



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 177**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 231/12** (2006.01)

**A61K 31/415** (2006.01)

**A61K 31/4155** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07825705 .2**

96 Fecha de presentación : **09.11.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2091944**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.08.2009**

54 Título: **Compuestos de biciclocoxiámina sustituidos.**

30 Prioridad: **17.11.2006 US 866285 P**  
**14.06.2007 US 943933 P**  
**29.10.2007 US 983343 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.09.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.09.2011**

73 Titular/es: **PFIZER Inc.**  
**235 East 42nd Street**  
**New York, New York 10017, US**  
**EVOTEC AG.**

72 Inventor/es: **Calabrese, Andrew Antony;**  
**Duncton, Matthew Alexander James;**  
**Futatsugi, Kentaro;**  
**Hirano, Misato;**  
**Nagayama, Satoshi y**  
**Ando, Koji**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 365 177 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de biciclocoarboxamida sustituidos

**Campo técnico**

5 Esta invención se refiere a compuestos de biciclocoarboxamida sustituidos novedosos y a su uso en terapia. Estos compuestos son de utilidad en particular como moduladores del receptor VR1 (Vainilloide de tipo I) y así son de utilidad para el tratamiento de enfermedades tales como dolor, neuralgia, neuropatías, lesiones nerviosas, quemaduras, migraña, síndrome del túnel carpiano, fibromialgia, neuritis, ciática, hipersensibilidad pelviana, enfermedad de vejiga, inflamación, o similares en mamíferos, especialmente en seres humanos. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos anteriores.

**Técnica anterior**

10 El receptor vainilloide 1 (VR1) es un canal de cationes no selectivo activado por ligandos. Se cree que es miembro de la superfamilia de receptores de potencial transitorio. VR1 se reconoce como un nociceptor polimodal que integra múltiples estímulos dolorosos, por ejemplo, calor nocivo, protones y vainilloides (European Journal of Physiology 451:151-159, 2005). Una de las distribuciones principales de VR1 se encuentra en las fibras sensoriales (A6- y C-), que son neuronas bipolares que tienen los somas en los ganglios sensoriales. Las fibras periféricas de estas neuronas inervan la piel, las membranas mucosas y casi todos los órganos internos. También se reconoce que VR1 existe en la vejiga, riñón, cerebro, páncreas, y diversas clases de órganos. Un corpus de estudios que usa agonistas de VR1, por ejemplo, capsaicina o resiniferatoxina, ha sugerido que los nervios positivos para VR1 se cree que participan en una variedad de respuestas fisiológicas que incluye la nocicepción (Clinical Therapeutics. 13(3): 338-395, 1991, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 314:410-421, 2005, y Neuroscience Letter 388: 75-80, 2005). Basándose tanto en la distribución tisular como en los papeles de VR1, los antagonistas de VR1 tendrían un buen potencial terapéutico.

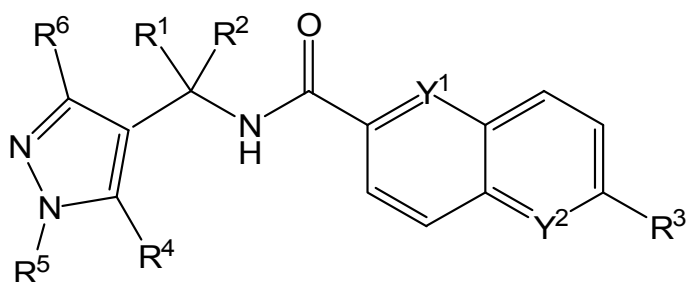
25 El documento WO2005070929 describe derivados de amina heterocíclicos como ligandos del receptor vainilloide. El documento WO2005070885 describe derivados de amida de utilidad como ligandos del receptor vainilloide. El documento WO2005003084 describe análogos de 4-(metilsulfonilamino)fenilo que se dice que tienen actividad como antagonistas de VR1. El documento WO 2004069792 describe derivados de amida derivados de quinolina de utilidad para la prevención o tratamiento por ejemplo de dolor inflamatorio, dolor ardiente, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y artrosis, que son moduladores del receptor vainilloide 1. El documento WO 2003080578 describe derivados de urea heteroaromáticos que son moduladores del receptor vainilloide-1 que se usan para tratar enfermedades y afecciones en las que predomina el dolor y/o inflamación. El documento WO 2003068749 describe derivados de quinolina o isoquinolina carboxamida de utilidad como antagonistas del receptor vainilloide (VR1). El documento WO 2003014064 describe derivados de amida de utilidad como antagonistas del receptor vainilloide 1. El documento WO 2002100819 describe derivados de N-arilfenilacetamida como antagonistas del receptor vainilloide VR1 por ejemplo para tratar dolor, manía y rinitis alérgica. El documento WO2006051378 describe una variedad de derivados de N-sulfonilaminobencil-2-fenoxiamida como moduladores del receptor vainilloide. El documento JP11080107 describe compuestos de amida como promotores de la formación ósea para usar como agentes antiosteoporóticos. El documento WO2005033079 describe derivados heterocíclicos, de utilidad para tratar infecciones fúngicas. El documento WO03035621 describe compuestos de naftilamida como inhibidores de proteína cinasa y de fosfatasa para tratar por ejemplo diabetes, obesidad y pérdida auditiva (página 2a).

40 Sería deseable que se proporcionara un antagonista selectivo de VR1 mejorado con una mejor actividad de unión con el receptor VR1 mediante administración sistémica y con una buena estabilidad metabólica. Otras ventajas potenciales incluyen una menor toxicidad, buena absorción, buena solubilidad, baja afinidad de unión a proteínas, menor interacción entre fármacos, una menor actividad de inhibición en el canal HERG, menor prolongación de QT y buena estabilidad metabólica.

**Breve descripción de la invención**

Ahora se ha descubierto que ciertos derivados de carboxamida sustituidos son antagonistas de VR1 potentes con actividad analgésica mediante administración sistémica.

En una realización (A), la presente invención proporciona un compuesto de la siguiente fórmula (I):



(I)

50

en la que

Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> son cada uno independientemente N o CH; con la condición de que sólo uno de Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> puede ser N;

y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>); o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un grupo ciclopropilo;

R<sup>3</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)ciclopropilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o

- 5 El documento WO200306879 describe ciertos derivados de amida que se establece que actúan como antagonistas de VR-1. El documento US2005165049 describe derivados de amida que se establece que son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor. El documento WO2004108133 describe derivados de amida que se establece que son útiles como moduladores del receptor vainilloide.

hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cada uno de ellos sustituido opcionalmente con halo or haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>);

- 10 R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, halo, ciano, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en los que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, amino, ciano, hidroxil, R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>NC(O)- y R<sup>7</sup>OC(O)- ;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, amino, ciano, hidroxil, R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>NC(O)- o R<sup>7</sup>OC(O)- ;

- 15 con la condición de que al menos uno de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> no es hidrógeno; y,

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

- 20 Los compuestos de la fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautómeras de los compuestos de la fórmula (I) están incluidos en el alcance de la presente invención, incluidos los compuestos que muestran más de un tipo de isomería y mezclas de uno o más de los mismos. En particular, cuando el átomo de carbono al que están unidos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es asimétrico, la invención incluye el racemato, el enantiómero (R) y el enantiómero (S).

### Descripción detallada de la invención

- 25 Tal como se usa en el presente documento, el término "**halógeno**" o "**halo**" quiere decir flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente fluoro o cloro.

- 30 Tal como se usa en el presente documento, los términos "**alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)**" o "**alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)**" quieren decir radicales saturados de cadena lineal o ramificada que tienen el número de átomos de carbono necesario, que incluyen, pero sin limitación, grupos metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, y *terc*-butilo. Los grupos preferidos son los grupos metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, y *terc*-butilo.

- 35 Tal como se usa en el presente documento, los términos "**hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)**" o "**hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)**" quieren decir radical alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) tal como se define anteriormente que está sustituido con al menos un grupo hidroxil que incluye, pero sin limitación, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxil-*n*-propilo, hidroxil-*iso*-propilo (por ejemplo, 1-hidroxil-1,1-dimetilmetilo), hidroxil-*n*-butilo, hidroxil-*iso*-butilo, hidroxil-*sec*-butilo e hidroxil-*terc*-butilo. Grupos preferidos son hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxil-*n*-propilo, hidroxil-*iso*-propilo (por ejemplo 1-hidroxil-1,1-dimetilmetilo), hidroxil-*n*-butilo e hidroxil-*terc*-butilo.

- 40 Tal como se usa en el presente documento, el término "**cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)**" quiere decir anillo hidrocarburo no aromático saturado o insaturado, que tiene el número de átomos de carbono necesario, que incluye, pero sin limitación grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

- 45 Tal como se usa en el presente documento los términos "**haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)**" y "**haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)**" quiere decir radical alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que está sustituido con uno o más átomos de halógeno tal como se definen anteriormente que incluye, pero sin limitación, grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3-fluoropropilo, 4-fluorobutilo, clorometilo, triclorometilo, yodometilo, bromometilo y 4,4,4-trifluoro-3-metilbutilo. Los grupos preferidos son los grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo y 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo.

En una realización preferida (**A1**), Y<sup>1</sup> es CH e Y<sup>2</sup> es CH; o Y<sup>1</sup> es N e Y<sup>2</sup> es CH; o Y<sup>1</sup> es CH e Y<sup>2</sup> es N; y R<sup>1</sup>-R<sup>8</sup> son cada uno tal como se definen en el presente documento, o en la realización (A), o en las realizaciones preferidas siguientes.

- 50 Preferiblemente, cuando Y<sup>1</sup> es CH, Y<sup>2</sup> es CH y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos hidrógeno; entonces R<sup>4</sup> es hidrógeno; R<sup>5</sup> es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, amino, ciano, hidroxil, R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>NC(O)- o R<sup>7</sup>OC(O)-; y R<sup>6</sup> es halo, ciano, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, amino, ciano, hidroxil, R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>NC(O)- y R<sup>7</sup>OC(O)-; o R<sup>5</sup> es hidrógeno; y R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente halo, ciano, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, amino, ciano, hidroxil, R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>NC(O)- y R<sup>7</sup>OC(O)-; o

- 55 R<sup>4</sup> es halo, ciano, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, amino, ciano, hidroxil, R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>NC(O)- y R<sup>7</sup>OC(O)-; R<sup>5</sup> es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados entre halo, amino, ciano, hidroxilo,  $R^7R^8NC(O)-$  o  $R^7OC(O)-$ ; y  $R^6$  es hidrógeno;

y  $R^1, R^2, R^3, R^7$  y  $R^8$  son tal como se definen anteriormente en la realización (A).

En una realización preferida (**A2**),  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente hidrógeno, o alquilo ( $C_1-C_2$ ), en los que alquilo ( $C_1-C_2$ ) está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; más preferiblemente,  $R^1$  es hidrógeno, etilo o metilo, en el que metilo y etilo están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor y  $R^2$  es hidrógeno; e  $Y^1$  e  $Y^2$  son tal como se definen en las realizaciones (A) y (A1) y  $R^3-R^8$  son cada uno tal como se definen en el presente documento, o en la realización (A), o en las realizaciones preferidas siguientes.

En una realización preferida (**A3**),  $R^3$  es 1-metilciclopropilo o  $R^3$  es alquilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxi ( $C_1-C_2$ )alquilo ( $C_1-C_4$ ) o hidroxialquilo ( $C_1-C_4$ ), cada uno opcionalmente sustituido con halo o haloalquilo ( $C_1-C_2$ ); más preferiblemente,  $R^3$  es 1-metilciclopropilo, isopropilo, terc-butilo, trifluorometilo, 1-hidroxilo-1-metiletilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxilo-1-metiletilo, 2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-metiletilo o 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo; más preferiblemente,  $R^3$  es 1-metilciclopropilo, terc-butilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxilo-1-metiletilo o 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo; e  $Y^1, Y^2, R^1$  y  $R^2$  son tal como se definen anteriormente en las realizaciones (A), (A1) y (A2) y  $R^4-R^8$  son cada uno tal como se definen en el presente documento, o en la realización (A), o en las realizaciones preferidas siguientes.

En una realización preferida (**A4**),  $R^4$  es hidrógeno, halo, ciano, alcoxi ( $C_1-C_6$ ) o alquilo ( $C_1-C_6$ ), en el que alquilo ( $C_1-C_6$ ) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo e hidroxilo; más preferiblemente,  $R^4$  es hidrógeno, ciano, cloro, flúor, hidroximetilo, isopropilo, etilo, metilo, o trifluorometilo; e  $Y^1, Y^2$  y  $R^1-R^3$  son tal como se definen anteriormente en las realizaciones (A) y (A1) - (A3) y  $R^5-R^8$  son cada uno tal como se definen en el presente documento, o en la realización (A), o en las realizaciones preferidas siguientes.

En una realización preferida (**A5**),  $R^5$  es hidrógeno, ciclopropilo, ciclobutilo o alquilo ( $C_1-C_4$ ), en el que alquilo ( $C_1-C_4$ ) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, amino, ciano, hidroxilo,  $R^5R^6NC(O)-$  y  $R^5OC(O)-$ ; más preferiblemente  $R^5$  es hidrógeno, ciclopropilo, ciclobutilo o alquilo ( $C_1-C_4$ ), en el que alquilo ( $C_1-C_4$ ) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, amino,  $(CH_3)_2NC(O)-$ ,  $(CH_3)NHC(O)-$ ,  $H_2NC(O)-$ ,  $CH_3OC(O)-$ , ciano o hidroxilo; más preferiblemente,  $R^5$  es hidrógeno, ciclopropilo, ciclobutilo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, metoxioxometilo, 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo, 2-(metilamino)-2-oxoetilo, 1-(2-amino)-2-oxoetilo, cianometilo, 2-amino-2-metilpropilo, 2-aminoetilo, 2-aminopropilo, 2-hidroxilo-2-metilpropilo, hidroxietilo, hidroximetilo o 2,2,2-trifluoroetilo; e  $Y^1, Y^2$  y  $R^1-R^4$  son tal como se definen anteriormente en las realizaciones (A) y (A1) - (A4) y  $R^5-R^8$  son cada uno tal como se definen en el presente documento, o en la realización (A), o en las realizaciones preferidas siguientes.

En una realización preferida (**A6**),  $R^6$  es hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ ); más preferiblemente  $R^6$  es hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_4$ ); más preferiblemente  $R^6$  es hidrógeno o metilo; e  $Y^1, Y^2$  y  $R^1-R^5$  son tal como se definen anteriormente en las realizaciones (A) y (A1) - (A5) y  $R^7-R^8$  son cada uno tal como se definen en el presente documento, o en la realización (A), o en las realizaciones preferidas siguientes.

En una realización preferida (**A7**),  $R^7$  y  $R^8$  son cada uno independientemente hidrógeno o metilo; e  $Y^1, Y^2$  y  $R^1-R^6$  tal como se definen anteriormente en las realizaciones (A) y (A1) - (A6).

Como realización alternativa (**A8**), la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) en la que  $Y^1$  e  $Y^2$  son cada uno independientemente N o CH; con la condición de que sólo uno de  $Y^1$  e  $Y^2$  es N;  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ) o haloalquilo ( $C_6-C_4$ ); o  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un grupo ciclopropilo;  $R^4, R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ) o hidroxialquilo ( $C_1-C_4$ ); con la condición de que al menos uno de  $R^4, R^5$  y  $R^6$  no es hidrógeno; y,  $R^3$  es alquilo ( $C_1-C_4$ ), alquil ( $C_1-C_4$ )ciclopropilo o 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo; o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

Como realización alternativa (**A9**), la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) en la que  $Y^1$  e  $Y^2$  son cada uno independientemente N o CH; con la condición de que sólo uno de  $Y^1$  e  $Y^2$  es N;  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ) o haloalquilo ( $C_6-C_4$ ); o  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un grupo ciclopropilo;  $R^4, R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), ciano, cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) o hidroxialquilo ( $C_1-C_6$ ) con la condición de que al menos uno de  $R^4, R^5$  y  $R^6$  no es hidrógeno; y,  $R^3$  es alquilo ( $C_1-C_4$ ), alquil ( $C_1-C_4$ )ciclopropilo, hidroxialquilo ( $C_1-C_4$ ) opcionalmente sustituido con halo o haloalquilo ( $C_1-C_4$ ); o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención preferidos específicos son los que se enumeran en la sección de los Ejemplos más adelante, y las sales y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula (I), que son antagonistas de VR1, son potencialmente de utilidad en el tratamiento de una variedad de trastornos, en particular en el tratamiento de dolor, que incluye dolor crónico, dolor agudo, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor inflamatorio, neuralgia postherpética, neuropatías, neuralgia, neuropatía diabética, neuropatía relacionada con el VIH, lesiones nerviosas, dolor por artritis reumatoide, dolor por artrosis, quemaduras, dorsalgia, dolor visceral, dolor por cáncer, dolor dental, cefalea, migraña, síndrome del túnel carpiano, fibromialgia, neuritis, ciática, hipersensibilidad pelviana, dolor pélvico y dolor menstrual; enfermedad de vejiga, tal como incontinencia urinaria, síntomas del tracto urinario inferior, trastornos al miccionar, cólico nefrítico y cistitis; inflamación, tal como quemaduras, artritis reumatoide y artrosis; enfermedad neurodegenerativa, tal como ictus, dolor postictus y esclerosis múltiple; enfermedades del árbol respiratorio que contribuyen a los síntomas o la patología que surge del sistema nervioso aferente sensorial, tales como tos, broncoconstricción, irritación, inflamación y otras rutas en enfermedades de las vías respiratorias inferiores tales como asma y EPOC así como las de las vías respiratorias superiores, tales como rinitis alérgica y sinusitis crónica; trastornos gastrointestinales, tales como enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), disfagia, úlcera, síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), colitis y enfermedad de Crohn; isquemia, tal como isquemia cerebrovascular e isquemia cerebral

aguda; emesis, tal como emesis inducida por la quimioterapia contra el cáncer; diabetes y obesidad; o similares en mamíferos, especialmente en seres humanos. El tratamiento del dolor, en particular del dolor inflamatorio, es un uso preferido.

5 El dolor fisiológico es un mecanismo protector importante diseñado para avisar del peligro proveniente de estímulos potencialmente perjudiciales del entorno externo. El sistema funciona a través de un conjunto específico de neuronas sensoriales primarias y es activado por estímulos nocivos mediante mecanismos de transducción periféricos (véase Millan, 1999, Prog. Neurobiol., 57, 1-164 para una recapitulación). Estas fibras sensoriales se conocen como nociceptores y característicamente son axones de poco diámetro con velocidades de conducción lentas. Los nociceptores codifican la intensidad, duración y calidad de los estímulos nocivos y, gracias a su proyección organizada topográficamente a la médula espinal, la localización del estímulo. Los nociceptores se encuentran en las fibras nerviosas nociceptoras de las que existen dos tipos principales, las fibras A-delta (con mielina) y las fibras C (sin mielina). La actividad generada por la información del nociceptor se transfiere, después de un complejo procesamiento en el asta posterior, o bien directamente, o mediante los núcleos de transmisión del tronco encefálico al tálamo ventrobasal y después al córtex, donde se genera la sensación de dolor.

15 El dolor puede clasificarse de forma general como agudo o crónico. El dolor agudo comienza de forma repentina y es de duración corta (habitualmente doce semanas o menos). Habitualmente está asociado a una causa específica tal como una lesión específica y a menudo es nítido y severo. Es del tipo de dolor que puede producirse después de lesiones específicas producidas por cirugía, trabajos dentales, una distensión o un esguince. El dolor agudo generalmente no produce ninguna respuesta psicológica persistente. Por el contrario, el dolor crónico es dolor a largo plazo, que habitualmente persiste durante más de tres meses y que provoca significativos problemas psicológicos y emocionales. Los ejemplos habituales de dolor crónico son dolor neuropático (por ejemplo neuropatía diabética dolorosa, neuralgia postherpética), síndrome del túnel carpiano, dorsalgia, cefalea, dolor por cáncer, dolor por artritis dolor posquirúrgico crónico.

25 Cuando se produce una lesión sustancial en los tejidos corporales, debida a una enfermedad o traumatismo, se alteran las características de la activación nociceptora y se produce una sensibilización en la periferia, de forma local alrededor de la herida y de forma central en la terminación de los nociceptores. Estos efectos provocan una mayor sensación de dolor. En el dolor agudo estos mecanismos pueden ser de utilidad, para promover comportamientos protectores que puedan permitir que se produzcan unos procesos de reparación mejores. Lo que sería de esperar normalmente es que la sensibilidad volviera a ser normal una vez se ha curado la lesión. Sin embargo, en muchos estados de dolor crónico, la hipersensibilidad se prolonga mucho más que el proceso de curación y a menudo se debe a lesiones en el sistema nervioso. Esta lesión a menudo provoca anomalías en las fibras nerviosas sensoriales asociadas a una adaptación deficiente y a una actividad aberrante (Woolf & Salter, 2000, Science, 288, 1765-1768).

35 El dolor clínico está presente cuando entre los síntomas del paciente se encuentran la incomodidad y la sensibilidad anormal. Los pacientes tienden a ser muy heterogéneos y pueden referir diversos síntomas del dolor. Dichos síntomas incluyen: 1) dolor espontáneo que puede ser sordo, ardiente o punzante; 2) respuestas de dolor exageradas a estímulos nocivos (hiperalgesia); y 3) dolor producido por estímulos habitualmente inocuos (alodinia - Meyer y cols., 1994, Textbook of Pain, 13-44). Aunque los pacientes que sufren diversas formas de dolor agudo y crónico pueden tener síntomas similares, los mecanismos subyacentes pueden ser diferentes y por lo tanto pueden necesitar diferentes estrategias de tratamiento. El dolor también por lo tanto puede clasificarse en un número de diferentes subtipos de acuerdo con la diferente patofisiología, que incluye dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático.

45 El dolor nociceptivo es inducido por lesiones tisulares o por estímulos intensos que tienen potencial de provocar lesiones. Los aferentes dolorosos son activados por la transducción de estímulos por los nociceptores presentes en el sitio de la lesión y activan las neuronas de la médula espinal al nivel donde terminan. Esto después se transmite por la médula espinal hasta el cerebro donde se percibe el dolor (Meyer y cols., 1994, Textbook of Pain, 13-44). La activación de los nociceptores activa dos tipos de fibras nerviosas aferentes. Las fibras A-delta mielina transmiten rápidamente y son las responsables de las sensaciones de dolor agudo y punzante, mientras que las fibras C sin mielina transmiten a una velocidad menor y transmiten un dolor sordo o dolorido. El dolor nociceptivo agudo de moderado a grave es una característica prominente del dolor provocado por traumatismo del sistema nervioso central, distensiones/esguinces, quemaduras, infarto de miocardio y pancreatitis aguda, dolor postoperatorio (dolor tras cualquier tipo de proceso quirúrgico), dolor postraumático, cólico renal, dolor por cáncer y dorsalgia. El dolor por cáncer puede ser dolor crónico tal como dolor relacionado con el tumor (por ejemplo dolor óseo, cefalea, dolor facial o dolor visceral) o dolor asociado con el tratamiento del cáncer (por ejemplo síndrome posquimioterapia, síndrome de dolor posquirúrgico crónico o síndrome posradiación). El dolor por cáncer también puede producirse en respuesta a la quimioterapia, la inmunoterapia, la terapia hormonal o la radioterapia. La dorsalgia puede ser debida a discos intervertebrales herniados o rotos o a anomalías de las superficies articulares lumbares, de las articulaciones sacroilíacas, de los músculos paraespinales o del ligamento longitudinal posterior. La dorsalgia puede resolverse de forma natural pero, en algunos pacientes, en los que dura más de 12 semanas, se convierte en una afección crónica que puede ser particularmente debilitante.

60 El dolor neuropático actualmente se define como dolor que se inicia o se provoca por una lesión o disfunción primaria del sistema nervioso. El daño a los nervios puede provocarse por traumatismo y enfermedad y así el término 'dolor neuropático' engloba muchos trastornos con diversas etiologías. Estos incluyen, pero sin limitación, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, dorsalgia, neuropatía por cáncer, neuropatía por VIH, dolor del miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano, dolor central postictus y dolor asociado al alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, enfermedad de Parkinson, epilepsia y déficit de vitaminas. El dolor neuropático es patológico ya que no tiene ningún papel protector. A menudo está presente mucho después de que la causa original haya desaparecido, durando años habitualmente y disminuyendo significativamente la calidad de vida del paciente (Woolf y Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964). Los síntomas del dolor neuropático son de difícil tratamiento ya que a menudo son heterogéneos incluso entre pacientes con la misma enfermedad (Woolf & Decosterd, 1999, Pain Suppl., 6, S141-S147; Woolf y Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964). Incluyen dolor espontáneo, que puede ser continuado, y dolor paroxístico o dolor evocado anormal, tal

como hiperalgesia (mayor sensibilidad a un estímulo nocivo) y alodinia (sensibilidad a un estímulo normalmente inocuo).

El proceso inflamatorio es una compleja serie de eventos bioquímicos y celulares, activados como respuesta a la lesión de tejidos o a la presencia de sustancias extrañas, que provoca inflamación y dolor (Levine y Taiwo, 1994, Textbook of Pain, 45-56). El dolor por artritis es el dolor inflamatorio más habitual. La enfermedad reumatoide es una de las afecciones inflamatorias crónicas más habituales en los países desarrollados y la artritis reumatoide es una causa habitual de discapacidad. Se desconoce la etiología exacta de la artritis reumatoide, pero las actuales hipótesis sugieren que tanto los factores genéticos como los microbiológicos pueden ser importantes (Grennan & Jayson, 1994, Textbook of Pain, 397-407). Se ha estimado que casi 16 millones de norteamericanos presentan artrosis (OA) sintomática o enfermedad degenerativa de las articulaciones, la mayoría de los cuales tienen más de 60 años de edad y se espera que la cifra aumente a 40 millones al ir aumentando la edad de la población, haciendo que este sea un problema de la sanidad pública de enorme magnitud (Houge & Mersfelder, 2002, Ann Pharmacother., 36, 679-686; McCarthy y cols., 1994, Textbook of Pain, 387-395). La mayoría de los pacientes con artrosis buscan atención médica debido al dolor asociado. La artritis tiene un impacto significativo en la función psicosocial y física y se sabe que es la causa principal de discapacidad en la última fase de la vida. La espondilitis anquilosante es también una enfermedad reumática que provoca artritis en la columna vertebral y las articulaciones sacroilíacas. Varía desde episodios intermitentes de dorsalgia que se producen durante toda la vida a una enfermedad crónica grave que ataca a la columna, las articulaciones periféricas y otros órganos corporales.

Otro tipo de dolor inflamatorio es el dolor visceral que incluye el dolor asociado a la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD). El dolor visceral es el dolor asociado a las vísceras, que incluyen los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen los órganos sexuales, el bazo y parte del sistema digestivo. El dolor asociado a las vísceras puede dividirse en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Los trastornos gastrointestinales (GI) habituales que provocan dolor incluyen el trastorno funcional del intestino (FBD) y la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD). Estos trastornos GI incluyen una amplia variedad de estados de enfermedad que actualmente están sólo moderadamente controlados, que incluyen, con respecto a FBD, reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome de intestino irritable (IBS) y síndrome de dolor abdominal funcional (FAPS), y con respecto a la IBD, enfermedad de Crohn, ileitis y colitis ulcerosa, todas las cuales producen dolor visceral de forma regular. Otros tipos de dolor visceral incluyen el dolor asociado a dismenorrea, cistitis y pancreatitis y dolor pélvico.

Debe observarse que algunos tipos de dolor tienen etiologías múltiples y así pueden clasificarse en más de un área, por ejemplo la dorsalgia y el dolor por cáncer ambos presentan componentes nociceptivos y neuropáticos.

Otros tipos de dolor incluyen:

- dolor provocado por trastornos musculoesqueléticos, que incluye mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías sero-negativas (no reumatoide), reumatismo no articular, distrofinopatía, glucogenolisis, polimiositis y piomiositis;
- dolor cardíaco y vascular, que incluye dolor provocado por angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, esclerodoma e isquemia en los músculos esqueléticos;
- cefalea, tal como migraña (que incluye migraña con aura y migraña sin aura), cefalea en racimos, cefalea de tipo tensional, cefalea mixta y cefalea asociada a trastornos vasculares; y
- dolor orofacial, que incluye dolor dental, dolor ótico, síndrome de boca ardiente y dolor miofascial temporomandibular.

La incontinencia urinaria (cualquier afección en la que se produce un escape involuntario de orina), incluye incontinencia urinaria por estrés, incontinencia por tenesmo vesical e incontinencia urinaria mixta, vejiga hiperactiva con incontinencia urinaria asociada, enuresis, enuresis nocturna, incontinencia urinaria continuada, e incontinencia urinaria situacional tal como incontinencia durante las relaciones sexuales.

Los síntomas del tracto urinario inferior comprenden tres grupos de síntomas urinarios, que pueden definirse como síntomas de almacenaje (irritantes), de vaciamiento (obstructivos) y síntomas posmiccionales. Los síntomas de almacenamiento comprenden tenesmo, poliuria, nocturia, incontinencia por tenesmo vesical e incontinencia por estrés, que pueden estar asociados a vejiga hiperactiva (OAB) y a hiperplasia prostática benigna (BPH). Los síntomas de vaciamiento comprenden disuria inicial, flujo deficiente, intermitencia, esfuerzos para orinar y disuria. Los síntomas posmiccionales comprenden, goteo posmiccional, goteo posvaciamiento y sensación de vaciamiento incompleto.

La vejiga hiperactiva (OAB) se define como tenesmo, con o sin incontinencia por tenesmo, habitualmente con poliuria y nocturia [Abrams y cols., Neurourology and Urodynamics 21:167-178 (2002)]. La prevalencia de la OAB en hombres y mujeres es similar, y aproximadamente el 16% de la población de los Estados Unidos padece la afección [Stewart y cols, Prevalence of Overactive Bladder in the United States: Results from the NOBLE Program; Resumen presentado en la 2ª Interconsulta internacional sobre incontinencia, julio de 2001, París, Francia]. La OAB incluye OAB húmeda y OAB seca. Los términos OAB húmeda y OAB seca describen a los pacientes de OAB con o sin incontinencia urinaria, respectivamente. Hasta hace poco, se creía que el síntoma principal de la OAB era la incontinencia urinaria. Sin embargo, con el advenimiento de las nuevas condiciones, obviamente esta denominación carece de significado ante el gran número de pacientes que no sufren incontinencia (es decir pacientes de OAB seca). Así, un reciente estudio de Liberman y cols [‘Health Related Quality of Life Among Adults with Symptoms of Overactive Bladder: Results from A US Community-Based Survey’; Urology 57(6), 1044-1050, 2001] examinó el impacto de todos los síntomas de OAB sobre la calidad de vida de una muestra extrahospitalaria de la población estadounidense. Este estudio demostró que los individuos que padecían OAB sin ninguna pérdida demostrable de orina tienen una menor calidad de vida cuando se compara con los controles.

La BPH es una enfermedad crónicamente progresiva que puede provocar complicaciones tales como retención

5 urinaria aguda, infecciones recurrentes de las vías urinarias, cálculos de vejiga y disfunción renal. La prevalencia y gravedad media de los LUTS asociados a la BPH en los hombres aumenta con la edad. La BPH provoca un mayor volumen prostático, creando obstrucción del flujo de salida de la uretra y la vejiga así como cambios secundarios en la función de la vejiga. Sus efectos se manifiestan mediante síntomas tanto de almacenamiento (irritantes) como de vaciamiento (obstrucción).

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición preferiblemente es de utilidad para el tratamiento de las afecciones de enfermedades que se definen anteriormente.

10 La presente invención proporciona además un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, para usar como medicamento.

La presente invención además proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento de las afecciones de enfermedades que se definen anteriormente.

15 Además, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de las afecciones de enfermedades que se definen anteriormente en un mamífero, preferiblemente en un ser humano, que incluye administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

20 Aún más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las afecciones de enfermedades que se definen anteriormente.

Aún más, la presente invención proporciona una combinación de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y otro agente farmacológicamente activo.

25 En esta memoria descriptiva, especialmente en la "Síntesis general" y en los "Ejemplos", pueden usarse las siguientes abreviaturas:

BEP	tetrafluoroborato de 2-bromo-1-etilpiridinio
BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio
CDI	cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio
DCC	diciclohexilcarbodiimida
30 DCM	diclorometano
DME	1,2-dimetoxietano, dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
EDC	cloruro de hidrógeno de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida
35 Et	etilo
Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
HBTU	hexafluorofosfato de 2-(1H-bencenotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
40 HOBt	1-hidroxibenzotriazol
Me	metilo
MeOH	metanol
NMP	N-metil-2-pirrolidona
T3P	anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico
45 THF	tetrahidrofurano
TFA	ácido trifluoroacético

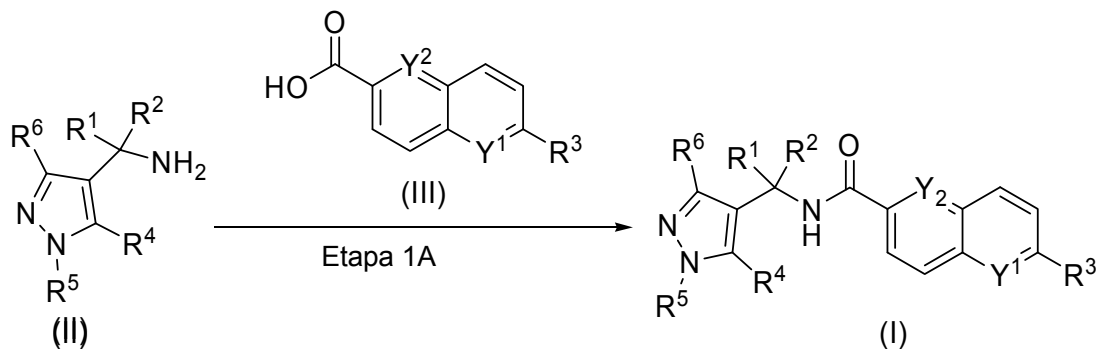
### **Síntesis general**

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante una variedad de procedimientos bien

conocidos para la preparación de compuestos de este tipo, por ejemplo tal como se muestra en los siguientes esquemas de reacción.

Todos los materiales de partida de las siguientes síntesis generales pueden estar disponibles comercialmente u obtenerse mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

5 **Esquema 1:**

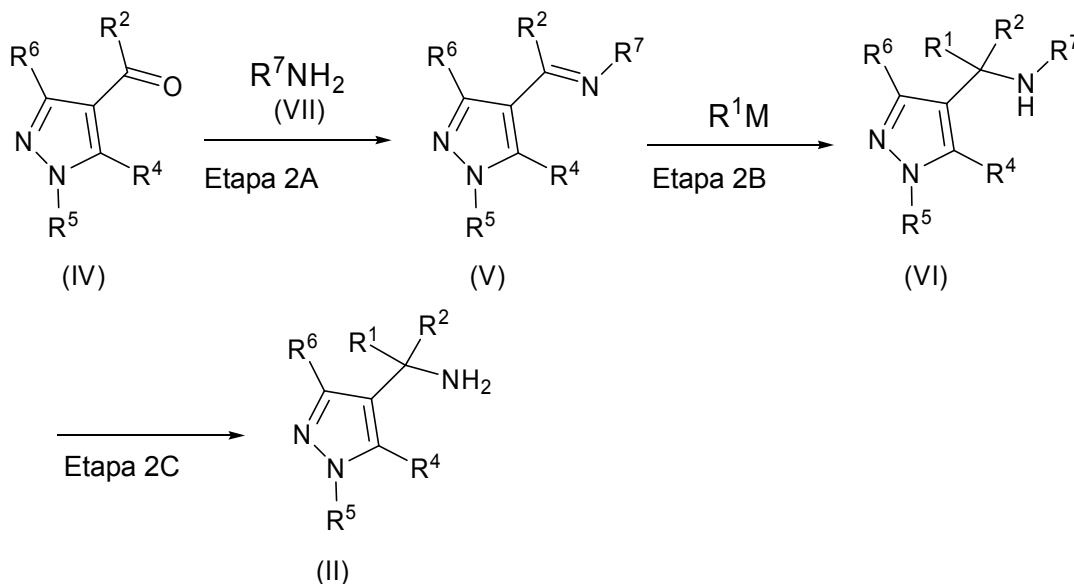


Este ilustra la preparación de compuestos de la fórmula (I).

**Etapa 1A:** en esta Etapa, los compuestos de amida de la fórmula (I) pueden prepararse mediante la reacción de acoplamiento de un compuesto de amina de la fórmula (II) con el compuesto de ácido de la fórmula (III) en presencia o ausencia de un reactivo de acoplamiento en un disolvente inerte. Los reactivos de acoplamiento adecuados son los que se usan habitualmente en la síntesis de péptidos que incluyen, por ejemplo, diimidaz (por ejemplo, DCC, EDC, 2-etoxi-N-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, BEP, CDI, BOP, azodicarboxilato de dietilo -trifenilfosfina, cianofosfato de dietilo, fosforilazida de dietilo, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, N,N'-carbonildiimidazol, fosfato de benzotriazol-1-il dietilo, cloroformiato etílico o cloroformiato isobutilico. La reacción puede realizarse en presencia de una base tal como HOBt, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina o trietilamina. El compuesto de amida de la fórmula (I) puede formarse mediante un haluro de acilo, que puede obtenerse mediante reacción con agentes de halogenación tales como cloruro de oxalilo, oxicloruro de fósforo o cloruro de tionilo. La reacción habitualmente y preferiblemente se realiza en presencia de un disolvente. No hay restricciones particulares sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con la condición de que no tenga efectos adversos sobre la reacción ni sobre los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos en algún grado. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: acetona; nitrometano; DMF; NMP; sulfolano; DMSO; 2-butanona; acetonitrilo; hidrocarburos halogenados tales como DCM, dicloroetano o cloroformo; y éteres tales como THF o 1,4-dioxano. La reacción puede producirse en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente, y el material de partida o reactivo que se usen. Sin embargo, en general, los presentes autores encuentran conveniente realizar la reacción a una temperatura desde -20 °C a 100 °C, más preferiblemente desde aproximadamente 0 °C a 60 °C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar mucho, dependiendo de muchos factores, de forma notable de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos y disolventes que se empleen. Sin embargo, siempre que la reacción se realice en las condiciones preferidas descritas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de 5 minutos a 1 semana, más preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

Un compuesto de la fórmula (II) puede prepararse a partir de un compuesto de la fórmula (IV), tal como se ilustra mediante los esquemas 2 y 2'.



**Esquema 2:**

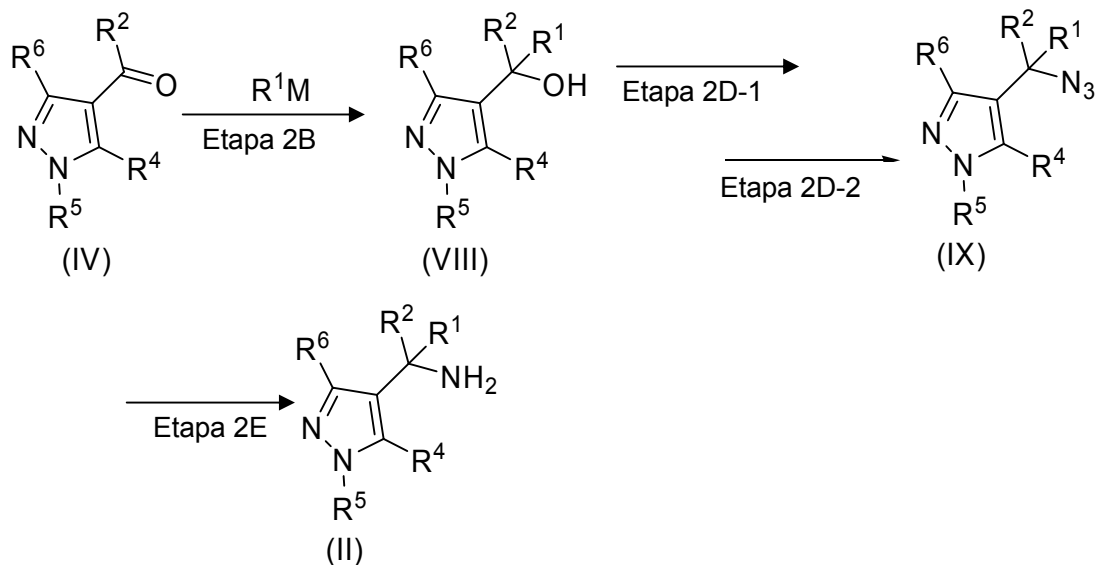
en el que R<sup>7</sup> es *tert*-butil-sulfínico, hidrógeno, bencilo o difenilmetilo; y M es un metal adecuado, tal como litio; o MgZ, en el que Z es halógeno.

5 **Etapa 2A:** En la fórmula anterior, un compuesto de la fórmula (V) puede prepararse mediante reacción de acoplamiento del compuesto de la fórmula (IV) con la amina de la fórmula (VII) con reactivo de deshidratación y/o HCl-MeOH y/o ácido de Lewis. Un reactivo de deshidratación preferido incluye sulfato sódico, sulfato de magnesio, sulfato cálcico o formiato metílico. Ejemplos de ácido de Lewis incluyen: etóxido de titanio(IV); isopropóxido de titanio(IV); o cloruro de titanio(IV). Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: THF; 1,4-dioxano; DMF; acetonitrilo; alcoholes tales como MeOH o EtOH; hidrocarburos halogenados tales como DCM, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono; o ácido acético. La temperatura de reacción generalmente está en el intervalo de 0 a 200 °C, preferiblemente en el intervalo de 100 °C a 140 °C. El tiempo de reacción es, en general, a partir de 1 minuto a un día, preferiblemente desde 5 minutos a 1 hora. Si fuera necesario, se aplican condiciones de microondas a la reacción.

15 **Etapa 2B:** Cuando R<sup>1</sup> es un grupo alquilo, el compuesto de la fórmula (VI) puede prepararse mediante reacción del compuesto de la fórmula (V) con un reactivo organometálico apropiado R<sup>1</sup>M. R<sup>1</sup>M puede prepararse mediante reacción de un compuesto de haluro de R<sup>1</sup>. Por ejemplo, R<sup>1</sup>M, en que M representa MgZ, puede generarse agitando Mg y R<sup>1</sup>Z, dibromoetano y I<sub>2</sub> calentando a partir del intervalo de entre 30-80 °C. Esta reacción puede realizarse en presencia de un reactivo organometálico o de un metal. Ejemplos de reactivos organometálicos adecuados incluyen alquil-litios tales como *n*-butil-litio, *sec*-butil-litio o *tert*-butil-litio; aril-litios tales como fenil-litio o naftalenuro de litio. Ejemplos de metal adecuado incluyen magnesio. Si fuera necesario, pueden emplearse diversas sales metálicas tales como cerio, cobre, hierro, níquel o cinc y/o aditivo de ácido de Lewis tal como trimetilaluminio, complejo de trifluoruro de boro y éter dietílico para facilitar esta reacción. Los disolventes inertes preferidos incluyen, por ejemplo, hidrocarburos, tales como hexano o benceno; hidrocarburos halogenados tales como DCM; éteres, tales como éter dietílico, diisopropiléter, DME, THF o 1,4-dioxano; o mezclas de los mismos. La temperatura de reacción generalmente está en el intervalo de -100 a 50 °C, preferiblemente en el intervalo de -100 °C a temperatura ambiente. El tiempo de reacción es, en general, a partir de 1 minuto a un día, preferiblemente a partir de 1 hora a 10 horas.

30 Cuando R<sup>1</sup> es hidrógeno, el compuesto de la fórmula (VI) puede prepararse mediante reacción del compuesto de la fórmula (V) con un agente de reducción tal como diborano, complejo de borano-sulfuro de metilo, borohidruro sódico, borohidruro de litio, L-selectrida, Super-hidruro o hidruro de litio y aluminio en un disolvente inerte que se selecciona a partir de THF, éter dietílico o 1,4-dioxano. Esta reducción también puede realizarse en condiciones de hidrogenación conocidas tales como en presencia de un catalizador metálico tal como catalizadores de níquel Raney en presencia o ausencia de hidrazina, catalizadores de paladio o catalizadores de platino en atmósfera de hidrógeno. Esta reacción puede realizarse en un disolvente inerte tal como MeOH, EtOH, y THF en presencia o ausencia de cloruro de hidrógeno. Si fuera necesario, esta reducción puede realizarse a presión adecuada en el intervalo a partir de aproximadamente 0,5 a 10 kg/cm<sup>2</sup>, preferiblemente en el intervalo a partir de 1 a 6 kg/cm<sup>2</sup>.

35 **Etapa 2C:** En esta Etapa, el compuesto de la fórmula (II) puede prepararse mediante desprotección y/o formación de sal del compuesto de la fórmula (VI) en condiciones ácidas en un disolvente inerte usando un procedimiento de Journal of American Chemical Society, 1999, 121, 268-269 de D. Cogan y cols. Un ácido incluye, por ejemplo, pero sin limitación cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido trifluorometanosulfónico, ácido acético o ácido *p*-toluenosulfónico. La reacción puede realizarse también en condiciones de hidrogenación conocidas tales como en presencia de un catalizador metálico tal como catalizador de paladio-carbono o catalizadores de platino en atmósfera de hidrógeno. Esta reacción puede realizarse en un disolvente inerte tal como MeOH, EtOH, y THF en presencia o ausencia de cloruro de hidrógeno. Si fuera necesario, esta reducción puede realizarse a presión adecuada en el intervalo a partir de aproximadamente 0,5 a 10 kg/cm<sup>2</sup>, preferiblemente en el intervalo a partir de 1 a 6 kg/cm<sup>2</sup>. La temperatura de reacción generalmente está en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferiblemente en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo, pero si fuera necesario, puede emplearse una temperatura menor o mayor. El tiempo de reacción es, en general, a partir de 1 minuto a 2 días, preferiblemente a partir de 20 minutos a 24 horas.

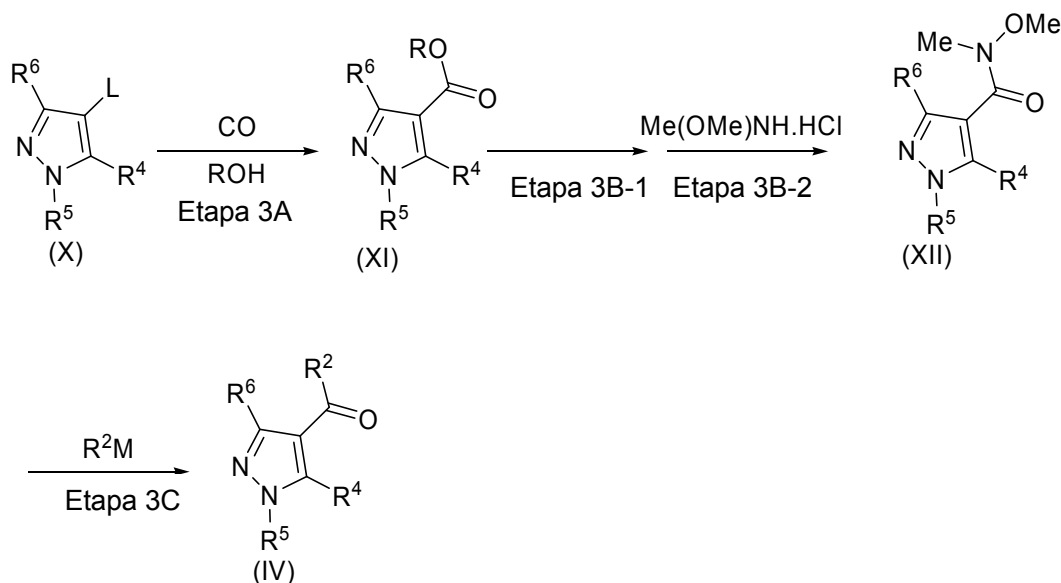
**Esquema 2'**

**Etapa 2D-1:** En esta Etapa, un compuesto de la fórmula (VIII) puede convertirse en un compuesto con un grupo saliente en condiciones conocidas para los expertos en la técnica. Por ejemplo, el grupo hidroxilo del compuesto de la fórmula (VIII) puede convertirse en el cloruro usando un agente de cloración, por ejemplo cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo en presencia o ausencia de un disolvente inerte, por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono o 1,2-dicloroetano; o éteres tales como éter dietílico, diisopropiléter, THF o 1,4-dioxano; DMF o DMSO. El grupo hidroxilo del compuesto de la fórmula (VIII) también puede convertirse en el grupo sulfonato usando un agente de sulfonación, por ejemplo cloruro de para-toluenosulfonilo, anhídrido para-toluenosulfónico, cloruro de metanosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia o ausencia de una base, por ejemplo un hidróxido, alcóxido, carbonato, haluro o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, *tert*-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, fluoruro potásico, hidruro sódico o hidruro potásico o una amina tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, piridina o dimetilaminopiridina en presencia o ausencia de un disolvente inerte, por ejemplo hidrocarburos alifáticos, tales como hexano, heptano o éter de petróleo; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, *o*-diclorobenceno, nitrobenceno, piridina o xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono o 1,2-dicloroetano; éteres tales como éter dietílico, diisopropiléter, THF o 1,4-dioxano; DMF o DMSO.

**Etapa 2D-2:** Un compuesto de la fórmula (IX) puede prepararse mediante introducción de azida. El compuesto obtenido en la Etapa 2D-1 puede tratarse con azida de difenilfosforilo (DPPA), azida sódica, o HN<sub>3</sub> en presencia de azodicarboxilato de dialquilo tal como azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y reactivo de fosfina tal como trifenilfosfina. Preferiblemente, esta reacción puede realizarse en un disolvente inerte. Los disolventes inertes preferidos incluyen, pero sin limitación, THF, éter dietílico, DMF, benceno, tolueno, xileno, *o*-diclorobenceno, nitrobenceno, DCM, 1,2-dicloroetano o DME; o mezclas de los mismos. La temperatura de reacción generalmente está en el intervalo de -100 a 250 °C, preferiblemente en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo, pero si fuera necesario, puede emplearse una temperatura menor o mayor. El tiempo de reacción es, en general, a partir de 1 minuto a un día, preferiblemente a partir de 20 minutos a 5 horas, sin embargo pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos si fuera necesario.

**Etapa 2E:** En esta Etapa, un compuesto de la fórmula (II) puede prepararse mediante reducción del compuesto de azida de la fórmula (IX) con un agente de reducción. Esta reacción puede realizarse en presencia de un agente de reducción adecuado tal como diborano, complejo de borano-sulfuro metílico o hidruro de litio y aluminio en un disolvente inerte tal como THF o éter dietílico. La reacción también puede realizarse en condiciones similares a las que se describen en la Etapa 2C anterior.

Un compuesto de la fórmula (IV) puede sintetizarse a partir de un compuesto de la fórmula (X) tal como se ilustra mediante los esquemas 3, 3' y 3'' más adelante.

**Esquema 3:**

en el que L es un grupo saliente adecuado tal como O-triflato, O-tosilato o halógeno;

R es alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); y

- 5 M es un metal adecuado, tal como litio; o MgZ, en el que Z es halógeno.

**Etapa 3A:** cuando L es un grupo saliente tal como trifluorometanosulfonato, tosilato, yoduro, bromuro, o cloruro, el compuesto de la fórmula (XI) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (X) con monóxido de carbono y alcohol (por ejemplo MeOH o EtOH) en presencia de un catalizador y/o base en un disolvente inerte. Ejemplos de catalizadores adecuados incluyen: reactivos de paladio, tales como acetato de paladio o dibencilacetona de paladio. Ejemplos de bases adecuadas incluyen: N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina o trietilamina. Si se desea, esta reacción puede realizarse en presencia o ausencia de un aditivo tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, trifenilfosfina o 1,3-bis-(difenilfosfino)propano (DPPP). La reacción habitualmente y preferiblemente se realiza en presencia de un disolvente. No hay restricciones particulares sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con la condición de que no tenga efectos adversos sobre la reacción ni sobre los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos en algún grado. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: acetona; nitrometano; DMF; sulfolano; DMSO; NMP; 2-butanona; acetonitrilo; hidrocarburos halogenados tales como DCM, dicloroetano o cloroformo; o éteres tales como THF o 1,4-dioxano. La reacción puede producirse en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente, y el material de partida o reactivo que se usen. Sin embargo, en general, los presentes autores encuentran conveniente realizar la reacción a una temperatura desde  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $150\text{ }^\circ\text{C}$ , más preferiblemente desde aproximadamente  $50\text{ }^\circ\text{C}$  a  $80\text{ }^\circ\text{C}$ . El tiempo necesario para la reacción también puede variar mucho, dependiendo de muchos factores, de forma notable de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos y disolvente que se empleen. Sin embargo, siempre que la reacción se realice en las condiciones preferidas descritas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de 30 minutos a 24 horas, más preferiblemente de 1 hora a 10 horas.

**Etapa 3B-1:** En esta Etapa, un compuesto ácido puede prepararse mediante hidrólisis del compuesto de la fórmula (XI) en un disolvente. La hidrólisis puede realizarse mediante procedimientos convencionales. En un procedimiento típico, la hidrólisis se realiza en condiciones básicas, en presencia de agua, las bases adecuadas incluyen, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como MeOH, EtOH, propanol, butanol, 2-metoxietanol o etilenglicol; éteres tales como THF, DME o 1,4-dioxano; amidas tales como DMF o triamida hexametilfosfórica; o sulfóxidos tales como DMSO. Esta reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo a partir de  $-20$  a  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , habitualmente a partir de  $20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $65\text{ }^\circ\text{C}$  durante 30 minutos a 24 horas, habitualmente 60 minutos a 10 horas. La hidrólisis también puede realizarse en condiciones ácidas, por ejemplo en presencia de haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno y bromuro de hidrógeno; ácidos sulfónicos, tales como ácido p-toluenosulfónico y ácido benzenosulfónico; p-toluenosulfonato de piridio; y ácido carboxílico, tal como ácido acético y ácido trifluoroacético. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como MeOH, EtOH, propanol, butanol, 2-metoxietanol, y etilenglicol; éteres tales como THF, DME y 1,4-dioxano; amidas tales como DMF y triamida hexametilfosfórica; y sulfóxidos tales como DMSO. Esta reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de  $-20$  a  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , habitualmente de  $20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $65\text{ }^\circ\text{C}$  durante 30 minutos a 24 horas, habitualmente 60 minutos a 10 horas.

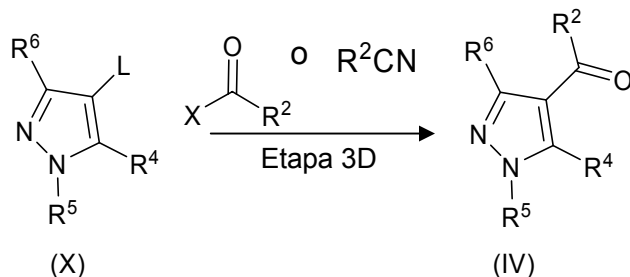
**Etapa 3B-2:** En esta Etapa, un compuesto de amida de la fórmula (XII) puede prepararse a partir del producto de 3B-1 mediante el mismo procedimiento de la Etapa 1. De forma alternativa, un compuesto de la fórmula (XII) puede prepararse directamente a partir del compuesto de la fórmula (XI) siguiendo el procedimiento de la bibliografía (Tetrahedron Letters, 1995, 36, 5461-5464 de J. M. Williams y cols.).

45 **Etapa 3C:** Cuando  $\text{R}^2$  es un grupo alquilo, el compuesto de la fórmula (IV) puede prepararse mediante reacción del

compuesto de la fórmula (XII) con un reactivo organometálico  $R^2M$  tal como se describe en la Etapa 2B.

5 Cuando  $R^2$  es hidrógeno, el compuesto de la fórmula (IV) puede prepararse mediante reacción del compuesto de la fórmula (XII) con un reactivo reductor apropiado tal como DIBAL-H, hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como tolueno, THF, o éter dietílico. La temperatura de reacción generalmente está en el intervalo de  $-100$  a  $50$  °C, preferiblemente en el intervalo de  $-100$  °C a temperatura ambiente. El tiempo de reacción es, en general, a partir de 1 minuto a un día, preferiblemente a partir de 1 hora a 10 horas.

**Esquema 3':**



en el que L es yoduro, bromuro o hidrógeno; y

10 X es halógeno o N(OMe)Me.

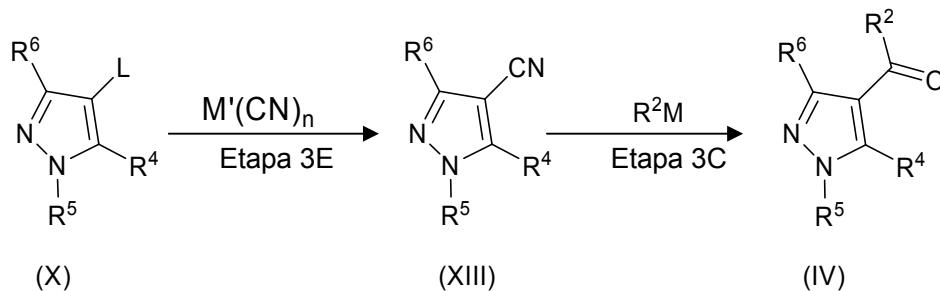
**Etapa 3D:** Cuando L es un grupo halógeno tal como bromo o yodo, un compuesto de la fórmula (IV) puede prepararse mediante reacción del reactivo organometálico correspondiente del compuesto de la fórmula (X), generado mediante reacción de intercambio de halógeno por metal usando un reactivo organometálico apropiado, con un electrófilo adecuado. Los reactivos organometálicos adecuados para el intercambio halógeno - metal incluyen: *n*-butil-litio, *sec*-butil-litio, *terc*-butil-litio, cloruro de *iso*-propilmagnesio con sal metálica tal como LiBr, LiCl, o mezclas de los mismos. Ejemplos de disolventes para esta reacción incluyen, pero sin limitación: éteres, tales como éter dietílico, diisopropiléter, DME, THF o 1,4-dioxano; hidrocarburos, tales como hexano o benceno; o la mezcla de los mismos. La temperatura de reacción generalmente está en el intervalo de  $-100$  °C a  $0$  °C, preferiblemente en el intervalo de  $-100$  °C a  $-10$  °C. El tiempo de reacción es, en general, a partir de 1 minuto a un día, preferiblemente a partir de 1 hora a 10 horas. Cuando  $R^2$  es un grupo alquilo, electrófilos adecuados para esta reacción incluyen la amida de Weinreb, haluro de ácido, o compuesto de nitrilo correspondientes. Cuando  $R^2$  es hidrógeno, puede usarse *N,N*-dimetilformamida (DMF) como electrófilo. La temperatura de reacción para esta etapa generalmente está en el intervalo de  $-100$  °C a  $90$  °C, preferiblemente en el intervalo de  $-100$  °C a temperatura ambiente.

25 Cuando L es hidrógeno y  $R^2$  es un grupo alquilo, un compuesto de la fórmula (IV) puede prepararse mediante reacción de tipo Friedel-Crafts del compuesto de la fórmula (X) y un electrófilo adecuado en presencia o ausencia de catalizadores ácidos. Ejemplos de electrófilos para este tipo de reacción incluyen, pero sin limitación: haluro de ácido o anhídrido de ácido. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos halogenados tales como DCM, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono; o DME. Esta reacción puede realizarse en presencia de un catalizador adecuado tal como cloruro de aluminio(III), cloruro de titanio(IV) o cloruro de zirconio(IV). La temperatura de reacción generalmente está en el intervalo de  $-100$  a  $90$  °C, preferiblemente en el intervalo de temperatura ambiente a  $70$  °C. El tiempo de reacción es, en general, a partir de 1 minuto a un día, preferiblemente a partir de 1 hora a 10 horas.

30 Cuando L es hidrógeno y  $R^2$  es hidrógeno, un compuesto de la fórmula (IV) puede prepararse mediante reacción de Vilsmeier del compuesto de la fórmula (X) en condiciones estándar (por ejemplo, DMF- $POCl_3$ ).

35 Cuando L es hidrógeno y está dispuesto en la posición activa para la desprotonación (por ejemplo, el sustituyente adyacente actúa como un grupo de metalación dirigida o L está posicionado cerca del heteroátomo del anillo heteroaromático) un compuesto de la fórmula (IV) puede prepararse mediante la reacción del reactivo organometálico correspondiente del compuesto de la fórmula (X), generado mediante reacción de desprotonación usando una base organometálica apropiada con un electrófilo adecuado. Ejemplos de bases organometálicas que pueden aplicarse para esta reacción incluyen, pero sin limitación: *n*-butil-litio, *sec*-butil-litio, *terc*-butil-litio, LDA, LHMS, LTMP, cloruro de *iso*-propilmagnesio con una sal metálica como LiBr, LiCl, o la mezcla de los mismos. Ejemplos de grupo de metalación dirigida incluyen, pero sin limitación: trifluorometilo, carboxamida, sulfonamida, alcoxi, halógeno, ácido carboxílico, éster o amida. Otras condiciones detalladas (electrófilo, disolvente, temperatura de reacción, tiempo de reacción) son similares a las de la reacción de intercambio halógeno - metal que se describen en la Etapa 3D anterior.

45

**Esquema 3”:**

en el que L es un grupo saliente adecuado tal como trifluorometanosulfonato, tosilato, yoduro, bromuro, o cloruro;

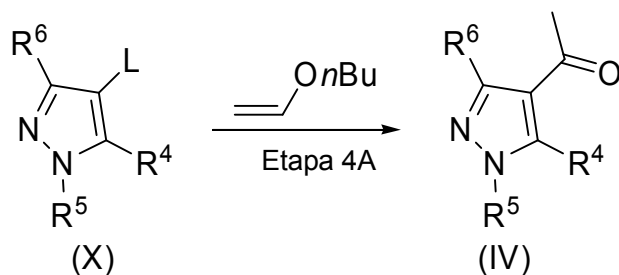
M es un metal adecuado, tal como litio; o MgZ, en el que Z es halógeno; y

5 M' es un metal adecuado.

**Etapa 3E:** Un compuesto de la fórmula (XIII) puede prepararse cianando el compuesto de la fórmula (X) en condiciones de cianación con un catalizador de metal de transición y reactivo de cianuro metálico en un disolvente inerte. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: THF; 1,4-dioxano; DMF; acetonitrilo; alcoholes tales como MeOH o EtOH; hidrocarburos halogenados tales como DCM, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono; o DME. Reactivos adecuados incluyen, por ejemplo, cianuro de metal alcalino tal como cianuro de litio, cianuro sódico, cianuro potásico, cianuro de metales de transición tal como cianuro de hierro(II), cianuro de cobalto(II), cianuro de cobre(I), cianuro de cobre(II), cianuro de cinc(II) o cianuro de trimetilsililo. Esta reacción puede realizarse en presencia de un catalizador adecuado. Del mismo modo no hay restricciones particulares sobre la naturaleza de los catalizadores que se usen y aquí pueden usarse igualmente cualesquiera catalizadores que se usen habitualmente en reacciones de este tipo. Ejemplos de dichos catalizadores incluyen: tetraquis(trifenilfosfina)-paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), cobre(0), acetato de cobre(I), bromuro de cobre(I), cloruro de cobre(I), yoduro de cobre(I), óxido de cobre(I), trifluorometanosulfonato de cobre(II), acetato de cobre(II), bromuro de cobre(II), cloruro de cobre(II), yoduro de cobre(II), óxido de cobre(II), trifluorometanosulfonato de cobre(II), acetato de paladio(II), cloruro de paladio(II), bisacetonitrilodichloropaladio(0), bis(dibencilidenacetona)paladio(0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) o dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II). Los catalizadores preferibles son tetraquis(trifenilfosfina)-paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), acetato de paladio(II), cloruro de paladio(II), bisacetonitrilodichloropaladio(0), bis(dibencilidenacetona)paladio(0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) o dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II). La reacción puede realizarse en presencia de un agente aditivo adecuado. Ejemplos de dichos agentes aditivos incluyen: trifenilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, tri-2-furilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, 2-(diclorohexilfosfino)bifenilo o trifenilarisina. La reacción puede realizarse a una temperatura de a partir de 0 °C a 200 °C, más preferiblemente a partir de 20 °C a 120 °C. El tiempo de reacción es, en general, a partir de 5 minutos a 48 horas, más preferiblemente será normalmente suficiente de 30 minutos a 24 horas. Si fuera necesario, se aplican microondas a la reacción.

**Esquema 4:**

30 Cuando R<sup>2</sup> es metilo, un compuesto de la fórmula (IV) puede prepararse a partir de un compuesto de la fórmula (X) tal como se ilustra más adelante.



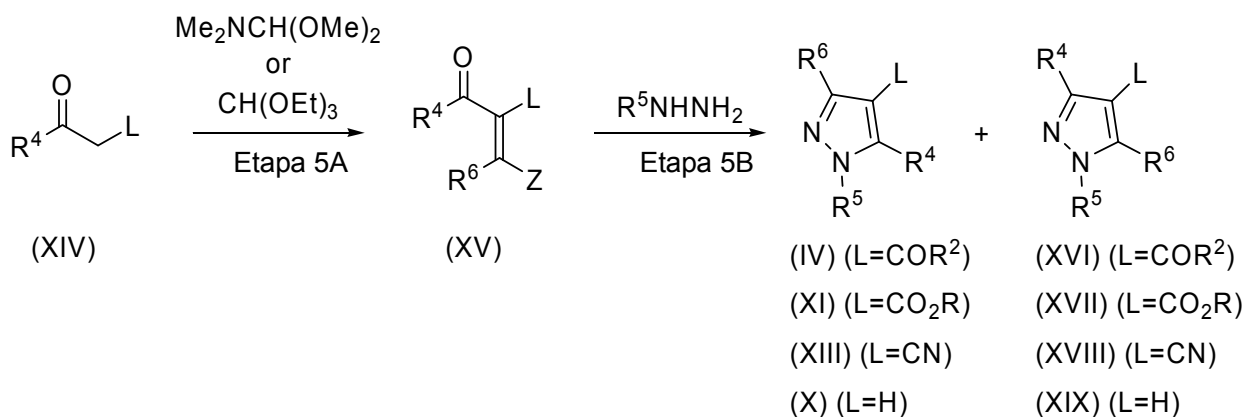
en el que L es un grupo saliente adecuado tal como trifluorometanosulfonato, tosilato, yoduro, bromuro, o cloruro.

**Etapa 4A:** cuando L es un grupo saliente tal como y R<sup>2</sup> es metilo, un compuesto de la fórmula (IV) puede prepararse a partir del compuesto de la fórmula (X) mediante una reacción de tipo Heck con un catalizador de metal de transición apropiado, una base, y aditivos en un disolvente. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: disolventes próticos tales como agua, alcoholes tales como MeOH o EtOH y co-disolventes de agua o alcoholes como disolventes próticos mezclados con THF, 1,4-dioxano, DMF o acetonitrilo. Esta reacción puede realizarse en presencia de un catalizador adecuado. Del mismo modo no hay restricciones particulares sobre la naturaleza de los catalizadores que se usen y aquí pueden usarse igualmente cualesquiera catalizadores que se usen habitualmente en reacciones de este tipo. Ejemplos de dichos catalizadores incluyen: tetraquis(trifenilfosfina)-paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), cobre(0), acetato de cobre(I), bromuro de cobre(I), cloruro de cobre(I), yoduro de cobre(I), óxido de cobre(I), trifluorometanosulfonato de cobre(II), acetato de cobre(II), bromuro de cobre(II), cloruro de cobre(II), yoduro de cobre(II), óxido de cobre(II), trifluorometanosulfonato de cobre(II), acetato de paladio(II), cloruro de paladio(II), bisacetonitrilodichloropaladio(0), bis(dibencilidenacetona)paladio(0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) o dicloruro de

[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II). Los catalizadores preferibles son tetraquis(trifenilfosfina)-paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), acetato de paladio(II), cloruro de paladio(II), bisacetoneitrilodiodicloropaladio(0), bis(dibencilidenacetona)paladio(0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) o dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II). Esta reacción puede realizarse en presencia de un agente aditivo adecuado. Ejemplos de dichos agentes aditivos incluyen: trifenilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina, 1,2-bis(difenilfosfino)etano, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, tri-2-furilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, 2-(diclorohexilfosfino)bifenilo o trifenilarsina. Esta reacción puede realizarse en presencia de bases tales como carbonato potásico, carbonato sódico o carbonato de cesio. La reacción puede realizarse a una temperatura de a partir de 0 °C a 200 °C, más preferiblemente a partir de 20 °C a 120 °C. El tiempo de reacción es, en general, a partir de 5 minutos a 48 horas, más preferiblemente normalmente será suficiente de 30 minutos a 24 horas. Si fuera necesario, puede aplicarse irradiación por microondas a esta reacción.

#### Esquema 5:

Un compuesto de las fórmulas (IV), (XI), y (XIII) puede sintetizarse a través de la formación de un anillo pirazol tal como se ilustra más adelante. Esta vía de síntesis puede considerarse un procedimiento alternativo a la preparación de derivados de pirazol funcionalizados.

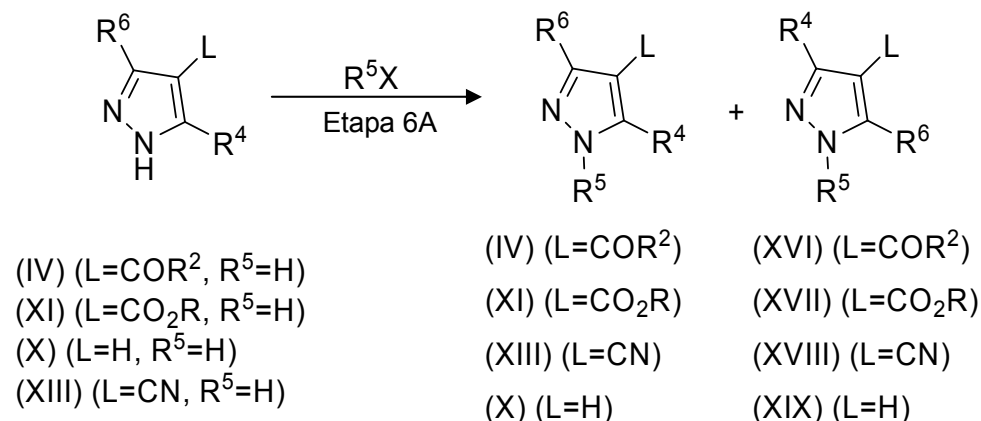


en el que L es COR<sup>2</sup>, CO<sub>2</sub>R, CN, o hidrógeno; y

Z es OEt, NMe<sub>2</sub> o OH.

**Etapa 5A:** cuando Z es OEt o NMe<sub>2</sub>, el compuesto de la fórmula (XV) puede prepararse a partir del compuesto de la fórmula (XIV) mediante reacción con *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal o ortoformiato trietílico en condiciones estándar conocidas. En el caso de la reacción con ortoformiato trietílico, la reacción puede llevarse a cabo en anhídrido acético como disolvente, aunque no se requiere ningún aditivo o disolvente particular para la reacción con dimetilacetal de *N,N*-dimetilformamida. La reacción puede realizarse a una temperatura a partir de 0 °C a 200 °C, más preferiblemente a partir de 20 °C a 120 °C. El tiempo de reacción es, en general, a partir de 5 minutos a 48 horas, más preferiblemente será normalmente suficiente de 30 minutos a 24 horas. Si fuera necesario, puede aplicarse irradiación por microondas a esta reacción.

**Etapa 5B:** Los compuestos de las fórmulas (IV), (XI), (X) y (XIII) pueden sintetizarse a través de la formación de anillo pirazol con el compuesto de la fórmula (XV) y el derivado de hidrazina adecuado en condiciones ácidas o neutras en un disolvente apropiado. Esta reacción puede proporcionar productos regioisoméricos tales como el compuesto de la fórmula (XVI), (XVII), (XVIII) o (XIX) en cada caso, y la proporción de los regioisómeros varía dependiendo de las condiciones de reacción. En condiciones ácidas, pueden añadirse ácidos próticos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfónico, ácido trifílico, ácido nítrico, y ácido *p*-toluenosulfónico para esta reacción. Un disolvente adecuado incluye: éteres tales como éter dietílico, THF o 1,4-dioxano; alcoholes tales como MeOH, EtOH, o *i*PrOH; hidrocarburos halogenados tales como DCM; o hidrocarburos tales como pentano, hexano, o tolueno. La reacción puede realizarse a una temperatura a partir de -100 °C a 150 °C, más preferiblemente a partir de -20 °C a 100 °C. El tiempo de reacción es, en general, a partir de 5 minutos a 48 horas, más preferiblemente será normalmente suficiente de 30 minutos a 24 horas.

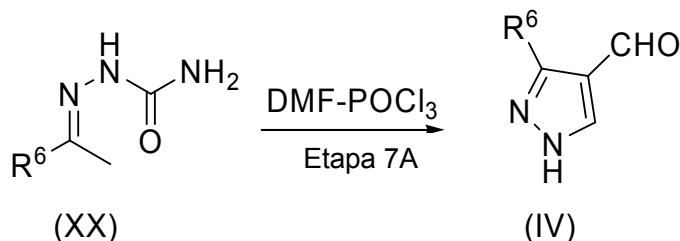
**Esquema 6:**

en el que X es un grupo saliente adecuado tal como halógeno, O-triflato, O-tosilato u O-mesilato.

5 **Etapa 6A:** Los compuestos de la fórmula (IV), (XI), (X) y (XIII) pueden sintetizarse mediante *N*-alquilación de los compuestos de las fórmulas (IV), (XI), (X) y (XIII) (donde R<sup>5</sup> es hidrógeno) con el reactivo de alquilación adecuado y la base adecuada en un disolvente apropiado o con el alcohol correspondiente en condiciones de Mitsunobu estándar en presencia de azodicarboxilato de dialquilo tal como azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y reactivo de fosfina tal como trifetilfosfina. Esta reacción puede proporcionar productos regioisoméricos tales como el compuesto de la fórmula (XVI), (XVII), (XVIII) o (XIX) en cada caso, y la proporción de los regioisómeros varía dependiendo de las condiciones de reacción. Ejemplos de base incluyen, pero sin limitación: hidruro e hidróxido de metales alcalinos, carbonato potásico. Un disolvente adecuado incluye: éteres tales como éter dietílico, THF, DME o 1,4-dioxano; alcoholes tales como MeOH, EtOH, o iPrOH; hidrocarburos halogenados tales como DCM; hidrocarburos tales como pentano, hexano, o tolueno; acetona; acetato de etilo; acetonitrilo; DMSO; o DMF. La reacción puede realizarse a una temperatura a partir de -100 °C a 150 °C, más preferiblemente a partir de -20 °C a 100 °C. El tiempo de reacción es, en general, a partir de 5 minutos a 48 horas, más preferiblemente será normalmente suficiente de 30 minutos a 24 horas.

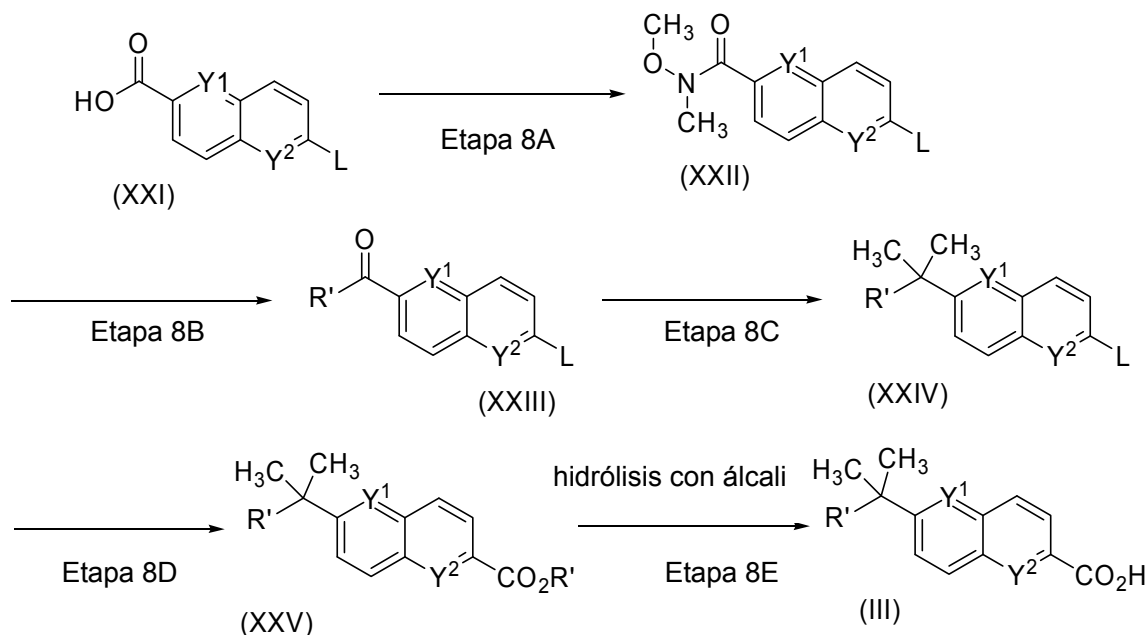
**Esquema 7:**

Cuando R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son todos hidrógeno, un compuesto de la fórmula (IV) puede prepararse tal como se ilustra más adelante.



20 **Etapa 7A:** Cuando R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup> son todos hidrógeno, el compuesto de la fórmula (IV) puede sintetizarse a partir del compuesto de la fórmula (XX) y DMF-POCl<sub>3</sub>. La reacción generalmente puede realizarse sin ningún disolvente. La reacción puede realizarse a una temperatura a partir de -100 °C a 150 °C, más preferiblemente a partir de -20 °C a 100 °C. El tiempo de reacción es, en general, a partir de 5 minutos a 48 horas, más preferiblemente será normalmente suficiente de 30 minutos a 24 horas.

25

**Esquema 8:**

en el que R' es un grupo alquilo opcionalmente sustituido; y

L es un grupo saliente adecuado.

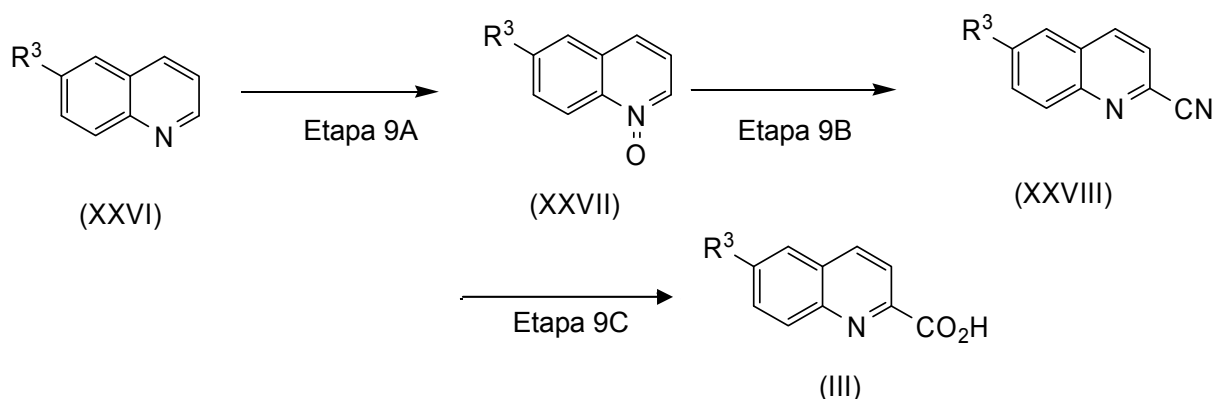
- 5 **Etapa 8A:** En esta Etapa, un compuesto de amida de la fórmula (XXII) puede prepararse a partir del compuesto de la fórmula (XXI) mediante el mismo procedimiento de la Etapa 1.

**Etapa 8B:** En esta Etapa, el compuesto de cetona de la fórmula (XXIII) también puede prepararse a partir del compuesto de la fórmula (XXII) mediante el mismo procedimiento de la Etapa 2B.

- 10 **Etapa 8C:** En esta Etapa, un compuesto de la fórmula (XXIV) también puede prepararse mediante una reacción de alquilación del compuesto de la fórmula (XXIII) con un reactivo de alquilación *geminal* en un disolvente inerte. Ejemplos de agentes de alquilación preferidos incluyen trialquilmetales tales como trimetilaluminio, trietilaluminio; haluros de alquilmagnesio tales como bromuro de metilmagnesio en presencia de un compuesto aditivo tal como bromuro de litio; haluros de dialquiltitanio tales como dicloruro de dimetiltitanio preparado mediante dimetilcinc y cloruro de titanio; y lo más preferiblemente es dicloruro de dimetiltitanio. Ejemplos de disolventes inertes preferidos para la reacción incluyen hidrocarburos halogenados, tales como DCM, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono; éteres, tales como éter dietílico, diisopropiléter, DME, THF y 1,4-dioxano; hidrocarburos, tales como n-hexano, ciclohexano, benceno y tolueno; o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de -100 a 200°C, preferiblemente en el intervalo de -40°C a 100°C. Los tiempos de reacción, en general, son a partir de 1 minuto a un día, preferiblemente a partir de 1 hora a 10 horas.

- 20 **Etapa 8D:** En esta Etapa, el compuesto de la fórmula (XXV) también puede prepararse a partir del compuesto de la fórmula (XXIV) mediante el mismo procedimiento de la Etapa 3A.

**Etapa 6E:** En esta Etapa, un compuesto ácido de la fórmula (III) puede prepararse a partir del compuesto de la fórmula (XXV) mediante el mismo procedimiento de la Etapa 3B-1 en un disolvente.

**Esquema 9:**

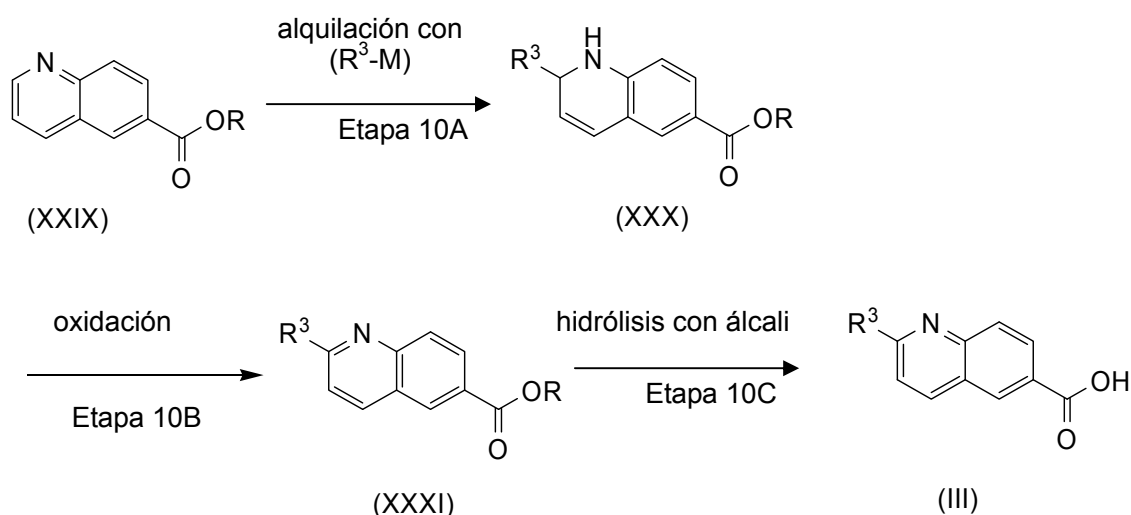


**Etapa 9A:** En esta Etapa, un compuesto de N-óxido de la fórmula (XXVII) puede prepararse mediante oxidación del compuesto de la fórmula (XXVI) en un disolvente inerte para la reacción. La reacción de oxidación puede realizarse en ausencia o presencia de un agente aditivo en un disolvente inerte para la reacción. Ejemplos de reactivos de oxidación preferidos son ácido meta-cloroperbenzoico (mCPBA), peróxido de hidrógeno, ácido peracético. Ejemplos de disolventes inertes para la reacción preferidos incluyen hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano; éteres, tales como éter dietílico, diisopropiléter, DME, THF y 1,4-dioxano; acetonitrilo, ácido acético y agua o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de 0 C a 250 C, más preferiblemente en el intervalo de 0 C a 100 C. Los tiempos de reacción, en general, son a partir de 1 minuto a 10 días, más preferiblemente a partir de 20 minutos a 6 horas. Esta reacción puede realizarse en presencia de un catalizador adecuado. Del mismo modo no hay restricciones particulares sobre la naturaleza del catalizador que se usa y aquí puede usarse igualmente cualquier catalizador que se use habitualmente en reacciones de este tipo. Ejemplos de dichos catalizadores incluyen metiltrióxorenio(VII) metílico, ácido tungstico y tungstato sódico deshidratado.

**Etapa 9B:** En esta Etapa, un compuesto de ciano de la fórmula (XXVIII) puede prepararse mediante cianación del compuesto de la fórmula (XXVII) en un disolvente inerte para la reacción. Ejemplos de reactivos de cianación preferidos incluyen carbonitrilo de trimetilsilano (TMSCN), la combinación de trimetilclorosilano y cianuro sódico, la combinación de agentes de acilación tales como cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo con carbonitrilo de trimetilsilano (TMSCN). Un reactivo de cianación preferido es carbonitrilo de trimetilsilano (TMSCN) en presencia de una base como trietilamina en un disolvente inerte para la reacción. Ejemplos de disolventes inertes para la reacción preferidos incluyen hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano; éteres, tales como éter dietílico, DME, THF y 1,4-dioxano; acetonitrilo, DMF, DMSO o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de 0 °C a 250 °C, más preferiblemente en el intervalo de 0 C a 100 C. Los tiempos de reacción son, en general, a partir de 1 minuto a 10 días, más preferiblemente a partir de 20 minutos a 24 horas.

**Etapa 9C:** En esta Etapa, un compuesto ácido de la fórmula (III) puede prepararse mediante hidrólisis del compuesto de ciano de la fórmula (XXVIII) en un disolvente. La hidrólisis puede realizarse mediante procedimientos convencionales. En un procedimiento típico, la hidrólisis puede realizarse en condiciones básicas, por ejemplo, en presencia de hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen alcoholes tales como MeOH, EtOH, propanol, butanol, 2-metoxietanol, y etilenglicol; éteres tales como THF, DMÉ, y 1,4-dioxano; amidas tales como DMF y triamida hexametilfosfórica; y sulfóxidos tales como DMSO. Los disolventes preferibles son MeOH, EtOH, propanol, THF, DME, 1,4-dioxano, DMF y DMSO. Esta reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo a partir de -20 a 150°C, habitualmente a partir de 20°C a 100°C durante de 30 minutos a 24 horas, habitualmente de 60 minutos a 10 horas.

#### Esquema 10:



en el que R es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o bencilo; y

M es un metal, hidruro metálico, o haluro metálico adecuado.

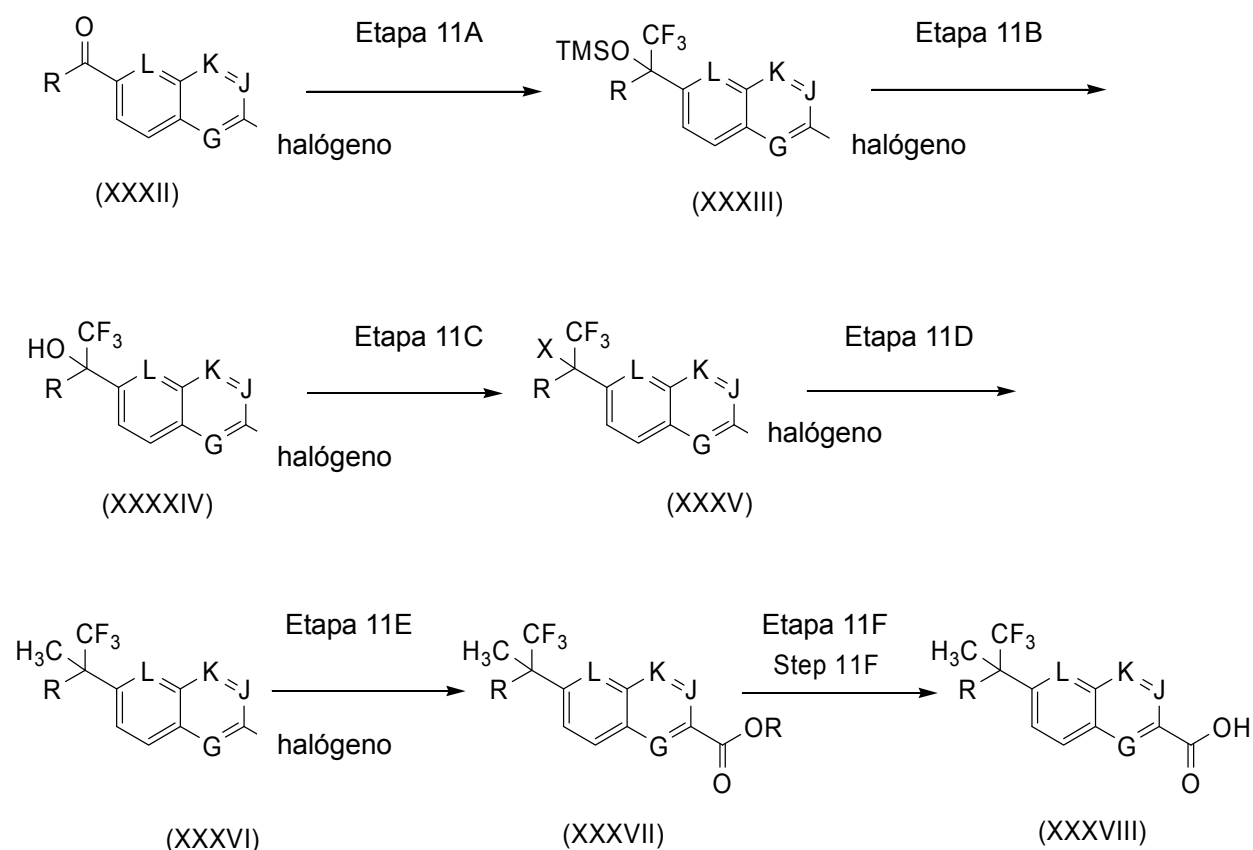
**Etapa 10A:** En esta Etapa, un compuesto de 1,2-dihidroquinolina de la fórmula (XXX) puede prepararse mediante alquilación del compuesto de la fórmula (XXIX) en un disolvente inerte para la reacción. El compuesto organometálico de la fórmula R<sup>3</sup>-M puede prepararse a partir del haluro de alquilo correspondiente. M representa metal tal como litio, o MgX, en el que X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno tal como, flúor, cloro, bromo o yodo. Ejemplos de reactivos organometálicos adecuados incluyen alquil-litios tales como metil-litio, n-butil-litio, sec-butil-litio y terc-butil-litio; aril-litios tales como fenil-litio y naftaleno de litio; haluro de alquilmagnesio tal como haluro de metilmagnesio, haluro de isopropilmagnesio y haluro de t-butilmagnesio; haluro de arilmagnesio tal como haluro de fenilmagnesio. Ejemplos de disolventes inertes para la reacción preferidos incluyen hidrocarburos, tales como hexano; éteres, tales como éter dietílico, diisopropiléter, DME, THF y 1,4-dioxano; o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de -100 a 100 C, preferiblemente en el intervalo de -100 C a temperatura ambiente. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferiblemente de 1 hora a 24

horas.

**Etapa 10B:** En esta Etapa, un compuesto de la fórmula (XXXI) puede prepararse mediante oxidación del compuesto de la fórmula (XXX) en un disolvente. Ejemplos de agentes oxidativos adecuados incluyen reactivos de Cr, tales como trióxido de cromo ( $\text{CrO}_3$ ), cromato potásico ( $\text{K}_2\text{CrO}_4$ ), dicromato potásico ( $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ); reactivos de Mn, tales como dióxido de manganeso ( $\text{MnO}_2$ ), permanganato potásico ( $\text{KMnO}_4$ ), reactivos de quinina, tales como 2,3,5,6,-tetracloro-1,4-benzoquinona (p-cloranilo), 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), y oxidación al aire. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen THF, 1,4-dioxano, acetona, DMF, acetonitrilo, hidrocarburos halogenados (por ejemplo, DCM, dicloroetano, cloroformo), agua; o mezclas de los mismos. La reacción puede producirse en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente, y el material de partida o reactivo que se usen. Sin embargo, en general, los presentes autores encuentran conveniente realizar la reacción a una temperatura de a partir de  $-78^\circ\text{C}$  a  $100^\circ\text{C}$ , más preferiblemente a partir de aproximadamente  $-60^\circ\text{C}$  a  $60^\circ\text{C}$ . El tiempo necesario para la reacción también puede variar mucho, dependiendo de muchos factores, de forma notable de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos y disolvente que se empleen. Sin embargo, siempre que la reacción se realice en las condiciones preferidas descritas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de 1 minuto a 24 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 12 horas.

**Etapa 10C:** En esta Etapa, un compuesto ácido de la fórmula (III) puede prepararse mediante hidrólisis del compuesto de la fórmula (XXXI) en un disolvente mediante el procedimiento que se describe en la Etapa 3B-1.

### Esquema 11



en el que X es halógeno, O-mesilato, O-tosilato u O-triflato; y

R es alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ ) o bencilo.

**Etapa 11A:** En esta Etapa, un compuesto de la fórmula (XXXIII) puede prepararse mediante trifluorometilación nucleófila de la fórmula (XXXII) en un disolvente inerte para la reacción. Ejemplos de reactivos de trifluorometilación preferidos incluyen la combinación de trifluorometiltrimetilsilano ( $\text{TMSCF}_3$ ) y reactivos iniciadores. Ejemplos de reactivos iniciadores catalíticos preferidos incluyen fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), fluoruro de cesio ( $\text{CsF}$ ), acetato de litio ( $\text{AcOLi}$ ), acetato sódico ( $\text{AcONa}$ ), acetato potásico ( $\text{AcOK}$ ), acetato de tetrabutilamonio ( $\text{AcO-nNBu}_4$ ), pivalato de litio ( $\text{t-BuCO}_2\text{Li}$ ), benzoato de litio ( $\text{PhCO}_2\text{Li}$ ), t-butóxido potásico ( $\text{KO-tBu}$ ), y t-butóxido sódico ( $\text{NaO-tBu}$ ). Ejemplos de disolventes inertes para la reacción preferidos incluyen hidrocarburos, tales como hexano, benceno, tolueno; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano; éteres; tal como éter dietílico, diisopropiléter, 1,2-dimetoxietano (DME), tetrahidrofurano y dioxano; acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO) o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de  $-78^\circ\text{C}$  a  $200^\circ\text{C}$ , más preferiblemente en el intervalo de  $-78^\circ\text{C}$  a  $100^\circ\text{C}$ . Los tiempos de reacción son, en general, a partir de 1 minuto a 10 días, más preferiblemente a partir de 10 minutos a 24 horas.

**Etapa 11B:** En esta Etapa, un compuesto hidroxílico de la fórmula (XXXIV) puede prepararse a partir del compuesto de O-trimetilsililo de la fórmula (XXXIII) mediante hidrólisis en condiciones ácidas, en un disolvente, mediante el procedimiento que se describe en la Etapa 3B-1.

5 **Etapa 11C:** En esta Etapa, un compuesto de la fórmula (XXXV) puede prepararse mediante el tratamiento de un  
 10 compuesto de la fórmula (XXXIV) con un agente de halogenación o de O-activación adecuado, en un disolvente  
 inerte para la reacción o sin disolvente. La reacción de halogenación puede realizarse con un reactivo de halogenación  
 en un disolvente inerte o sin disolvente. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano,  
 N,N-dimetilformamida, acetonitrilo; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano,  
 15 cloroformo o tetracloruro de carbono y ácido acético. Ejemplos de reactivos de halogenación adecuados incluyen  
 cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, pentacloruro de fósforo, tribromuro de fósforo; oxihaluro de fósforo tal como  
 oxicloruro de fósforo y oxibromuro de fósforo; ácidos de Lewis tales como cloruro de titanio, cloruro de estaño y cloruro  
 de aluminio. La reacción puede realizarse a una temperatura de a partir de  $-78^{\circ}\text{C}$  a  $200^{\circ}\text{C}$ , más preferiblemente a  
 20 partir de  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $150^{\circ}\text{C}$ . Los tiempos de reacción son, en general, a partir de 5 minutos a 10 días, más preferiblemente  
 a partir de 30 minutos a 24 horas. Las reacciones de O-mesilación, O-tosilación y O-triflatación pueden realizarse  
 mediante la reacción de reactivos de O-activación con el compuesto de la fórmula (XLVII) en presencia de una base en  
 un disolvente inerte o sin disolvente. Ejemplos de reactivos de O-activación adecuados incluyen cloruro de  
 metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo y anhídrido de ácido  
 25 trifluorometanosulfónico. Ejemplos de bases adecuadas incluyen alquil-litio tal como n-butil-litio, sec-butil-litio y  
 terc-butil-litio; t-butóxido potásico y t-butóxido sódico (NaO-tBu); trietilamina, diisopropilamina,  
 4-dimetilaminopiridina y piridina. Ejemplos de disolventes inertes para la reacción preferidos incluyen hidrocarburos,  
 tales como hexano, benceno, tolueno; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo,  
 tetracloruro de carbono y dicloroetano; éteres, tales como éter dietílico, diisopropiléter, 1,2-dimetoxietano (DME),  
 tetrahidrofurano y dioxano; acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO) o mezclas de los  
 mismos. La reacción puede realizarse a una temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$  a  $150^{\circ}\text{C}$ , más preferiblemente de  $-78^{\circ}\text{C}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ .  
 Los tiempos de reacción son, en general, de 5 minutos a 48 días, más preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

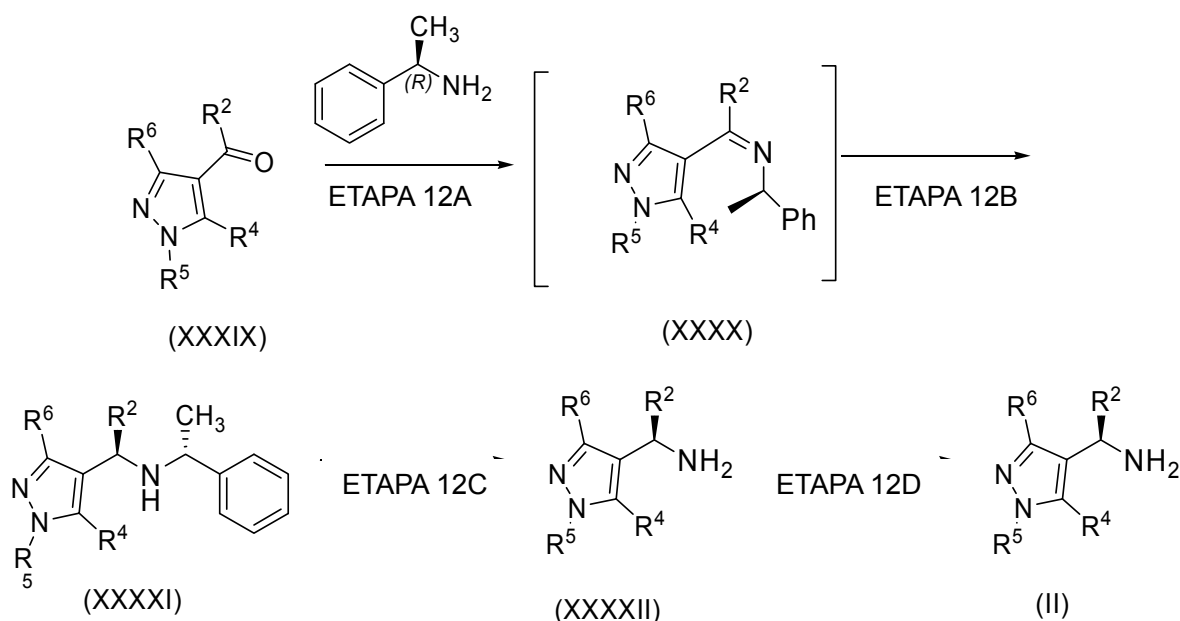
**Etapa 11D:** En esta Etapa, un compuesto de la fórmula (XXXVI) puede prepararse mediante una reacción de  
 30 alquilación del compuesto de la fórmula (XXXV) con un reactivo de alquilación en un disolvente inerte. Ejemplos de  
 agentes de alquilación preferidos incluyen trialkilmetales tales como trimetilaluminio, trietilaluminio; haluros de  
 alquilmagnesio tales como bromuro de metilmagnesio en presencia de compuesto aditivo tal como bromuro de litio;  
 haluros de dialquiltitanio tales como dicloruro de dimetiltitanio preparados mediante dimetilcinc y cloruro de titanio; y lo  
 más preferiblemente trimetilaluminio. Ejemplos de disolventes inertes preferidos para la reacción incluyen  
 hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano (DCM), 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono;  
 35 éteres, tales como éter dietílico, diisopropiléter, 1,2-dimetoxietano (DME), tetrahidrofurano (THF) y 1,4-dioxano;  
 hidrocarburos, tales como n-hexano, ciclohexano, benceno y tolueno; o mezclas de los mismos. Las temperaturas de  
 reacción generalmente están en el intervalo de  $-100^{\circ}\text{C}$  a  $200^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente en el intervalo de  $-40^{\circ}\text{C}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ .  
 Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a 10 días, preferiblemente de 1 hora a 24 horas.

**Etapa 11E:** En esta Etapa, un compuesto de la fórmula (XXXVII) puede prepararse mediante reacción de inserción de  
 40 alcóxicarbonilo del compuesto de la fórmula (XXXVI) en un disolvente mediante el procedimiento que se describe en la  
 Etapa 6E.

**Etapa 11F:** En esta Etapa, un compuesto ácido de la fórmula (XXXVIII) puede prepararse mediante hidrólisis del  
 compuesto de la fórmula (XXXVII) en un disolvente mediante el procedimiento que se describe en la Etapa 3B-1.

### Esquema 12

Cuando  $R^1$  es hidrógeno, una amina de la fórmula (II) puede prepararse tal como se ilustra debajo.



**Etapa 12A:** En esta Etapa, el compuesto de la fórmula (XXXX) puede prepararse mediante deshidratación del compuesto de la fórmula (XXXIX) usando un ácido de Lewis en condiciones básicas en un disolvente inerte. Ejemplos de ácidos de Lewis preferidos incluyen tetracloruro de titanio, tetracloruro de aluminio o tetracloruro de zirconio. Ejemplos de bases preferidas incluyen un hidróxido, alcóxido, carbonato, haluro o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, *tert*-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, fluoruro potásico, hidruro sódico o hidruro potásico; o una amina tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, 2,6-lutidina, piridina o dimetilaminopiridina. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen THF; 1,4-dioxano; DMF; acetonitrilo; alcoholes, tales como metanol o etanol; hidrocarburos halogenados, tales como DCM, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono; y ácido acético. Las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de  $-78$  a  $200^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente en el intervalo de  $0^{\circ}\text{C}$  a temperatura ambiente. Los tiempos de reacción son, en general, a partir de 1 minuto a un día, preferiblemente a partir de 1 hora a 20 horas.

**Etapa 12B:** En esta Etapa, el compuesto de la fórmula (XXXXI) puede prepararse mediante reducción del compuesto de la fórmula (XXXX) en presencia de un agente de reducción adecuado en un disolvente inerte o sin disolvente. Ejemplos de agentes de reducción preferidos incluyen  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{LiBH}_4$ , Fe, Sn o Zn. Las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de  $-78^{\circ}\text{C}$  a temperatura ambiente, preferiblemente en el intervalo de  $-70^{\circ}\text{C}$  a  $0^{\circ}\text{C}$ . Los tiempos de reacción son, en general, a partir de 1 minuto a un día, preferiblemente a partir de 3 horas a 6 horas. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen THF; 1,4-dioxano; DMF; acetonitrilo; alcoholes, tales como metanol o etanol; hidrocarburos halogenados, tales como DCM, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono; y ácido acético.

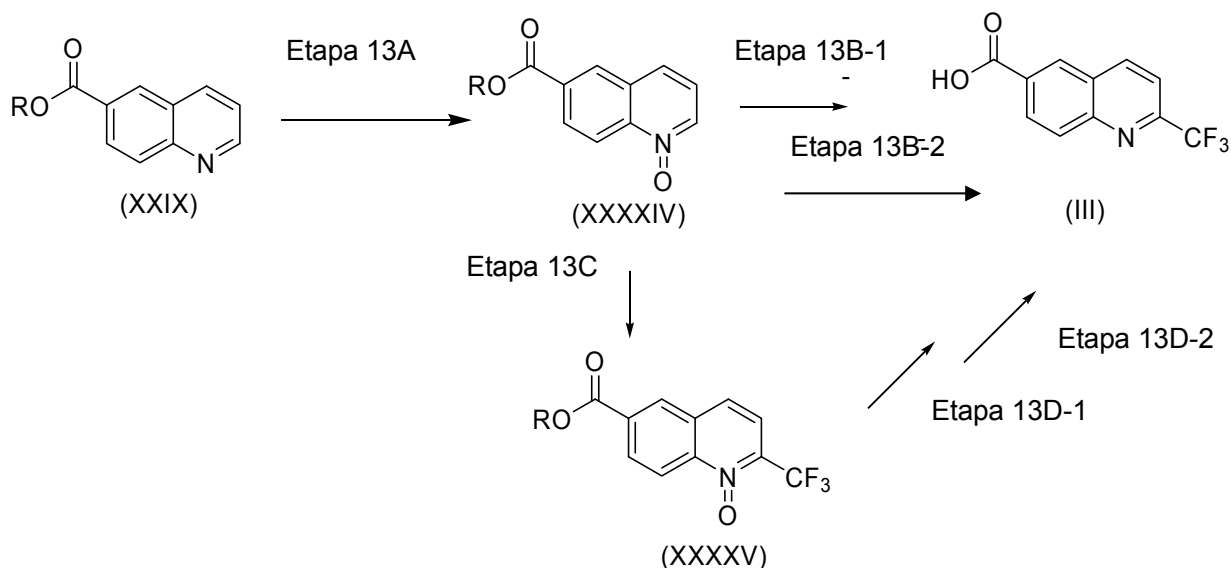
La reducción también puede realizarse en presencia de un catalizador de metal adecuado en atmósfera de hidrógeno en un disolvente inerte. Ejemplos de catalizadores metálicos adecuados incluyen catalizadores de níquel tales como níquel Raney; Pd-C; hidróxido de paladio-carbono; óxido de platino; platino-carbono; rutenio-carbono; óxido de aluminio - rodio; y cloruro de tris[trifenilfosfina] rodio. Ejemplos de disolventes orgánicos inertes acuosos o no acuosos adecuados incluyen: alcoholes, tales como metanol o etanol; éteres, tales como THF o 1,4-dioxano; acetona; dimetilformamida; hidrocarburos halogenados, tales como DCM, dicloroetano o cloroformo; y ácido acético; o mezclas de los mismos. La reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de  $20^{\circ}\text{C}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente en el intervalo de  $20^{\circ}\text{C}$  a  $60^{\circ}\text{C}$ . Los tiempos de reacción son, en general, a partir de 10 minutos a 4 días, preferiblemente a partir de 30 minutos a 24 horas. Esta reacción puede realizarse en atmósfera de hidrógeno a una presión que varía de 1 a 100 atmósferas (101,3 – 10132,5 KPa), preferiblemente de 1 a 10 atmósferas (101,3 – 1013,3 KPa).

**Etapa 12C:** En esta Etapa, los compuestos de la fórmula (XXXXII) pueden prepararse mediante hidrogenación del compuesto de la fórmula (XXXXI), por ejemplo, en condiciones de hidrogenólisis conocidas en presencia de un catalizador metálico en atmósfera de hidrógeno, o en presencia de fuentes de hidrógeno tales como ácido fórmico o formiato de amonio en un disolvente inerte. Si se desea, la reacción se realiza en condiciones ácidas, por ejemplo, en presencia de ácido clorhídrico o ácido acético. Ejemplos de catalizadores metálicos preferidos incluyen catalizadores de níquel tales como níquel Raney; Pd-C; hidróxido de paladio-carbono; óxido de platino; platino-carbono; rutenio-carbono; óxido de aluminio - rodio; y cloruro de tris[trifenilfosfina] rodio. Ejemplos de disolventes orgánicos inertes acuosos o no acuosos adecuados incluyen: alcoholes, tales como metanol o etanol; éteres, tales como THF o 1,4-dioxano; acetona; dimetilformamida; hidrocarburos halogenados, tales como DCM, dicloroetano o cloroformo; y ácido acético; o mezclas de los mismos. La reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de  $20^{\circ}\text{C}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente en el intervalo de  $20^{\circ}\text{C}$  a  $60^{\circ}\text{C}$ . Los tiempos de reacción son, en general, a partir de 10 minutos a 4 días, preferiblemente a partir de 30 minutos a 24 horas. Esta reacción puede realizarse en atmósfera de hidrógeno a una presión que varía de 1 a 100 atmósferas (101,3 – 10132,5 KPa), preferiblemente de 1 a 10 atmósferas (101,3 – 10132,5 KPa).

**Etapa 12D:** En esta Etapa, los compuestos de la fórmula (XXXXIII) pueden prepararse a partir del compuesto de la fórmula (XXXXII) mediante formación de sales con, por ejemplo, solución de cloruro de hidrógeno y metanol, solución de 1,4-dioxano y solución acuosa. La reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de  $20^{\circ}\text{C}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente en el intervalo de  $20^{\circ}\text{C}$  a  $60^{\circ}\text{C}$ . Los tiempos de reacción son, en general, de 10 minutos a 4 días, preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

### **Esquema 13:**

Cuando  $\text{R}^3$  es un grupo fluoroalquilo, tal como trifluorometilo o pentafluoroetilo, un ácido carboxílico de la fórmula (III) puede prepararse tal como se ilustra a continuación.



en el que R es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o bencilo;

**Etapa 13A:** En esta Etapa, un compuesto de N-óxido de la fórmula (XXXXIV) puede prepararse mediante oxidación del compuesto de la fórmula (XXIX) en un disolvente inerte para la reacción, tal como se describe en la Etapa 9A.

5 **Etapa 13B-1:** En esta Etapa, un derivado éster del compuesto de trifluorometilo de la fórmula (III) puede prepararse mediante trifluorometilación del compuesto de la fórmula (XXXXIV) en un disolvente inerte para la reacción. Un ejemplo de un reactivo de trifluorometilación preferido es (trifluorometil)trimetilsilano. La reacción se realiza en presencia de una fuente de fluoruro o catalítica o estequiométrica. Ejemplos de fuentes de fluoruro preferidas son CsF, KF, fluoruro de tetrabutilamonio y fluoruro de tetraetilamonio. Ejemplos de disolventes inertes para la reacción preferidos incluyen hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano; éteres, tales como éter dietílico, DME, THF y 1,4-dioxano; acetonitrilo, DMF, DMSO o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de -10 °C a 50 °C, más preferiblemente en el intervalo de 0 C a 25 C. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a 10 días, más preferiblemente de 20 minutos a 24 horas.

15 **Etapa 13B-2:** En esta Etapa, un compuesto de la fórmula (III) puede prepararse a partir del producto de la Etapa 13B-1 mediante hidrólisis, tal como se describe en la Etapa 3B-1.

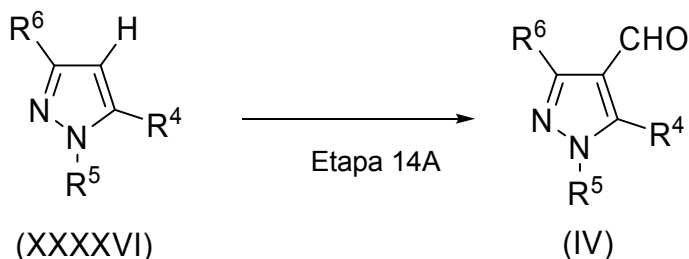
20 **Etapa 13C:** En esta Etapa, un compuesto de trifluorometilo de la fórmula (XXXXV) puede prepararse mediante trifluorometilación del compuesto de la fórmula (XXXXIV) en un disolvente inerte para la reacción. Un ejemplo de un reactivo de trifluorometilación preferido es (trifluorometil)trimetilsilano. La reacción se realiza en presencia de una base. Ejemplos de bases preferidas son t-butóxido potásico, etóxido sódico y metóxido sódico. Ejemplos de disolventes inertes para la reacción preferidos incluyen hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano; éteres, tales como éter dietílico, DME, THF y 1,4-dioxano; acetonitrilo, DMF, DMSO o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de -10 °C a 50 °C, más preferiblemente en el intervalo de 0 C a 25 C. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a 10 días, más preferiblemente de 20 minutos a 24 horas.

30 **Etapa 13D-1:** En esta Etapa, un derivado éster del compuesto de trifluorometilo de la fórmula (III) puede prepararse mediante reducción del compuesto de la fórmula (XXXXV) en un disolvente inerte para la reacción. Esta típicamente sería una hidrogenación ca una presión de 15 mm de Hg (2KPa) a 100 mm de Hg (13,3 KPa) de gas hidrógeno. Las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de 20 C a 100 C, más preferiblemente en el intervalo de 20 C a 50 C. Los tiempos de reacción son, en general, de 30 minutos a 3 días, más preferiblemente de 60 minutos a 6 horas. Esta reacción se realiza en presencia de un catalizador adecuado. Del mismo modo no hay restricciones particulares sobre la naturaleza del catalizador que se usa y aquí puede usarse igualmente cualquier catalizador que se use habitualmente en reacciones de este tipo. Ejemplos de dichos catalizadores incluyen paladio sobre carbón, hidróxido de paladio sobre carbón y níquel Raney.

35 **Etapa 13D-2:** En esta Etapa, un compuesto de la fórmula (III) puede prepararse a partir del producto de la Etapa 13D-1 mediante hidrólisis, tal como se describe en la Etapa 3B-1.

#### **Esquema 14:**

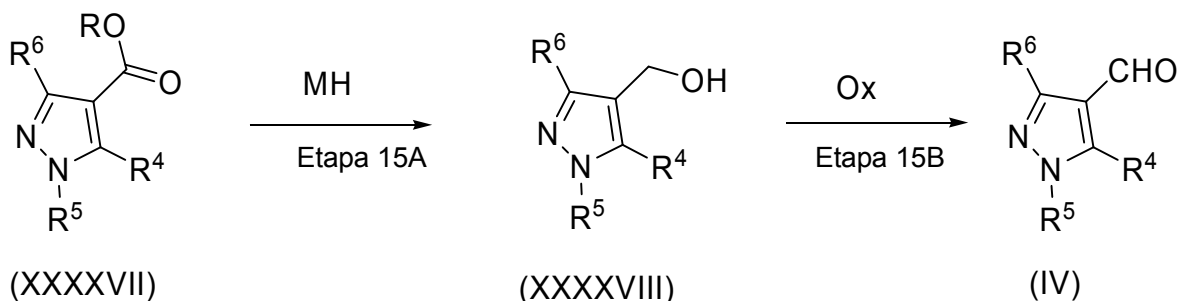
Cuando R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>6</sup> es hidrógeno, R<sup>4</sup> es hidroxilo y R<sup>5</sup> es alquilo, un compuesto de la fórmula (IV) puede prepararse tal como se ilustra a continuación.



**Etapa 14A:** Un compuesto de la fórmula (IV) puede sintetizarse a partir del compuesto de la fórmula (XXXXVI) y DMF-POCl<sub>3</sub>. La reacción generalmente puede realizarse sin ningún disolvente. La reacción puede realizarse a una temperatura a partir de -100 °C a 150 °C, más preferiblemente a partir de -20 °C a 100 °C. El tiempo de reacción es, en general, a partir de 5 minutos a 48 horas, más preferiblemente será normalmente suficiente de 30 minutos a 24 horas.

### Esquema 15

Cuando R<sup>2</sup> es hidrógeno, un compuesto de la fórmula (IV) puede prepararse tal como se ilustra debajo.



en el que MH es un agente de reducción tipo hidruro metálico adecuado.

**Etapa 15A:** un compuesto de la fórmula (XXXXVIII) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (XXXXVII) con un reactivo reductor apropiado tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico o borohidruro de litio en un disolvente adecuado tal como tolueno, THF, o éter dietílico. La temperatura de reacción generalmente está en el intervalo de -100 a 100 °C, preferiblemente en el intervalo de 0 °C a 70 °C. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a un día, preferiblemente de 2 horas a 20 horas.

**Etapa 15B:** Un compuesto de la fórmula (IV) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (XXXXVIII) con un agente de oxidación apropiado tal como reactivos de DMSO "activados" por ejemplo reactivo de Swern, de Dess-Martin, clorocromato de piridinio, dióxido de manganeso, hipoclorito sódico y dióxido de rutenio.

Los diversos procedimientos generales que se describen anteriormente pueden ser de utilidad para la introducción de los grupos deseados en cualquier etapa de la formación paso a paso del compuesto requerido, y se apreciará que estos procedimientos generales pueden combinarse de formas diferentes en dichos procesos de etapas múltiples. La secuencia de las reacciones en los procesos de etapas múltiples debería elegirse por supuesto de forma que las condiciones de reacción que se usen no afecten a los grupos de la molécula que se desean en el producto final.

### Ejemplos

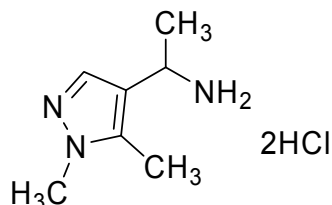
La invención se ilustra en los siguientes ejemplos no limitantes en los que, a no ser que se diga lo contrario: todas las operaciones se realizaron a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de 18-25 °C; la evaporación del disolvente se realizó usando una rotavapor a presión reducida con una temperatura del baño de hasta 60 °C; las reacciones se controlaron mediante cromatografía en capa fina (TLC) y los tiempos de reacción se proporcionan únicamente como ilustración; los puntos de fusión (pf) que se reseñan no están corregidos (el polimorfismo puede arrojar puntos de fusión diferentes); la estructura y la pureza de todos los compuestos aislados se aseguraron mediante al menos una de las siguientes técnicas: TLC (placas de TLC previamente recubiertas de gel de sílice 60 F<sub>254</sub> de Merck), espectrometría de masas, espectros de resonancia magnética nuclear (RMN), espectros de absorción de infrarrojos (IR) o microanálisis. Los rendimientos se reseñan únicamente con fines ilustrativos. La cromatografía ultrarrápida en columna se realizó usando gel de sílice 60 de Merck (ASTM de malla 230-400) o sílice unido a amino de Fuji Silysia (Chromatorex, 30-50 μm) o sílice unido a amino de Biotage (35-75 μm, KP-NH) o sílice Biotage (32-63 μm, KP-Sil). La purificación usando HPLC se realizó con los siguientes aparatos y condiciones. Aparato: sistema de HPLC preparativa de disparo UV, Waters (Columna: XTerra EM C18, 5 μm, 19 x 50 mm o 30 x 50 mm), Detector: UV 254 nm Condiciones : CH<sub>3</sub>CN/0,05% de solución acuosa de HCOOH o CH<sub>3</sub>CN/0,01% de solución acuosa de NH<sub>3</sub>; 20 ml/min (19 x 50 mm) o 40 ml/min (30 x 50 mm) a temperatura ambiente. El aparato microondas que se usó en la reacción era Emrys optimizer (Personal chemistry). La rotación óptica se midió mediante P-1020 (Jasco). Los datos de espectros de masas de baja resolución (IE) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Integrity (Waters). Los datos de espectros de masas de baja resolución (IEP) se obtuvieron en un espectrómetro de masas ZMD (Micromass). Los datos de RMN se determinaron a 270 MHz (espectrómetro JEOL JNMLA 270) o 300 MHz (espectrómetro JEOL JNMLA300) usando cloroformo deuterado (99,8% de D) o DMSO (99,9% de D) como disolvente a no ser que se indique lo contrario,

relativo al tetrametilsilano (TMS) como patrón interno en partes por millón (ppm); las abreviaturas convencionales que se usan son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, quint = quintuplete, m = multiplete, a. = ancho, etc. Los espectros IR se midieron mediante un espectrómetro infrarrojos Shimadzu (IR-470). Los símbolos químicos tienen sus significados habituales; pe (punto de ebullición), pf (punto de fusión), l (litro(s)), ml (mililitro(s)), g (gramo(s)), mg (miligramo(s)), mol (moles), mmol (milimoles), eq. (equivalente(s)), cuant. (rendimiento cuantitativo), ta (temperatura ambiente), sat. (saturado), ac (acuoso/a). En los siguientes Ejemplos, "Me" quiere decir metilo y "Et" quiere decir etilo.

### Preparaciones

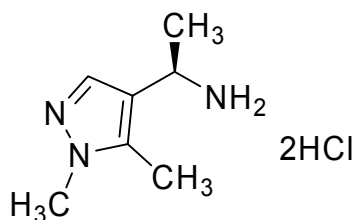
Las siguientes Preparaciones ilustran la preparación de ciertos intermedios de amina y ácido carboxílico que se usan para preparar los Ejemplos más adelante.

#### 10 Amina 1: (1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etanamina diclorhidrato



Una solución de 1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etanona (*J. Heterocyclic Chem.* **1986**, 23, 275-279., 2,17 g, 15,7 mmol, que contenía 14% de 1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)etanona), (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfonilamida (2,00 g, 16,5 mmol) y etóxido de titanio(IV) (9,86 ml, 47,3 mmol) en THF (5 ml) se calentó a 90 °C durante 3 h, después se agitó con irradiación por microondas (80 °C, 2 h, 90 °C 2 h), se calentó a 90 °C durante 14 h. Después se añadió una cantidad adicional de etóxido de titanio (IV) (16,44 ml, 78,7 mmol) y toda la mezcla se calentó a 90 °C durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se añadió a una suspensión de NaBH<sub>4</sub> (4,75 g, 126 mmol) en THF (42 ml) a 0 °C, después toda la mezcla se agitó durante 3 h a esta temperatura. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (8 ml) a 0 °C. Se añadió Celite a la mezcla y se agitó vigorosamente durante 10 min. Después de eso, se añadió H<sub>2</sub>O (4 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 60 min. más. La suspensión resultante se filtró a través de una capa de celite, y el residuo se lavó bien con THF. El filtrado combinado se concentró proporcionando un material oleoso marrón oscuro. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=50:1), seguida de columna de gel de amina (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=200:1) proporcionando *N*-1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil-2-metilpropano-2-sulfonamida en forma de una mezcla enriquecida en un diastereoisómero (1,26 g, 42% de rendimiento, proporción diastereoisomérica aprox. 2:1 por RMN de <sup>1</sup>H). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,21 (9H, s), 1,49 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,35 (3H, s), 3,18 (1H, sa), 3,88 (3H, s), 4,44-4,52 (1H, m), 7,65 (1H, s). Este compuesto se trató con 10% en peso de HCl-MeOH (4,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de eliminar todas las sustancias volátiles, el material en bruto se recristalizó en MeOH/éter proporcionando diclorhidrato de 1-(1, 5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etanamina en forma de un sólido blanco (0,44 g, 46% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,47 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,25 (3H, s), 3,72 (3H, s), 4,21-4,28 (1H, m), 7,63 (1H, s), 8,42 (3H, sa). EM (IEP) m/z 140 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Amina 2: (1R)-1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etanamina diclorhidrato



#### Etapa A2A: (1R)-1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-[(1R)-1-feniletil]etanamina

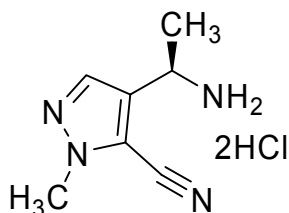
1-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)etanona (*J. Heterocyclic Chem.* 1986, 23, 275-279., 4,82 g, 34,9 mmol) y (*R*)-1-feniletilamina (5,07 g, 41,9 mmol) en tetraisopropóxido de titanio (22,1 g, 77,7 mmol) se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió etanol (30 ml) y THF (30 ml) a -20°C, después se añadió borohidruro sódico (3,96 g, 105 mmol) a -20°C después toda la mezcla se agitó durante 3 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (20 ml) y se diluyó con acetato de etilo-THF. Después la mezcla se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/n-hexano = 2/1, a 100/0 proporcionando el compuesto del título (3,44 g, 41% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,26 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,27 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,96 (3H, s), 3,44 (1H, q, J = 6,6 Hz), 3,60 (1H, q, J = 6,6 Hz), 3,76 (3H, s), 7,20-7,38 (6H, m).

#### 45 Etapa A2B: (1R)-1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etanamina diclorhidrato

Una suspensión del compuesto de la Etapa A2A (3,44 g, 13,3 mmol) y 10% de paladio sobre carbono (300 mg) en etanol (80 ml) se agitó a 70 °C en atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 6 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, el catalizador se eliminó mediante filtración a través de celite, se lavó con metanol. El filtrado se concentró proporcionando un aceite incoloro. El aceite se disolvió en metanol y se añadió 10% de HCl-MeOH (10 ml).

Después de 30 min, el disolvente se eliminó a vacío y se coevaporó con tolueno y acetato de etilo proporcionando el compuesto del título (2,48 g, 88% de rendimiento, >99% de ee detectado mediante HPLC; DACEL CHIRALPAK AD-H 4,6x250mm, n-hexano / etanol / Dietilamina = 98 / 2 / 0,1~50 / 50 / 0,1 como eluyente, pico menos polar, tiempo de retención: 11,4 min) en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,47 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,24 (3H, s), 3,71 (3H, s), 4,21-4,28 (1H, m), 7,51 (1H, s), 8,27 (3H, sa).

**Amina 3: (R)-4-(1-aminoetil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbonitrilo diclorhidrato**



**Etapa A3A: 5-cloro-N-metoxi-N,1-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida**

A una suspensión en agitación de N,O-dimetilhidroxiamina clorhidrato (0,668 g, 6,85 mmol) y trietilamina (2,60 ml, 18,7 mmol) en DMF (6 ml) se añadió ácido 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,00 g, 6,23 mmol, comprado a Nissan Chemical) y HBTU (2,60 g, 6,85 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo-tolueno (1:1, 200 ml), se lavó con agua (200 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice, usando acetato de etilo-hexano (1:1) como eluyente proporcionando el compuesto del título (1,39 g, cuant.) en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,34 (3 H, s), 3,67 (3 H, s), 3,88 (3 H, s), 7,93 (1 H, s). EM (IEP) : m/z 204 (M + H) $^+$ .

**Etapa A3B: 1-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)etanona**

A una solución en agitación del producto de la Etapa A3A (1,39 g, 6,83 mmol) en THF (34 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (0,97 M en THF, 14,1 ml, 13,7 mmol) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera (30 ml) y solución acuosa de ácido cítrico al 10% (10 ml), y se extrajo con acetato de etilo (150 ml 3 veces). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano (1:1) proporcionando un compuesto del título (0,98 g, 91% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,48 (3 H, s), 3,88 (3 H, s), 7,93 (1 H, s). EM (IEP): m/z 159 (M + H) $^+$ .

**Etapa A3C: 4-acetil-1-metil-1H-pirazol-5-carbonitrilo**

Una mezcla del producto de la Etapa A3B (0,96 g, 4,71 mmol) y cianuro sódico (462 mg, 9,43 mmol) en DMF (8 ml) se calentó a 100 °C durante 24 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo-tolueno (1:1, 100 ml), y se lavó con una solución acuosa al 20% de tiosulfato sódico (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano (1:1) proporcionando el compuesto del título (774 mg, cuant.) en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,54 (3 H, s), 4,11 (3 H, s), 7,95 (1H, s). EM (IEP) m/z: no se observa pico de M $^+$ .

**Etapa A3D: (R)-N-((R)-1-(5-ciano-1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida**

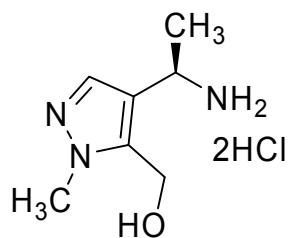
A una solución de etóxido de titanio(IV) (4,34 ml, 20,7 mmol) y el producto de la Etapa A3C (400 mg, 2,07 mmol) en THF (4,34 ml), se añadió (R)-(+)-*tert*-butanosulfonamida (276 mg, 2,26 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a 80 °C durante 16 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a una suspensión de borohidruro sódico (235 mg, 6,21 mmol) en THF (10 ml) a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se inactivó cuidadosamente con MeOH y agua, y el precipitado formado se eliminó filtrando a través de celite, lavando con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró, se purificó mediante gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano (4:1 a 1:0) proporcionando el compuesto del título en forma de aceite incoloro (473 mg, 90% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,24 (9 H, s), 1,59 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 3,45 (1H, s a), 4,04 (3 H, s), 4,57-4,75 (1 H, m), 7,54 (1 H, s). EM (IEP) m/z: 255 (M + H) $^+$ .

**Etapa A3E: (R)-4-(1-aminoetil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbonitrilo diclorhidrato**

Una mezcla del producto de la Etapa A3D (200 mg, 0,786 mmol) en solución al 10% de ácido clorhídrico en etanol (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó y se secó a vacío proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de un sólido blanco (284 mg). Este producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de  $^1\text{H}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,09 (9 H, s), 1,57 (3 H, d, J = 7,3 Hz), 4,01 (3 H, s), 4,28-5,00 (3 H, m), 7,96 (1H, s), 8,77 (2 H, s a). EM (IEP) : m/z 134 (M + H -NH $_2$ ) $^+$ .

**Amina 4: (R)-4-(1-aminoetil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol diclorhidrato**





**Etapa A4A: 1-(5-(bromometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)etanona**

5 A una solución en agitación de 1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etanona (471 mg, 3,42 mmol) en THF (13 ml) se añadió N-bromosuccinimida (637 mg, 3,58 mmol) y peróxido de benzoilo (41 mg, 0,17 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, después la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 20 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó para eliminar los disolventes. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano (1:1) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (574 mg, 78% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,47 (3 H, s), 3,91 (3H, s), 4,87 (2 H, s), 7,83 (1 H, s). EM (IEP) m/z: 217 (M + H) $^+$ .

10 **Etapa A4B: acetato de (4-acetil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metilo**

15 Una mezcla del producto de la Etapa A4A (574 mg, 2,64 mmol), acetato potásico (519 mg, 5,29 mmol), 18-corona-6 (140 mg, 0,529 mmol) y acetonitrilo (11 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de que el disolvente se eliminó a vacío, el residuo se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano (1:1) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (536 mg, 100% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,09 (3 H, s), 2,47 (3 H, s), 3,92 (3 H, s), 5,48 (2 H, s), 7,86 (1 H, s). EM (IEP) m/z 197 (M + H) $^+$ .

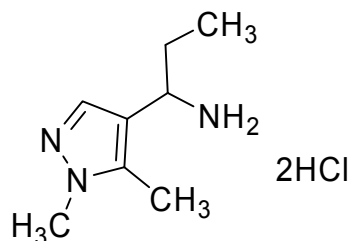
**Etapa A4C: (R)-N-((R)-1-(5-(hidroximetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida**

20 El compuesto del título se preparó mediante el mismo procedimiento que la Amina 1 proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (259 mg, 45% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,19 (9 H, s), 1,54 (3 H, d, J = 7,3 Hz), 3,66 (1 H, m), 3,99 (3 H, s), 4,42-4,62 (2 H, m), 4,83 (1 H, d a, J = 13,8 Hz), 5,41 (1 H, dd, J = 4,6 Hz, 9,2 Hz), 7,65 (1 H, s). EM (IEP) m/z: no se observa pico de M $^+$ .

**Etapa A4D: (R)-(4-(1-aminoetil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol diclorhidrato**

25 La amina del título se preparó mediante el mismo procedimiento de la Amina 1 proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (133 mg, 88% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,48 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 3,79 (3 H, s), 4,07-4,95 (6 H, m), 7,53 (1 H, s), 8,29 (2 H, d a). EM (IEP) m/z: no se observa pico de M $^+$ .

**Amina 5: 1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propan-1-amina diclorhidrato**



**Etapa A5A: (E)-N-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida**

30 Una mezcla de 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (*Zhurnal Obshchei Khimii* **1980**, 50, 2370-5, 2,0 g, 16,1 mmol), *tert*-butilsulfonamida (2,05 g, 16,9 mmol), y  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  (6,76 ml, 32,2 mmol) en THF (32 ml) se calentó a reflujo durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en salmuera (32 ml) agitando. La suspensión resultante se filtró a través de una capa de Celite, y la torta de filtrado se lavó con EtOAc. El filtrado se transfirió a un embudo de separación, y la fase orgánica se lavó con salmuera. Después la fase acuosa se lavó con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentró a vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=50:1-30:1$ ) proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco (3,55 g, 97% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,23 (9H, s), 2,52 (3H, s), 3,83 (3H, s), 7,81 (1H, s), 8,49 (1H, s). EM (IEP) m/z 228 (M + H) $^+$ .

**Etapa A5B: N-(1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfonamida**

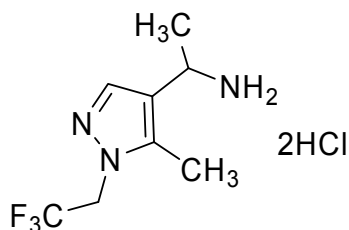
40 A una solución de (E)-N-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (Etapa A5A) (600 mg, 2,64 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) se añadió una solución 3,0 M de Et MgBr en éter (1,76 ml, 5,28 mmol) a  $-48^\circ\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno. Después de agitarse durante 120 min, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente durante 2 h y se agitó adicionalmente durante 15 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado, se diluyó con agua, y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  3 veces.

Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH=50:1 a 20:1), proporcionando el producto deseado en forma de un aceite amarillo claro (650 mg, >96% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,87 (3H, t,  $J = 5,4$  Hz), 1,17 (9H, s), 1,77-1,85 (2H, m), 2,25 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,31 (1H, sa), 4,16-4,22 (1H, m), 7,31 (1H, s).

**Etapa A5C: 1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propan-1-amina diclorhidrato**

*N*-(1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (Etapa A5B) (650 mg, 1,8 mmol) se disolvió en 10% de HCl en MeOH (5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 15 h. La mezcla se concentró proporcionando un sólido amarillo claro, que se recristalizó (MeOH-éter) proporcionando el producto del título en forma de un sólido blanco (460 mg, >99% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0,76 (3H, t,  $J = 6,0$  Hz), 1,70-1,84 (1H, m), 1,89-2,03 (1H, m), 2,23 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,96-4,03 (1H, m), 7,54 (1H, s), 8,35 (3H, sa).

**Amina 6: 1-(5-Metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)etanamina diclorhidrato**



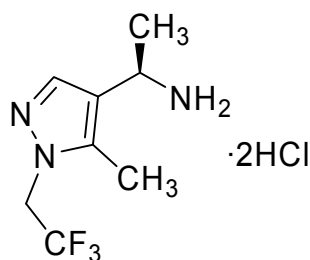
**Etapa A6A: 1-(5-Metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)etanona**

A una solución de 3-(etoximetil)pentano-2,4-diona (*Perkin 1. 2000*, 1455-1460, 1,95 g, 12,5 mmol) en MeOH (33 ml) se añadió una solución de 2,2,2-trifluoroetilhidrazina (1,54 g, 13,5 mmol) y HCl concentrado (2,6 ml) en MeOH (10 ml) (previamente enfriado a 0 °C) gota a gota a -15 °C. La mezcla resultante después se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Después de la eliminación del disolvente a temperatura ambiente, el residuo se basificó con NaOH acuoso 2 N, y la fase acuosa se extrajo varias veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentraron a vacío proporcionando el producto en bruto en forma de un único regioisómero (1,41 g, 51% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,46 (3H, s), 2,62 (3H, s), 4,66 (1H, d,  $J = 6,0$  Hz), 4,72 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,92 (1H, s). EM (IEP)  $m/z$  207 (M + H).

**Etapa A6B: 1-(5-Metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)etanamina diclorhidrato**

El compuesto del título se preparó con un rendimiento >99% mediante el mismo proceso que se describe para (R)-1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etanamina diclorhidrato (Amina 2) usando 1-(5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)etanona (Etapa A6A) como material de partida. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,49 (3H, d,  $J = 6,0$  Hz), 2,32 (3H, s), 4,29-4,33 (1H, m), 5,07 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 5,13 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,72 (1H, s), 8,34 (3H, sa).

**Amina 7: (1R)-1-(5-Metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)etanamina diclorhidrato**

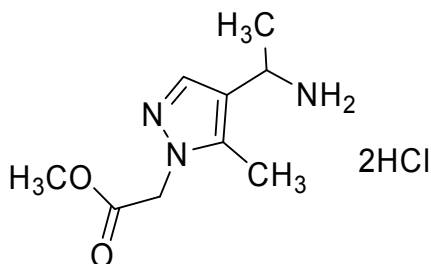


**Etapa A7A: (1R)-1-[5-Metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-N-[(1R)-1-fenil]etanamina**

A una solución en agitación de 1-[5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]etanona (10,5 g, 50,7 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 ml) se añadieron (R)-1-feniletanamina (7,4 ml, 58 mmol), tetracloruro de titanio (3,9 ml, 36 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (27 ml, 190 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas proporcionando una solución de la imina deseada en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Después, a esta solución se añadió MeOH (80 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C, después se añadió borohidruro sódico (5,75 g, 152 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y después se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado a 0 °C. La mezcla se extrajo con AcOEt y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/n-hexano 2/1 a 1/1) proporcionando el compuesto del título (producto 1,5-sustituido 1,26 g, 8,0%) en forma de un aceite amarillento. La estructura química (1,5-sustitución en el anillo pirazol) se determinó mediante análisis por RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -1D, DEPT, COSY, HMBC, HMQC, NOESY). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,16 (3H, d,  $J = 6,6$  Hz), 1,17 (3H, d,  $J = 6,6$  Hz), 1,88 (3H, s), 3,24-3,42 (2H, m), 4,95 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 5,01 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,16-7,24 (3H, m), 7,25-7,34 (2H, m), 7,46 (1H, s).

Etapa A7B : (1R)-1-(5-Metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)etanamina diclorhidrato

A una suspensión en agitación del producto del Ejemplo A7A (1,46 g, 4,05 mmol) en EtOH (50 ml) se añadió Pd/C (100 mg) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C en atmósfera de H<sub>2</sub>. Después de 5 horas, el catalizador se eliminó mediante filtración a través de una capa de celite, se lavó con MeOH y el filtrado combinado y los enjuagues se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en MeOH y 10% de MeOH-HCl. Y después la mezcla se agitó durante 30 min. Después de eliminar adicionalmente el catalizador de Pd mediante filtración, el filtrado y los enjuagues se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título (1,10 g, 97%) en forma de un sólido amarillento. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,48 (3H, d, *J* = 6,6 Hz), 2,31 (3H, s), 4,24-4,41 (1H, m), 5,07 (1H, d, *J* = 9,5 Hz), 5,13 (1H, d, *J* = 9,5 Hz), 7,70 (1H, s), 8,19-8,87 (2H, sa).

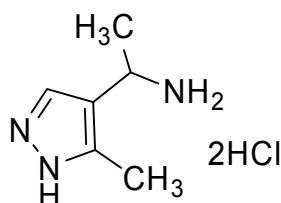
Amina 8: 2-(4-(1-aminoetil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)acetato de metilo diclorhidratoEtapa A8A: 2-(4-acetil-5-metil-1H-pirazol-1-il)acetato de metilo

A una solución de 3-(etoximetil)pentano-2,4-diona (*Perkin 1. 2000*, 1455-1460, 1,95 g, 12,5 mmol) en MeOH (33 ml) se añadió a solución de hidrazinoacetato etílico clorhidrato (2,09 g, 13,5 mmol) y HCl concentrado (2,6 ml) en MeOH (10 ml) (previamente enfriado a 0 °C) gota a gota a -15 °C. La mezcla resultante después se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Después de la eliminación del disolvente a temperatura ambiente, el residuo se basificó con NaOH acuoso 2 N y la fase acuosa se extrajo varias veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron a vacío. La fase acuosa se acidificó a pH 1 con HCl acuoso 2 N. Y se extrajo con EtOAc 6 veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron a vacío proporcionando el 2-(4-acetil-5-metil-1H-pirazol-1-il)ácido acético en bruto en forma de un mezcla de regioisómeros (1,17 g, <51% de rendimiento), RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,37 (3H, s), 2,43 (3H, s), 4,99 (2H, s), 7,81 (1H, s), 13,2 (1H, sa).

A una solución de ácido 2-(4-acetil-5-metil-1H-pirazol-1-il)acético (1,17 g, 6,42 mmol, en forma de un mezcla de regioisómeros de la etapa anterior) en MeOH (8,8 ml)-tolueno (30,6 ml) se añadió una solución 2 M de (trimetilsilil)diazometano en éter (4,8 ml, 9,6 mmol) gota a gota a 0 °C. La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 120 min. La reacción se inactivó mediante adición de AcOH (3 ml) y el disolvente se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=30:1) proporcionando el producto deseado junto con una mezcla de regioisómeros (>99% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,45 (3H, s), 2,53 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,90 (2H, s), 7,88 (1H, s).

Etapa A8B: 2-(4-(1-aminoetil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)acetato de metilo diclorhidrato

El compuesto del título se preparó con un 6,6% de rendimiento mediante el proceso que se describe para (R)-1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etanamina diclorhidrato (Amina 2) usando 2-(4-acetil-5-metil-1H-pirazol-1-il)acetato de metilo (Etapa A8A) como material de partida. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,48 (3H, d, *J* = 6,0 Hz), 2,22 (3H, s), 3,69 (3H, s), 4,29-4,33 (1H, m), 5,05 (2H, s), 7,59 (1H, s), 8,26 (3H, sa).

Amina 9: 1-(5-Metil-1H-pirazol-4-il)etanamina diclorhidratoEtapa A9A: 5-Metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Se añadió lentamente POCl<sub>3</sub> (8,9 ml, 95,5 mmol) a DMF (14,8 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó durante 15 min a esta temperatura. A esta mezcla se añadió semicarbazona de acetona (5 g, 43,4 mmol) en porciones, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se neutralizó con NaOH acuoso 2 N y se calentó a 50-60 °C durante 5 min, se enfrió, y se acidificó a pH 6 con HCl acuoso 2 N. La solución se extrajo con AcOEt 3 veces y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt=1:2) proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco (2,49 g, 52,1% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,61 (3H, s), 8,03 (1H, s), 9,97 (1H, s). EM (IEP) m/z 109 (M - H)<sup>-</sup> 111 (M + H)<sup>+</sup>.

Etapa A9B: (E)-2-metil-N-((5-metil-1H-pirazol-4-il)metileno)propano-2-sulfinamida

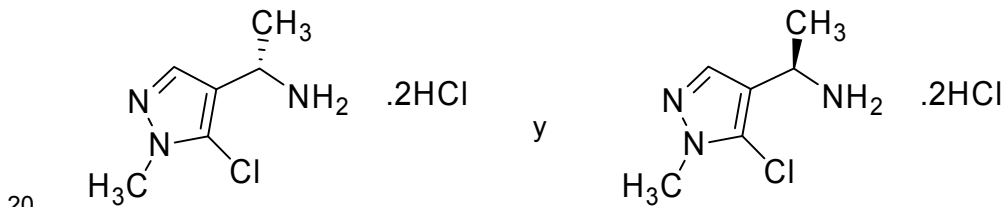
El compuesto del título se preparó con un 85% de rendimiento mediante un procedimiento similar a la preparación de (E)-N-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (Etapa A5A) tal como se describe anteriormente. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,24 (9H, s), 2,56 (3H, s), 7,93 (1H, s), 8,57 (1H, s).

5 Etapa A9C: 2-Metil-N-(1-(5-metil-1H-pirazol-4-il)etil)propano-2-sulfinamida

A una solución de (E)-2-metil-N-((5-metil-1H-pirazol-4-il)metileno)propano-2-sulfinamida (Etapa A9B) (2,1 g, 9,29 mmol) en THF (45 ml) se añadió una solución 1 M de Me MgBr en THF (27,9 ml, 27,9 mmol) a  $-48^\circ\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno. Después de agitarse durante 60 min, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se calentó a  $90^\circ\text{C}$  durante 4 horas. La reacción se inactivó mediante adición de solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se diluyó con agua, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron a vacío proporcionando el material en bruto (1,43 g, 67% de rendimiento), que se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,19 (9H, s), 1,56 (3H, d,  $J = 9,0$  Hz), 2,31 (3H, s), 3,35 (1H, da,  $J = 3,0$  Hz), 4,50-4,54 (1H, m), 7,45 (1H, s).

Etapa A9D: 1-(5-Metil-1H-pirazol-4-il)etanamina diclorhidrato

15 El compuesto del título se preparó con un 88% de rendimiento mediante un procedimiento similar a la preparación de 1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propan-1-amina diclorhidrato (Amina 5) tal como se describe anteriormente. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,48 (3H, d,  $J = 6,0$  Hz), 2,24 (3H, s), 4,24-4,31 (1H, m), 7,68 (1H, s), 8,23 (3H, s).

Amina 10: (S)-1-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)etanamina diclorhidrato y Amina 10a: (R)-1-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)etanamina diclorhidratoEtapa A10A: 1-metil-1H-pirazol-5-ol

25 Éster metílico del ácido 3-metoxiacrílico (4 g, 34,45 mmol) se disolvió en metanol (50 ml) y se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió metilhidrazina (1,75 g, 37,9 mmol) en metanol (20 ml) gota a gota durante 30 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos después se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción después se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/metanol = 100/0 a 80/20 para recuperar el producto del título en forma de un sólido blanco (2,5 g, 73% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3,46-3,47(3H s) 5,28-5,29(1H d) 7,06-7,08(1H d) 10,75-10,81(1H sa)

Etapa A10B: 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

30  $N,N$ -Dimetil formamida (2980 mg, 40,8 mmol) se añadió a 1-metil-1H-pirazol-5-ol (1000 mg, 10,19 mmol). Después se añadió oxocloruro de fósforo (7,46 ml, 81,5 mmol) gota a gota durante 10 minutos. La reacción después se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante 6 horas. La reacción se concentró a vacío y el material en bruto se neutralizó con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . El producto después se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el producto del título en forma de un aceite marrón que formó un sólido cristalino al reposar (1130 mg, 77% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3,84-3,87(3H s) 7,95-7,97(1H d) 9,76-9,78(1H d).

Etapa A10C: (R,E)-N-((5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida

40 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (1130 mg, 7,82 mmol) se suspendió en THF (20 ml), se añadió  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  (4,29 ml, 16,4 mmol) seguido de (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida y la reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La reacción después se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre EtOAc:salmuera (20 ml : 20 ml) se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (2x20 ml). La fase orgánica después se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite marrón viscoso (1690 mg, 87,3% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,22-1,23(9H s) 3,88(3H s) 7,92(1H s) 8,43 (1H sa) EM (IEP/IQPA)  $m/z$  248 (M + H)<sup>+</sup>

Etapa A10D: (R)-N-((S)-1-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

45 (R,E)-N-((5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (100 mg, 0,404 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) se introdujo en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$ . Se añadió una solución 1,4 M de bromuro de metilmagnesio (tolueno:THF 3:1, 1,04 ml, 1,45 mmol) gota a gota y la reacción se agitó toda la noche mientras se calentaba a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) a la reacción y se agitó durante 5 minutos. El producto se extrajo con EtOAc (2x15 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con heptano/acetato de etilo = 100/0 a 0/100 proporcionando el producto del título en forma de una goma transparente (57 mg, 53% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,18-1,19(9H s) 1,54-1,56(3H d) 3,81-3,82(3H s) 4,41-4,47(1H q) 7,50-7,51(1H s) EM (IEP)  $m/z$  264 (M + H)<sup>+</sup>

Etapa A10E: (S)-1-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)etanamina diclorhidrato

(R)-N-((S)-1-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfamidamida (48 mg, 0,18 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml), después se añadió HCl 4 M en dioxano (0,91 ml, 3,64 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción después se concentró proporcionando la sal clorhidrato del compuesto del título en forma de una goma blanca (38 mg, 90% de rendimiento). RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,60-1,63(3H d) 3,85-3,86 (3H s) 4,39-4,45(1H q) 7,68 (1H s) EM (IEP/IQPA) m/z 160 (M + H)<sup>+</sup>

Etapa A10F: (S,E)-N-((5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfamidamida

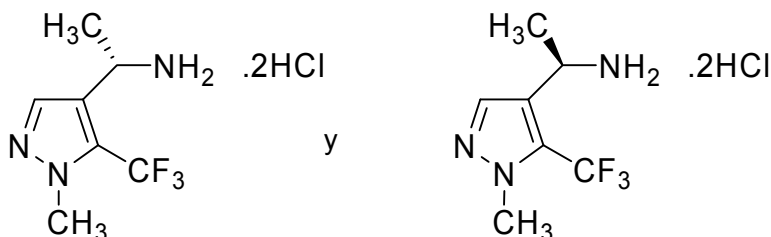
5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (500 mg, 3,46 mmol) se suspendió en THF (20 ml), se añadió Ti(OEt)<sub>4</sub> (1,51 ml, 7,26 mmol) seguido de (S)-(+)-2-metil-2-propanosulfamidamida (440 mg, 3,63 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. La reacción después se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre EtOAc:salmuera (20 ml : 20 ml) se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (2x20 ml). La fase orgánica después se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite marrón viscoso (760 mg, 88,7% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22-1,23(9H s) 3,88(3H s) 7,92(1H s) 8,43 (1H br. s) EM (IEP/IQPA) m/z 248 (M + H)<sup>+</sup>

Etapa A10G: (S)-N-((R)-1-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfamidamida

(S,E)-N-((5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfamidamida (750 mg, 3,03 mmol) se disolvió en THF (25 ml) se introdujo en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -78<sup>o</sup>C. Se añadió una solución 1,4 M de bromuro de metilmagnesio (tolueno:THF 3:1, 8,65 ml, 12,1 mmol) gota a gota y la reacción se agitó toda la noche mientras se calentaba a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) a la reacción y se agitó durante 5 minutos. El producto se extrajo con EtOAc (2x15 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron proporcionando el producto del título en forma de una goma marrón (690 mg, 86,4% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,18-1,19 (9H s) 1,55-1,57(3H d) 1,62-1,64(3H s) 3,20-3,22(1H d) 4,41-4,47(1H q) 7,42(1H s) EM (IEP) m/z 264 (M + H)<sup>+</sup>

Etapa A10H: (R)-1-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)etanamina diclorhidrato

(S)-N-((R)-1-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfamidamida (690 mg, 2,62 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml), después se añadió HCl 4 M en dioxano (6,54 ml, 26,2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción después se concentró proporcionando la sal clorhidrato del compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (600 mg, 98,6% de rendimiento). RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,60-1,63(3H d) 3,85-3,86 (3H s) 4,39-4,45(1H q) 7,68 (1H s) EM (IEP/IQPA) m/z 160 (M + H)<sup>+</sup>

**Amina 11: (S)-1-(1-Metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)etanamina diclorhidrato y Amina 11a: (R)-1-(1-Metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)etanamina, diclorhidrato**Etapa A11A: 1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

2-(Etoximetilen)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (10 g, 0,042 mol) se disolvió en etanol (120 ml) y se enfrió a 0<sup>o</sup>C. Se añadió hidrazina metílica (2,11g, 0,046 mol) (preagitada en HCl concentrado (4 ml)-EtOH (4 ml), 0<sup>o</sup>C, 30 min) en EtOH (20 ml) a 0<sup>o</sup>C, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La solución amarilla se evaporó y el residuo se suspendió en agua y se basificó con solución de carbonato sódico (saturada) y se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). La fase orgánica se separó y se volvió a lavar con salmuera (2x30 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó proporcionando un aceite. Rendimiento 7 g. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) muestra una proporción 6:1 del regioisómero deseado. El aceite se disolvió en diclorometano y se purificó usando una ISCO Companion (columna de 70 g de sílice, heptano a acetato de etilo:heptano 1:1). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron proporcionando un aceite incoloro, 5,71 g, rendimiento 62%. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 (s,1H) 4,36, 4,34, 4,32, 4,30 (q,2H) 4,08 (s,3H) 1,38, 1,36, 1,34 (t,3H). EM (IEP): m/z 223 (M+H)<sup>+</sup>. CL-EM ELSD 100% m/z 223 (M+H)<sup>+</sup>. TLC acetato de etilo:heptano 1:1 UV+ve

Etapa A11B: (1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metanol

LiBH<sub>4</sub> en THF (2 M, 15 ml, 0,03 mol) se añadió gota a gota a una solución en agitación de 1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato etílico (3,32 g, 0,015 mol) en THF (40 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La solución después se agitó a reflujo durante 18 h. Después de enfriar, la solución turbia se evaporó a temperatura ambiente proporcionando un aceite. Se añadió agua (pesada de sólido blanco) y la mezcla se enfrió y se trató con precaución con ácido clorhídrico (2M) a pH 2 (hasta que no quedaba sólido, proporcionando un aceite). La mezcla se neutralizó con carbonato sódico y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3x20 ml). La fase orgánica se separó y se volvió a lavar con salmuera (3x30 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó proporcionando un aceite. Rendimiento 3 g. Una alícuota (150 mg) se disolvió en diclorometano y se

purificó usando una ISCO Companion (columna de 4 g de sílice CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:acetato de etilo 9:1). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron proporcionando un aceite, 72 mg. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (s,1H) 4,69, 4,48 (d,2H) 4,00 (s,3H) 1,70, 1,68, 1,67 (t,1H). EM (IEP) m/z 181 (M+H)<sup>+</sup>. CL-EM m/z 181 (M+H) CG-EM FID 100% Cl+ 181 (M+H)<sup>+</sup>. TLC CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:acetato de etilo 9:1 0,25 UV-ve DNPH +ve.

5 Etapa A11C: 1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carbaldehído

El alcohol en bruto (1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metanol (2,57 g, 0,014 mol) se disolvió en diclorometano (30 ml) y se añadió a una suspensión en agitación de 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona (periyodinano de Dess-Martin, 7,26 g, 0,017 mol) en diclorometano (80 ml). (Se observó una reacción exotérmica que se controló enfriando mediante un baño con hielo). La mezcla se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente toda la noche y el diclorometano se redujo a ~40 ml a vacío a temperatura ambiente. Se añadió éter dietílico (200 ml) y la mezcla se vertió en solución de hidróxido sódico en agitación. (1,3M, 150 ml) y la mezcla se agitó hasta que desapareció la turbidez. La fase orgánica se separó y se volvió a lavar con solución de hidróxido sódico (1,3M, 100 ml) y salmuera (2x100 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó proporcionando un sólido. Rendimiento 2,0 g. El sólido se disolvió en diclorometano y se purificó usando una ISCO Companion (columna de 40 g de sílice y hexano a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron a temperatura ambiente proporcionando un sólido. Rendimiento 1,45 g, 57%. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,05 (s,1H) 8,02 (s,1H) 4,08 (s,3H). TLC CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0,6 UV+ve. CG-EM FID pureza del 100% Cl+. m/z 177, 179, 196 observada.

10 Etapa A11D: (R,E)-2-metil-N-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil) propano-2-sulfonamida

1-Metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,0 g, 0,0056 mol) se disolvió en THF (20 ml) y se añadieron Ti(OEt)<sub>4</sub> (2,56 g, 0,011 mol) en THF (5 ml) y la solución se agitó en atmósfera de nitrógeno. Se añadió (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida (680 mg, 0,0056 mol) en una única porción y la reacción se agitó a reflujo y en atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. La solución se enfrió a 0-5°C y se añadió a una mezcla fría de salmuera y acetato de etilo (1:1, 120 ml) agitando rápidamente. La mezcla se filtró a través de Celite y los sólidos se lavaron con más acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se volvió a lavar con salmuera (2x60 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó proporcionando un aceite turbio. Rendimiento 1,7 g. El aceite se disolvió en diclorometano y se purificó usando una ISCO Companion (columna de 40 g de sílice, hexano a hexano:acetato de etilo 1:1). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron proporcionando un aceite, que solidificó al reposar. Rendimiento 1,43 g, 90%. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (s,1H) 8,02 (s,1H) 4,07 (s,3H) 1,25 (s,9H). EM (IEP) m/z 282 (M+H)<sup>+</sup>. CL-EM ESLD 100% m/z 282 (M+H)<sup>+</sup>. TLC acetato de etilo:heptano 1:1 0,8 UV +ve. CG-EM Cl+ m/z 282 (M+H)<sup>+</sup>.

20 Etapa A11E: (R)-N-((S)-1-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)etil)-2-metil

25 propano-2-sulfonamida

Cloruro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico, 3,56 ml, 0,0107 moles) se añadió gota a gota a una solución en agitación de (R,E)-2-metil-N-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil)propano-2-sulfonamida (1,0 g, 0,035 moles) en diclorometano (30 ml) a -70°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente proporcionando una solución turbia y la solución se agitó toda la noche a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La solución de cloruro de amonio (saturado) se añadió lentamente gota a gota para inactivar la reacción. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). La fase orgánica se separó y se volvió a lavar con salmuera (2x30 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó proporcionando un aceite. Rendimiento 1,1 g. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz CDCl<sub>3</sub>) proporción 4,5:1 de diastereoisómeros. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía en gel de sílice usando IPA/heptano 20:80. Se aisló el diastereoisómero (100%) superior. Rendimiento 660 mg, 62%. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz CD<sub>3</sub>OD) δ 7,48 (s,1H) 4,79, 4,78, 4,76, 4,75, 4,73 (quin, 1H) 3,23, 3,21 (d,1H) 1,58, 1,57 (d,3H) 1,21 (s,9H). EM (IEP) m/z 298 (M+H)<sup>+</sup>. CG-EM Cl+ 298 (M+H)<sup>+</sup>. TLC CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 95:5:0,5 0,3 UV-ve I<sub>2</sub> +ve. [α]<sub>D</sub> = -13,94° (c 1,65, CH<sub>3</sub>OH).

40 Etapa A11F: (R)-N-((1R)-1-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]etil)-2-metil propano-2-sulfonamida

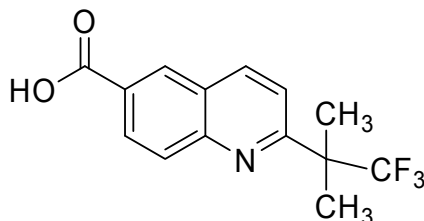
Se aisló el diastereoisómero inferior (100%). Rendimiento 130 mg, 12%. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz CD<sub>3</sub>OD) δ 7,53 (s,1H) 4,77, 4,76, 4,75, 4,74, 4,73 (quin,1H) 3,38, 3,39 (d,1H) 1,53, 1,52 (d,3H) 1,22 (s,9H). EM (IEP) m/z 298 (M+H)<sup>+</sup>. CG-EM Cl+ 298 (M+H)<sup>+</sup>. TLC CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 95:5:0,5 0,28 UV-ve I<sub>2</sub> +ve.

45 Etapa A11G: (S)-1-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)etanamina diclorhidrato

(R)-N-((S)-1-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (0,66 g, 0,0022 mol) se disolvió en HCl en dioxano (4 M, 12 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente toda la noche en atmósfera de nitrógeno. La solución se evaporó y el residuo se suspendió en éter y el sólido blanco se eliminó por filtración en atmósfera de nitrógeno. Rendimiento 420 mg, 71% (higroscópico). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz CD<sub>3</sub>OD) δ 7,73 (s,1H) 4,67, 4,65, 4,63, 4,62 (q, 1H) 4,02 (s,3H) 1,62, 1,60 (d,3H). EM (IEP) m/z 194 (M+H)<sup>+</sup> 177 (M+H-NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>. TLC CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 95:5:0,5 0,2 UV-ve KMnO<sub>4</sub> +ve. La base libre se aisló usando una columna SCX eluyendo con metanol y después con amoníaco metanólico (1M) para liberar la amina. [α]<sub>D</sub> = -11,43° (c 5,25, CH<sub>3</sub>OH).

50 Etapa A11H: (R)-1-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)etanamina, diclorhidrato

(R)-N-((R)-1-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (0,135 g, 0,00045 mol) se disolvió en HCl en dioxano (4 M, 8 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente toda la noche en atmósfera de nitrógeno. La solución se evaporó y el residuo se suspendió en éter y el sólido blanco se eliminó por filtración en atmósfera de nitrógeno. Rendimiento 120 mg, 99% (higroscópico). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz CD<sub>3</sub>OD) 7,74 (s,1H) 4,67, 4,66, 4,64, 4,62 (q, 1H) 4,02 (s,3H) 1,63, 1,61 (d,3H) EM (IEP) m/z 194 (M+H)<sup>+</sup> 177 (M+H-NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup> TLC CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 95:5:0,5 0,2 UV-ve KMnO<sub>4</sub> +ve [α]<sub>D</sub> = +2,87° (c =2,003, CH<sub>3</sub>OH)

**Ácido carboxílico 1: ácido 2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxílico****Etapa CA1A: 6-bromo-N-metoxi-N-metilquinolin-2-carboxamida**

5 A una solución en DMF (1 ml) de ácido 6-bromoquinolin-2-carboxílico (4000 mg, 15,9 mmol, documento US2005165049A1), trietilamina (6,64 ml, 47,6 mmol), *N,O*-dimetilhidroxiamina clorhidrato (1860 mg, 19,0 mmol) y HBTU (6620 mg, 17,5 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y agua, y el producto se extrajo con EtOAc 3 veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentraron a vacío. El residuo en bruto se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice y eluyendo con hexano/acetato de etilo (4:1) proporcionando el compuesto del título (4,29 g, 92% de rendimiento) en forma de un sólido naranja. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,47 (3H, s), 3,80 (3H, s), 7,68-7,80 (1H, sa), 7,81-7,85 (1H, m), 8,00-8,06 (2H, m), 8,17 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz). EM (IEP) :  $m/z$  295, 297 (M + H) $^+$ .

**Etapa CA1B: 1-(6-Bromoquinolin-2-il)etanona**

15 A una solución del producto de la Etapa 1A (4,29 g, 14,5 mmol) en THF (100 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (18,2 ml, 17,4 mmol, 0,96 M en solución de THF) a 0 °C gota a gota y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después, la mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y agua (200 ml). Después de agitar durante 30 min, el producto se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato sódico. La filtración, evaporación, y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (4:1) proporcionó el compuesto del título (3,47 g, 96% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,66 (3H, s), 7,83-7,88 (1H, m), 8,02-8,20 (4H, m). EM (IEP) :  $m/z$  250, 252 (M + H) $^+$ .

**Etapa CA1C: 2-(6-Bromoquinolin-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol**

25 Una solución en DMF (5 ml) del producto de la Etapa CA1B (129 mg, 0,52 mmol), (trifluorometil)trimetilsilano (220 mg, 1,55 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (13,5 mg, 0,052 mmol) se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió ácido clorhídrico 1 N (2 ml). Después de 4 horas, la mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y el producto se extrajo con acetato de etilo que se secó sobre sulfato sódico. La filtración, evaporación y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (4:1) proporcionó el compuesto del título (175 mg, cuant.) en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,81 (3H, s), 6,51 (1H, s), 7,64 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,66-7,89 (1H, m), 8,00-8,12 (2H, m), 8,21 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz). EM (IEP) :  $m/z$  320, 322 (M + H) $^+$ .

**Etapa CA1D: 1-(6-Bromoquinolin-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilo metanosulfonato**

35 A una solución del producto de la Etapa CA1C (1,93 g, 6,03 mmol) en THF (20 ml) se añadió hidruro sódico (241 mg, 7,23 mmol) en porciones a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución de cloruro de metanosulfonilo (829 mg, 7,23 mmol) en THF (2 ml) a 0°. Después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y el producto se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato sódico. La filtración, evaporación, y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (15:1 a 5:1) proporcionó el compuesto del título (1,11 g, 46% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,45 (3H, s), 3,24 (3H, s), 7,81-7,86 (2H, m), 7,96-8,05 (2H, m), 8,17 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz). EM (IEP) :  $m/z$  397, 399 (M + H) $^+$ .

**Etapa CA1E: 6-Bromo-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolina**

40 A una suspensión del producto de la Etapa CA1D (1,40 g, 3,52 mmol) en ciclohexano (14 ml) se añadió trimetilaluminio (14 ml, 14 mmol, solución 1,03 M en hexano) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se inactivó cuidadosamente con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml), salmuera (10 ml) y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). Después de agitar la mezcla durante 30 minutos, el precipitado formado se eliminó mediante filtración a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano sólo proporcionando el compuesto del título (951 mg, 85% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,72 (6H, s), 7,66 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,75-7,80 (1H, m), 7,96-8,00 (2H, m), 8,06 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz). EM (IEP) :  $m/z$  318, 320 (M + H) $^+$ .

**Etapa CA1F: 2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxilato de metilo**

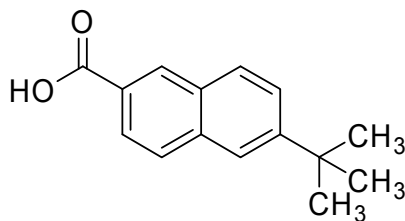
50 Una mezcla del producto de la Etapa CA1E (950 mg, 3,0 mmol), trietilamina (1,25 ml, 9,0 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (123 mg, 0,3 mmol), acetato de paladio (67 mg, 0,3 mmol) y metanol (4,8 ml) en DMF (10 ml) se agitó a reflujo en atmósfera de monóxido de carbono (1atm) (101,3 kPa) durante 16 horas. Después la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y el producto se extrajo con acetato de etilo que se secó sobre sulfato sódico. La filtración, evaporación y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (25:1) proporcionó el compuesto del título (777 mg, 88% de rendimiento) en

forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,74 (6H, s), 4,00 (3H, s), 7,71 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 8,14 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 8,25 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 8,28-8,32 (1H, m), 8,58-8,59 (1H, m). EM (IEP) :  $m/z$  298 ( $M + H$ ) $^+$ .

Etapa CA1G: ácido 2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxílico

5 Una solución en metanol (6 ml) y THF (6 ml) del producto de la Etapa CA1F (777 mg, 2,6 mmol) y solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (2,6 ml, 5,2 mmol) se calentó a 60 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a vacío y el residuo se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico 2 M. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y la solución combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a vacío proporcionando el producto en bruto que se recristalizó a partir de acetato de etilo y hexano proporcionando el compuesto del título (735 mg, 99% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,75 (6H, s), 7,74 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 8,19 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 8,29 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 8,35-8,40 (1H, m), 8,69-8,70 (1H, m). EM (IEP) :  $m/z$  284 ( $M + H$ ) $^+$ .

Ácido carboxílico 2: ácido 6-*terc*-butil-2-naftoico



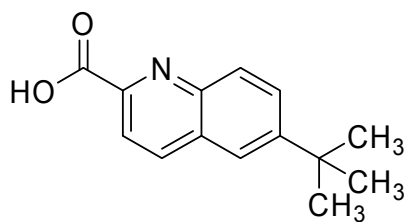
Etapa CA2A: 6-*terc*-butil-2-naftoato de metilo

15 Una mezcla de 2-bromo-6-*terc*-butilnaftaleno (980 mg, 3,72 mmol), acetato de paladio (84 mg, 0,37 mmol), 1,3-bis(difenilfosfina)propano (153 mg, 0,37 mmol) y trietilamina (1,56 ml, 11,2 mmol) en metanol (6 ml) y DMF (10 ml) se calentó a 80 °C con presión de gas monóxido de carbono ( balón) durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo – tolueno (8:1)(160 ml) y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado y los enjuagues se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a vacío proporcionando el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con hexano/EtOAc (10:1), proporcionando el compuesto del título en forma de aceite incoloro (843 mg, 94%). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,43 (9H, s), 3,97 (3H, s), 7,61-7,67 (1H, m), 7,79-7,93 (3H, m), 8,01-8,07 (1H, m), 8,57 (1H, s, a).

Etapa CA2B: ácido 6-*terc*-Butil-2-naftoico

25 Una mezcla de 6-*terc*-butil-2-naftoato de metilo (Etapa CA2A) (843 mg, 3,48 mmol) y solución 2 M de hidróxido sódico (6,96 mmol, 3,48 mmol) en metanol (30 ml) se trató de acuerdo con el procedimiento que se describe en la etapa CA1G proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (614 mg, 77%). RMN de  $^1\text{H}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,39 (9H, s), 7,70-7,76 (1H, m), 7,90-8,08 (4H, m), 8,55 (1H, s, a), 13,00 (1H, s, a).

Ácido carboxílico 3: ácido 6-*terc*-butilquinolin-2-carboxílico



30 Etapa CA3A: 1-óxido de 6-*terc*-butilquinolina

Una mezcla de 6-*terc*-butilquinolina (400 mg, 2,16 mmol, Journal of the Indian Chemical Society, 1998, 823) y mCPBA (639 mg, 2,59 mmol) en cloroformo (10 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo en bruto se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice (sílice NH) y se eluyó con diclorometano/metanol (20:1) proporcionando el compuesto del título (433 mg, cuant.) en forma de un aceite naranja claro. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,43 (9H, s) 7,26-7,30 (1H, m), 7,73 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,78 (1H, s), 7,85 (1H, dd,  $J = 1,5, 8,8$  Hz), 8,49 (1H, d,  $J = 5,9$  Hz), 8,67 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz). EM (IEP):  $m/z$  202 ( $M + H$ ) $^+$ .

Etapa CA3B: 6-*terc*-butilquinolin-2-carbonitrilo

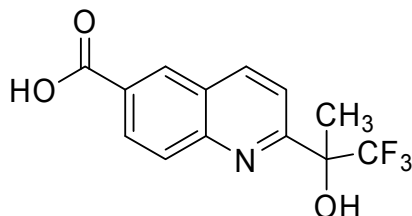
40 Una mezcla del producto de la Etapa CA3A (310 mg, 1,54 mmol), trimetilsililcianuro de (458 mg, 4,62 mmol), trimetilamina (312 mg, 3,08 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se agitó durante 15 minutos a 120 °C con irradiación por microondas. La mezcla se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano/acetato de etilo (20:1) proporcionando el compuesto del título (295 mg, 91% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,44 (9H, s), 7,68 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,79 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz), 7,94 (1H, d,  $J = 2,2, 8,8$  Hz), 8,11 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 8,26 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz). EM (IEP) :  $m/z$  211 ( $M + H$ ) $^+$ .

45 Etapa CA3C: ácido 6-*terc*-butilquinolin-2-carboxílico



Una solución del producto de la Etapa CA3B (295 mg, 1,40 mmol) e hidróxido sódico acuoso 2 M (3 ml) en etanol (4,5 ml) se agitó durante 4 horas a reflujo. La mezcla se diluyó con agua (10 ml), se neutralizó mediante clorhidrato acuoso 2 M y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título (313 mg, cuant.) en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,40 (9H, s), 7,93-7,97 (2H, m), 8,01-8,11 (2H, m), 8,41 (1H, d, J = 8,1 Hz). EM (IEP) : m/z 230 (M + H) $^+$ .

**Ácido carboxílico 4: ácido 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)quinolin-6-carboxílico**



**Etapa CA4A: 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)quinolin-6-carboxilato de metilo**

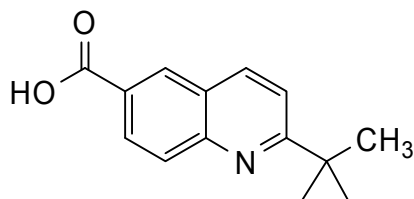
El compuesto del título se preparó a partir del intermedio CA1C usando el procedimiento de CA1F

10 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,82 (3H, s), 4,02 (3H, s), 6,55 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,37-8,41 (2H, m), 8,66-8,68 (1H, m). EM (IEP) : m/z 300 (M + H) $^+$ .

**Etapa CA4B: ácido 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)quinolin-6-carboxílico**

15 El compuesto del título se preparó a partir del intermedio CA4A usando el procedimiento de CA1G RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,84 (3H, s), 7,72 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,23 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,42-8,47 (2H, m), 8,77-8,78 (1H, m). EM (IEP): m/z 286 (M + H) $^+$ .

**Ácido carboxílico 5: ácido 2-(1-metilciclopropil)quinolin-6-carboxílico**



**Etapa CA5A: 6-bromo-2-isopropenilquinolina**

20 A una suspensión en agitación de bromuro de (metil)trifenilfosfonio (2000 mg, 5,60 mmol) en THF seco (15 ml) se añadió una solución de *tert*-butóxido potásico (628 mg, 5,60 mmol) en THF seco (10 ml) enfriando con hielo. La mezcla después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 horas a temperatura ambiente, a esto se añadió una solución de 1-(6-bromoquinolin-2-il)etanona (Etapa CA1B) (700 mg, 2,80 mmol) en THF seco (15 ml) enfriando con hielo, después la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 2). La solución combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (250 g) con hexano-acetato de etilo (10:1) proporcionando el compuesto del título (661 mg, 95%) en forma de un sólido tostado. RMN de  $^1\text{H}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,34 (3H, s), 5,50 (1H, s), 5,93 (1H, s), 7,65-7,78 (2H, m), 7,88-8,03 (3H, m). EM (IEP) : m/z 248,11, 250,14 [M + H] $^+$ .

**Etapa CA5B: 2-isopropenilquinolin-6-carboxilato de metilo**

30 Una mezcla de 6-bromo-2-isopropenilquinolina (200 mg, 1,45 mmol), acetato de paladio (18,1 mg, 0,081 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (33 mg, 0,081 mmol), trietilamina (245 mg, 2,42 mmol, 0,337 ml) y metanol (1,03 g, 1,31 ml, 32,2 mmol) en DMF seca (2,5 ml) se calentó a 80 °C en atmósfera de gas monóxido de carbono (balón) toda la noche (15 horas). La mezcla se diluyó con acetato de etilo-tolueno (8:1) (159 ml) y el precipitado se filtró a través de una capa de celite. La fase orgánica se lavó con agua (x 2), salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (150 g) con hexano-acetato de etilo (15:1) proporcionando el compuesto del título (150 mg, 82%) en forma de un sólido amarillo oscuro. RMN de  $^1\text{H}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,36 (3H, s), 3,99 (3H, s), 5,53-5,57 (1H, m), 5,98 (1H, s), 7,73-7,78 (1H, m), 8,08-8,31 (3H, m), 8,54-8,56 (1H, m). EM (IEP) : m/z 228,21 [M + H] $^+$ .

**Etapa CA 5C: 2-(1-metilciclopropil)quinolin-6-carboxilato de metilo**

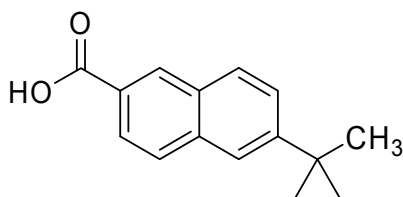
40 A una suspensión en agitación de yoduro de trimetilsulfoxonio (435 mg, 2,06 mmol) en sulfóxido de dimetilo (3 ml) y THF (2 ml) se añadió *tert*-butóxido potásico (231 mg, 2,06 mmol) en una porción a temperatura ambiente. Después de 30 min. a la misma temperatura, a esta (solución incolora) se añadió una solución de 2-isopropenilquinolin-6-carboxilato de metilo (312 mg, 1,37 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min después 1 hora a 60 °C. La mezcla se inactivó con agua y se diluyó con acetato de etilo-tolueno (8:1) (90 ml). La solución orgánica se separó y lavó con agua (x 2), salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó

mediante cromatografía en columna de gel de sílice (250 g) con hexano -acetato de etilo (10:1) proporcionando el compuesto del título (225 mg, 68%) en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,91-0,98 (2H, m), 1,38-1,45 (2H, m), 1,64 (3H, s), 3,98 (3H, s), 7,42-7,48 (1H, m), 7,97-8,27 (3H, m), 8,50-8,55 (1H, m). EM (IEP) : m/z 242,15  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

5 Etapa CA5D: ácido 2-(1-metilciclopropil)quinolin-6-carboxílico

Una solución de 2-(1-metilciclopropil)quinolin-6-carboxilato de metilo (225 mg, 0,93 mmol) y solución 2 M de hidróxido sódico (2 ml, 4 mmol) en metanol (10 ml) se calentó a 60 °C durante 2 horas. Después de evaporar el disolvente a vacío, el residuo se disolvió en agua. La solución acuosa se neutralizó con solución 2 M de ácido clorhídrico (2 ml) y el sólido blanco precipitado se extrajo con acetato de etilo (x 3). La solución combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío proporcionando sólido blanco en bruto, que se recrystalizó a partir de acetato de etilo y hexano proporcionando el compuesto del título (177 mg, 84%) en forma de un sólido blanco. EM (IEP) : m/z 228,15  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 226,13  $[\text{M} - \text{H}]^-$ .

Ácido carboxílico 6: ÁCIDO 6-(1-metilciclopropil)-2-naftoico



15 Etapa CA6A: 6-(prop-1-en-2-il)-2-naftoato de metilo

A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (2,41 g, 6,74 mmol) en THF (20 ml) se le añadió gota a gota *tert*-butóxido potásico (756 mg, 6,74 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después, se añadió 6-acetil-2-naftoato de metilo (*J. Org. Chem*, **1990**, 55, 319-324, 769 mg, 3,37 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo-hexano (1:2). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-hexano (0:100 a 1:20) proporcionando 0,67 g (88% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,28 (3H, s), 3,99 (3H, s), 5,26 (1H, s), 5,58 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,82-7,97 (3H, m), 8,05 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,58 (1H, s).

25 Etapa CA6B: 6-(1-metilciclopropil)-2-naftoato de metilo

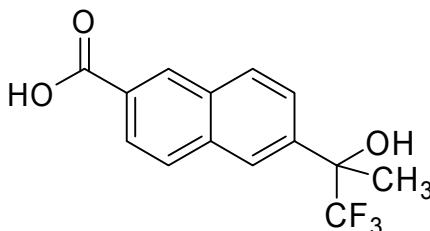
Se añadió dietilcinc (solución 1,0 M en hexano, 6,30 ml, 6,30 mmol) a una solución del producto de la Etapa CA6A (0,57 g, 2,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (25 ml) a 0 °C. Después se añadió diiodometano (1,01 ml, 12,6 mmol) gota a gota a la solución y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml), y la mezcla se extrajo con diclorometano (30 ml x 3 veces). La fase orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y salmuera (50 ml), y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. La eliminación del disolvente proporcionó un residuo, que se cromatógrafió en una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-hexano (1:20), proporcionando 0,91 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. Este producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 RMN de  $^1\text{H}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,75-0,95 (2H, m), 0,95-1,13 (2H, m), 1,52 (3H, s), 3,97 (3H, s), 7,41 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,74 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,56 (1H, s).

Etapa CA6C: ácido 6-(1-metilciclopropil)-2-naftoico

Una mezcla del producto de la Etapa CA6B (en bruto 0,91 g, 2,5 mmol) y solución 2 M de hidróxido sódico (3,8 ml) en metanol (7,6 ml) se calentó a 60 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con éter dietílico (100 ml). La fase acuosa se acidificó a pH < 3 con solución 2 M de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con diclorometano-metanol (10:1, 150 ml x 3 veces). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío proporcionando 0,444 g (78% de rendimiento en 2 etapas) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0,77-0,92 (2H, m), 0,95-1,11 (2H, m), 1,49 (3H, s), 7,42 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,84 (1H, s), 7,90-7,97 (2H, m), 8,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,54 (1H, s). EM (IEP) : m/z 225 (M - H) $^-$ .

45 Ácido carboxílico 7: ácido 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-2-naftoico



Etapa CA7A: 2-(6-bromo-2-naftil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

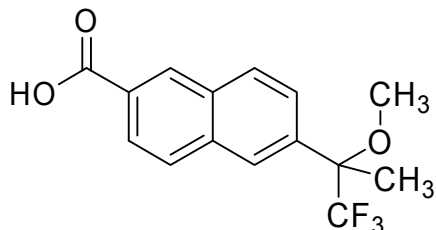
A una solución en DMF (25 ml) de 1-(6-bromo-2-naftil)etanona (2,5 g, 10,0 mmol, Tetrahedron Letters (2001), 42(2), 265-266), se añadieron trifluorometiltrimetilsilano (2,14 g, 15,1 mmol) y acetato de litio (33,1 mg, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Después, la reacción se fraccionó con solución acuosa de acetato sódico y acetato etílico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, la evaporación proporcionó el residuo en bruto que se trató con cloruro de hidrógeno y metanol agitando durante 5 horas. Después, la evaporación proporcionó el residuo en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con hexano: acetato de etilo (5:1), proporcionando el compuesto del título en forma de aceite incoloro con un 83% de rendimiento. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,50 (1H, s), 7,58 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,71-7,81 (3H, m), 8,04 (2H, d,  $J = 8,9$  Hz).

Etapa CA7B: 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-2-naftoato de metilo

A una solución en DMA (25 ml) y metanol (1 ml) del producto de la Etapa CA7A (1,0 g, 3,1 mmol), se añadieron acetato de paladio (70,0 mg, 0,31 mmol), difenilfosfino propano (129 mg, 0,31 mmol) y trietilamina (951 mg, 9,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 horas a  $100^\circ\text{C}$  en atmósfera de gas CO (presión de balón). Después, la reacción se fraccionó con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, la evaporación proporcionó el residuo en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con hexano: acetato de etilo (5:1), proporcionando el compuesto del título en forma de aceite incoloro con un 50% de rendimiento. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,81 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,85 (1H, s), 7,81-8,00 (1H, m), 8,11-8,26 (4H, m), 8,66 (1H, s).

Etapa CA7C: ácido 6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-2-naftoico

A una solución en etanol (30 ml) del producto de la Etapa CA7B (1,16 g, 3,1 mmol), se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (2 M) (15 ml) y la mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Después, la reacción se acidificó con ácido clorhídrico diluido (20 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato sódico. Después la filtración y evaporación proporcionaron el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un 90% de rendimiento. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,81 (3H, s), 6,85 (1H, s), 7,82 (1H, d,  $J = 9,2$  Hz), 7,99-8,25 (4H, m), 8,62 (1H, s), 12,9 (1H, sa).

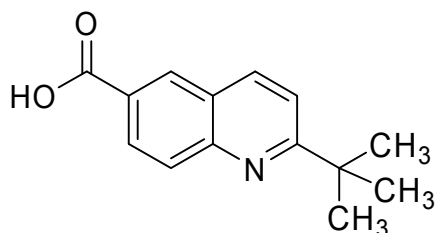
Ácido carboxílico 8: ácido 6-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-metiletil)-2-naftoicoEtapa CA8A: 6-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-metiletil)-2-naftoato de metilo

A una solución en THF del producto de la Etapa CA7B (0,45 g, 1,5 mmol), se añadió hidruro sódico (80 mg, 2,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a  $0^\circ\text{C}$ . Después, se añadió yoduro de metilo (642 mg, 4,5 mmol) a la mezcla y se dejó agitar durante 3 horas más. Después, el producto se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato sódico. Después la filtración, evaporación, y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con hexano: acetato de etilo = 4:1, proporcionaron el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un 58% de rendimiento. RMN de  $^1\text{H}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,91 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,93 (3H, s), 7,72-7,75 (1H, m), 8,02-8,05 (1H, m), 8,13-8,24 (3H, m), 8,68 (1H, s).

Etapa CA8B: ácido 6-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-metiletil)-2-naftoico

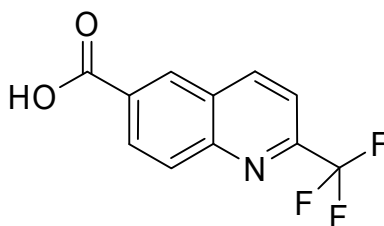
El compuesto del título se preparó mediante el mismo procedimiento de la Etapa CA7C usando el producto de la Etapa CA8A en lugar del producto de la Etapa CA7B proporcionando el compuesto del título con un 98% de rendimiento en forma de un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,91 (3H, s), 3,22 (3H, s), 7,71-7,74 (1H, m), 8,01-8,21 (4H, m), 8,64 (1H, s), 13,2 (1H, sa).

Ácido carboxílico 9: ácido 2-terc-butilquinolin-6-carboxílico

Se disolvió ácido 6-quinolinacarboxílico (500 mg, 2,89 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0°C. Se añadió t-butil-litio 1,8M en pentano (3,53 ml, 6,35 mmol) gota a gota a la reacción durante 30 minutos. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h después se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El intermedio ácido 2-terc-butil-1,2-dihidro-quinolin-6-carboxílico se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con heptano/acetato de etilo = 100/0 a 0/100. El producto que contenía fracciones se combinó; se añadió dióxido de manganeso (2510 mg, 28,9 mmol) directamente a esta solución y se agitó todo junto durante 1 h. La reacción después se filtró a través de celite proporcionando el producto del título en forma de un sólido crema. (300 mg, 45% de rendimiento). RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,38-1,40(9H s) 7,59-7,62(1H d) 7,77-7,80(1H d) 8,16-8,20(1H dd) 8,25-8,29(1H d) 8,32-8,35(1H d). EM (IEP/IQPA) m/z 230 (M + H)<sup>+</sup> m/z 415 (M - H)<sup>-</sup>.

#### Ácido carboxílico 10: ácido 2-(trifluorometil)quinolin-6-carboxílico



#### 15 Etapa CA10A: quinolin-6-carboxilo de terc-butilo

A una suspensión de ácido 6-quinolinocarboxílico (12 g, 69 mmol) en DMF (100 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (11,2 g, 69,3 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. Se añadieron *terc*-butanol (13 ml, 139 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (10,4 ml, 69,3 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se inactivó con agua (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo/heptano (1:3, 2 x 400 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró proporcionando éster t-butílico del ácido quinolin-6-carboxílico (14,54 g, 92%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,63 (9H, s), 7,42-7,46 (1H, m), 8,10 (1H, d), 8,23 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,50 (1H, d), 8,96-8,98 (1H, m). EMCL: tiempo de retención: 1,42 min. EM (IEP) m/z 230 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 25 Etapa CA10B: 1-oxiquinolin-6-carboxilo de terc-butilo

A una solución de quinolin-6-carboxilo de terc-butilo (14,54 g, 63 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió ácido *meta*-cloroperbenzoico (16,4 g, 95,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con más diclorometano (250 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando un residuo en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc:heptano=7:3; 17:3; 19:1 después CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=190:1) proporcionando éster *terc*-butílico del ácido 1-oxiquinolin-6-carboxílico (10,69 g, 69%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,65 (9H, s), 7,33-7,38 (1H, m), 7,83 (1H, d), 8,26-8,30 (1H, m), 8,54 (1H, d), 8,57-8,59 (1H, m), 8,78 (1H, d). EMCL: tiempo de retención: 1,31 min. EM (IEP) m/z 246 (M + H)<sup>+</sup>.

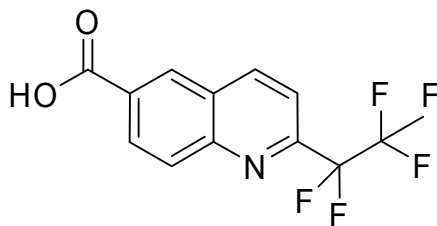
#### 35 Etapa CA10C: 2-(trifluorometil)quinolin-6-carboxilo de terc-butilo

A una solución de 1-oxiquinolin-6-carboxilo de terc-butilo (6 g, 20 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (6,15 ml, 41,6 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C se añadió fluoruro de cesio (400 mg, 2,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron más (trifluorometil)trimetilsilano (4,70 ml, 31,8 mmol) y fluoruro de cesio (400 mg, 2,6 mmol). El THF se eliminó a presión reducida proporcionando un residuo en crudo que se disolvió en EtOAc (150 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 x 50 ml) y después con salmuera (2 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando un residuo en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc:heptano=7:3) proporcionando éster *terc*-butílico del ácido 2-trifluorometilquinolin-6-carboxílico (3,53 g, 50%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,66 (9H, s), 7,80 (1H, d), 8,25 (1H, d), 8,36 (1H, dd), 8,47 (1H, d), 8,59 (1H, d). EMCL: tiempo de retención: 1,75 min. EM (IEP) m/z 298 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 45 Etapa CA10D: ácido 2-(trifluorometil)quinolin-6-carboxílico

A una solución de 2-trifluorometilquinolin-6-carboxilo de terc-butilo (2 g, 7 mmol) en diclorometano (50 ml), enfriada a 0 °C, se añadió ácido trifluoroacético (5,18 ml, 67,2 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 36 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto obtenido se trituró con heptano (4 x 10 ml) proporcionando ácido 2-trifluorometilquinolin-6-carboxílico (1,58 g, 98%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,93 (1H, d), 8,24 (1H, d), 8,42 (1H, dd), 8,73 (1H, d), 8,78 (1H, d). EMCL: tiempo de retención: 1,38 min. EM (IEP) m/z 242 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 50 Ácido carboxílico 11: ácido 2-(pentafluoroetil)quinolin-6-carboxílico



**Etapa CA11A: 2-(pentafluoroetil)quinolin-6-carboxilo de terc-butilo**

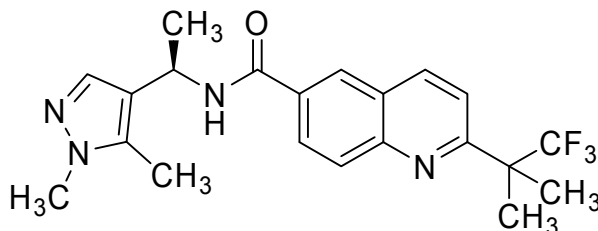
5 A una solución de 1-oxiquinolin-6-carboxilo de terc-butilo (0,20 g, 0,815 mmol) y (pentafluoroetil)trimetilsilano (300 mg, 1,56 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se añadió fluoruro de cesio (15 mg, 0,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 3 h. Se añadió más (pentafluoroetil)trimetilsilano (0,175 ml, 0,90 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se disolvió en EtOAc (60 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando un residuo en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc:heptano=85:15) proporcionando éster *t*-butílico del ácido 2-pentafluoroetilquinolin-6-carboxílico (165 mg, 58%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,66 (9H, s), 7,80 (1H, d), 8,25 (1H, d), 8,36 (1H, dd), 8,47 (1H, d), 8,60 (1H, d). EMCL: tiempo de retención: 1,84 min. EM (IEP) m/z 348 (M + H)<sup>+</sup>.

**Etapa CA11B: ácido 2-(pentafluoroetil)quinolin-6-carboxílico**

15 A una solución de 2-pentafluoroetilquinolin-6-carboxilo de terc-butilo (165 mg, 0,475 mmol) en diclorometano (5 ml), enfriada a 0 °C, se añadió ácido trifluoroacético (2 ml, 26 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida proporcionando el producto en bruto, ácido 2-pentafluoroetilquinolin-6-carboxílico (140 mg, 100%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>+2 gotas de CD<sub>3</sub>OD) δ 7,79 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,39 (1H, dd), 8,47 (1H, d), 8,67 (1H, d). EMCL: tiempo de retención: 1,49 min. EM (IEP) m/z 292 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplos**

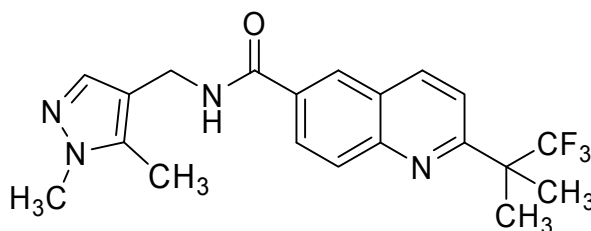
20 **Ejemplo 1: N-[(1*R*)-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)etil]-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxamida**



25 A una solución en DMF (3,8 ml) de (1*R*)-1-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)etanamina diclorhidrato (80 mg, 0,38 mmol), se añadieron ácido 6-*terc*-butil-2-naftoico (107 mg, 0,38 mmol), HBTU (150 mg, 0,396 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,197 ml, 1,13 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y agua, y el producto se extrajo con EtOAc 3 veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó mediante HPLC (columna: EM C 30 x 50 mm, acetonitrilo: 0,01% NH<sub>3</sub> acuoso =96:4 a 4:96 como eluyente, tiempo de retención=3,90 min) proporcionando el producto del título (140 mg, 92%) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,65 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,73 (6H, s), 2,30 (3H, s), 3,79 (3H, s), 5,28-5,37 (1H, m), 6,30 (1H, da, J = 9,0 Hz), 7,49 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,01 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,14 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,21 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,25 (1H, s). EM (IEP) m/z 403 (M - H)<sup>-</sup> 405 (M + H)<sup>+</sup>.

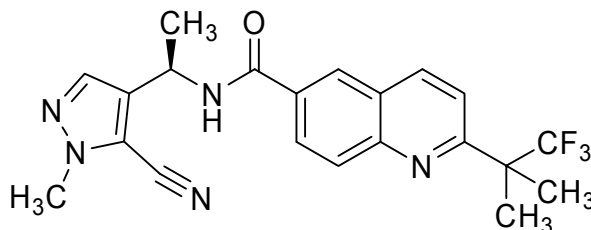
35 Los siguientes compuestos se prepararon mediante un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1 y el Esquema 1, usando los materiales de partida que se detallan más adelante.

**Ejemplo 2: N-[(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxamida**



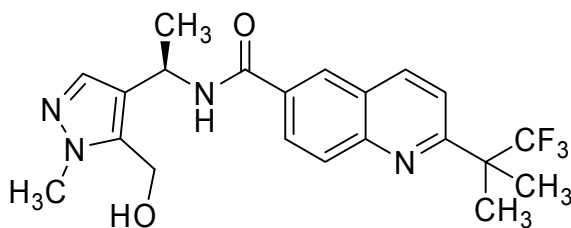
Se preparó usando 1-(1, 5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metanamina y el Ácido carboxílico 1. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,74 (6H, s), 2,33 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,53 (2H, d,  $J = 5,2$  Hz), 6,25 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,73-8,28 (5H, m). EM (IEP)  $m/z$  391 (M + H) $^+$ .

5 **Ejemplo 3: (R)-N-(1-(5-ciano-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil)-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxamida**



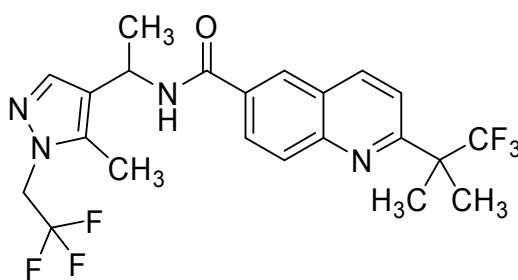
10 Se preparó usando la Amina 3 y el Ácido carboxílico 1. RMN de  $^1\text{H}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,57 (3 H, d,  $J = 7,3$  Hz), 1,71 (6 H, s), 3,98 (3 H, s), 5,30 (1 H, m), 7,11 (1H, d,  $J = 11,9$  Hz), 7,74 (1 H, s), 7,88 (1 H, d,  $J = 8,6$  Hz), 8,09 (1 H, d,  $J = 9,2$  Hz), 8,23 (1 H, dd,  $J = 2,0$  Hz, 8,6 Hz), 8,49-8,60 (2 H, m), 9,16 (1 H, d,  $J = 7,9$  Hz). EM (IEP) :  $m/z$  416 (M + H) $^+$ , 414 (M - H) $^-$ .

**Ejemplo 4: (R)-N-(1-(5-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil)-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxamida**



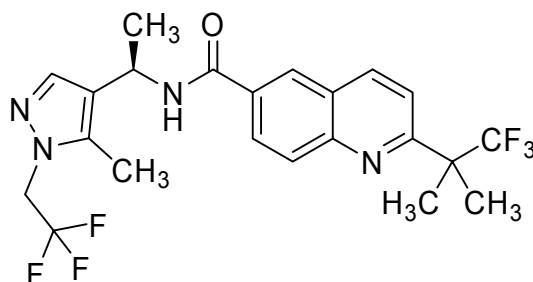
15 Se preparó usando la Amina 4 y el Ácido carboxílico 1. RMN de  $^1\text{H}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,51 (3 H, d,  $J = 7,3$  Hz), 1,71 (6 H, s), 3,79 (3 H, s), 4,52 (1 H, dd,  $J = 5,3$  Hz, 13,2 Hz), 4,61 (1 H, dd,  $J = 5,3$  Hz, 13,2 Hz), 5,16 (1 H, t,  $J = 5,3$  Hz), 5,25 (1 H, m), 7,45 (1 H, s), 7,87 (1 H, d,  $J = 9,2$  Hz), 8,06 (1 H, d,  $J = 9,2$  Hz), 8,19 (1 H, d,  $J = 8,6$  Hz), 8,46-8,56 (2 H, m), 8,89 (1 H, d,  $J = 8,9$  Hz). EM (IEP) :  $m/z$  421 (M + H) $^+$ , 419 (M - H) $^-$ .

**Ejemplo 5: N-(1-(5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)etil)-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxamida**



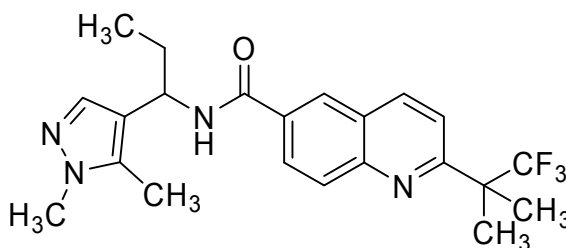
20 Se preparó usando la Amina 6 y el Ácido carboxílico 1. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,51 (3H, d,  $J = 6,0$  Hz), 1,71 (6H, s), 2,31 (3H, s), 5,02 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 5,08 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 5,16-5,25 (1H, m), 7,60 (1H, s), 7,88 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 8,08 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 8,19-8,23 (1H, m), 8,51-8,54 (2H, m), 8,93 (1H, da,  $J = 9,0$  Hz). EM (IEP)  $m/z$  471 (M - H) $^-$ ; 473 (M + H) $^+$ . La estructura química (1, 5-sustitución en el anillo pirazol) del compuesto del título se evaluó mediante análisis por RMN ( $^1\text{H}$ -1D, COSY, pNOESY y pROESY).

25 **Ejemplo 6: N-((1*R*)-1-(5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)etil)-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxamida**



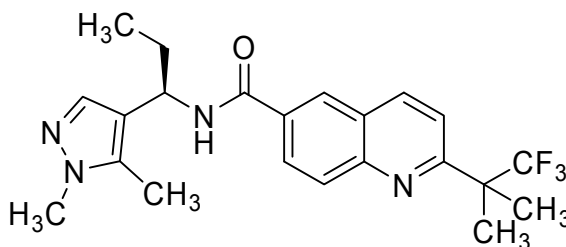
5 Se preparó usando la Amina 7 y el Ácido carboxílico 1. Los datos de RMN de  $^1\text{H}$  del Ejemplo 6 son iguales que los del Ejemplo 5. La pureza óptica (> 99% de e.e.) del Ejemplo 6 se detectó mediante HPLC quiral; DAICEL Chiralpak AD-H 4,6x250mm, n-hexano / 2-Propanol / Dietilamina = 85 / 15 / 0,1 (v/v/v) como eluyente, Tiempo de retención: 10,0 min; tiempo de retención del compuesto racémico correspondiente: 10,1, 13,0 min.

**Ejemplo 7: N-[1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propil]-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxamida**



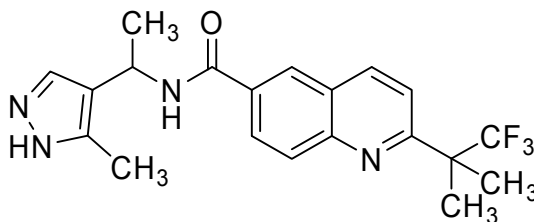
10 Se preparó usando la Amina 5 y el Ácido carboxílico 1. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,89 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,71 (6H, s), 1,75-1,98 (2H, m), 2,24 (3H, s), 3,68 (3H, s), 4,91-4,96 (1H, m), 7,38 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,50-8,53 (2H, m), 8,77 (1H, d, J = 8,1 Hz). EM (IEP) : m/z 419 (M + H) $^+$ .

**Ejemplo 8: N-[(1R)-1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propil]-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxamida**

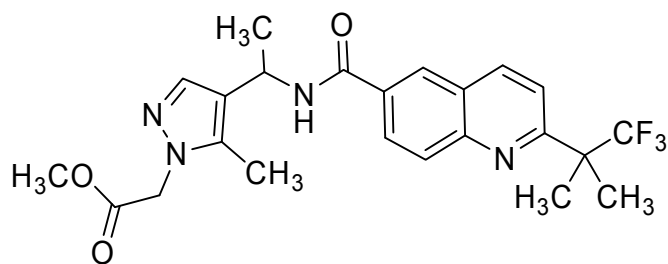


15 El compuesto racémico del Ejemplo 7 se separó mediante DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm x 20mm, temperatura de la columna: 40°C). La fase móvil es n-hexano / Isopropanol / Dietilamina = 85 / 15 / 0,1 y el caudal es 18,9 ml/min. El 1 $^{\text{er}}$  pico, con tiempo de retención de 9,1 min, era el enantiómero no deseado del compuesto del título y el 2 $^{\text{o}}$  pico, con tiempo de retención de 13,1min, era el compuesto del título. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,89 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,71 (6H, s), 1,75-1,98 (2H, m), 2,24 (3H, s), 3,68 (3H, s), 4,91-4,96 (1H, m), 7,38 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,50-8,53 (2H, m), 8,77 (1H, d, J = 8,1 Hz). EM (IEP) : m/z 419 (M + H) $^+$ .

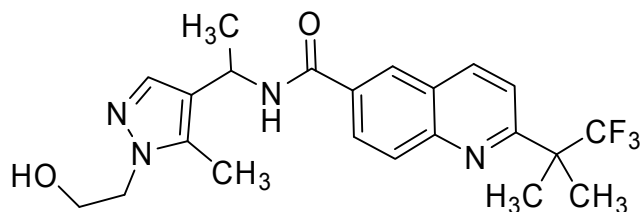
20 **Ejemplo 9: N-[1-(5-metil-1H-pirazol-4-il)etil]-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil)etil)quinolin-6-carboxamida**



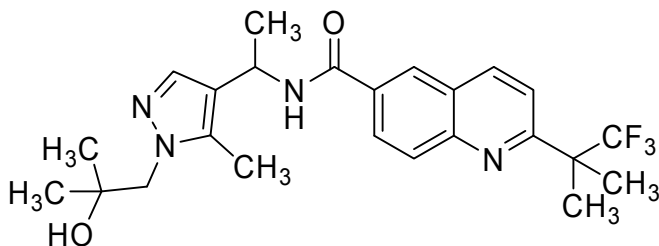
25 Se preparó usando la Amina 9 y el Ácido carboxílico 1. RMN de  $^1\text{H}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,50 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,71 (6H, s), 2,19 (3H, sa), 5,14-5,28 (1H, m), 7,40-7,70 (1H, sa), 7,87 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,07 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,18-8,25 (1H, m), 8,48-8,56 (2H, m), 8,81 (1H, sa), 12,20-12,50 (1H, sa).

**Ejemplo 10: 2-(5-Metil-4-(1-(2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxamido)etil)-1H-pirazol-1-il)acetato**

5 Se preparó usando la Amina 8 y el Ácido carboxílico 1 (10% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,51 (3H, d,  $J = 6,0$  Hz), 1,71 (6H, s), 2,21 (3H, s), 3,68 (3H, s), 5,00 (2H, s), 5,17-5,27 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,88 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 8,08 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 8,20-8,23 (1H, m), 8,51-8,54 (2H, m), 8,91 (1H, da,  $J = 6,0$  Hz). EM (IEP)  $m/z$  461 (M - H) $^-$ ; 463 (M + H) $^+$ . La estructura química (1, 5-sustitución en el anillo pirazol) del compuesto del título se evaluó mediante análisis por RMN ( $^1\text{H}$ -1D, COSY, pNOESY y pROESY).

**Ejemplo 11: N-(1-(1-(2-hidroxi)etil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxamida**

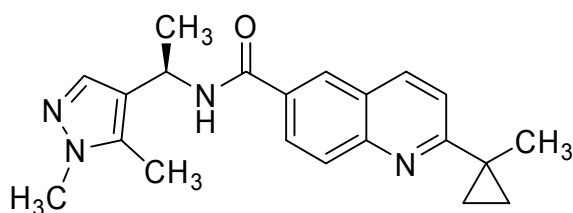
15 A una solución del Ejemplo 10 (23 mg, 0,05 mmol) en THF (3 ml) se añadió  $\text{LiBH}_4$  en polvo (3,25 mg, 0,15 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se calentó a  $65^\circ\text{C}$ , después se añadió MeOH (3 gotas) y la mezcla resultante se calentó a la misma temperatura durante 60 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado y la fase acuosa se extrajo con  $\text{AcOEt}$  3 veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera sucesivamente, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó mediante HPLC (columna: EM C 30 x 50 mm, acetonitrilo: 0,01%  $\text{NH}_3$  acuoso =96:4 a 4:96 como eluyente) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (16,6 mg, 77% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,50 (3H, d,  $J = 6,0$  Hz), 1,71 (6H, s), 2,26 (3H, s), 3,67 (2H, dd,  $J = 6,0, 12,0$  Hz), 4,03 (2H, t,  $J = 6,0$  Hz), 4,84 (1H, t,  $J = 6,0$  Hz), 5,14-5,24 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,87 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 8,07 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 8,19-8,23 (1H, m), 8,50-8,53 (2H, m), 8,85 (1H, da,  $J = 6,0$  Hz). EM (IEP)  $m/z$  433 (M - H) $^-$ ; 435 (M + H) $^+$ .

**Ejemplo 12: N-(1-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxamida**

25 A una suspensión de hidruro sódico (30,7 mg, 0,768 mmol, 60% en aceite, lavado con hexano 3 veces) en DMF (2 ml) se añadió el Ejemplo 9 (100 mg, 0,256 mmol) a  $0^\circ\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió 1,1-dimetiloxirano (22,2 mg, 0,307 mmol) a la mezcla, y se agitó durante otras 20 horas a  $60^\circ\text{C}$ . Después de enfriar, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se vertió sobre bicarbonato sódico acuoso saturado (30 ml), y se extrajo con diclorometano (50 ml, 3 veces). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó mediante una placa de TLC (placa de 1 mm de grueso, MeOH-DCM=1:10) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (20,1 mg, 17% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,08, 1,09 (cada uno 3 H, s), 1,50 (3 H, d,  $J = 6,6$  Hz), 1,71 (6 H, s), 2,27 (3 H, s), 3,91 (2 H, s), 4,65 (1 H, s), 5,21 (1 H, m), 7,48 (1 H, s), 7,87 (1 H, d,  $J = 9,2$  Hz), 8,07 (1 H, d,  $J = 8,6$  Hz), 8,22 (1 H, d,  $J = 7,3$  Hz), 8,46-8,59 (2 H, m), 8,85 (1 H, d,  $J = 7,9$  Hz). EM (IEP)  $m/z$ : 463 (M + H) $^+$ , 461 (M - H) $^-$ .

**Ejemplo 13: N-[(1R)-1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil]-2-(1-metilciclopropil)quinolin-6-carboxamida**

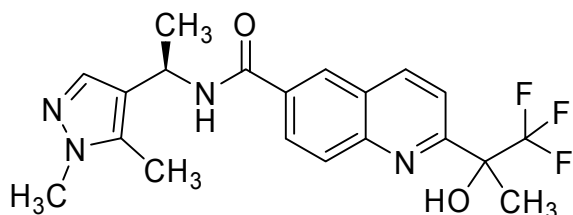




5 Se preparó usando la Amina 2 y el Ácido carboxílico 5. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ , 0,91-0,97 (2H, m), 1,29-1,34 (2H, m), 1,48 (3H, d,  $J = 7,3$  Hz), 1,59 (3H, s), 2,23 (3H, s), 3,68 (3H, s), 5,10-5,22 (1H, m), 7,39 (1H, s), 7,53 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,89 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 8,10 (1H, dd,  $J = 2,2, 8,8$  Hz), 8,33 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 8,42 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz), 8,76 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz). EM (IEP)  $m/z$  347 (M - H) $^-$ , 349 (M + H) $^+$ .

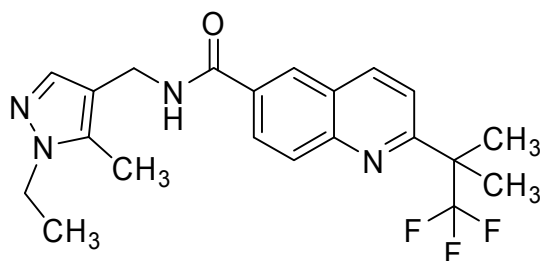
**Ejemplo 14:**

**N-[(1R)-1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil]-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metilet)quinolin-6-carboxamida**



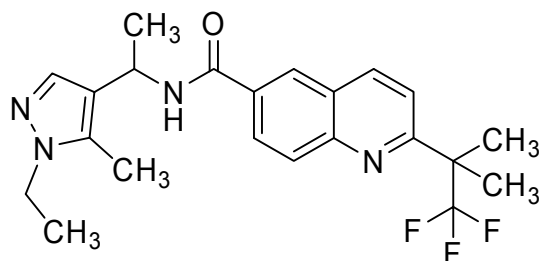
10 Se preparó usando la Amina 2 y el Ácido carboxílico 4. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,49 (3H, d,  $J = 7,3$  Hz), 1,84 (3H, s), 2,24 (3H, s), 3,69 (3H, s), 5,13-5,23 (1H, m), 6,99 (1H, s), 7,37-7,43 (1H, m), 7,98 (1H, d,  $J = 9,2$  Hz), 8,08 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 8,20-8,23 (1H, m), 8,54-8,57 (2H, m), 8,84 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz). EM (IEP) :  $m/z$  407 (M + H) $^+$ . Mezcla de diastereoisómeros (1:1)

**Ejemplo 15: N-[(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetilet)quinolin-6-carboxamida**



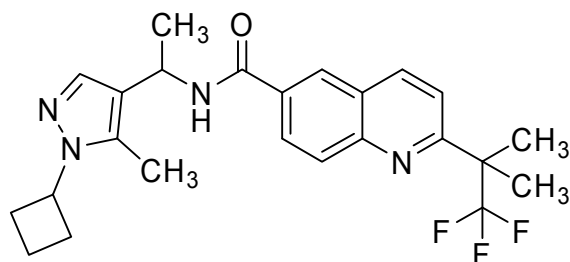
15 Se preparó usando 1-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)metanamina disponible comercialmente y el Ácido carboxílico 1. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,27 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,71 (6H, s), 2,28 (3H, s), 4,02 (2H, q,  $J = 7,3$  Hz), 4,31 (2H, d,  $J = 5,1$  Hz), 7,35 (1H, s), 7,86 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 8,07 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 8,19 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 8,51 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 8,52 (1H, s), 8,89 (1H, t,  $J = 5,1$  Hz). EM (IEP) :  $m/z$  405 (M + H) $^+$

**Ejemplo 16: N-[1-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)etil]-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetilet)quinolin-6-carboxamida**



20 Se preparó usando 1-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)etanamina disponible comercialmente y el Ácido carboxílico 1. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,27 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,49 (3H, d,  $J = 6,6$  Hz), 1,71 (6H, s), 2,25 (3H, s), 4,01 (2H, q,  $J = 7,3$  Hz), 5,15-5,26 (1H, m), 7,44 (1H, s), 7,87 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 8,06 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 8,20 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 8,51 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 8,53 (1H, s), 8,85 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz). EM (IEP) :  $m/z$  419 (M + H) $^+$ .

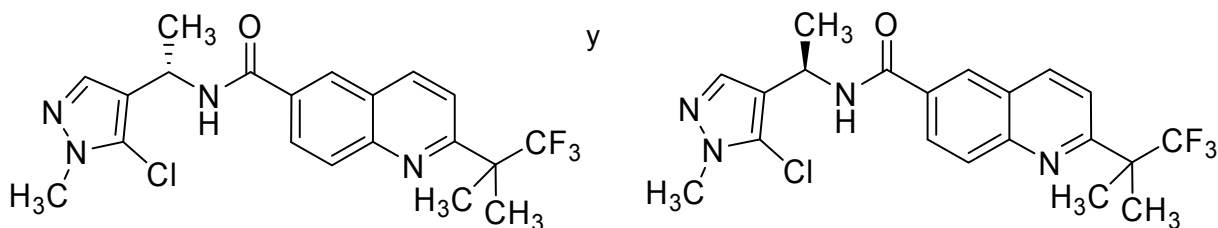
25 **Ejemplo 17: N-(1-ciclobutil-5-metil-1H-pirazol-4-il)etil]-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetilpropan-2-il)quinolin-6-carboxamida**



A una suspensión en agitación del Ejemplo 9 (50,2 mg, 0,129 mmol) en tolueno (10 ml) se añadieron ciclobutanol (20  $\mu$ l, 0,3 mmol) y cianometilenti-*N*-butilfosforano (40,0 mg, 0,166 mmol) a temperatura ambiente durante 18 horas. Después la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante una placa de TLC (placa de 1 mm de grueso, AcOEt-DCM=1:2) seguida de HPLC preparativa (Aparato: sistema Waters EM-trigger AutoPurificación™, Columna: Waters XTerra C18, 19 x 50 mm, partículas de 5  $\mu$ m, eluyente: MeOH / NH<sub>4</sub>OH acuoso al 0,01%) proporcionando el compuesto del título en forma de aceite incoloro (15,2 mg, 27% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  1,49 (3H, d, *J* = 6,6 Hz), 1,71 (6H, s), 1,71-1,82 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,23-2,35 (2H, m), 2,41-2,58 (2H, m), 4,76 (1H, tt, *J* = 8,1 Hz), 5,11-5,24 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,87 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,06 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,20 (1H, dd, *J* = 1,5, 8,8 Hz), 8,49-8,54 (1H, m), 8,52 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 8,86 (1H, d, *J* = 8,1 Hz). EM (IEP) *m/z*: 445 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 18: (S)-N-(1-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxamida y**

**Ejemplo 18a: (R)-N-(1-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxamida**

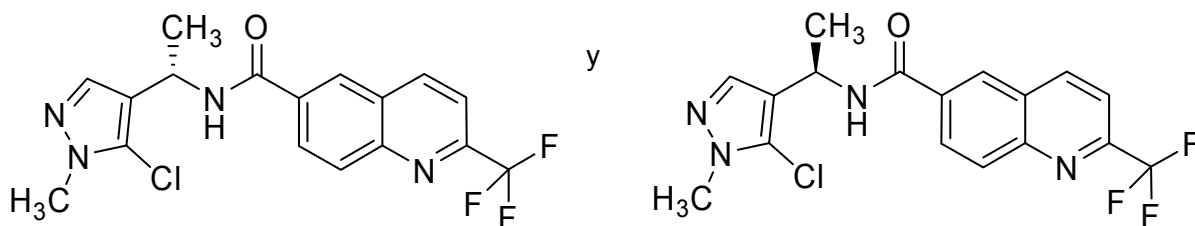


Ejemplo 18: (S)-1-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)etanamina diclorhidrato (amina 10, 45 mg, 0,19 mmol), ácido 2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-quinolin-6-carboxílico (55 mg, 0,194 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) (73,8 mg, 0,194 mmol) se suspendieron en diclorometano (5 ml). Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,102 ml, 0,58 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas. La reacción se diluyó con diclorometano (10 ml), y se lavó con agua (15 ml) después con salmuera (15 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con heptano/acetato de etilo = 100/0 a 0/100, para recuperar el producto del título en forma de un sólido blanco (55 mg, 67% de rendimiento). RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,62-1,65(3H, d) 1,71-1,73(6H, s) 3,83(3H, s) 5,30-5,38(1H, dq) 6,43-6,47(1H, d a) 7,53-7,54(1H, s) 7,66-7,70(1H, d) 8,00-8,03(1H, dd) 8,10-8,13(1H, d) 8,17-8,20(1H, d) 8,25-8,26(1H, d). EM (IEP/IQPA) *m/z* 425 (M + H)<sup>+</sup>. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +80,48 ° (c 1,05, CH<sub>3</sub>OH).

Ejemplo 18a: (R)-1-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)etanamina diclorhidrato (amina 10a, 50 mg, 0,215 mmol), ácido 2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-quinolin-6-carboxílico (88,7 mg, 0,313 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) (137 mg, 0,360 mmol) se suspendieron en diclorometano (5 ml). Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,218 ml, 1,25 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas. La reacción se diluyó con diclorometano (10 ml), y se lavó con agua (15 ml) después con salmuera (15 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con heptano/acetato de etilo = 100/0 a 0/100, para recuperar el producto del título en forma de una goma transparente (80 mg, 51% de rendimiento). RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,62-1,65(3H, d) 1,71-1,73(6H, s) 3,83(3H, s) 5,30-5,38(1H, dq) 6,43-6,47(1H, d a) 7,53-7,54(1H, s) 7,66-7,70(1H, d) 8,00-8,03(1H, dd) 8,10-8,13(1H, d) 8,17-8,20(1H, d) 8,25-8,26(1H, d). EM (IEP/IQPA) *m/z* 425 (M + H)<sup>+</sup>. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -42,38 ° (c 1,05, CH<sub>3</sub>OH).

**Ejemplo 19: (S)-N-(1-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-(trifluorometil)quinolin-6-carboxamida y**

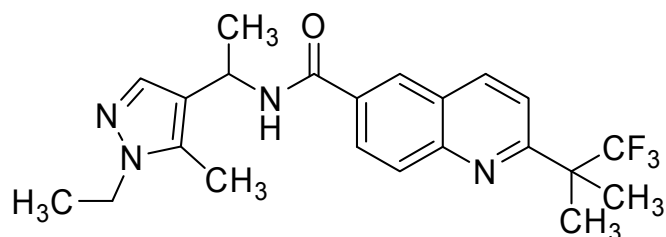
**Ejemplo 19a: (R)-N-(1-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-(trifluorometil)quinolin-6-carboxamida**



Ejemplo 19: La base libre de (S)-1-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-etanamina se formó fraccionando 150 mg de la sal clorhidrato (amina 10) entre solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y acetato de etilo (20 ml), la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml) se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. La base libre (60 mg, 0,38 mmol), ácido 2-trifluorometilquinolin-6-carboxílico (90,7 mg, 0,376 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) (143 mg, 0,376 mmol) se suspendieron en diclorometano (5 ml). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,196 ml, 1,13 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas. La reacción se diluyó con diclorometano (10 ml), y se lavó con agua (15 ml) después con salmuera (15 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con heptano/acetato de etilo = 100/0 a 0/100, y se recrystalizó a partir de *tert*-butilmetiléter para recuperar el producto del título en forma de un sólido blanco (100 mg, 70% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,60-1,63(3H, d) 3,79-3,80(3H, s) 5,28-5,36(1H, dq) 6,75-6,80(1H, da) 7,51(1H, s) 7,73-7,76(1H, d) 8,09-8,12(1H, dd) 8,18-8,21(1H, d) 8,34-8,35(1H, d) 8,35-8,38(1H, d). EM (IEP) m/z 383 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 19a: (R)-N-(1-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-(trifluorometil)quinolin-6-carboxamida puede prepararse mediante el procedimiento del Ejemplo 19, usando (R)-1-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-etanamina en lugar del enantiómero (S).

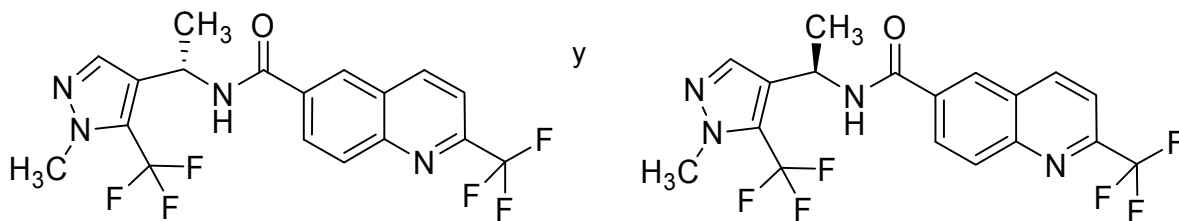
**Ejemplo 20: N-(1-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxamida**



A una solución en DMF (3 ml) de 1-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)etanamina (95 mg, 0,62 mmol), se añadieron ácido (2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxílico (176 mg, 0,62 mmol), HBTU (284 mg, 0,748 mmol) y trietilamina (0,434 ml, 3,12 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y agua, y el producto se extrajo con EtOAc/hexano (4:1) (3x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, usando EtOAc/hexano (2:1) proporcionando el producto del título (31 mg, 12%) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,27 (3H, t) 1,49 (3H, d), 1,71 (6H, s), 2,25 (3H, s), 4,01 (1H, q), 5,19 (1H, m), 7,44 (1H, s), 7,86 (1H, d), 8,06 (1H, d), 8,20 (1H, d), 8,51 (1H, d), 8,53 (1H, sa) 8,86 (1H, d). EMCL (IEP) RT=3,11mins, m/z 417 (M - H)<sup>-</sup> 419 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 21: (S)-N-(1-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)etil)-2-(trifluorometil)quinolin-6-carboxamida y**

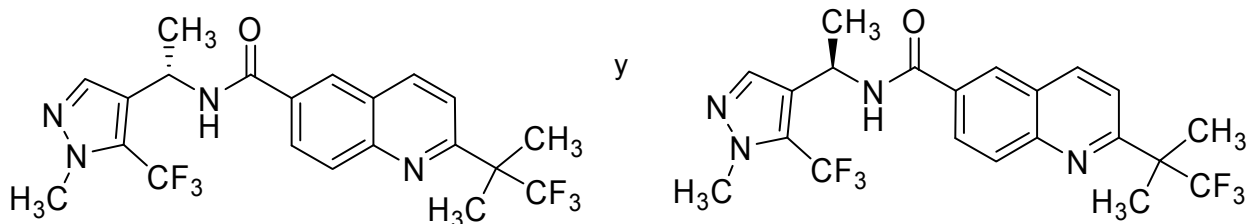
**Ejemplo 21a: (R)-N-(1-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)etil)-2-(trifluorometil)quinolin-6-carboxamida**



Ejemplo 21: Se añadió N,N-diisopropiletilamina (109 mg, 0,00084 mol) a ácido 2-(trifluorometil)quinolin-6-carboxílico (81 mg, 0,00034 mol) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il) N,N,N',N'-tetrametiluronio (106 mg, 0,00028 mol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se disolvió (1S)-1-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]etanamina diclorhidrato (75 mg, 0,00028 mol) en diclorometano (2 ml) y se añadió a la mezcla de reacción y la solución se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La solución se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con solución de carbonato sódico (1x20 ml) y salmuera (2x20 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó proporcionando un semisólido. La goma se disolvió en éter dietílico (3x10 ml) y se evaporó proporcionando un sólido. Rendimiento 150 mg. El sólido se disolvió en diclorometano y se purificó usando una ISCO Companion (columna de 4 g de sílice y heptano a acetato de etilo:heptano 2:3). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron proporcionando un sólido blanco tipo papel. El sólido se suspendió en éter dietílico (3x10 ml) y se evaporó proporcionando un sólido blanco. Rendimiento 90 mg, 77%. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz CD<sub>3</sub>OD) δ 8,70, 8,68 (d,1H) 8,51 (s,1H) 8,24 (s,2H) 5,50,5,49, 5,47, 5,45 (q,1H) 4,00 (s,3H) 1,62, 1,61 (d,3H). EM (IEP) m/z 417 (M+H)<sup>+</sup>. CL-EM ESLD 100% m/z 417 (M+1). TLC acetato de etilo:heptano 1:1 0,6 UV+ve. Tpf 182-184 C. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +67,20° (c 1,25, CH<sub>3</sub>OH).

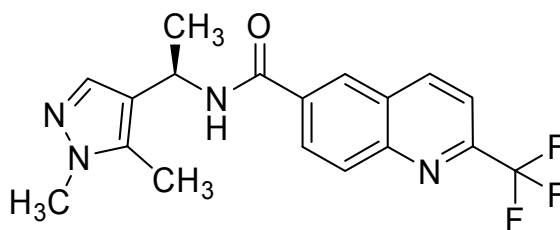
Ejemplo 21a: (R)-N-(1-(1-Metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)etil)-2-(trifluorometil)quinolin-6-carboxamida puede prepararse mediante el procedimiento del Ejemplo 21, usando (1R)-1-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]etanamina diclorhidrato en lugar el enantiómero (S) correspondiente.

**Ejemplo 22: (S)-N-(1-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)etil)-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)quinolin-6-carboxamida y**

**Ejemplo****22a:****(R)-N-(1-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)etil)-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)quinolin-6-carboxamida**

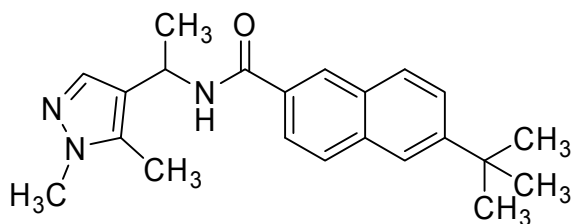
5 Ejemplo 22: N,N-Diisopropiletilamina (146 mg, 0,0013 mol) se añadió a ácido  
 2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxílico (106 mg, 0,00038 mol) en diclorometano (4 ml) a temperatura  
 ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)  
 10 N,N,N',N'-tetrametiluronio (143 mg, 0,00038 mol) y la solución se agitó durante 5 minutos.  
 (1S)-1-[1-Metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]etanamina diclorhidrato (100 mg, 0,00038 mol) se añadió a la mezcla  
 de reacción y la solución se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La solución se evaporó y el residuo se disolvió  
 en acetato de etilo y se lavó con solución al 10% de carbonato sódico (2x20 ml) y salmuera (3x20 ml). La fase orgánica  
 se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó proporcionando un goma incolora. Rendimiento 170 mg. La goma  
 se disolvió en diclorometano y se purificó usando una ISCO Companion (columna de 12 g de sílice y heptano a acetato  
 de etilo:heptano 2:3). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron proporcionando una espuma  
 15 incolora. Rendimiento 150 mg, 87%. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz CD<sub>3</sub>OD) δ 8,41-8,39 (m,2H) 8,13 (s,2H) 7,83, 7,81 (d,1H)  
 7,67 (s,1H) 5,51, 5,49, 5,47, 5,45 (q,1H) 4,00 (s,3H) 1,75 (s,6H) 1,62, 1,60 (d,3H). EM (IEP) m/z 459 (M+H)<sup>+</sup>. CL -EM  
 100% ESLD m/z 459 (M+H)<sup>+</sup>. TLC acetato de etilo:heptano 1:1 0,6 UV+ve. [α]<sub>D</sub> = +73,91 ° (c 2,07, CH<sub>3</sub>OH).

Ejemplo 22a: Se añadió N,N-diisopropiletilamina (110 mg, 0,00085 mol) a ácido  
 2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxílico (80,2 mg, 0,00028 mol) en diclorometano (4 ml) a temperatura  
 ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)  
 20 N,N,N',N'-tetrametiluronio (180 mg, 0,00028 mol) y la solución se agitó durante 5 minutos. Se añadió  
 (1R)-1-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]etanamina diclorhidrato (75,2 mg, 0,00028 mol) a la mezcla de reacción  
 y la solución se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La solución se evaporó y el residuo se disolvió en acetato  
 de etilo y se lavó con solución al 10% de carbonato sódico (2x20 ml) y salmuera (3x20 ml). La fase orgánica se separó,  
 se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó proporcionando un goma incolora. La goma se disolvió en diclorometano y se  
 purificó usando una ISCO Companion (columna de 4 g de sílice, heptano a acetato de etilo:heptano 1:1). Las  
 fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron proporcionando una espuma incolora. Rendimiento de 60 mg,  
 46% RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz CD<sub>3</sub>OD) 8,41-8,39 (m,2H) 8,13 (s,2H) 7,83, 7,81 (d,1H) 7,66 (s,1H) 5,50, 5,48, 5,47, 5,45  
 (q,1H) 4,00 (s,3H) 1,75 (s,6H) 1,62, 1,60 (d,3H). EM (IEP) m/z 459 (M+H)<sup>+</sup>. CL -EM 100% ESLD m/z 459 (M+H)<sup>+</sup>. TLC  
 25 acetato de etilo:heptano 1:1 0,6 UV+ve [α]<sub>D</sub> = -71,25 ° (c 1,0, CH<sub>3</sub>OH)

**Ejemplo 23: (R)-N-(1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-(trifluorometil)quinolin-6-carboxamida**

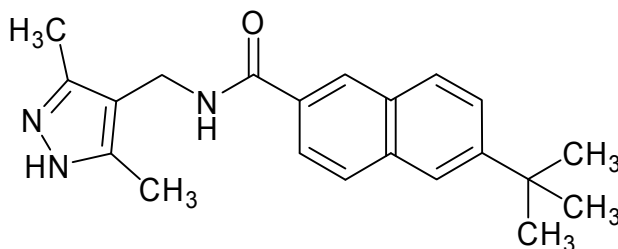
Ácido 2-trifluorometilquinolin-6-carboxílico (100 mg, 0,415 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió  
 N,N-di-iso-propiletilamina (base de Hunig, 268 µl, 1,54 mmol). Se añadió HATU (158 mg, 0,415 mmol) seguido de  
 35 (1R)-1-[1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]etanamina diclorhidrato (88 mg, 0,415 mmol) y la solución se agitó a temperatura  
 ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (65 ml) después se  
 fraccionó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 x 20 ml) y después con salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó sobre  
 MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando un aceite/goma dorado. El producto se  
 purificó usando una ISCO (columna de 12 g), eluyendo con EtOAc:heptano (5:95 aumentando a 100:0). Las fracciones  
 40 que contenían producto puro se concentraron a presión reducida proporcionando un sólido blanco espumoso, 150 mg,  
 rendimiento=41%. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,68 (1H, d), 8,47-8,49 (1H, m), 8,20-8,23 (2H, m), 7,92 (1H, d),  
 7,48 (1H, s), 5,29 (1H, q) 3,76 (3H, s), 2,33 (3H, s) y 1,61 (3H, d). EMCL (ciclo de 2 minutos): UV (1,37 min, 82%);  
 ELSD (1,37 min, 100%). Masa del ión: 363 = MH<sup>+</sup>

**Ejemplo 24: 6-terc-butil-N-[1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil]-2-naftamida**



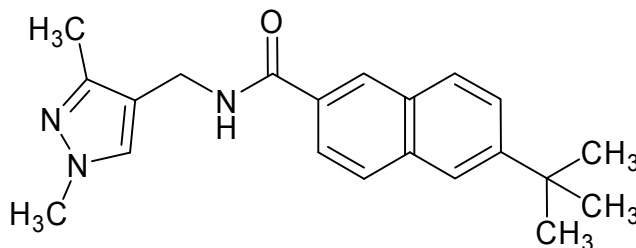
Se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 1 usando la Amina 1 y el Ácido carboxílico 2. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,39 (9H, s), 1,49 (3H, d,  $J = 8,1$  Hz), 2,24 (3H, s), 3,69 (3H, s), 5,14-5,20 (1H, m), 7,40 (1H, s), 7,70 (3H, d,  $J = 10,8$  Hz), 7,87-7,96 (4H, m), 8,39 (1H, s), 8,69 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz). EM (IEP)  $m/z$  348 (M - H) $^-$ , 350 (M + H) $^+$ .

5 **Ejemplo 25: 6-*tert*-butil-*N*-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-2-naftamida**



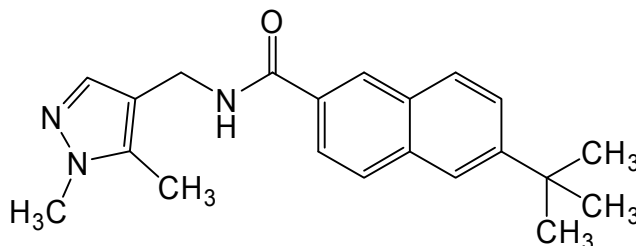
Se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 1 usando (3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metanamina y el Ácido carboxílico 2.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,42 (9H, s), 2,32 (3H, s), 4,49 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz), 6,13 (1H, sa), 7,61-7,65 (1H, m), 7,76-7,87 (4H, m), 8,22 (1H, s). EM (IEP)  $m/z$  334 (M - H) $^-$ , 336 (M + H) $^+$ .

10 **Ejemplo 26: 6-*tert*-butil-*N*-[(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-2-naftamida**



Se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 1 usando (1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metanamina y el Ácido carboxílico 2.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,42 (9H, s), 2,30 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,50 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz), 6,26 (1H, br. s), 7,36 (1H, s), 7,62-7,66 (1H, m), 7,76-7,87 (4H, m), 8,22 (1H, s). EM (IEP)  $m/z$  334 (M - H) $^-$ , 336 (M + H) $^+$ .

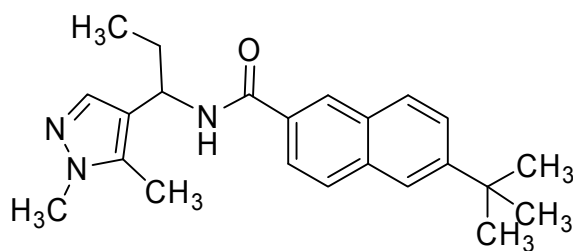
15 **Ejemplo 27: 6-*tert*-butil-*N*-[(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-2-naftamida**



Se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 1 usando 1-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metanamina y el Ácido carboxílico 2. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,38 (9H, s), 2,27 (3H, s), 3,69 (3H, s), 4,29 (2H, d,  $J = 5,9$  Hz), 7,32 (1H, s), 7,69 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,2$  Hz), 7,85-7,98 (4H, m), 8,39 (1H, s), 8,85 (1H, t,  $J = 5,5$  Hz). HPLC Prep (básica 32-68, TR = 3,52 min).

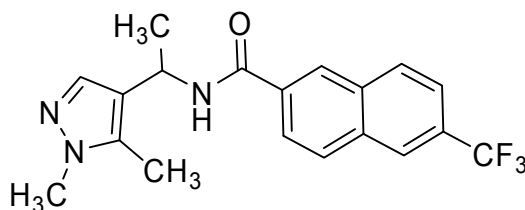
20

**Ejemplo 28: 6-*tert*-butil-*N*-(1-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)propil)-2-naftamida**



Se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 1 usando la Amina 5 y el Ácido carboxílico 2. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,01 (3H, t, J = 6,0 Hz), 1,42 (9H, s), 1,90-2,09 (2H, m), 2,31 (3H, s), 3,79 (3H, s), 5,06-5,14 (1H, m), 6,22 (1H, da, J = 6,0 Hz), 7,44 (1H, s), 7,61-7,64 (1H, m), 7,75-7,86 (4H, m), 8,20 (1H, s). EM (IEP) m/z 362 (M - H) $^-$  364 (M + H) $^+$ .

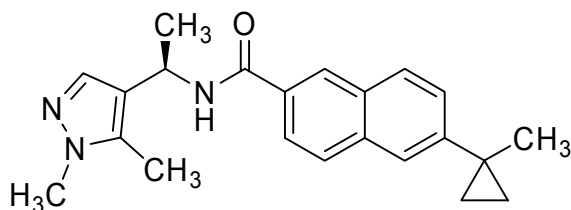
5 **Ejemplo 29: N-(1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil)-6-(trifluorometil)-2-naftamida**



Se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 1 usando la Amina 1 y ácido 6-(trifluorometil)-2-naftoico. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,49 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,24 (3H, s), 3,69 (3H, s), 5,13-5,22 (1H, m), 7,41 (1H, s), 7,80-7,84 (1H, m), 8,04-8,08 (1H, m), 8,19-8,27 (2H, m), 8,48 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,83 (1H, da, J = 9,0 Hz). EM (IEP) m/z 360 (M - H) $^-$  362 (M + H) $^+$ .

10

**Ejemplo 30: N-[(1R)-1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil]-6-(1-metilciclopropil)-2-naftamida**

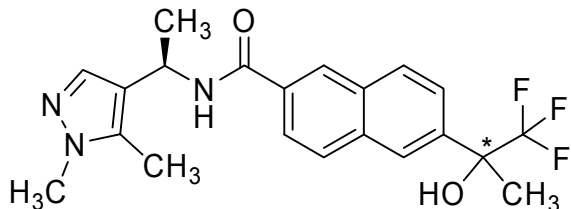


Se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 1 usando la Amina 2 y el Ácido carboxílico 6. RMN de  $^1\text{H}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0,79-0,92 (2H, m), 0,92-1,04 (2H, m), 1,42-1,55 (6H, m, que incluye 3H, s, 1,49 ppm), 2,23 (3H, s), 3,68 (3H, s), 5,16 (1H, m), 7,33-7,44 (2H, m), 7,80 (1H, s), 7,84-7,95 (3H, m), 8,37 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 8,6 Hz). EM (IEP) : m/z 348 (M + H) $^+$ .

15

**Ejemplo 31: N-[(1R)-1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil]-6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-2-naftamida y**

**Ejemplo 32: N-[(1R)-1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil]-6-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]-2-naftamida**

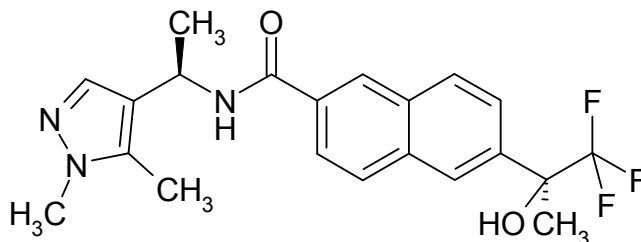


A una solución en DMF (1,0 ml) de (1R)-1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etanamina clorhidrato (amina 2) (75 mg, 0,352 mmol), se añadieron ácido (R,S)-6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-2-naftoico (Ácido carboxílico 7) (100 mg, 0,352 mmol), HBTU (160 mg, 0,422 mmol) y trietilamina (0,245 ml, 1,76 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y agua, y el producto se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentró a vacío. La mezcla se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano/acetato de etilo (1:2) proporcionando la mezcla de diastereoisómeros (Ejemplo 31, 77 mg, 54% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. El producto se purificó mediante HPLC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD-H 250mm x 20 mm, n-hexano / etanol / Dietilamina = 80 / 20 / 0,1 como eluyente) proporcionando el producto del título (Ejemplo 32, 5,7 mg, 2 $^o$  pico, tiempo de retención: 17,9 min) en forma de un sólido blanco como diastereoisómero único. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,64 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,89 (3H, s), 2,32 (3H, s), 3,80 (3H, s), 5,31-5,39 (1H, m), 6,34-6,38 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,70-8,09 (5H, m), 8,24 (1H, s). EM (IEP) : m/z 406 (M + H) $^+$ .

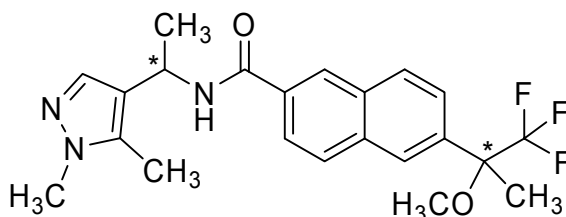
20

25

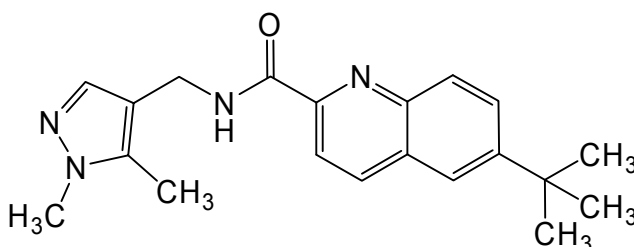
30

**Ejemplo 32a: *N*-[(1*R*)-1-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)etil]-6-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]-2-naftamida**

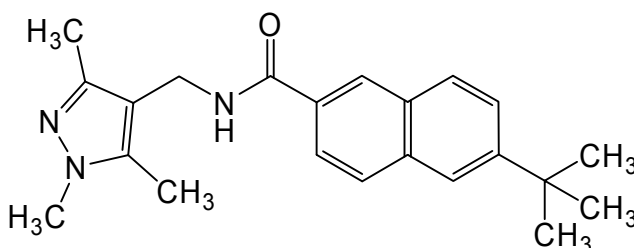
A una solución en DMF (4 ml) solución de la Amina 2 ((1*R*)-1-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)etanamina diclorhidrato, 74,6 mg, 0,352 mmol), se añadieron el Ácido carboxílico 7, ácido (6-(2,2,2- trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-2-naftoico, 100 mg, 0,352 mmol), HBTU (160 mg, 0,422 mmol) y trietilamina (0,245 ml, 1,76 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y agua, y el producto se extrajo con EtOAc 3 veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato etílico:hexano=2:1) proporcionando el producto en forma de una mezcla de diastereoisómeros, que se purificaron mediante HPLC quiral proporcionando el producto del título en forma de un sólido blanco amorfo (18,3 mg, 12,8% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,64-1,66 (3H, d), 1,88-1,89 (3H, s), 2,30-2,33 (3H, s), 3,79-3,81 (3H s), 5,31-5,36 (1H, m), 6,33-6,38 (1H, da), 7,54 (1H, s), 7,72-7,76 (1H, dd), 7,87-7,90 (1H, d), 7,91-7,94 (2H, dt), 8,08-8,09 (1H, s), 8,23-8,24 (1H, s) EM (IEP) m/z 406 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 33: *N*-[1-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)etil]-6-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-metiletil)-2-naftamida**

Se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 1 a partir de la Amina 2 y el Ácido carboxílico 8. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,65 (3H, d, J = 5,8 Hz), 1,90 (3H, s), 2,31 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,80 (3H, s), 5,31-5,36 (1H, m), 6,27-6,29 (1H, m), 7,51 (1H, s), 7,71-7,98 (5H, m), 8,26 (1H, s). EM (IEP) : m/z 420 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 34: 6-*tert*-butil-*N*-[(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]quinolina-2-carboxamida**

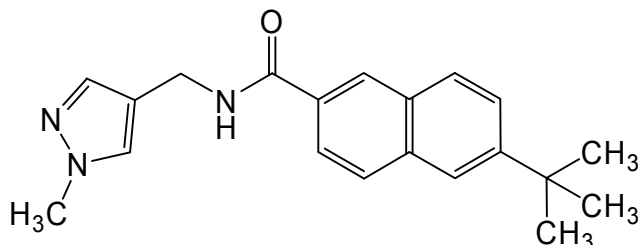
Se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 1 usando 1-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metanamina y el Ácido carboxílico 3. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,39 (9H, s), 2,28 (3H, s), 3,68 (3H, s), 4,33 (2H, d, J = 6,6 Hz), 7,34 (1H,s), 7,93-8,15 (4H, m), 8,51 (1H, d, 8,8 Hz), 9,04 (1H, t, J = 6,24 Hz). HPLC-Prep (básica 32-68, TR = 3,72 min) EM (IEP) m/z 337 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 35: 6-*tert*-butil-*N*-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-2-naftamida**

Se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 1 usando (1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)metanamina y el Ácido

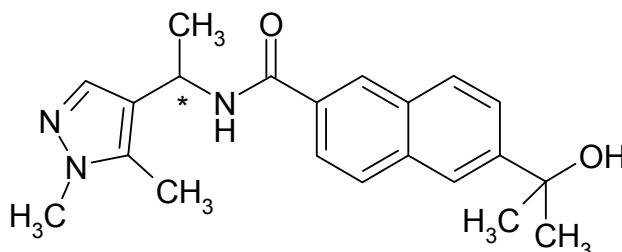
carboxílico 2. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,42 (9H, s), 2,27 (6H, s), 3,74 (3H, s), 4,46 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz), 6,10 (1H, sa), 7,61-7,65 (1H, m), 7,75-7,86 (4H, m), 8,21 (1H, s). EM (IEP)  $m/z$  348 (M - H) $^-$ , 350 (M + H) $^+$

**Ejemplo 36: 6-terc-butil-N-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-naftamida**



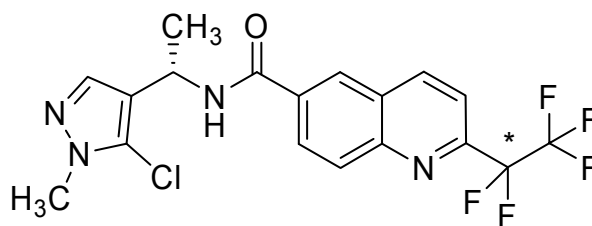
- 5 Se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 1 usando (1-metil-1H-pirazol-4-il)metanamina y el Ácido carboxílico 2.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,42 (9H, s), 3,89 (3H, s), 4,55 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz), 6,43 (1H, sa), 7,45 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,61-7,65 (1H, m), 7,79-7,86 (4H, m), 8,23 (1H, s). EM (IEP)  $m/z$  320 (M - H) $^-$ , 322 (M + H) $^+$

**Ejemplo 37: N-[1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil]-6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-naftamida**



- 10 A una solución en DMF (3 ml) de ácido 6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-naftalen-2-carboxílico (documento U.S. 4638087, publicado el 20 de enero de 1987, 95 mg, 0,413 mmol), se añadieron la Amina 9 (1-(5-Metil-1H-pirazol-4-il)etanamina diclorhidrato, 95 mg, 0,352 mmol), HBTU (188 mg, 0,495 mmol) y trietilamina (0,173 ml, 1,24 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y agua, y el producto se extrajo con EtOAc 3 veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato etílico:hexano=2:1) proporcionando el producto del título en forma de un sólido blanco (84,4 mg, 58,2% de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,46-1,49 (3H, d), 1,50-1,53 (6H, s) 2,22-2,24 (3H, s) 3,67-3,68 (3H, s) 5,13-5,20 (2H, m) 7,38-7,39 (1H, s) 7,69-7,72 (1H, d) 7,81-8,00 (4H, m) 8,39-8,40 (1H, s) 8,68-8,72 (1H, d). EM (IEP)  $m/z$  352 (M + H) $^+$ .

20 **Ejemplo 38: N-((1S)-1-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-(pentafluoroetil)quinolin-6-carboxamida**



- 25 (S)-1-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-etanamina diclorhidrato (36 mg, 0,155 mmol), ácido 2-pentafluoroetilquinolin-6-carboxílico (45 mg, 0,16 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) (65 mg, 0,171 mmol) se suspendieron en diclorometano (5 ml). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,108 ml, 0,62 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas. La reacción se diluyó con diclorometano (15 ml), y se lavó con agua (15 ml), los compuestos orgánicos se concentraron proporcionando el producto en bruto. El producto después se purificó mediante una columna ISCO Biotage usando 0-100% de EtOAc en heptano proporcionando el producto del título en forma de una goma transparente (55 mg, 70% de rendimiento). RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,60-1,63(3H, d) 3,81(3H, s) 5,28(1H, dq) 7,61(1H, s) 7,92(1H, d) 8,23(2H, dd) 8,50(1H, s) 8,67(1H, d) 8,97(1H, da). EMCL: tiempo de retención:1,55 minutos, EM (IEP)  $m/z$  433 (M+H) $^+$ .

**Procedimiento para evaluar actividades biológicas**

**Ensayo de antagonistas de VR1 humano**

- 35 La actividad antagonista de VR1 puede determinarse mediante el ensayo de obtención de imágenes con  $\text{Ca}^{2+}$  usando células con gran expresión de VR1 humano. Las células con gran expresión de los receptores VR1 humanos pueden



5 obtenerse mediante diversos procedimientos convencionales diferentes. Un procedimiento estándar es la clonación de ganglio radicular dorsal (DRG) o de riñón humanos de acuerdo con los procedimientos que se describen en el artículo de la publicación Nature, 389, páginas 816-824, 1997. De forma alternativa, también se conocen los queratinocitos humanos con gran expresión de receptores VR1 y se han publicado en el artículo de publicación Biochemical and Biophysical Research Communications, 291, páginas 124-129, 2002). En este artículo, los queratinocitos humanos demostraron un aumento intracelular mediado por VR1 de  $Ca^{2+}$  mediante la adición de capsaicina. Además, también está disponible el procedimiento para regular por aumento el gen VR1 humano, que habitualmente es un gen silencioso o que no produce niveles detectables de receptores VR1, para obtener células convenientes. Dicho procedimiento de modificación genética se describió en detalle; Nat. Biotechnol., 19, páginas 440-445, 2001.

10 Las células que expresan receptores VR1 humanos se mantuvieron en un matraz de cultivo a 37 °C en un entorno que contenía  $CO_2$  al 5% hasta su uso en el ensayo. El ensayo de obtención de imágenes con  $Ca^{2+}$  intracelular para determinar las actividades de antagonismo de VR1 se realizaron mediante los siguientes procedimientos.

15 El medio de cultivo se eliminó del matraz y se añadió indicador de calcio fluorescente fura-2/AM al matraz a una concentración de 5  $\mu M$  en el medio. El matraz se introdujo en una incubadora con  $CO_2$  y se incubó durante 1 hora. Después las células que expresaban los receptores VR1 humanos se separaron del matraz seguido de lavado con solución salina tamponada con fosfato, PBS(-) y se resuspendieron en tampón de ensayo. Se añadieron 80  $\mu l$  de alícuota de suspensión celular ( $3,75 \times 10^5$  células/ ml) a la placa de ensayo y las células se sedimentaron mediante centrifugado (950 rpm, 20 °C, 3 minutos).

20 Los compuestos de los ejemplos se analizaron en el ensayo de antagonista de VR1 humano que se describe anteriormente. Los valores de la concentración de inhibición al 50% ( $CI_{50}$ ) se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 1

N.º de Ej.	$CI_{50}$ (nM)	N.º de Ej.	$CI_{50}$ (nM)	N.º de Ej.	$CI_{50}$ (nM)	N.º de Ej.	$CI_{50}$ (nM)
1	25,2	11	16,4	24	23	33	139
2	261	12	79,9	25	118	34	254
3	322	13	313	26	443	35	1870
4	607	14	63,7	27	73	36	3480
5	44,1	15	71,7	28	57,4	37	1000
6	26,6	16	28,9	29	189		
7	145	17	124	30	20,1		
8	66,0	18 18a	17,97 3	31	177		
9	323	23	121	32 32a	52,7 3190	capsazepina	237-455

#### **Ensayo de estimulación con capsaicina**

25 Los cambios inducidos por capsaicina en la concentración de calcio intracelular se controlaron usando FDSS 6000 (Hamamatsu Photonics, Japón), un sistema de obtención de imágenes fluorométrico. La suspensión celular en tampón Krebs-Ringer HEPES (KRH) (NaCl 115 mM, KCl 5,4 mM,  $MgSO_4$  1 mM,  $CaCl_2$  1,8 mM, D-Glucosa 11 mM, HEPES 25 mM,  $Na_2HPO_4$  0,96 mM, a pH 7,3) se preincubaron con concentraciones variables de los compuestos de experimentación o con tampón KRH (control de tampón) durante 15 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad. Después se añadió automáticamente solución de capsaicina, que da 300 nM en la mezcla de ensayo a la placa de ensayo mediante el FDSS 6000.

#### **Ensayo de estimulación con ácido**

35 Los cambios inducidos por ácido en la concentración de calcio intracelular se controlaron usando FDSS 6000 (Hamamatsu Photonics, Japón), un sistema de obtención de imágenes fluorométrico. La suspensión celular en tampón de reposo (HBSS suplementado con HEPES 10 mM, a pH 7,4) se preincubó con concentraciones variables de los compuestos de prueba o tampón de reposo (control de tampón) durante 15 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad. Las células se añadieron automáticamente a la solución de estimulación (HBSS suplementado con MES, pH final del tampón de ensayo 5,8) mediante el FDSS 6000. Los valores de  $CI_{50}$  de los antagonistas de VR1 se determinaron en base a la mitad del aumento que demostraron las muestras de control de tampón después de la estimulación con ácido.

#### **Determinación de la actividad antagonista**

El control de los cambios de las señales de fluorescencia ( $\lambda_{ex} = 340 \text{ nm} / 380 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{em} = 510 - 520 \text{ nm}$ ) se inició 1 minuto antes de la adición de solución de capsaicina o de tampón ácido y continuó durante 5 minutos. Los valores de  $CI_{50}$  de los antagonistas de VR1 se determinaron en base a la mitad del aumento que demostraron las muestras de control de tampón después de la estimulación con agonista.

#### 5 **Ensayo de agonistas de VR1 humano**

10 Las células que expresan receptores VR1 humanos se mantuvieron en un matraz de cultivo a  $37^\circ \text{C}$  en un entorno que contenía  $\text{CO}_2$  al 5% hasta su uso en el ensayo. El ensayo de obtención de imágenes de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular para determinar las actividades de agonismo de VR1 se realizaron mediante los siguientes procedimientos. El medio de cultivo se eliminó del matraz y se añadió indicador de calcio fluorescente fura-2/AM al matraz a una concentración de 5  $\mu\text{M}$  en el medio. El matraz se introdujo en una incubadora con  $\text{CO}_2$  y se incubó durante 1 hora. Después las células que expresaban los receptores VR1 humanos se separaron del matraz seguido de lavado con solución salina tamponada con fosfato, PBS(-) y se resuspendieron en tampón de Krebs-Ringer HEPES (KRH): NaCl 115 mM, KCl 5,4 mM,  $\text{MgSO}_4$  1 mM,  $\text{CaCl}_2$  1,8 mM, D-Glucosa 11 mM, HEPES 25 mM,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  0,96 mM, a pH 7,3.

#### 15 **Ensayo en formato de 96 pocillos**

20 Los cambios inducidos por el compuesto de prueba en la concentración de calcio intracelular se controlaron usando FDSS 6000 (Hamamatsu Photonics, Japón), un sistema de obtención de imágenes fluorométrico. Los 80  $\mu\text{l}$  de alícuota de la suspensión celular ( $3,75 \times 10^5$  células/ ml) en tampón KRH se distribuyeron en las placas de 96 pocillos, y después esta placa de ensayo se introdujo en el FDSS6000. Finalmente se añadieron automáticamente 20  $\mu\text{l}$  de concentraciones variables de los compuestos de prueba o tampón KRH (control de tampón) o capsaicina 1  $\mu\text{M}$  (control de respuesta máxima) a la placa de ensayo mediante el FDSS 6000.

#### 25 **Ensayo en formato de 384 pocillos**

Los 30  $\mu\text{l}$  de alícuota de la suspensión celular ( $8 \times 10^5$  células/ ml) en tampón KRH se distribuyeron en las placas de 384 pocillos, y después esta placa de ensayo se introdujo en el FDSS6000. Finalmente se añadieron automáticamente 15  $\mu\text{l}$  de concentraciones variables de los compuestos de prueba o tampón KRH (control de tampón) o capsaicina 2  $\mu\text{M}$  (control de respuesta máxima) a la placa de ensayo mediante el FDSS 6000.

#### Determinación de la actividad agonista

30 El control de los cambios de las señales de fluorescencia ( $\lambda_{ex} = 340 \text{ nm} / 380 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{em} = 510 - 520 \text{ nm}$ ) se inició 1 minuto (formato de 96 pocillos) o 15 segundos (formato de 384 pocillos) antes de la adición de los compuestos de prueba y continuó durante 5 minutos. Los valores de  $CE_{50}$  de los compuestos se determinaron a partir de la respuesta máxima de los compuestos de prueba. Los valores de  $E_{max}$  se determinaron en términos de porcentaje de la respuesta inducida por capsaicina 1  $\mu\text{M}$  (formato de 96 pocillos) o 2  $\mu\text{M}$  (formato de 384 pocillos).

#### **Modelo de lesión por constricción crónica (Modelo de CCI)**

35 Se usaron ratas Sprague-Dawley macho (270-300 g; B.W., Charles River, Tsukuba, Japón). La operación de lesión por constricción crónica (CCI) se realizó de acuerdo con el procedimiento que se describe en Bennett y Xie (Bennett, G.J. y Xie, Y.K. Pain, 33:87-107, 1988). Resumiendo, se anestesió a los animales con pentobarbital sódico (64,8 mg/kg, i.p.) y se expuso el nervio ciático común izquierdo a nivel de la mitad del muslo mediante disección roma a través del biceps femoris. La parte proximal a la trifurcación del ciático se liberó de los tejidos adheridos y se ataron 4 ligaduras (hilo de seda 4-0) sueltas alrededor de la misma con un espacio de aproximadamente 1 mm. La operación simulada se realizó al igual que la operación de CCI con la excepción de la ligadura del nervio ciático. Dos semanas después de la operación, se evaluó la alodinia mecánica aplicando filamentos de von Frey (VFH) a la superficie plantar de la pata posterior. La cantidad de fuerza mínima de VFH necesaria para provocar una respuesta se registró como umbral de retirada de la pata (PWT). La prueba de VFH se realizó a las 0,5, 1 y 2 horas de la administración de la dosis. Los datos experimentales se analizaron usando una prueba Kruskal-Wallis seguida de una prueba de Dunn para comparaciones múltiples o una prueba U de Mann-Whitney para la comparación pareada.

#### 45 **Modelo de artrosis inducida por mono-yodoacetato (MIA)**

50 Ratas Sprague-Dawley macho de 6 semanas de edad (SD, Japan SLC o Charles River Japan) se anestesiaron con pentobarbital. El sitio para la inyección (rodilla) de MIA se afeitó y se limpió con 70% de EtOH. Se inyectaron 25  $\mu\text{l}$  de solución de MIA o de solución salina en la articulación de la rodilla derecha usando una aguja de calibre 29. El efecto del daño articular en la distribución del peso entre la rodilla derecha (dañada) e izquierda (sin tratamiento) se evaluó usando un medidor de incapacitación (Linton Instrumentation, Norfolk, Reino Unido). La fuerza ejercida por cada miembro posterior se midió en gramos. El déficit de apoyo de peso (WB) se determinó por la diferencia de peso cargado sobre cada pata. Se entrenó a las ratas para medir el WB una vez a la semana hasta 20 días después de la inyección de MIA. El efecto analgésico de los compuestos se midió a los 21 días de la inyección de MIA. Antes de la administración del compuesto, se midió el déficit de WB previo a la administración. Después de la administración de los compuestos, se determinó la atenuación de los déficits de WB como el efecto analgésico.

#### **Hiperalgnesia térmica y mecánica inducida por adyuvante completo de Freund (CFA) en ratas**

##### Hiperalgnesia térmica

60 Se usaron ratas SD macho de 6 semanas. Se inyectó adyuvante completo de Freund (CFA, 300  $\mu\text{g}$  de *Mycobacterium Tuberculosis* H37RA (Difco, MI) en 100  $\mu\text{l}$  de parafina líquida (Wako, Osaka, Japón)) en la superficie plantar de la pata trasera de las ratas. Dos días después de la inyección de CFA, se determinó la hiperalgnesia térmica mediante el procedimiento que se describe anteriormente (Hargreaves y cols., 1988) usando el aparato de pruebas plantares (Ugo-Basil, Varese, Italia). Las ratas se adaptaron al entorno de las pruebas durante al menos 15 minutos antes de

cualquier estimulación. Se aplicó calor radiante a la superficie plantar de la pata trasera y se determinaron las latencias hasta la retirada de la pata (PWL, segundos). La intensidad del calor radiante se ajustó para que se produjera una PWL estable de 10 a 15 segundos. El compuesto de prueba se administró en un volumen de 0,5 ml por 100 g de peso corporal. Las PWL se midieron 1, 3 ó 5 horas después de la administración del fármaco.

#### 5 Hiperalgia mecánica

10 Se usaron ratas SD macho de 4 semanas. Se inyectó CFA (300 µg de *Mycobacterium Tuberculosis* H37RA (Difco, MI) en 100 µl de parafina líquida (Wako, Osaka, Japón)) en la superficie plantar de la pata trasera de las ratas. Dos días después de la inyección de CFA, se determinó la hiperalgia mecánica midiendo el umbral de retirada de la pata (PWT, gramos) a la presión usando el analgesímetro (Ugo-Basil, Varese, Italia). Se sujetó suavemente a los animales y de forma uniforme se fue aumentando la presión aplicada a la superficie dorsal de una pata trasera mediante una punta de plástico. Se determinó la presión necesaria para provocar la retirada de la pata. El compuesto de prueba se administró en un volumen 0,5 ml por 100 g de peso corporal. Los PWT se midieron 1, 3 ó 5 horas después de la administración del fármaco.

#### Ensayo de permeación de membranas artificiales paralelas (PAMPA)

15 Los experimentos se realizaron en placas receptoras y donantes de 96 pocillos. Dicho sistema de 96 pocillos se describió en *Journal of Medicinal Chemistry*, 1998, vol. 41, n.º 7, 1007-1010. Como material de la membrana artificial se usó 4% de fosfatidilcolina y 1% de ácido esteárico en dodecano. La placa receptora (placa con filtro hidrófobo de 96 pocillos (MAIP N45, Millipore)) se preparó añadiendo 5 µl de material de membrana artificial sobre la parte superior del filtro y la placa se rellenó con 250 µl de solución salina equilibrada de Hank (HBSS) tamponada con ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES) (pH 6,5). La placa donante (placa Receptora de Transporte (MATRNPS50, Millipore)) se llenó con 300 µl de HBSS tamponada con MES (pH 6,5) que contenía 10 µM de los compuestos de prueba. La placa receptora se colocó sobre la placa donante formando un "sandwich" y se incubó a 30°C durante 2,5 horas. Después del periodo de incubación, se analizaron la solución receptora, donante y donante inicial (referencia) mediante EMCL/EM. Los datos se expresaron en términos del valor de permeabilidad eficaz en  $\text{cm} \times 10^5/\text{seg}$  y el valor de retención de la membrana.

#### Unión de dofetilida humana

30 Una pasta de células HEK-293 que expresan el producto de HERG puede suspenderse en un volumen de 10 veces del tampón Tris 50 mM ajustado a pH 7,5 a 25 °C con HCl 2 M que contiene  $\text{MgCl}_2$  1 mM y KCl 10 mM. Las células se homogenizaron usando un homogenizador Polytron (a potencia máxima durante 20 segundos) y se centrifugaron a 48.000 g durante 20 minutos a 4°C. El sedimento se resuspendió, se homogeneizó y se centrifugó una vez más del mismo modo. El sobrenadante resultante se desechó y el sedimento final se resuspendió (volumen de 10 veces de tampón Tris 50 mM) y se homogenizó a máxima potencia durante 20 segundos. El homogenado de la membrana se dividió en alícuotas y se almacenó a -80°C hasta su uso. Se usó una alícuota para determinar la concentración de proteína usando un Protein Assay Rapid Kit y un lector de placas ARVO SX (Wallac). Toda la manipulación, la solución madre y equipo se mantuvieron en hielo todo el tiempo. Para los ensayos de saturación, los experimentos se realizaron en un volumen total de 200 µl. La saturación se determinó incubando 20 µl de [<sup>3</sup>H]-dofetilida y 160 µl de homogenados de membrana (20-30 µg de proteína por pocillo) durante 60 min a temperatura ambiente en ausencia o presencia de dofetilida 10 µM a las concentraciones finales (20 µl) para la unión total o no específica, respectivamente. Todas las incubaciones se terminaron mediante filtración rápida a vacío sobre papeles de filtro de fibra de vidrio empapados en polieterimida (PEI) usando un recolector de células Skatron seguido de dos lavados con tampón Tris 50 mM (pH 7,5 a 25 °C). Se cuantificó la radiactividad unida a los receptores mediante recuento de centelleo líquido usando un contador Packard LS.

45 Para el ensayo de competición, los compuestos se diluyeron en placas de polipropileno de 96 pocillos con diluciones de 4 puntos con formato semilogarítmico. Todas las diluciones se realizaron en DMSO primero y después se transfirieron a tampón Tris 50 mM (pH 7,5 a 25 °C) que contenía  $\text{MgCl}_2$  1 mM, KCl 10 mM de forma que la concentración final de DMSO era del 1%. Los compuestos se dispensaron por triplicado en placas de ensayo (4 µl). Los pocillos de unión total y de unión no específica se establecieron en 6 pocillos como vehículo y dofetilida 10 µM a concentración final, respectivamente. El radioligando se preparó a una concentración final de 5,6 x y esta solución se añadió a cada pocillo (36 µl). El ensayo se inició mediante la adición de perlas de ensayo de centelleo de proximidad (SPA) YSi poli-L-lisina (50 µl, 1 mg/pocillo) y membranas (110 µl, 20 µg/pocillo). Se continuó la incubación durante 60 min a temperatura ambiente. Las placas se incubaron durante otras 3 horas a temperatura ambiente para que las perlas se asentaran. La radiactividad unida a los receptores se cuantificó usando un contador de placas Wallac MicroBeta.

#### Ensayo de I<sub>HERG</sub>

55 Se usaron células HEK 293 que expresan de manera estable el canal de potasio HERG para el estudio electrofisiológico. La metodología para la transfección estable de este canal en las células HEK puede encontrarse en otros documentos (Z. Zhou y cols., 1998, *Biophysical Journal*, 74, páginas 230-241). Antes del día de experimentación, las células se recolectaron de matraces de cultivo y se plaquearon sobre cubres de vidrio en Medio mínimo esencial (MEM) estándar con 10% de suero de ternero fetal (FCS). Las células plaqueadas se almacenaron en una incubadora a 37°C se mantuvieron en atmósfera de 95% de  $\text{O}_2$ /5% de  $\text{CO}_2$ . Las células se estudiaron 15-28 horas después de recolectar.

65 Las corrientes de HERG se estudiaron usando técnicas estándar de control de voltaje en modo de células completas. Durante el experimento, las células se superfundieron con una solución externa estándar de la siguiente composición (mM); NaCl, 130; KCl, 4;  $\text{CaCl}_2$ , 2;  $\text{MgCl}_2$ , 1; Glucosa, 10; HEPES, 5; pH 7,4 con NaOH. Los registros de las células enteras se realizaron usando un amplificador de control de voltaje y pipetas de parche que tienen una resistencia de 1-3MΩ cuando se cargan con la solución interna estándar de la siguiente composición (mM); KCl, 130; MgATP, 5;

MgCl<sub>2</sub>, 1,0; HEPES, 10; EGTA 5, pH 7,2 con KOH. Sólo se aceptaron las células con resistencias de acceso por debajo de 15 MΩ y resistencias de sellado >1 GΩ para la experimentación ulterior. La compensación de la resistencia en serie se aplicó hasta un máximo de 80%. No se realizó sustracción por escape. Sin embargo, la resistencia en serie que puede usarse con seguridad. Después de lograr la configuración de célula completa y de tiempo suficiente para la diálisis celular con solución mediante pipeta (>5 min), se aplicó un protocolo estándar de voltaje a la célula para provocar corrientes de membrana. El protocolo del voltaje es el siguiente. La membrana se despolarizó desde el potencial de reposo de -80 mV a +40 mV durante 1000 ms. A esto siguió un descenso del voltaje (tasa 0,5 mV ms<sup>-1</sup>) hasta el potencial de reposo. El protocolo de voltajes se aplicó a la célula de forma continuada durante todo el experimento cada 4 segundos (0,25Hz). Se midió la amplitud de la corriente máxima provocada a aproximadamente -40 mV durante el descenso. Una vez se obtuvieron respuestas estables de la corriente provocada en la solución externa, se aplicó vehículo (0,5% de DMSO en la solución externa estándar) durante 10-20 min mediante una bomba peristáltica. Cuando los cambios en la amplitud de la respuesta de la corriente provocada en las condiciones de control con vehículo eran mínimos, se aplicaba el compuesto de prueba a 0,3, 1, 3, 10 μM durante un periodo de 10 minutos. El periodo de 10 minutos incluía el tiempo durante el que la solución de aprovisionamiento pasaba a través del tubo del depósito de la solución hasta la cámara de registro mediante la bomba. El tiempo de exposición de las células a la solución de compuesto era de más de 5 min después de que la concentración de fármaco en la cámara hubiera alcanzado de sobra la concentración que se pretendía. Había un periodo posterior de lavado de 10-20 minutos para evaluar la reversibilidad. Finalmente, las células se expusieron a una dosis elevada de dofetilida (5 μM), un bloqueante específico de IKr, para evaluar la corriente endógena insensible.

Todos los experimentos se realizaron a temperatura ambiente (23±1°C). Las corrientes de membrana provocadas se registraron en línea en un ordenador, se filtraron a 500-1 KHz (Bessel -3dB) y se muestrearon a 1-2 KHz usando el amplificador de control de voltaje y un programa de análisis de datos específico. La amplitud máxima de la corriente, que se produjo a aproximadamente -40mV, se midió fuera de línea en el ordenador.

La media aritmética de los diez valores de la amplitud se calculó en las condiciones de control con vehículo y en presencia de fármaco. El descenso porcentual de I<sub>N</sub> en cada experimento se obtuvo mediante el valor de corriente normalizado usando la siguiente fórmula:  $I_N = (1 - I_D/I_C) \times 100$ , donde I<sub>D</sub> es el valor medio de la corriente en presencia de fármaco e I<sub>C</sub> es el valor medio de la corriente en las condiciones de control. Se realizaron experimentos separados para cada concentración de fármaco o control a los mismos tiempos y la media aritmética de cada experimento se define como el resultado del estudio.

#### Ensayo de interacciones entre fármacos de punto único de cóctel de sustratos (cDDI)

Los compuestos de prueba (3 μM) se preincubaron en 0,1 mg/ml de microsomas hepáticos humanos con MgCl<sub>2</sub> 1 mM, NADP+ 1 mM, ácido isocítrico 5 mM, y 1 U/ml de deshidrogenasa isocítrica en tampón de fosfato potásico 100 mM (pH 7,4) a 37°C en un número de placas de 96 pocillos. Después de 5 minutos de preincubación, se inició la reacción mediante la adición de cóctel de sustrato que incluía todos los sustratos que se muestran en la siguiente Tabla. Después de 8 minutos de incubación, se retiró una placa de la incubadora y la reacción se terminó con un volumen de incubación de acetonitrilo. Las concentraciones de los metabolitos en sobrenadante se midieron mediante un sistema de CL/EM/EM. La inhibición porcentual para cada CYP se calculó usando la siguiente ecuación:

% de Inhibición =  $(1 - (\text{la cantidad de metabolito con el compuesto de prueba}) / (\text{Cantidad media del metabolito sin el compuesto de prueba})) \times 100$

**Tabla 2: Condiciones para el ensayo de interacciones entre fármacos**

CYP	sustrato	Conc. del sustrato (μM)	Metabolito
1A2	Tacrina	2	1'-hidroxitacrina
2C9	Diclofenaco	5	4'-hidroxidiclofenaco
2C19	S-Mefenitoína	40	4'-hidroximefenitoína
2D6	Dextrometorfano	5	Dextrorfano
3A	Midazolam	2	1'-hidroximidazolam

#### Eliminación intrínseca

Los compuestos de prueba (1 μM) se incubaron con MgCl<sub>2</sub> 1 mM, NADP+ 1 mM, ácido isocítrico 5 mM, 1 U/ml de deshidrogenasa isocítrica y 0,8 mg/ml de HLM (microsomas hepáticos humanos) en tampón de fosfato potásico 100 mM (pH 7,4) a 37°C en un número de placas de 384 pocillos. En varios tiempos se retiró una placa de la incubadora y la reacción se terminó con dos volúmenes de incubación de acetonitrilo. La concentración del compuesto en el sobrenadante se midió mediante un sistema de CL/EM/EM. El valor de eliminación intrínseca (Cl<sub>int</sub>) se calculó usando las siguientes ecuaciones:

$El_{int} (\mu\text{l}/\text{min}/\text{mg de proteína}) = (k \times \text{volumen de incubación}) / \text{concentración de proteína}$

$k (\text{min}^{-1}) = - \text{pendiente de } \ln(\text{concentración en función del tiempo})$

**Determinación de los valores de pA<sub>2</sub> frente a la estimulación con capsaicina**

Los valores de pA<sub>2</sub> de antagonistas contra la respuesta en función de la dosis de capsaicina se determinaron usando un ensayo de obtención de imágenes con Ca<sup>2+</sup> con células que expresaban niveles elevados de VR1 humano (para la explicación de la teoría que hay detrás de las determinaciones de pA<sub>2</sub>, véase A Pharmacological Primer: Theory, Applications, and Methods 2<sup>a</sup> edición de Terry P. Kenakin, páginas 102-108, Academic Press, Nueva York, 2006). Las células que expresan niveles elevados de VR1 se obtuvieron generando una línea celular de queratinocitos humanos con expresión heteróloga de VR1 controlada por un promotor inducible. Específicamente, se prepararon células que expresaban VR1 humano controlado por un promotor inmediato-temprano de citomegalovirus humano (CMV) y dos sitios de operador de tetraciclina 2 (TetO2) usando el sistema T-REx (Invitrogen, Carlsbad, CA, EE.UU.). Los detalles y procedimientos que se refieren a este sistema se han publicado (Hum. Gene Ther. 9, páginas 1939-1950, 1998; Annu. Rev. Microbiol. 48, páginas 345-369, 1994; Mol. Biol. 169, páginas 707-721, 1983). Se subclonó VR1 en el vector pcDNA5/TO del sistema T-REx (Invitrogen n.º de catálogo V1033-20) que se transfirió en la línea de queratinocitos humanos del Sistema T-REx (Invitrogen n.º de catálogo R710-07) a partir de la cual se estableció una línea celular estable que expresaba VR1 después de la inducción mediante la exposición a tetraciclina o doxiciclina (Hum. Gene Ther. 9, páginas 1939-1950, 1998; instrucciones que vienen con la compra de los productos indicados anteriormente). Las células se mantuvieron en una incubadora con CO<sub>2</sub> (5% de CO<sub>2</sub>) a 37°C en medio de cultivo que contenía DMEM con rojo de fenol (Mediatech n.º de catálogo: 15-017-CV) suplementado con 10% de suero bovino fetal inactivado térmicamente, 5% de penicilina-estreptomina (Mediatech n.º de catálogo: 30-002-CI), 5% de Glutamax® (L-Alanil-L-Glutamina, Mediatech n.º de catálogo: 25-015-CI), 200 µg/ ml de higromicina (Mediatech n.º:30-240-CR), 0,5 µg/ ml de blastidina (Invitrogen n.º 46-1120)).

Para la preparación del ensayo, se plaquearon células que expresaban VR1 humano tal como se describe anteriormente en placas de 96 pocillos (Becton Dickinson [DA] placas de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina, n.º de catálogo 356692) a 55.000 células por pocillo en medio de cultivo (descrito anteriormente) que también contenía 1 µg/ ml de doxiciclina. Las células plaqueadas después se introdujeron en una incubadora (5% de CO<sub>2</sub>) y se incubaron durante 20-26 horas a 37°C. Después se aspiró el medio de las células y se añadieron 50 µl de tampón que contenía tinte (de Molecular Devices FLIPR kit de ensayo Calcuim 4, n.º de catálogo R8141) a cada pocillo. Las células después se dejaron a oscuras a temperatura ambiente durante 1,5-2 horas. Las placas con células después se introdujeron en la FLIPR TETRA (Molecular Devices, CA, USA). Se añadieron antagonistas y capsaicina a cada pocillo usando la herramienta de manejo de líquidos de la FLIPR TETRA. Los antagonistas en solución salina (NaCl 130 mM, 17 g/l de sacarosa, 1,8 g/l de glucosa, HEPES 8,8 mM, KCl 3 mM, MgCl 0,60 mM, CaCl 1,0 mM; ajustado a pH 7,4 usando NaOH 10 N o 1 N; con 0,03% de BSA añadido el día del experimento), o control de vehículo en solución salina, se preincubaron a las concentraciones finales deseadas a oscuras a temperatura ambiente durante 2 ó 30 minutos (por favor véase la Tabla 2 para los tiempos de preincubación empleados) con células que ya contenían el tampón con tinte mencionado anteriormente. Después se añadió capsaicina más la concentración apropiada de antagonista en solución salina a concentraciones variables para lograr concentraciones finales que abarcan el intervalo de 17 pM - 3 µM de capsaicina final y la misma concentración final de antagonista, o control de vehículo, que ya estaba en el pocillo desde la etapa de preincubación con antagonista que se describe anteriormente. Los cambios en la señal de fluorescencia (λ<sub>ex</sub> = 470-495 nm, λ<sub>em</sub> = 515-575 nm) se controlaron durante todo el experimento antes de la adición del agonista y durante al menos 2 min después de la adición de agonista (tiempo suficiente para que la respuesta de la fluorescencia alcanzara y después bajara de la señal máxima absoluta obtenida inducida por el agonista). Para cada pocillo, se calcularon las unidades de fluorescencia relativa final (RFU) como la diferencia entre la señal de fluorescencia máxima obtenida en el experimento después de la adición de agonista y el nivel de señal observado al inicio, antes de la adición del agonista, pero después de la adición del antagonista (el nivel mínimo absoluto de la señal de fluorescencia observada en los 10 segundos antes de la adición del agonista). Estos valores finales de RFU se representaron en función de las correspondientes concentraciones de capsaicina obteniendo curvas de respuesta en función de la dosis en todo el intervalo de dosis de capsaicina analizado; una curva de respuesta en función de la dosis para cada concentración de antagonista analizada y una para la respuesta en función de la dosis de capsaicina sin antagonista (control de vehículo). Los datos se ajustaron a una curva ideal utilizando la función de ajuste de curva sigmoideo de 4 parámetros del programa GraphPad Prism (versión 4, GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, EE. UU.) a partir de la cual se obtuvo un valor de CE<sub>50</sub>. Después se calculó la proporción de la dosis (DR) para cada concentración de antagonista analizada como la proporción del valor de CE<sub>50</sub> de la curva de respuesta en función de la dosis de capsaicina en presencia de una concentración dada de antagonista entre el valor de CE<sub>50</sub> de la curva de respuesta en función de la dosis de capsaicina sin antagonista (control de vehículo). Para cada antagonista, se analizaron al menos tres concentraciones. Los valores de proporción de dosis se usaron después para preparar una representación Schild estándar - log[concentración de antagonista] en función de log[DR-1], véase la referencia anterior de Kenakin para los antecedentes teóricos y el procedimiento. Después se realizó un ajuste de la curva por regresión lineal en estos puntos representados. Si la regresión lineal proporcionaba un valor de R<sup>2</sup> ≥ 0,8 y había al menos dos concentraciones de antagonista analizadas que proporcionaban un valor de DR superior a 1, entonces se calculaban los valores de pA<sub>2</sub> y se expresaban en términos de pA<sub>2</sub> = Log(DR-1) - Log[antagonista] para la menor concentración de antagonista analizada con la que (DR-1) > 0 (Tabla 2). Si no se cumplían estas condiciones, entonces se volvía a procesar el antagonista en un ensayo de pA<sub>2</sub> usando diferentes concentraciones de antagonista hasta que se cumplían las condiciones anteriores.

Los valores de pA<sub>2</sub> para los Ejemplos 1, 6 y 18 frente a la respuesta en función de la dosis de agonista capsaicina se determinaron en el ensayo que se describe anteriormente y se presentan en la tabla siguiente.

Tabla 3

N.º de Ej	pA <sub>2</sub>	Preincubación (minutos)	N.º de Ej	pA <sub>2</sub>	Preincubación (minutos)
1	8,76	2	18	8,28	30
6	8,73	2			

### **Sustancia medicamentosa**

- 5 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácidos y de bases de las mismas.
- Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.
- Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.
- 15 Para una recapitulación de sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).
- Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) puede prepararse fácilmente mezclando soluciones del compuesto de la fórmula (I) y el ácido o base que se desee, según sea apropiado. La sal puede precipitar de la solución y recolectarse mediante filtración o puede recuperarse mediante evaporación del disolvente.
- 20 El grado de ionización en la sal puede variar desde completamente ionizada a casi sin ionizar.
- Los compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. El término "solvato" se usa en la presente memoria para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, EtOH. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.
- 25 En el alcance de la invención están incluidos complejos tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco - huésped en los que, al contrario que en los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de tales complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 de Haleblan (agosto de 1975).
- 30 En lo sucesivo, todas las referencias a compuestos de la fórmula (I) incluyen referencias a sus sales, solvatos y complejos y a solvatos y complejos de sus sales.
- 35 Los compuestos de la invención incluyen compuestos de la fórmula (I) tal como se definen anteriormente en el presente documento, sus polimorfos, profármacos e isómeros (incluidos los isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) tal como se definen más adelante y compuestos de la fórmula (I) marcados isotópicamente.
- Tal como se ha indicado, la invención incluye todos los polimorfos de los compuestos de la fórmula (I) tal como se definen anteriormente en el presente documento.
- 40 Los denominados "profármacos" de los compuestos de la fórmula (I) están también dentro del alcance de la invención. Así, ciertos derivados de compuestos de la fórmula (I) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica en sí mismos, cuando se administran al interior o sobre cuerpo, pueden convertirse en compuestos de la fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan "profármacos". Puede encontrarse más información sobre el uso de los profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).
- 45 Los profármacos de acuerdo con la invención pueden producirse, por ejemplo, sustituyendo funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de la fórmula (I) por ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como "prorestos" tal como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).
- Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen:
- 50 (i) cuando el compuesto de la fórmula (I) contiene una función ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo, sustitución del hidrógeno por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
- (ii) cuando el compuesto de la fórmula (I) contiene una función alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo,

sustitución del hidrógeno por alcanoil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oximetilo; y

(iii) cuando el compuesto de la fórmula (I) contiene una función amino primaria o secundaria (-NH<sub>2</sub> o -NHR donde R no es H), una amida del mismo, por ejemplo, sustitución de uno o ambos hidrógenos por alcanoil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>).

5 Ejemplos adicionales de grupos de sustitución de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos pueden encontrarse en las referencias mencionadas anteriormente.

Finalmente, ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden actuar ellos mismos como profármacos de otros compuestos de la fórmula (I).

10 Los compuestos de la fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de la fórmula (I) contiene un grupo alqueno o alqueniilo, son posibles los isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima, un resto aromático o un anillo heteroaromático que incluye nitrógeno de más de dos, puede producirse isomería tautomérica ('tautomería'). Se desprende que un único compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería.

15 Todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautómeras de los compuestos de la fórmula (I) están incluidos en el alcance de la presente invención, incluidos los compuestos que muestran más de un tipo de isomería y mezclas de uno o más de los mismos. También están incluidas sales de adición de ácidos o de bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros *cis/trans* pueden separarse mediante técnicas convencionales notorias para los expertos en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

20 Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía quiral de líquidos a presión elevada (HPLC).

25 De forma alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o, en el caso en el que el compuesto de la fórmula (I) contiene un resto ácido o básico, un ácido o base tales como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereoisomérica resultante puede separarse mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos diastereoisómeros convertirse en el/los enantiómero(s) puro(s) correspondientes por medios notorios para una persona experta.

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

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

35 La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de la fórmula (I) en la que uno o más átomos son reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza. Ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como <sup>2</sup>H y <sup>3</sup>H, carbono, tales como <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C, cloro, tal como <sup>36</sup>Cl, flúor, tal como <sup>18</sup>F, yodo, tales como <sup>123</sup>I y <sup>125</sup>I, nitrógeno, tales como <sup>13</sup>N y <sup>15</sup>N, oxígeno, tales como <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O y <sup>18</sup>O, fósforo, tal como <sup>32</sup>P, y azufre, tal como <sup>35</sup>S. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la fórmula (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en los estudios de distribución tisular de fármaco y/o sustrato. Los isótopos radiactivos de tritio es decir <sup>3</sup>H, y carbono-14, es decir <sup>14</sup>C, son particularmente útiles para este fin en vista de la facilidad de su incorporación y fáciles medios de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir <sup>2</sup>H, puede lograr ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o necesidad de dosis menores, y por lo tanto pueden preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>15</sup>O y <sup>13</sup>N, puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de los receptores del sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la fórmula (I) generalmente pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los que se describen en los Ejemplos y Preparaciones que se acompañan usando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-acetona, d<sub>6</sub>-DMSO.

55 Los compuestos de la invención cuyo uso farmacéutico se pretende pueden administrarse en forma de productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de tapones sólidos, polvos o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, o secado por pulverización o secado por evaporación. Para este fin puede utilizarse secado por microondas o radiofrecuencia.

60 Pueden administrarse solos o combinados con otro u otros compuestos de la invención o combinados con otro u otros fármacos (o en forma de cualquier combinación de los mismos). De forma general, se administrarán en forma de formulación asociada a uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del/de los compuesto(s) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del

excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de la presente invención y los procedimientos para su preparación serán fácilmente obvias para los expertos en la técnica. Tales composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

#### Administración oral

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de forma que el compuesto penetre en el tubo gastrointestinal, o puede emplearse administración bucal o sublingual por las que el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

10 Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, pastillas (incluidas las rellenas de líquido), gomas de mascar, multiparticulados y nanoparticulados, geles, solución sólida, liposomas, películas (incluidas las mucoadhesivas), óvulos, pulverizadores y formulaciones líquidas.

15 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como relleno en cápsulas blandas o duras y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. También pueden prepararse formulaciones líquidas mediante reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobrecito.

20 Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas farmacéuticas que se disuelven rápido, que se disgregan rápido tales como las que se describen en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986 de Liang y Chen (2001).

25 Para formas farmacéuticas en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede comprender de 1% en peso a 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente de 5% en peso a 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos de forma general contienen un disgregante. Ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilos inferiores, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. De forma general, el disgregante comprenderá de 1% en peso a 25% en peso, preferiblemente de 5% en peso a 20% en peso de la forma de dosificación.

30 De forma general se usan aglutinantes para conferir cualidades cohesivas a una formulación en comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidratada, monohidratada desecada por pulverización, anhídra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidratado.

35 Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato sódico y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender de 0,2% en peso a 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender de 0,2% en peso a 1% en peso del comprimido.

40 Los comprimidos de forma general también contienen lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearilfumarato sódico, y las mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato sódico. Los lubricantes de forma general comprenden de 0,25 a 10% en peso, preferiblemente de 0,5 a 3% en peso del comprimido.

Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes de enmascaramiento del sabor.

45 Comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente 80% de fármaco, de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 85% en peso de diluyente, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% en peso de disgregante, y de aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 10% en peso de lubricante.

50 Las mezclas de comprimido pueden comprimirse directamente o mediante un rodillo para formar comprimidos. De forma alternativa, las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden granularse en húmedo, en seco, o en fundido, congelarse en estado fundido o extruirse antes de formar los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; incluso puede estar encapsulada.

La formulación de comprimidos se describe en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", de H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

55 Las formulaciones sólidas para la administración oral pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, a impulsos, controlada, dirigida y programada.

60 Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención se describen en la patente de Estados Unidos n.º 6.106.864. Se pueden encontrar los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de energía alta y partículas osmóticas y recubiertas en Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 de Verma y cols (2001). El uso de goma de mascar para lograr una liberación controlada se describe en el



documento WO 00/35298.

#### Administración parenteral

5 Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente al torrente sanguíneo, al músculo o a un órgano interno. Vías adecuadas para la administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluidos los de microagujas), inyectores sin agujas y técnicas de infusión.

10 Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponadores (preferiblemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente en forma de una solución estéril no acuosa o en una forma seca en polvo para usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril apirógena.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, puede lograrse fácilmente usando técnicas farmacéuticas estándar notorias para los expertos en la técnica.

15 La solubilidad de los compuestos de la fórmula (I) que se usan en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes que potencian la solubilidad. Las formulaciones para usar con administración mediante inyección sin agujas comprenden un compuesto de la invención en forma de polvo junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril apirógena.

20 Las formulaciones para la administración parenteral pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, a impulsos, controlada, dirigida y programada. Así, los compuestos de la invención pueden formularse en forma de un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para la administración en forma de un depósito implantado que proporciona la liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de tales formulaciones incluyen endoprótesis recubiertas con fármacos y microesferas de PGLA.

#### Administración tópica

25 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica a la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos para espolvorear, apósitos, espumas, películas, parches dérmicos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración; véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88(10), 955-958 de Finin y Morgan (octubre 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen administración mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microagujas o sin agujas (por ejemplo Powderject™, Bioject™, etc.).

#### Administración inhalada/intranasal

35 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o mediante inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (bien solo, en forma de una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o en forma de un particulado de componentes mixtos, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tal como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco o en forma de un pulverizador de aerosol con un envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa procesos electrohidrodinámicos para producir un atomizado fino), o nebulizador, usando o no un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

45 El envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del/de los compuesto(s) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del compuesto activo, un(os) propelente(s) como disolvente y un tensoactivo opcional, tal como trioleato de sorbitano, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

Las formulaciones para la administración inhalada/intranasal pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o controlada modificada usando, por ejemplo, poli(ácido DL-láctico-cogluónico) (PGLA). Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, a impulsos, controlada, dirigida y programada.

50 En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosis se determina mediante una válvula que administra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención típicamente se disponen para administrar una dosis medida o "puff" que contiene de 0,001 mg a 10 mg del compuesto de la fórmula (I). La dosis diaria total típicamente estará en el intervalo de 1 µg a 10 mg que pueden administrarse en una dosis única o, más habitualmente, en dosis fraccionadas durante el día.

#### Administración rectal/intravaginal

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero pueden usarse diversas alternativas según sea apropiado.

#### Otras tecnologías

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

5 De forma general se encuentra que los complejos de fármaco y ciclodextrina, por ejemplo, son útiles para la mayoría de las formas farmacéuticas y vías administración. Pueden usarse complejos tanto de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la formación directa de complejos con el fármaco, puede usarse la ciclodextrina como aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente o solubilizante. Las que se usan más comúnmente para estos fines son las alfa, beta y gamma-ciclodextrinas, cuyos ejemplos pueden encontrarse en las solicitudes de patente internacional WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

#### DOSIS

15 Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está habitualmente en el intervalo de 0,1 mg a 3000 mg, preferiblemente de 1 mg a 500 mg, dependiendo, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, la administración oral puede necesitar de una dosis diaria total de 0,1 mg a 3000 mg, preferiblemente de 1 mg a 500 mg, mientras una dosis intravenosa puede necesitar únicamente de 0,1 mg a 1000 mg, preferiblemente de 0,1 mg a 300 mg. La dosis diaria total puede administrarse en una única dosis o en dosis fraccionadas.

Estas dosis se basan en un sujeto humano promedio que tenga un peso de aproximadamente 65 a 70 kg. El médico fácilmente podrá determinar dosis para los sujetos cuyo peso esté fuera de este intervalo, tales como niños y ancianos.

20 Para evitar dudas, las referencias en el presente documento a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

25 Un antagonista de VR1 puede combinarse de forma útil con otro compuesto farmacológicamente activo o con otros dos o más compuestos farmacológicamente activos, en particular en el tratamiento de dolor. Por ejemplo, un antagonista de VR1, en particular un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, tal como se define anteriormente, puede administrarse de forma simultánea, secuencial o separada combinado con uno o más agentes seleccionados entre:

- un opioide analgésico, por ejemplo morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfanol, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxiconona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefero, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- 30 • un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), por ejemplo aspirina, diclofenaco, diflusal, etodolac, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmetina o zomepirac;
- un sedante barbiturato, por ejemplo amobarbital, aprobarbital, butobarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;
- 35 • una benzodiazepina que tenga una acción sedante, por ejemplo clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
- un antagonista de H<sub>1</sub> que tenga una acción sedante, por ejemplo difenhidramina, pirlamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;
- 40 • un sedante tal como glutetimida, meprobamato, metaqualona o dicloralfenazona;
- un relajante de músculos esqueléticos, por ejemplo baclofeno, carisoprodol, cloroxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfenadina;
- 45 • un antagonista del receptor NMDA, por ejemplo dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) o su metabolito dextrorfanol ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinina, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidincarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex®, una formulación combinada de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel que incluye un antagonista de NR2B, por ejemplo ifenprodilo, traxoprodilo o (-)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxietil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona};
- 50 • un alfa-adrenérgico, por ejemplo doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinilo, o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metano-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil) quinazolina;
- un antidepresivo tricíclico, por ejemplo desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- un anticonvulsivo, por ejemplo carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;
- 55 • un antagonista de taucicnina (NK), en particular un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo (αR,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridin-6-13-diona (TAK-637), 5-[[2(R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);

- un antagonista muscarínico, por ejemplo oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de tropsio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- un inhibidor selectivo de COX-2, por ejemplo celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, o lumiracoxib;
- 5 • un analgésico de alquitrán de hulla, en particular paracetamol;
- un neuroléptico tal como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonepiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindor, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinetant, Miraxion® o sarizotan;
- 10 • un agonista del receptor vainilloide (por ejemplo resinferatoxina) o antagonista del receptor vainilloide (por ejemplo capsazepina);
- un beta-adrenérgico tal como propranolol;
- un anestésico local tal como mexiletina;
- 15 • un corticoesteroide tal como dexametasona;
- un agonista o antagonista del receptor 5-HT, en particular un agonista de 5-HT<sub>1B/1D</sub> tal como eletriptán, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán;
- un antagonista del receptor 5-HT<sub>2A</sub> tal como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletíl)]-4-piperidinmetanol (MDL-100907);
- 20 • un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como ispronoclina (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
- Tramadol®;
- 25 • un inhibidor de PDEV, tal como 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinil-sulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)-pirazino[2',1':6,1]-pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafilo), 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardeafilo), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona,
- 30 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-sulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona,
- 35 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidin-5-carboxamida,
- 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida;
- un ligando alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )-(3-amino-metil-biciclo[3,2,0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)prolina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-heptanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanoico, ácido (2S)-2-amino-4-etil-2-metilhexanoico y ácido (2S)-2-aminometil-5-etil-heptanoico;
- un canabinoide;
- antagonista del receptor de glutamato metabotrópico subtipo 1 (mgluR1);
- 50 • un inhibidor de la recaptación de serotonina tal como sertralina, metabolito de sertralina desmetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolito desmetilo de fluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, metabolito desmetilcitalopram de citalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;
- 55 • un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina), tal como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, metabolito hidroxibupropión de bupropión, nomifensina y viloxazina (Vivalan®), especialmente un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina tal como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina;
- un inhibidor dual de la captación de serotonina y noradrenalina, tal como venlafaxina, metabolito O-desmetilvenlafaxina de venlafaxina, clomipramina, metabolito desmetilclomipramina de clomipramina,

duloxetina, milnacipran e imipramina;

- 5 • un inhibidor de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) tal como S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína, ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-5-cloro-3-piridinacarbonitrilo; 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolbutanol, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil) butil]tio]-6-(trifluorometil)-3 piridinacarbonitrilo, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, 10 N-[4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil]tiofen-2-carboxamidina, o disulfuro de guanidinoetil;
- un inhibidor de acetilcolinesterasa tal como donepezilo;
- un antagonista de prostaglandina E<sub>2</sub> subtipo 4 (EP4) tal como N-[[{2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil}amino)-carbonil]-4-metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
- 15 • un antagonista de leucotrieno B<sub>4</sub>; tal como ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman-7-il)-ciclopentanocarboxílico (CP-105696), ácido 5-[2-(2-carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]valérico (ONO-4057) o DPC-11870,
- 20 • un inhibidor de 5-lipoxigenasa, tal como zileuton, 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il])fenoxi-metil]-1-metil-2-quinolona (ZD-2138), o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil),1,4-benzoquinona (CV-6504);
- un bloqueante de los canales de sodio, tal como lidocaína;
- un antagonista de 5-HT<sub>3</sub>, tal como ondansetrón;

y las sales y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

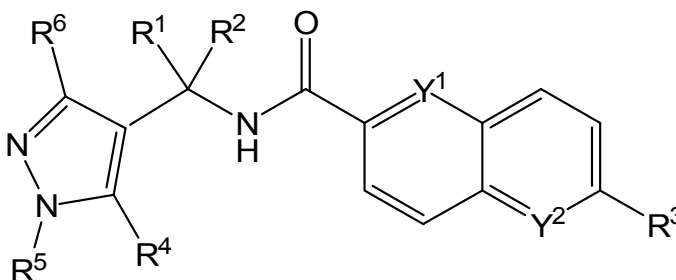
25 Puesto que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el fin de tratar una enfermedad o afección particular, está en el alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, pueden combinarse de forma conveniente en forma de un kit adecuado para la administración conjunta de las composiciones.

30 Así, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, y medios para mantener dichas composiciones separadas, tal como un envase, frasco dividido o envase de aluminio separado. Un ejemplo de dicho kit es el familiar envase alveolado que se usa para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

35 El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo, orales y parenterales, para administrar las diferentes composiciones con intervalos de dosis diferentes, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar a la conformidad, el kit típicamente comprende instrucciones para la administración y puede estar provisto de lo que se denomina un recordatorio.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

5 en la que

$Y^1$  e  $Y^2$  son cada uno independientemente N o CH; con la condición de que sólo uno de  $Y^1$  e  $Y^2$  puede ser N;

$R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>); o  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un grupo ciclopropilo;

10  $R^3$  es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)ciclopropilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cada uno opcionalmente sustituido con halo o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>);

$R^4$  y  $R^6$  son cada uno independientemente hidrógeno, halo, ciano, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en los que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, amino, ciano, hidroxil,  $R^7R^8NC(O)-$  y  $R^7OC(O)-$  ;

15  $R^5$  es hidrógeno, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en los que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, amino, ciano, hidroxil,  $R^7R^8NC(O)-$  o  $R^7OC(O)-$  ;

con la condición de que al menos uno de  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  no sea hidrógeno; y,

$R^7$  y  $R^8$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

20 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que  $Y^1$  es N e  $Y^2$  es CH; o  $Y^1$  es CH e  $Y^2$  es N.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que  $Y^1$  es CH e  $Y^2$  es CH.

25 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente hidrógeno, etilo o metilo, en el que metilo y etilo están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que  $R^1$  es hidrógeno, etilo o metilo y  $R^2$  es hidrógeno.

30 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que  $R^3$  es 1-metilciclopropilo o  $R^3$  es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cada uno opcionalmente sustituido con halo o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>).

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que  $R^6$  es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)

35 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que  $R^4$  es hidrógeno, halo, ciano, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo e hidroxil.

40 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que  $R^5$  es hidrógeno, ciclopropilo, ciclobutilo o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, amino, ciano, hidroxil,  $R^7R^8NC(O)-$  y  $R^7OC(O)-$ .

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionándose dicho compuesto entre

*N*-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)etil)-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)quinolin-6-carboxamida;

*N*-[(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletíl)quinolin-6-carboxamida;

- N*-(1-(5-ciano-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil)-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)quinolin-6-carboxamida;
- N*-(1-(5-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil)-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)quinolin-6-carboxamida;
- N*-(1-(5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)etil)-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)quinolin-6-carboxamida;
- N*-(1-(5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)etil)-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)quinolin-6-carboxamida;
- 5 *N*-[1-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)propil]-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxamida;
- N*-[1-(5-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil]-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxamida;
- 2-(5-metil-4-(1-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)quinolin-6-carboxamido)etil)-1*H*-pirazol-1-il)acetato;
- N*-(1-(1-(2-idroxi)etil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil)-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)quinolin-6-carboxamida;
- N*-(1-(1-(2-idroxi-2-metilpropil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil)-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)quinolin-6-carboxamida
- 10 ;
- N*-[1-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)etil]-2-(1-metilciclopropil)quinolin-6-carboxamida;
- N*-[1-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)etil]-2-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-metiletil)quinolin-6-carboxamida;
- N*-[(1-etil-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil]-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxamida;
- N*-[1-(1-etil-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil]-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxamida;
- 15 *N*-(1-ciclobutil-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil)-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetilpropan-2-il)quinolin-6-carboxamida;
- N*-(1-(5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil)-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)quinolin-6-carboxamida;
- N*-(1-(5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil)-2-(trifluorometil)quinolin-6-carboxamida;
- N*-(1-(1-etil-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil)-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)quinolin-6-carboxamida;
- N*-(1-(1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)etil)-2-(trifluorometil)quinolin-6-carboxamida;
- 20 *N*-(1-(1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)etil)-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)quinolin-6-carboxamida;
- N*-(1-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)etil)-2-(trifluorometil)quinolin-6-carboxamida;
- 6-*terc*-butil-*N*-[1-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)etil]-2-naftamida;
- 6-*terc*-butil-*N*-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)etil]-2-naftamida;
- 6-*terc*-butil-*N*-[(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)etil]-2-naftamida;
- 25 6-*terc*-butil-*N*-[(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)etil]-2-naftamida;
- 6-*terc*-butil-*N*-(1-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)propil)-2-naftamida;
- N*-(1-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)etil)-6-(trifluorometil)-2-naftamida;
- N*-[1-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)etil]-6-(1-metilciclopropil)-2-naftamida;
- N*-[1-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)etil]-6-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-metiletil)-2-naftamida;
- 30 *N*-[1-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)etil]-6-(2,2,2-trifluoro-1-metoksi-1-metiletil)-2-naftamida;
- 6-*terc*-butil-*N*-[(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)etil]quinolin-2-carboxamida;
- 6-*terc*-butil-*N*-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)etil]-2-naftamida;
- 6-*terc*-butil-*N*-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil]-2-naftamida;
- N*-[1-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)etil]-6-(1-idroxi-1-metiletil)-2-naftamida;
- 35 (S)-*N*-(1-(5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil)-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxamida;
- (R)-*N*-(1-(5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil)-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxamida;
- (S)-*N*-(1-(5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil)-2-(trifluorometil)quinolin-6-carboxamida;
- (R)-*N*-(1-(5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil)-2-(trifluorometil)quinolin-6-carboxamida;
- (S)-*N*-(1-(1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)etil)-2-(trifluorometil)quinolin-6-carboxamida;
- 40 (R)-*N*-(1-(1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)etil)-2-(trifluorometil)quinolin-6-carboxamida;

(S)-*N*-(1-(1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)etil)-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)quinolin-6-carboxamida;

(*R*)-*N*-(1-(1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)etil)-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)quinolin-6-carboxamida;

*N*-[(1*R*)-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)etil]-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxamida;

*N*-[(1*S*)-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)etil]-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)quinolin-6-carboxamida;

5 y

*N*-(1-(5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil)-2-(pentafluoroetil)quinolin-6-carboxamida;

y las sales y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para usar como medicamento.

10 12. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. Un uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad para la que está indicado un antagonista de VR1.

15 14. Un uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la enfermedad se selecciona entre dolor, que incluye dolor crónico, dolor agudo, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor inflamatorio, neuralgia postherpética, neuropatías, neuralgia, neuropatía diabética, neuropatía relacionada con el VIH, lesiones nerviosas, dolor por artritis reumatoide, dolor por artrosis, quemaduras, dorsalgia, dolor visceral, dolor por cáncer, dolor dental, cefalea, migraña, síndrome del túnel carpiano, fibromialgia, neuritis, ciática, hipersensibilidad pelviana, dolor pélvico y dolor menstrual; enfermedad de vejiga, tal como incontinencia urinaria, síntomas del tracto urinario inferior, trastornos al miccionar, cólico nefrítico y cistitis; inflamación, tal como quemaduras, artritis reumatoide y artrosis; enfermedad neurodegenerativa, tal como ictus, dolor postictus y esclerosis múltiple; enfermedades del árbol respiratorio que contribuyen a los síntomas o la patología que surge del sistema nervioso aferente sensorial, tales como tos, broncoconstricción, irritación, inflamación y otras rutas en enfermedades de las vías respiratorias inferiores tales como asma y EPOC así como las de las vías respiratorias superiores, tales como rinitis alérgica y sinusitis crónica; trastornos gastrointestinales, tales como enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), disfagia, úlcera, síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), colitis y enfermedad de Crohn; isquemia, tales como isquemia cerebrovascular e isquemia cerebral aguda; emesis, tal como emesis inducida por la quimioterapia contra el cáncer; diabetes y obesidad.

30 15. Una combinación de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y otro agente farmacológicamente activo.

16. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y otro agente farmacológicamente activo.