Luminex.

15 Ensayo de Detección Luminex/TNF α (Kit Bio-Rad Bio-Plex - Nº Catálogo 171-G12221)

La premezcla de TNF α liofilizada convencional (1 tubo convencional/dos placas de 96 pocillos) se reconstituye con 50 μ l de agua estéril (500.000 pg/ml). Las muestras se agitan en un vortex durante 5 segundos, se incuban en hielo durante 30 minutos, y se agitan en un vortex durante 5 segundos antes de su uso. Un conjunto de doce tubos de 1,5 ml se marcan con los números 1 a 12, y después las cantidades de medio celular mostradas más adelante se añaden a los tubos apropiados (las concentraciones patrón son las siguientes: 50.000; 25.000; 12.500; 6.250; 3.125; 1.562,5; 781,3; 390,6; 195,3; 97,7; 48,8; y 24,4 pg/ml). Las perlas conjugadas anti-citocina premezcladas se agitan en el vortex (25X) vigorosamente durante 30 segundos. Las perlas conjugadas anti-citocina se diluyen hasta una concentración 1X usando Tampón de Ensayo Bio-Plex 1X. Para cada placa, se añaden 240 μ l de las perlas premezcladas a 5760 μ l de Tampón de Ensayo Bio-Plex. Una placa de filtro de 96 pocillos Millipore se bloquea con 100 μ l/pocillo de tampón de bloqueo. El tampón de bloqueo se filtra usando un sistema de filtración Millipore y después se seca con una toalla. Se realizan 2 lavados en la placa de filtro con 100 μ l/pocillo de Tampón de Ensayo Bio-Plex y se seca con una toalla. Las perlas conjugadas anti-citocina 1X se agitan en el vortex durante 15 segundos y se añaden 50 μ l a cada pocillo. Éste se filtra y se seca con una toalla. Se realizan 2 lavados en las placas con 100 μ l/pocillo de Tampón de Lavado Bio-Plex. De nuevo, se filtra y se seca con una toalla. Se añaden 50 μ l de muestra o patrón a cada pocillo de muestra. Esto se incuba durante 60 segundos a temperatura ambiente en un agitador protegido de la luz en el ajuste 6 y después durante 30 min en el ajuste 3 y después se pone en el frigorífico durante una noche.

Se realizan 3 lavados con Tampón de Lavado Bio-Plex. Se filtró y se secó con una toalla. Se prepara el anticuerpo de detección de citocina (~10 min antes de su uso) para cada placa y se añaden 60 μ l de la solución madre de anticuerpo de detección de citocina premezclado a 5940 μ l de Bio-Plex Diluyente de Anticuerpo de Detección.

5 Se añaden 50 μ l de anticuerpo de detección de citocina y se incuban durante 60 segundos a temperatura ambiente en un agitador protegido de la luz en el ajuste 6 y después durante 30 minutos en el ajuste 3. Se realizan 3 lavados con el Tampón de Lavado Bio-Plex. Éste se filtra y se seca con una toalla. Se prepara Strept-PE (~10 minutos antes de su uso) para cada placa y se añaden 60 μ l a 5940 μ l de Tampón de Ensayo Bio-Plex. Se añaden 50 μ l de estreptavidina-PE a cada pocillo y se incuban durante 60 segundos a temperatura ambiente en un agitador protegido de la luz en el ajuste 6 y después durante 10 minutos en el ajuste 3. Se realizan 3 lavados con Tampón de Lavado Bio-Plex. Éste se filtra. Las perlas se re-suspenden en 100 μ l/pocillo de Tampón de Ensayo Bio-Plex. Los patrones y las muestras se leen en una máquina Luminex. Estas lecturas de intensidad se convierten después en unidades de picogramos/mililitros, basándose en una curva patrón de 12 puntos creada por duplicado usando un procedimiento de regresión lógico de cuatro parámetros (Bio-Plex Manager 2.0, Bio-Rad), y se calculó la CI_{50} .

10

15

El compuesto ejemplificado en el Ejemplo 5 se ensaya básicamente como se ha descrito anteriormente y suprimía $TNF\alpha$ *in vitro* con una CI_{50} de 18 nM.

20 Inhibición de $TNF\alpha$ *in vivo*

Los compuestos se administran p.o. (30, 10, 3 y 1 mg/kg) a ratones Balb/c hembra (6 ratones/dosis). 1 hora después de la administración del compuesto a 4 dosis (P.O. a un volumen de 0,1 ml/ratón; vehículo: NaCMC al 1%/Tween-80 al 0,25% en agua); a los ratones se les da una inyección IP de LPS a 400 μ g/kg. 1,5 horas después del estímulo con LPS, los ratones se anestesian con isoflurano y se extrae sangre mediante una punción cardiaca. Los niveles de $TNF\alpha$ en el plasma se determinan usando un kit ELISA de R&D Systems y se determina la respuesta a dosis DE_{50} .

25

El compuesto ejemplificado en el Ejemplo 5 se ensaya básicamente como se ha descrito anteriormente y suprimía $TNF\alpha$ *in vivo* con un UMDE50 de 2,24 mg/kg. El Umbral Mínimo de Dosis Eficaz (TMED)50 es la dosis a la que se consigue más de o igual al 50% de inhibición y es estadísticamente diferente del control/placebo.

30 Exposición Oral

Los compuestos se seleccionan para exposición oral en ratas Fischer 344 macho. Los animales se dejan en ayunas durante una noche y se les administran compuestos de ensayo preparados en forma de suspensiones en carboximetilcelulosa sódica (1% p/v) que contienen

35

Tween 80 (0,25% v/v) y antiespumante (0,1% p/v). Las suspensiones de dosis se preparan a 1 mg/ml y se administran a 1 ml/kg mediante sonda. Se toman muestras de sangre entre 0,5 h y 7 h después de la administración de la dosis y plasma se preparan por centrifugación. Las muestras de plasma se analizan usando extracción en fase sólida online y CL/EM/EM.

5 El compuesto exemplificado en el Ejemplo 5 se ensaya básicamente como se ha descrito anteriormente y la Cmáx es 9390 ng/ml con una AUC (0-7 h) de 36800 ng.h/ml.

Efecto sobre TNF α inducido por LPS intra-articular

10 La inyección intra-articular de LPS en tobillos de rata induce la síntesis de TNF α , que puede medirse en fluido de lavado sinovial. Son detectables altos niveles de TNF α en un periodo de 2 horas. Puesto que la articulación es el sitio donde se desarrolla la artritis, este modelo puede determinar rápidamente si un compuesto administrado por vía oral tiene un efecto sobre una respuesta inflamatoria en la sinovial.

15 Seis ratas Lewis hembra (150-200 g) se ponen en cada grupo de tratamiento. A los animales se les da el vehículo (Carboximetilcelulosa Na al 1%-Tween 80 al 0,25%) o compuesto de ensayo. (1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg, y 30 mg/kg) por vía oral. Una hora después, se administran 10 μ l de LPS (10 μ g) por vía intra-articular en el tobillo derecho de cada rata, mientras que el tobillo izquierdo recibe 10 μ l de solución salina. Despues de dos horas, cada tobillo se lava con 100 μ l de solución salina. El lavado se recoge y se almacena a -80°C.

20 Grupo N° 1: Vehículo (NaCMC al 1%-Tween 80 al 0,25%, 1 ml, PO)

Grupo N° 2: Compuesto de ensayo (1 mg/kg, 1 ml, PO)

Grupo N° 3: Compuesto de ensayo (3 mg/kg, 1 ml, PO)

Grupo N° 4: Compuesto de ensayo (10 mg/kg, 1 ml, PO)

Grupo N° 5: Compuesto de ensayo (30 mg/kg, 1 ml, PO)

25 El TNF α se mide con un kit ELISA disponible en el mercado (R&D, RTA00). El tratamiento con el compuesto exemplificado en el Ejemplo 5 produce una inhibición de la respuesta a dosis de la síntesis de TNF α , medido en el líquido de lavado sinovial con un UMDE50 = 3,57 mg/kg.

Ensayo de inhibición con fosfo-MAPKAPK2 en ratones estimulados con anisomicina ex-vivo por citometría de flujo

30 Se adquieren ratones Balb/c hembra con 8-10 semanas de edad en Taconic Inc. y se dosifican po con un volumen de 0,2 ml de compuestos a las concentraciones de 30, 10, 3, 1 mg/kg. La sangre se obtiene de punción cardiaca después de 2 horas u otros periodos de tiempo indicados y se recoge en tubos que contienen EDTA. Se incuban 100 μ l de sangre a 37°C durante 10 minutos. La sangre entera se mezcla después con anti-ratón Ly-6G mAb de

rata conjugado con FITC (1:250) y anti-ratón CD11b mAb de rata conjugado con APC (1:100) y se estimula con 10 µg/ml de anisomicina. Tanto la tinción del antígeno de la superficie celular como la estimulación de la anisomicina se realizan a 37°C durante 15 min y se siguen con tampón de Lisis/Fijación (BD Biosciences, Nº Cat. 558049) durante 10 min a temperatura ambiente. Las muestras de sangre lisada se centrifugan a 600 x g durante 8 minutos a temperatura ambiente con un lavado adicional una vez con 4 ml de PBS. Se añaden 200 µl de anticuerpo anti-fosfo-MAPKAPK-2 (Thr334) diluido (dilución 1:100) (Cell Signaling, Nº Cat. 3041) y Bloque BD Fc de ratón (dilución 1:100) (BD Biosciences, 553141) en medio de permeabilización B (Caltag, Nº Cat. GASO02S-5) en las células sanguíneas y se incuba a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la incubación, se añaden 3 ml del tampón de tinción/lavado y las células se centrifugan como se ha descrito anteriormente con un lavado adicional con 3 ml de tampón de tinción/lavado. Las células se someten después a un ensayo de citometría de flujo usando un Beckman Coulter F500. La fluorescencia media de tinción con fosfono-MapKap-K2 se mide en las células CD11 b+Ly6G cercadas. El análisis de los datos se realiza mediante el programa JMP. El tratamiento con el compuesto ejemplificado en el Ejemplo 5 produce una inhibición de la respuesta a dosis de la síntesis de p-MAPKAPK2 con UMDE50 = 2,28 mg/kg

Modelo de Eficacia de Artritis Inducida por Colágeno en Ratas

Se usan ratas Lewis hembra (=190 g, Charles River Labs) inmunizadas con colágeno bovino tipo II (2 mg/ml) emulsionado con un volumen igual de adyuvante (hidróxido de aluminio). Las ratas se inmunizan con aproximadamente 0,3 mg de la emulsión por vía intradérmica en el lomo, cerca de la base de la cola. Todos los animales se vuelven a inmunizar 7 días después, de acuerdo con el mismo protocolo. Las ratas empiezan a desarrollar artritis (caracterizado por hinchamiento y enrojecimiento de uno o ambos tobillos) de 12 a 14 días después de la primera inmunización. Las ratas se distribuyen equitativamente en cinco grupos de tratamiento a las primeras señales de artritis y el tratamiento se inicia dosificando a cada rata bid durante 14 días. Grupos de tratamiento:

- 30 Grupo 1 Vehículo (NaCarboximetilcelulosa al 1% + Tween 80 al 0,25%) 1 ml, PO, Bid x 14 días
- Grupo 2 Compuesto de ensayo, 5 mg/kg, 1 ml, PO, Bid x 14
- Grupo 3 Compuesto de ensayo, 15 mg/kg, 1 ml, PO, Bid x 14
- Grupo 4 Compuesto de ensayo, 30 mg/kg, 1 ml, PO, Bid x 14
- Grupo 5 Prednisolona, 10 mg/kg, 1 ml, PO, qd x 14

El diámetro del tobillo se mide con calibres 5 días a la semana y se registra. Los datos se expresan como el área bajo la curva (AUC) generada de las puntuaciones compuestas de

inflamación y el análisis estadístico realizado. El compuesto exemplificado en el Ejemplo 5 presentaba una histología UMED50 = 5 mg/kg bid.

Se prefiere la administración oral del compuesto de la presente invención. Sin embargo, la administración oral no es la única vía, ni siquiera la única vía preferida. Por ejemplo, la administración transdérmica puede ser muy deseable para los pacientes que son despistados o irritables por tener que tomar una medicina oral, y la vía intravenosa puede preferirse por conveniencia o para evitar complicaciones potenciales relacionadas con la administración oral. Los compuestos de Fórmula I pueden administrarse también por vía percutánea, intramuscular, intranasal o intra-rectal en circunstancias particulares. La vía de administración puede variar en cualquier caso, limitada por las propiedades físicas de los fármacos, la comodidad del paciente y el cuidador, y otras circunstancias pertinentes (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Edición, Mack Publishing Co. (1990)).

Las composiciones farmacéuticas se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica. El vehículo o excipiente puede ser un material sólido, semi-sólido, o líquido que puede servir como un vehículo o medio para el ingrediente activo. Los vehículos o excipientes adecuados se conocen bien en la técnica. La composición farmacéutica puede estar adaptada para uso oral, por inhalación, parenteral, o tópico, y puede administrarse al paciente en forma de comprimidos, cápsulas, aerosoles, inhaladores, suppositorios, soluciones, suspensiones, o similares.

El compuesto de la presente invención puede administrarse por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o cápsulas o comprimirse en comprimidos. Para el fin de administración oral terapéutica, los compuestos pueden incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, chicles y similares. Estas preparaciones pueden contener, al menos, un 4% del compuesto de la presente invención, el ingrediente activo, aunque puede variar dependiendo de la forma particular y, convenientemente, puede ser entre el 4% y aproximadamente el 70% del peso de la unidad. La cantidad del compuesto presente en las composiciones es tal que se obtendrá una dosificación adecuada. Las composiciones y preparaciones preferidas de la presente invención pueden determinarse por procedimientos bien conocidos por los especialistas.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos, y similares pueden contener también uno o más de los siguientes adyuvantes: aglutinantes tales como povidona, hidroxipropil celulosa, celulosa microcristalina, o gelatina; excipientes o diluyentes tales como: almidón, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato dicálcico, agentes disgregantes tales como: croscarmelosa, crospovidona, almidón glicolato sódico, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como: estearato de magnesio, ácido esteárico, talco o aceite vegetal

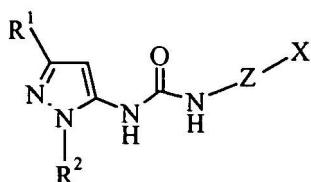
hidrogenado; emolientes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes humectantes tales como: lauril sulfato sódico y polisorbato 80; y agentes edulcorantes tales como: sacarosa, aspartamo o sacarina pueden añadirse, o un agente aromatizante tal como: menta, salicilato de metilo o aroma de naranja. Cuando la forma farmacéutica unitaria es una cápsula, puede 5 contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido, tal como polietilenglicol o un aceite graso. Otras formas farmacéuticas unitarias pueden contener otros diversos materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, en forma de revestimientos. De esta manera, los comprimidos o píldoras pueden revestirse con azúcar, hidroxipropil metilcelulosa, polimetacrilatos, u otros agentes de revestimiento. Los jarabes 10 pueden contener, además de los compuestos de la presente invención, sacarosa como un agente edulcorante, y ciertos conservantes, tintes y colorantes y aromas. Los materiales usados en la preparación de estas diversas composiciones deberían ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades usadas. Una formulación preferida se prepara añadiendo 15 NaCarboximetilcelulosa al 1%-Tween al 0,25% a la dosis deseada de un compuesto de Fórmula 1.

Los compuestos de Fórmula I son generalmente eficaces en un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, las dosificaciones por día normalmente están dentro del intervalo de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. En algunos casos 20 los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente puede ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores sin provocar ningún efecto secundario dañino, por lo tanto, el intervalo de dosificación anterior no pretende limitar el alcance de la invención de ninguna manera. Se entenderá que la cantidad del compuesto realmente administrada la determinará un médico, a la luz de las 25 circunstancias pertinentes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto o compuestos administrados realmente, la edad, el peso, y la respuesta del paciente individual, y la gravedad de los síntomas del paciente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:

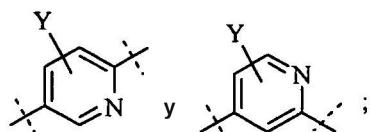
5



en la que:

10

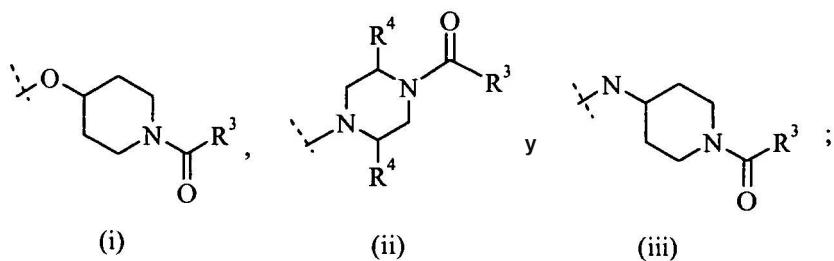
Z se selecciona entre el grupo constituido por



15

X se selecciona entre el grupo constituido por

20



R^1 es alquilo C_1-C_7 opcionalmente sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halo y alquil C_1-C_4 halo; cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo C_1-C_4 y trifluorometilo; o trimetilsililo;

R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_4 , o piridinilo opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_4 ;

Y es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , halo, o alquil C_1-C_4 halo;

30

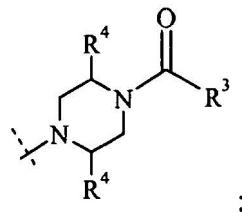
R^3 es alquilo C_1-C_7 opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_3-C_6 ; alcoxi C_1-C_4 ; alquil C_1-C_4 halo; cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C_1-C_4 y trifluorometilo; o piridilo, fenilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con un primer sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por: halo, ciano, alquilo C_1-C_4 , alquil C_1-C_4 halo y alcoxi C_1-C_4 , y opcionalmente sustituido adicionalmente con un segundo sustituyente seleccionado entre el grupo de alquilo

C₁-C₄ y halo;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que X es

5



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que R⁴ es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable.

15

4. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que R² es 4-tolilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que R¹ es alquilo C₁-C₇; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de la reivindicación 5 en el que R¹ es *terc*-butilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

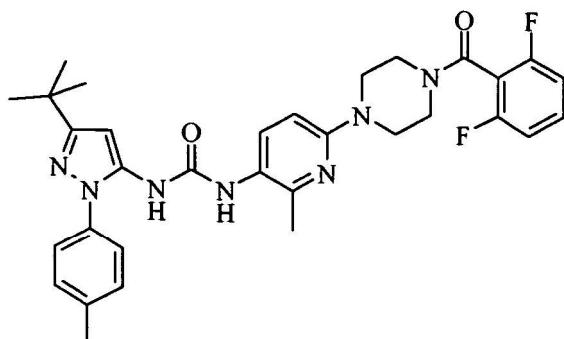
25

7. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que R³ es 2,6-difluorobencilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de Fórmula

30

35



5

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un excipiente, vehículo, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer.

15 11. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.