

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 606**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 213/75 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2008 E 08737559 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012 EP 2183241**

54 Título: **Derivados de 2-piridin-carboxamida como moduladores de los canales de sodio**

30 Prioridad:

03.05.2007 US 915745 P

23.08.2007 US 957536 P

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

20.03.2013

73 Titular/es:

**PFIZER LIMITED (100.0%)
RAMSGATE ROAD
SANDWICH, KENT CT13 9NJ, GB**

72 Inventor/es:

**BAGAL, SHARANJEET, KAUR;
GIBSON, KARL, RICHARD;
KEMP, MARK, IAN;
POINSARD, CEDRIC;
STAMMEN, BLANDA, LUZIA;
DENTON, STEPHEN, MARTIN y
GLOSSOP, MELANIE, SUSANNE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 398 606 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-piridin-carboxamida como moduladores de los canales de sodio

Esta invención se refiere a derivados de piridina. Más particularmente, esta invención se refiere a derivados de N-[6-amino-5-aryl-piridin-2-il]-carboxamida sustituidos con heteroarilo y a procedimientos para la preparación de, los intermediarios usados en la preparación de, composiciones que contienen y los usos de, tales derivados.

Los derivados de piridina de la presente invención son moduladores de los canales de sodio y tienen una serie de aplicaciones terapéuticas, particularmente en el tratamiento de dolor. Más particularmente, los derivados de piridina de la invención son moduladores del canal de $Na_{v1.8}$. Los derivados de piridina preferidos de la invención muestran una afinidad para el canal de $Na_{v1.8}$ que es mayor que su afinidad para el canal de $Na_{v1.5}$ y los canales de sodio sensibles a tetrodotoxina (TTX-S).

El canal de $Na_{v1.8}$ es un canal de sodio activado por la tensión que se expresa en los nociceptores, las neuronas sensoriales responsables de la transducción de los estímulos dolorosos. El canal de rata y el canal humano se ha clonado en 1996 y 1998 respectivamente (Nature 1996, 379: 257 - 262; Pain 1998 (nov); 78 (2): 107 - 114). El canal de $Na_{v1.8}$ se conoce previamente como SNS (específico de neuronas sensoriales) y PN3 (nervio periférico de tipo 3). El canal de $Na_{v1.8}$ es atípico ya que muestra resistencia a los efectos de bloqueo de la toxina del pez globo tetrodotoxina y se cree que es el fundamento de las corrientes de sodio resistentes a tetrodotoxina y activadas por la tensión lenta (TTX-R) registradas a partir de las neuronas del ganglio de raíz dorsal. El canal molecular más cercano con relación a $Na_{v1.8}$ es el canal de $Na_{v1.5}$ que es el canal de sodio cardíaco, que con el que comparte aproximadamente 60% de homología. El canal de $Na_{v1.8}$ se expresa en la mayor medida en las "células pequeñas" del ganglio de la raíz dorsal (DRG). Éstas se cree que son las células C- y A-delta que son los nociceptores supuestos polimodales, o sensores del dolor. En condiciones normales el canal de $Na_{v1.8}$ no se expresa en ningún lugar distinto a las subpoblaciones de neuronas de DRG. Los canales de $Na_{v1.8}$ se cree que contribuyen al procedimiento de la sensibilización de DRG y también a la hiperexcitabilidad causada por la lesión de nervios. La modulación inhibitoris de los canales de $Na_{v1.8}$ se pretende que reduzca la excitabilidad de los nociceptores, previniendo que contribuyan al proceso de excitación.

Los estudios han mostrado que la eliminación de $Na_{v1.8}$ conduce a un fenotipo de dolor directo, principalmente a exposiciones inflamatorias (A.N. Akopian *et al.*, *Nat. Neurosci.* 1999; 10 541-548) y que la destrucción de $Na_{v1.8}$ reduce los comportamientos del dolor, en este caso dolor neuropático (J. Lai *et al.*, *Pain*, 2002 (enero); 95 (1 - 2): 143 - 152). Coward *et col.* y Yiangou *et al.*, han mostrado que $Na_{v1.8}$ parece que se expresa en condiciones de dolor (Pain. 2000 (marzo); 85 (1 - 2): 41 - 50 y FEBS Lett. 2000 (Feb 11); 467 (2 - 3): 249 - 252).

El canal de $Na_{v1.8}$ también se ha mostrado que se expresa en las estructuras con relación a la pulpa de los dientes y la espalda y es una evidencia para un papel en causalgia, afecciones inflamatorias del intestino y esclerosis múltiple (Bucknill *et al.*, *Spine*. 2002 (enero 15), 27 (2): 135 - 140 Shembalker *et al.*, *Eur. J. Pain*. 2001; 5 (3): 319 - 323; Lamp *et al.*, *J. Neurosci.* 2002 (oct); 22 (19): 8352 - 8356; Black *et al.*, *Neuroreport*, 1999 (6 de abril) 10 (5); 913 - 918 y *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000: 97: 11598 - 11602).

Se conocen diversos moduladores de los canales de sodio para uso como anticonvulsivos o antidepresivos tales como carbamazepina, amitriptilina, lamotrigina y riluzol, todos dirigen los canales de sodio sensibles a tetrodotoxina (TTX-S). Tales agentes de TTX-S sufren efectos secundarios que limitan la dosis incluyendo vértigo, ataxia y somnolencia, principalmente debido a la acción en los canales de TTX-S en el cerebro.

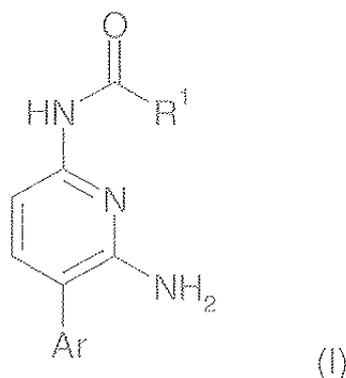
El documento WO-A-2006/011050 describe derivados de 6-amino-2-aminocarbonil-5 fenil-piridina.

Un objetivo de la invención es proporcionar nuevos moduladores de los canales de $Na_{v1.8}$ que sean buenos candidatos a fármacos. Los compuestos preferidos se deben unir potentemente al canal de $Na_{v1.8}$, al tiempo que muestre poca afinidad para otros canales de sodio particularmente $Na_{v1.5}$, y los canales de TTX-S, y muestren actividad funcional como moduladores de los canales de $Na_{v1.8}$. Se deben absorber bien en el tracto gastrointestinal, ser metabólicamente estables y poseer propiedades farmacocinéticas favorables. Deben ser no tóxicos y demostrar pocos efectos secundarios. Además, el candidato de fármaco ideal existirá en una forma física que sea estable, no higroscópica y que se pueda formular fácilmente. Los derivados de piridina preferidos de la presente invención son selectivos por el canal de $Na_{v1.8}$ sobre $Na_{v1.5}$ y los canales de sodio sensibles a tetrodotoxina (TTX-S), conduciendo a mejoras en el perfil de los efectos secundarios.

Los derivados de piridina de la presente invención son por lo tanto potencialmente útiles en el tratamiento de un amplio intervalo de trastornos particularmente dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor nociceptivo que incluye dolor después de la cirugía, y tipos de dolor mixto, que implican las vísceras, tracto gastrointestinal, estructuras craneales, sistema musculoesquelético, columna vertebral, sistema urogenital, sistema cardiovascular y del SNC, incluyendo dolor de cáncer, dolor de espalda y orofacial.

Otras afecciones que se pueden tratar con los derivados de piridina de la presente invención incluyen esclerosis múltiple, trastornos neurodegenerativos, síndrome del intestino irritable, osteoartritis, artritis reumatoide, trastornos neuropatológicos, trastornos del intestino funcional, enfermedades inflamatorias del intestino, dolor asociado con la dismenorrea, dolor pélvico, cistitis, pancreatitis, migraña, cefaleas en brotes y de tensión, neuropatía diabética, dolor neuropático periférico, ciática, fibromialgia, causalgia, y las afecciones de disfunción del tracto urinario inferior.

La invención proporciona un derivado de piridina de la fórmula (I):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

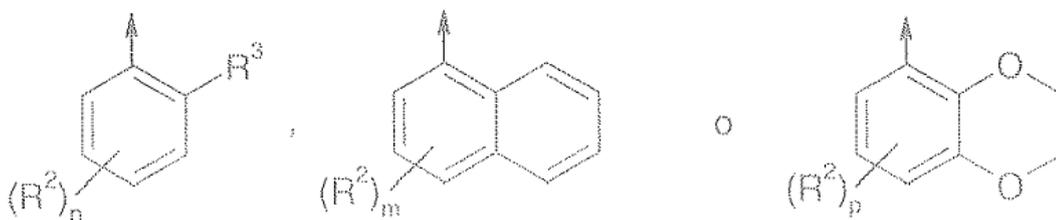
R¹ se selecciona entre:

5 (i) fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente entre halo, ciano, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄) amino y di-(alquil (C₁-C₄)) amino; y

(ii) un grupo heteroarilo de 5 miembros que comprende o bien (a) de 1 a 4

10 átomos de nitrógeno o (b) un átomo de oxígeno o uno de azufre y 1 ó 2 átomos de nitrógeno, y estando el grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄) amino y di-(alquil (C₁-C₄)) amino, con la condición de que R¹ no sea imidazolilo, oxazolilo o 1,2,4-triazolilo.

Ar es



en las que → indica el punto de unión al anillo de la piridina;

15 cada R² es independientemente alquilo (C₁-C₄), OR⁴, alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄); haloalquilo (C₁-C₄) ciano o halo; n es 0 a 4;

m es 0 a 7;

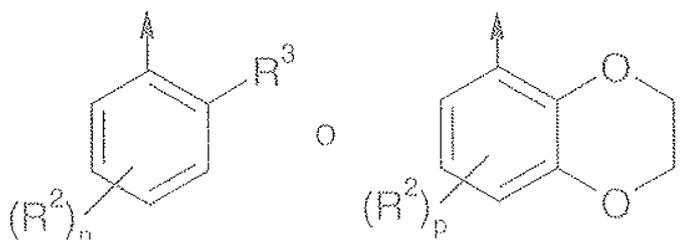
p es 0 a 3;

R³ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), OR⁴, alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄); haloalquilo (C₁-C₄), ciano o halo;

20 R⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil (C₃-C₆) alquilo (C₁-C₄), Het¹- o Het¹ alquilo (C₁-C₄); y Het¹ es un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que comprende un átomo de oxígeno.

25 En las anteriores definiciones halo significa flúor, cloro, bromo o yodo. Los grupos alquilo, y alcoxi, que contienen el número requerido de átomos de carbono, puede estar no ramificado o ramificado. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo (n-propilo e i-propilo) y butilo (n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo). Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoi (n-propoxi e i-propoxi) y butoxi (n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi). Haloalquilo y haloalcoxi se refiere a un grupo alquilo o alcoxi, que contienen el número requerido de átomos de carbono, que se sustituye con uno o más átomos de halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi,

30 En un aspecto preferido (A), la invención proporciona un derivado de piridina de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Ar es

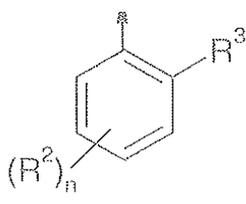


y n, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente. Preferiblemente n es 0, 1 ó 2 y p es 0, 1 ó 2.

En un aspecto preferido (B), la invención proporciona un derivado de piridina de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Ar, n, m, p, R¹ y R³ son como se han definido anteriormente, o bien en el aspecto más amplio o en los aspectos preferidos bajo (A); y cada R² es independientemente alquilo (C₁-C₄), OR⁴, alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), y halo; y en el que R⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o cicloalquil (C₃-C₆) alquilo (C₁-C₄); más preferiblemente cada R² es independientemente metilo, etilo, propilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclopropiloxi, metoximetilo, metoxietoxi, metoxipropoxi, ciclopropilmetoxi, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, cloro o fluoro; lo más preferiblemente cada R² es independientemente hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, ciclopropiloxi, metoximetilo, metoxietoxi, metoxipropoxi, ciclopropilmetoxi, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, cloro o fluoro.

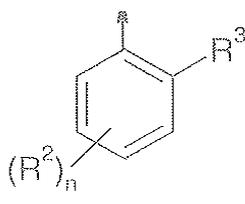
En un aspecto alternativo preferido (B1), la invención proporciona un derivado de piridina de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Ar, n, m, p, R¹ y R³ son como se han definido anteriormente, o bien en su aspecto más amplio o en aspectos preferidos bajo (A); y cada R² es independientemente alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), ciano o halo; más preferiblemente cada R² es independientemente alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), o halo; más preferiblemente cada R² es independientemente metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, cloro o fluoro.

En un aspecto preferido (C), la invención proporciona un derivado de piridina de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cuando Ar es



n, R¹ y R² son como se han definido anteriormente, o bien en su aspecto más amplio o en aspectos preferidos bajo (A), (B) o (B1), y R³ no es hidrógeno; más preferiblemente R³ es halo, haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₆) alcoxi (C₁-C₄), cicloalquiloxi (C₃-C₆) o alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄); más preferiblemente, R³ es metilo, etilo, propilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclopropiloxi, metoximetilo, metoxietoxi, metoxipropoxi, ciclopropilmetoxi, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, cloro o fluoro; lo más preferiblemente, R³ es etoxi, propoxi, ciclopropiloxi, metoxietoxi, ciclopropilmetoxi, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, cloro o fluoro.

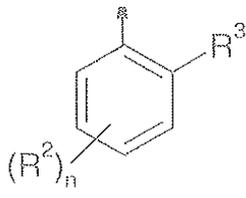
En un aspecto preferido alternativo (C1), la invención proporciona un derivado de piridina de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cuando Ar es



n, R¹ y R² son como se han definido anteriormente, o bien en su aspecto más amplio o en aspectos preferidos bajo (A), (B) o (B1), y R³ es halo, haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₄); más preferiblemente, R³ es cloro, flúor, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi; más preferiblemente cloro, flúor,

difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, o 2,2,2-trifluoroetoxi; lo más preferiblemente cloro, trifluorometilo, o trifluorometoxi.

En un aspecto preferido alternativo (C2), la invención proporciona un derivado de piridina de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Ar es

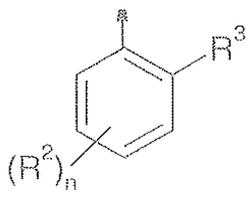


5

n, R¹ y R² son como se han definido anteriormente, o bien en su aspecto más amplio o en aspectos preferidos bajo (A), (B) o (B1), y R³ es OR⁴ o alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), en la que R⁴ es hidrógeno, alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil (C₃-C₆) alquilo C Het¹- o Het¹ alquilo (C₁-C₄); más preferiblemente R³ hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₆) alcoxi (C₁-C₄), es cicloalquilo (C₃-C₆) alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄); más preferiblemente R³ es cicloalquil (C₃-C₆) alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆) alquilo (C₁-C₄) [por ejemplo ciclopropilo, o ciclopropilmetoxi]; más preferiblemente R³ es cicloalquilo (C₃-C₆); incluso más preferiblemente R³ es ciclopropilo.

10

En un aspecto preferido alternativo (C3), la invención proporciona un derivado de piridina de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Ar es



15 n, R¹ y R² son como se han definido anteriormente, o bien en su aspecto más amplio o en aspectos preferidos bajo (A), (B) o (B1), y R³ es halo, más preferiblemente cloro.

En un aspecto preferido (D), la invención proporciona un derivado de piridina de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Ar, n, m, p, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente, o bien en su aspecto más amplio o en aspectos preferidos bajo (A), (B), (B1), (C), (C1), (C2) o (C3); y los ejemplos específicos de R¹ incluyen fenilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y tetrazolilo (cada uno opcionalmente sustituido como se ha especificado anteriormente):

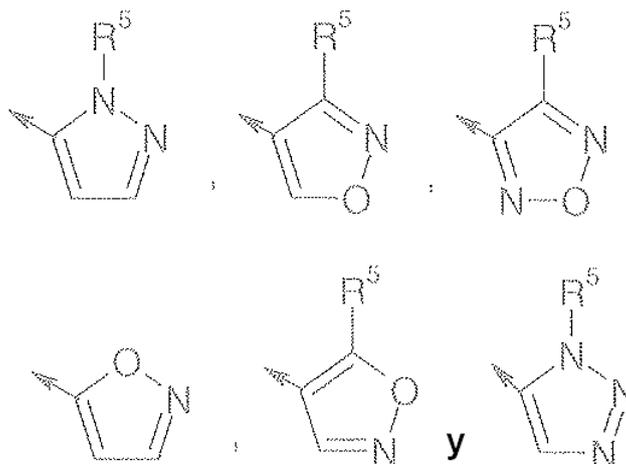
20

preferiblemente R¹ se selecciona de

(i) fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre halo, ciano, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), o alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄); y

25 (ii) un grupo heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre pirazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, y 1,2,3-triazolilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), o alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄);

más preferiblemente R¹ es un grupo heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre



en el que \rightarrow indica el punto de unión al resto carbonilo y en la que cada R^5 es independientemente alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), o alcoxi (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4); más preferiblemente R^5 es preferiblemente metilo, etilo, propilo, trifluorometilo o metoximetilo; lo más preferiblemente R^5 es metilo o etilo.

- 5 Los derivados de piridina específicos preferidos de acuerdo con la invención son aquellos enumerados en la sección de Ejemplos más adelante, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I), que son moduladores de los canales $Na_{v1.8}$, son potencialmente útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos. El tratamiento de dolor, particularmente dolor crónico, inflamatorio, neuropático, nociceptivo y visceral, es un uso preferido.

- 10 El dolor fisiológico es un mecanismo protector importante diseñado para alertar sobre el peligro de estímulos potencialmente perjudiciales del ambiente externo. El sistema opera a través de un conjunto específico de neuronas sensoras primarias y se activa mediante estímulos nocivos mediante mecanismos de transducción periférica (véase Millan, 1999, Prog. Neurobiol., 57, 1 - 164 para una revisión). Estas fibras sensoras se conocen como nociceptores y son característicamente axones de diámetro pequeño con velocidades lentas de conducción. Los nociceptores codifican la intensidad, duración y calidad de estímulos nocivos y en virtud de su proyección topográficamente organizada a la médula espinal, la localización del estímulo. Los nociceptores se encuentran en las fibras nerviosas nociceptivas de las que existen dos tipos principales, las fibras A-delta (mielinizadas) y las fibras C (no mielinizadas).
- 15 La actividad generada por las entradas de nociceptores se transfiere, después del procesamiento complejo en el asta dorsal, o bien directamente, o mediante núcleos de transmisión del tronco cerebral, al tálamo ventrobasal y después sobre la corteza, donde se genera la sensación de dolor.
- 20

El dolor generalmente se puede clasificar como agudo o crónico. El dolor agudo comienza de repente y es de corta duración (usualmente doce semanas o menos). Está usualmente asociado con una causa específica tal como una lesión específica y es a menudo agudo y grave. Es el tipo de dolor que se puede producir después de lesiones específicas que resultan de cirugía, trabajo dental, torcedura, o esguince. El dolor agudo generalmente no da como resultado ninguna respuesta psicológica persistente. Por el contrario, el dolor crónico es dolor a largo plazo, típicamente persistente durante más de tres meses y conduciendo a problemas psicológicos y emocionales significativos. Los ejemplos comunes de dolor crónico son dolor neuropático (por ejemplo, neuropatía diabética dolorosa, neuralgia postherpética), síndrome de túnel carpiano, dolor de espalda, cefalea, dolor de cáncer, dolor artrítico y dolor postquirúrgico crónico.

25

- 30 Cuando se produce una lesión sustancial al tejido corporal, mediante enfermedad o trauma, las características de la activación de nociceptores se alteran y existe sensibilización en la periferia, localmente alrededor de la lesión y centralmente donde terminan los nociceptores. Estos efectos conducen a una sensación aumentada de dolor. En el dolor agudo estos mecanismos pueden ser útiles, en la promoción de comportamientos protectores que pueden permitir que los procesos de reparación que tienen lugar. La expectación normal sería que la sensibilidad vuelva al valor normal una vez que la lesión ha sanado. Sin embargo, en muchos estados de dolor crónico, la hipersensibilidad dura más que el proceso de curación y a menudo se debe a lesión en el sistema nervioso. Esta lesión a menudo conduce a anomalías en las fibras nerviosas sensoriales asociadas con la inadaptación y actividad aberrante (Woolf y Salter, 2000, Science, 288, 1765 - 1768).
- 35

El dolor clínico está presente cuando una sensación de malestar y anormal destaca entre los síntomas del paciente. Los pacientes tienden a ser bastante heterogéneos y pueden presentar diversos síntomas de dolor. Tales 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 normalmente inocuos (alodinia - Meyer y col., 1994, Textbook of Pain, 13 - 44). Aunque los pacientes que padecen diversas formas de dolor agudo y crónico pueden tener síntomas similares, los mecanismos subyacentes pueden ser diferentes y pueden, por lo tanto, requerir estrategias de tratamiento diferentes. Por lo tanto, el dolor también se puede dividir en un número de subtipos diferentes de acuerdo a diferente patofisiología, incluyendo dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático.

40

45

El dolor nociceptivo está inducido por lesión de tejido o mediante estímulos intensos con el potencial para producir lesión. Los aferentes de dolor se activan mediante la transducción de estímulos por los nociceptores en el sitio de lesión y activan neuronas de la médula espinal al nivel de su terminación. Esto después se transmite por encima del

tracto espinal al cerebro donde se percibe el dolor (Meyer y col., 1994 Textbook of Pain 13 - 44). La activación de los nociceptores activa dos tipos de fibras nerviosas aferentes. Las fibras delta A mielinizadas se transmiten rápidamente y son responsables de las sensaciones de dolor agudas y punzantes, mientras que las fibras C no mielinizadas se transmiten a una velocidad más lenta y conducen el dolor sordo o doloroso. El dolor nociceptivo agudo moderado a grave es una característica prominente de dolor por el trauma del sistema nervioso central, torceduras/esguinces, quemaduras, infarto de miocardio y pancreatitis aguda, dolor post - operatorio (dolor que sigue a cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor postraumático, cólico renal, dolor de cáncer y dolor de espalda. El dolor de cáncer puede ser dolor crónico tal como dolor relacionado con tumor (por ejemplo, dolor de huesos, cefalea, dolor facial o dolor visceral) o dolor asociado con la terapia de cáncer (por ejemplo, síndromes después de quimioterapia, síndromes de dolor después de cirugía crónica o síndromes después de radiación). El dolor de cáncer también se puede producir como respuesta a quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal o radioterapia. El dolor de espalda se puede deber a discos intervertebrales herniados o quebrados o anomalías de las articulaciones de facetas lumbares, articulaciones sacroilíacas, músculos paraespinales o el ligamento posterior longitudinal. El dolor de espalda se puede resolver naturalmente pero en algunos pacientes, en los que dura por encima de 12 semanas, se llega a convertir en afección crónica que puede ser particularmente debilitante.

El dolor neuropático se define actualmente como dolor iniciado o provocado por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso. El daño nervioso se puede provocar por trauma y enfermedad y así el término 'dolor neuropático' abarca muchos trastornos con diversas etiologías. Éstas incluyen pero no se limitan a, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuralgia post - herpética, neuralgia trigeminal, dolor de espalda, neuropatía de cáncer, neuropatía de VIH, dolor de miembros fantasma, síndrome de túnel carpiano, dolor después de apoplejía central, y dolor asociado a alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, enfermedad de Parkinson, epilepsia y deficiencia de vitaminas. El dolor neuropático es patológico ya que no tiene papel protector. A menudo está presente bastante después de que la causa original se haya disipado, comúnmente durando años, descendiendo significativamente la calidad de vida de los pacientes (Woolf y Mannion 1999 Lancet 353: 1959 - 1964). Los síntomas de dolor neuropático son difíciles de tratar, ya que a menudo son heterogéneos incluso entre pacientes con la misma enfermedad (Woolf y Decosterd 1999 Pain Suppl. 6: S141 - S147; Woolf y Mannion 1999 Lancet 353: 1959 - 1964). Incluyen dolor espontáneo, que puede ser continuo, y paroxísmico o dolor evocado anormal, tal como hiperalgesia (aumento de sensibilidad a un estímulo nocivo) y alodinia (sensibilidad a un estímulo normalmente inocuo).

El proceso inflamatorio es una serie compleja de procesos bioquímicos y celulares activados en respuesta a lesión de tejido o la presencia de sustancias extrañas, que dan como resultado hinchazón y dolor (Levine y Taiwo 1994: Textbook of Pain 45 - 56). El dolor artrítico es el dolor inflamatorio más común. La enfermedad reumatoide es una de las afecciones inflamatorias crónicas más comunes en países desarrollados y artritis reumatoide es una causa común de incapacidad. La etiología exacta de artritis reumatoide es desconocida, pero las hipótesis actuales sugieren que pueden ser importantes tanto los factores genéticos como microbiológicos (Grennan y Jayson 1994 Textbook of Pain 397 - 407). Se ha estimado que casi 16 millones de americanos tienen osteoartritis sintomática (OA) o enfermedad de articulaciones degenerativas, la mayoría de los cuales tienen por encima de 60 años de edad, y esto se espera que se incremente hasta 40 millones a medida que la edad de la población aumenta, haciendo de esto un problema de salud pública, de enorme magnitud (Houge y Mersfelder 2002 Ann Pharmacother. 36: 679 - 686; McCarthy y col., 1994 Textbook of Pain 387 - 395). La mayoría de los pacientes con osteoartritis buscan atención médica debido al dolor asociado. La artritis tiene un impacto significativo sobre la función psicosocial y física y se sabe que es la causa principal de incapacidad en la vejez. La espondilitis anquilosante es también una enfermedad reumática que provoca artritis de la columna vertebral y articulaciones sacroilíacas. Varía entre episodios intermitentes de dolor de espalda que se producen a lo largo de la vida a una enfermedad crónica grave que ataca la columna vertebral, articulaciones periféricas y otros órganos del cuerpo.

Otro tipo de dolor inflamatorio es dolor visceral que incluye dolor asociado a enfermedad inflamatoria del intestino (IBD). Dolor visceral es el dolor asociado a las vísceras, que abarca los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen los órganos sexuales, bazo y parte del sistema digestivo. El dolor asociado a las vísceras se puede dividir en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Los trastornos gastrointestinales (GI) comúnmente encontrados que provocan dolor incluyen trastorno del intestino funcional (FBD) y enfermedad inflamatoria del intestino (IBD). Estos trastornos GI incluyen un amplio intervalo de estados patológicos que son actualmente solamente moderadamente controlados, incluyendo, con respecto a FBD, reflujo gastroesofágico, dispepsia, colon irritable (IBS) y síndrome de dolor abdominal funcional (FAPS), y con respecto a IBD, enfermedad de Crohn, ileitis, y colitis ulcerosa, todos los cuales producen regularmente dolor visceral. Otros tipos de dolor visceral incluyen el dolor asociado a dismenorrea, cistitis y pancreatitis y dolor pélvico.

Se debe observar que algunos tipos de dolor tienen múltiples etiologías y de este modo se pueden clasificar en más de un área, por ejemplo, dolor de espalda y dolor de cáncer tienen ambos componentes nociceptivos y neuropáticos.

Otros tipos de dolor incluyen:

- dolor producido por trastornos músculo - esqueléticos que incluyen mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías seronegativas (no reumatoides), reumatismo no articular, distrofinopatía, glucogenolisis, polimiositis y piomiositis;
- dolor cardíaco y vascular incluyendo dolor provocado por angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, esclerodoma, e isquemia del músculo esquelético;
- dolor de cabeza tal como migraña (incluyendo migraña con aura y migraña sin aura), cefalea en brotes, cefalea de tipo tensional, celalea mixta y cefalea asociada con trastornos vasculares; y
- dolor orofacial, incluyendo dolor dental, dolor de oídos, síndrome de boca ardiente y dolor miofascial temporomandibular.

Los derivados de piridina de fórmula (I) también se espera que sean útiles en el tratamiento de esclerosis múltiple.

La invención también se refiere al uso terapéutico de derivados de piridina de fórmula (I) como agentes para tratar o mitigar los síntomas de trastornos neurodegenerativos. Tales trastornos neurodegenerativos incluyen, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, y esclerosis lateral amiotrófica. La presente invención también cubre el tratamiento de trastornos neurodegenerativos denominados lesión aguda de cerebro. Éstos incluyen pero no se limitan a: apoplejía, trauma craneal, y asfixia. Apoplejía se refiere a una enfermedad cerebrovascular y también se puede referir a un accidente cerebrovascular (CVA) e incluye apoplejía tromboembólica aguda. Apoplejía incluye isquemia tanto focal global. También se incluyen ataques isquémicos cerebrales transitorios y otros problemas vasculares acompañados de isquemia cerebral. Estos trastornos vasculares se pueden producir en un paciente que se someten a endarterectomía de carótida específicamente u otros procedimientos quirúrgicos cerebrovasculares o vasculares en general, o procedimientos vasculares de diagnóstico que incluyen angiografía cerebral y similares. Otros incidentes son traumatismo craneal, traumatismo de la médula espinal o lesión de anoxia general, hipoxia, hipoglucemia, hipotensión así como lesiones similares observadas durante los procedimientos de embolia, hiperfusión, e hipoxia. La presente invención sería útil en una variedad de incidentes, por ejemplo, durante la cirugía de derivación cardiaca, en incidentes de hemorragia intracraneal, en asfixia perinatal, en parada cardiaca y en estado epiléptico.

Los expertos en la técnica serán capaces de determinar la situación apropiada en la que los sujetos son susceptibles de o en riesgo de, por ejemplo, apoplejía así como los que sufren apoplejía para la administración mediante procedimientos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de afecciones de la disfunción del tracto urinario inferior que incluye pero no se restringe exclusivamente a la vejiga hiperactiva, aumento de la frecuencia diurna, nocturia, tenesmo vesical, incontinencia urinaria (cualquier estado en el que existe una pérdida involuntaria de orina), incluyendo incontinencia urinaria por estrés, incontinencia urinaria de tenesmo e incontinencia urinaria mixta, vejiga hiperactiva con incontinencia urinaria asociada, enuresis, enuresis nocturna, incontinencia urinaria continua, e incontinencia urinaria situacional tal como incontinencia durante en intercurso sexual. La actividad de tales compuestos sobre la función del tracto urinario inferior, y de este modo su utilidad potencial en el tratamiento de afecciones que implican la disfunción del tracto urinario inferior, se pueden investigar y determinar utilizando numerosos modelos convencionales in vivo conocidos por los expertos en la técnica y descritos frecuentemente en la bibliografía (Morrison et al., *Neurophysiology and Neuropharmacology*. En: *Incontinente*, Ed. Abrams, P. Cardozo, C., Khoury, S. y Wein, A. Report of the World Health Organisation Consensus Conferende, Paris, Francia: Health Publications Ltd., 2002: 83 - 163; Brune ME et al., *Comparison of alpha 1-adrenoceptor agonist in canine urethral pressure profilometry and abdominal leak point pressure models*. *J Urol*. 2001, 166: 1555 - 9).

La invención también se refiere al uso terapéutico de los derivados de piridina de la fórmula (I) como agentes para tratar artritis reumatoide. La artritis reumatoide (RA) se considera como una enfermedad autoinmune e inflamatoria crónica que produce articulaciones inflamadas, que eventualmente se hinchan, se hacen dolorosas, y experimentan dilatación de cartílago, hueso, y ligamentos de la articulación. Un resultado de la RA es la deformidad, inestabilidad, y entumecimiento de la articulación y cicatrización dentro de la articulación. Las articulaciones se deterioran a una velocidad altamente variable. Muchos factores, incluyendo predisposición genética, pueden influir en el patrón de la enfermedad. Las personas con artritis reumatoide pueden tener un curso suave, destellos ocasionales con largos períodos de remisión sin enfermedad, o una enfermedad firmemente progresiva, que puede ser lenta o rápida. La artritis reumatoide puede comenzar de pronto, inflamándose muchas articulaciones al mismo tiempo. Más a menudo, comienza de manera sutil, que afecta gradualmente a articulaciones diferentes. De manera usual, la inflamación es simétrica, estando afectadas articulaciones sobre ambos lados del cuerpo. De manera típica, las articulaciones pequeñas en los dedos, dedos de los pies, muñecas, codos, y tobillos se llegan a inflamar primero, seguido de las rodillas y caderas.

Los compuestos de la presente invención serían útiles en el tratamiento de artritis, incluyendo artritis reumatoide, osteoartritis, artritis reactiva (síndrome de Reiter), artritis infecciosa, artritis psoriática, poliartritis, artritis juvenil, artritis reumatoide juvenil, artritis reactiva juvenil y dolor de articulaciones de artritis psoriática juvenil, también llamada artalgia, pueden afectar a una o más articulaciones. El dolor de articulaciones se puede provocar por diversos tipos de lesiones o afecciones, incluyendo artritis reumatoide, osteoartritis, y bursitis (es decir inflamación de las bolsas).

Otras afecciones que se pueden tratar con los derivados de piridina de la presente invención incluyen espondilitis anquilosante; reumatismo; artritis gonocócica; enfermedad de las células falciformes; infección de articulaciones; enfermedad de Lyme; psoriasis; polimialgia reumática; hemofilia; cáncer; trastornos hormonales; trastorno del sistema nervioso; sífilis; espondiloartropatía no diferenciada (USpA); gota; enfermedad de Crohn; esclerosis múltiple; trastornos neurodegenerativos; síndrome del intestino irritable; trastornos neuropatológicos; trastornos funcionales del intestino; enfermedad inflamatoria del intestino; dolor asociado a dismenorrea; dolor pélvico; cistitis; pancreatitis; migraña; cefalea en racimos y tensión; neuropatía diabética; neuropatía periférica; ciática; fibromialgia; causalgia; afecciones de la disfunción del tracto urinario inferior; miastenia grave; Guillain - Barre; uveitis autoinmune; anemia hemolítica autoinmune; anemia perniciosa; trombocitopenia autoinmune; arteritis temporal; síndrome antifosfolípido; vasculitides tales como granulomatosis de Wegener; enfermedad de Behcet; psoriasis; dermatitis herpetiformis; pénfigo vulgaris; vitiligo; cirrosis biliar primaria; hepatitis autoinmune; diabetes mellitus de tipo 1 o mediada immune; rinitis alérgica; sinusitis; rinosinusitis; otitis media crónica; otitis media recurrente; reacciones de fármaco alérgicas; reacciones por picadura de insectos alérgicas; reacciones de látex alérgicas; conjuntivitis; urticaria; reacciones de anafilaxis; reacciones anafilácticas; dermatitis atópica; asma; alergias de alimentos; enfermedad de Grave; tiroiditis de Hashimoto; ooforitis y orquitis autoinmune; trastorno autoinmune de la glándula adrenal; lupus sistémico eritematoso; escleroderma; polimiositis; dermatomiositis; espondilitis anquilosante; síndrome de Sjogren y colitis ulcerosa.

Los derivados de piridina de la fórmula (I) son también útiles en el tratamiento de:

- 5 • asma de cualquier tipo, etiología, o patogénesis, en particular asma que es un miembro seleccionado entre el grupo constituido por asma atópica, asma no atópica, asma alérgica, asma bronquial atópica mediada por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca provocada por alteraciones patofisiológicas, asma extrínseca provocada por factores ambientales, asma esencial de causa desconocida o inaparente, asma atópica, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma inducida por ejercicio, asma inducida por alérgenos, asma inducida por aire frío, asma ocupacional, asma infecciosa provocada por infección bacteriana, fúngica, protozoaria, o viral, asma no alérgica, asma incipiente, síndrome del niño jadeante y bronquilitis; y
- 10 • enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias de cualquier tipo, etiología, o patogénesis, en particular una enfermedad de las vías respiratorias obstructiva o inflamatoria que es un miembro seleccionado del grupo constituido por neumonía eosinófila crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (abreviadamente COPD), COPD que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada o no asociada con COPD, COPD que se caracteriza por obstrucción progresiva e irreversible de las vías respiratorias, síndrome disneico agudo en adultos (ARDS), exacerbación de
- 15 hiper- reactividad de las vías respiratorias consecuente de otra terapia de fármacos y enfermedad de vías respiratorias que se asociada con hipertensión pulmonar,

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácidos y básicas de los mismos.

20 Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, 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/fosfato ácido/fosfato diácido, piroglutamato, salicilato, sacarato, estearato, succinato, sulfonato, tannato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatrina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

También se pueden formar hemisales de los ácidos y bases, por ejemplo, las sales de hemisulfato y hemicalcio.

30 Para una recapitulación sobre sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use por Stahl y Wermuth (Wiley - VCH, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante uno o más de los tres procedimientos:

- (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con el ácido o base deseado;
- 35 (ii) retirando un grupo protector lábil a ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (I); o
- (iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (I) en otra mediante reacción con un ácido o base apropiado o mediante una columna de intercambio iónico adecuada.

40 Las tres reacciones típicamente se llevan a cabo en solución. La sal resultante puede precipitar y recogerse por filtración o se puede recuperar por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar desde completamente ionizada a casi no ionizada.

45 Los compuestos de la invención pueden existir en una serie continua de estados sólidos que varían entre totalmente amorfo a totalmente cristalino. El término 'amorfo' se refiere a un estado en el que el material carece de un orden de largo intervalo a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente tales materiales no proporcionan patrones de difracción de rayos X distintos y, aunque muestran las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras calentamiento, se produce un cambio de propiedades de sólido a líquido que se caracteriza por un cambio de estado, típicamente segundo orden ('transición vítrea'). El término 'cristalino' se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y proporciona un patrón de difracción de rayos X distinto con picos definidos. Tales materiales cuando se calientan suficientemente también mostrarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente primer orden ('punto de fusión')

50 Los compuestos de la invención también pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. El término 'solvato' se usa en esta memoria descriptiva para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando dicho disolvente es agua.

60 Un sistema de clasificación actualmente aceptado para hidratos orgánicos es uno que define hidratos de sitio aislado, hidratos de canales, o hidratos coordinados a ion metálico - véase Polymorphism in Pharmaceutical Solids por K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son unos en los que las moléculas de agua están aisladas de contacto directo entre sí mediante moléculas orgánicas que intervienen. En los hidratos de canales, las moléculas de agua se encuentran en canales reticulares donde están cerca de otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados a iones metálicos, las moléculas de agua están unidas al ion metálico.

Cuando el disolvente o agua está estrechamente unido, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o agua está débilmente unido, como en solvatos de canales y compuestos higroscópicos, el contenido en agua/disolvente dependerá de la humedad y condiciones de secado. En tales casos, la no estequiometría será la norma.

- 5 También están incluidos dentro del alcance de la invención complejos de múltiples componentes (diferentes de sales y solvatos) en los que al menos otro componente está presente en cantidades estequiométricas y no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos, (complejos de inclusión fármaco - hospedador) y co-cristales. Los últimos se definen típicamente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que se unen entre sí mediante interacciones no covalentes, pero también puede ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los co-cristales se pueden preparar mediante cristalización por fusión, mediante recristalización en disolventes, o mediante molido físico de los componentes conjuntamente - véase Chem Commun, 17, 1889 - 1896, por O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004). Para una recapitulación general de los complejos de componentes múltiples, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269 - 1288 por Haleblan (agosto 1975).

- 15 Los compuestos de la invención también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el verdadero estado cristalino y el verdadero estado líquido (o bien fundido o solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio en la temperatura se describe como 'termotrópico' y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como 'liotrópico'. Los compuestos que tienen el potencial para formar mesofases liotrópicas se describen como 'anfífilos' y constan de moléculas que poseen un grupo de cabeza polar iónico (tal como $-\text{COONa}^+$, $-\text{COOK}^+$, o $-\text{SO}_3\text{Na}^+$) o no iónico (tal como $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$). Para más información, véase Crystals and the Polarizing Microscope por N. H. Hartshorne y A. Stuart, edición 4ª (Edward Arnold, 1970).

- 25 De aquí en adelante todas las referencias a los compuestos de la fórmula (I) incluyen las referencias a sales, solvatos, complejos multicomponentes y cristales líquidos de los mismos y a solvatos, complejos multicomponentes y cristales líquidos de las sales de los mismos.

Los compuestos de la invención incluyen los compuestos de la fórmula (I) como se ha definido en esta memoria descriptiva anteriormente, incluyendo todos los polimorfos y hábitos cristalinos de los mismos, profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo los isómeros ópticos, geométricos y tautómeros de los mismos) como se define en esta memoria descriptiva posteriormente y los compuestos marcados isotópicamente de la fórmula (I).

- 30 Como un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que es una forma cristalina esencialmente pura de N-{6-amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida.

- 35 Como un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que es una forma cristalina esencialmente pura de N-{6-amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) obtenido mediante irradiación con radiación Cu K α (longitud de onda 1,5418 Angstroms) que incluye los máximos principales a 2-Theta ° 16,6, 16,8, 23,1, 24,1 y 27,0 +/- 0,1.

La forma cristalina de N-{6-amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida se caracteriza además por calorimetría de barrido diferencial (DSC) en la que se muestra un máximo endotérmico agudo a 158°C \pm 2°C.

- 40 La forma cristalina de N-{6-amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida se caracteriza además por un espectro infrarrojo por transformada de Fourier (IR-TF) que incluye las bandas de absorción a 1453, 1167, 998 y 760 (+/- 2) cm^{-1} .

- 45 La forma cristalina de N-{6-amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida se caracteriza además por un espectro de Raman por transformada de Fourier (TF) que incluye las bandas de absorción a 1612, 1328, 749 y 686 (+/- 2) cm^{-1} .

La expresión 'esencialmente pura' cuando se usa en el presente documento significa al menos 95% en peso de pureza. Más preferiblemente, 'esencialmente puro' significa al menos 98% en peso de pureza, y lo más preferiblemente al menos 99% en peso de pureza.

- 50 Como se ha indicado, los llamados 'profármacos' de los compuestos de fórmula (I) también están dentro del alcance de la invención. De este modo ciertos derivados de los compuestos de fórmula (I) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacéutica ellos mismos pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, convertirse en los compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan 'profármacos'. Se pueden encontrar en Pro-drugs as Novel Delivery Systems," vol. 14 de A. C. S. Symposium Series, (T. Higuchi y W. Stella) y Biorreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos de acuerdo con la invención se pueden, por ejemplo, producir reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (I) con ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como 'pro-restos' como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

- 60 Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen donde el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria ($-\text{NH}_2$ o $-\text{NHR}$ donde $\text{R} \neq \text{H}$), una de sus amidas, por ejemplo, un compuesto en el que, como pueda ser el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto de fórmula (I) es / son reemplazados por alcanóilo ($\text{C}_1 - \text{C}_{10}$).

Ejemplos adicionales de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármaco se pueden encontrar en las referencias anteriormente mencionadas.

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

5 También incluidos dentro del alcance de la invención están los metabolitos de los compuestos de fórmula (I), esto es, los compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen:

- (i) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo metilo, un derivado hidroximetilo del mismo (-CH₃ -> -CH₂OH);
- 10 (ii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo alcoxi, un derivado hidroxilo del mismo (-OR -> -OH);
- (iii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un resto fenilo, un derivado fenol del mismo (-Ph -> -PhOH); y

15 Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles mediante una barrera de baja energía, se puede producir isomería tautomérica ("tautomería"). Esto puede tomar la forma de la denominada tautomería de valencia en los compuestos que contienen un resto aromático. De esto se deduce que un compuesto individual puede mostrar más de un tipo de isomería. Incluidos dentro del alcance de la presente invención están todos los estereoisómeros y formas tautómeras de los compuestos de fórmula (I), incluyendo los compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y las mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen las sales de adición de ácidos o básicas en las que el contraion es ópticamente activo, por ejemplo, *D*-lactato o *L*-lisina, o racémico, por ejemplo, *DL*-tartrato o *DL*-arginina.

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

Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto de la fórmula (I) contenga un resto ácido o base, una base o ácido tal como 1-feniletamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante se puede separar mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos de los diastereoisómeros puede convertirse en el (los) correspondiente (s) enantiómero (s) puros mediante medios bien conocidos por los expertos en la técnica.

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

40 Cuando cualquier racemato cristaliza, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (verdadero racemato) mencionado anteriormente en el que se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en el que se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares cada una comprendiendo un único enantiómero.

Aunque ambas formas cristalinas presentes en una mezcla racémica tienen propiedades físicas idénticas, pueden tener diferentes propiedades físicas comparadas con el verdadero racemato. Las mezclas racémicas se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica - véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds por E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, 1994).

La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables de fórmula I en los que uno o más átomos están 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.

50 Los ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, isótopos de hidrógeno, tal como ²H y ³H, carbono, tal como ¹¹C, ¹³C y ¹⁴C, cloro, tal como ³⁶Cl, flúor, tal como ¹⁸F, yodo, tal como ¹²³I y ¹²⁵I, nitrógeno, tal como ¹³N y ¹⁵N, oxígeno, tal como ¹⁵O, ¹⁷O y ¹⁸O, fósforo tal como ³²P, y azufre, tal como ³⁵S.

60 Ciertos compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ³H, y carbono - 14, es decir ¹⁴C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su fácil incorporación y fácil medio de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tal como deuterio, es decir, ²H, puede producir ciertas ventajas terapéuticas que se producen por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requerimientos de dosificación, y por lo tanto se puede preferir en algunas circunstancias.

60 La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O y ¹³N, puede ser útil en los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores de sustratos.

Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones acompañantes que usan un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

- 5 Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización pueden estar sustituidos isotópicamente, por ejemplo D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden evaluar por sus propiedades biofarmacéuticas, tales como solubilidad y estabilidad en solución (a través del pH); permeabilidad, etc, con el fin de seleccionar la forma farmacéutica más apropiada y la vía de administración para el tratamiento de la indicación propuesta.

- 10 Los compuestos de la invención propuestos para uso farmacéutico se pueden administrar en forma de productos cristalinos o amorfos. Se pueden obtener, por ejemplo, en forma de tapones sólidos, polvos o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, secado por congelación, secado por pulverización, o secado por evaporación. Se puede usar secado por microondas o radiofrecuencia para este propósito.

- 15 Se pueden administrar solos o en combinación con uno o más compuestos distintos de la invención o en combinación con uno o más fármacos distintos (o como cualquier combinación de los mismos). En general, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes. 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 particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma farmacéutica.

- 20 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la distribución de compuestos de la presente invención y procedimientos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Tales composiciones y procedimientos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, edición 19 (Mack Publishing Company, 1995).

- 25 Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de modo que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, y/o administración bucal, lingual, o sublingual mediante la que el compuesto entra directamente desde la boca en el torrente sanguíneo.

- 30 Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen multi- o nano partículas, líquidos, o polvos; pastillas masticables (incluyendo rellenas de líquido), gomas de mascar; geles; formas farmacéuticas de dispersión rápida; películas; óvulos; pulverizaciones; y parches bucales / mucoadhesivos.

- 35 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones se pueden emplear como cargas en cápsulas blandas o duras (hechas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y comprenden típicamente un vehículo, por ejemplo agua, etanol, polietilén glicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobre.

Los compuestos de la invención también se pueden utilizar en formas farmacéuticas de disolución rápida, disgregación rápida tales como las descritas en Expert Opinión in Therapeutic Patents, 11 (6), 981 - 986 de Liang y Chen (2001).

- 40 Para las formas farmacéuticas en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede estar entre el 1% en peso y el 80% en peso de la forma farmacéutica, más típicamente entre el 5% en peso y 60% en peso de la forma farmacéutica. Además del fármaco, los comprimidos contienen en general un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. En general, el disgregante comprenderá entre 1% en peso y 25% en peso, preferiblemente entre 5% en peso y 20% en peso de la forma farmacéutica.

- 50 Los aglutinantes se usan en general para impartir 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 (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato.

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

- 60 Los comprimidos también contienen en general lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los lubricantes comprenden generalmente entre 0,25% en peso y 10% en peso, preferiblemente entre 0,5% en peso y 3% en peso del comprimido.

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

Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente 80% de fármaco, entre aproximadamente 10% en peso y aproximadamente 90% en peso de aglutinante, entre aproximadamente 0% en peso y aproximadamente 85% en peso de diluyente, entre aproximadamente 2% en peso y aproximadamente 10% en peso de disgregante y entre aproximadamente 0,25% en peso y aproximadamente 10% en peso de lubricante.

5 Las mezclas de comprimidos se pueden comprimir directamente o mediante rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden ser alternativamente de granulación húmeda, seca, o por fusión, coaguladas en estado fundido, o extrudidas antes de la formación de los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar revestida o sin revestir; puede incluso estar encapsulada.

10 La formulación de comprimidos se describe en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", por H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

15 Las películas orales consumibles para uso humano o veterinario son típicamente formas farmacéuticas de películas finas solubles en agua o que se pueden hinchar con agua flexibles que se pueden disolver rápidamente o mucoadhesivas y típicamente comprenden un compuesto de fórmula (I), un polímero formador de película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizador, o emulsionante, un agente modificador de viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

20 El compuesto de fórmula (I) puede ser soluble o insoluble en agua. Un compuesto soluble en agua típicamente comprende entre 1% en peso y 80% en peso, más típicamente entre 20% en peso y 50% en peso, de los solutos. Los compuestos menos solubles pueden comprender una proporción mayor de la composición, típicamente hasta 88% en peso de los solutos. Como alternativa, el compuesto de fórmula (I) puede estar en la forma de perlas multiparticuladas.

El polímero formador de película se puede seleccionar entre polisacáridos naturales, proteínas, o hidrocoloides sintéticos y está típicamente presente en el intervalo entre 0,01 y 99% en peso, más típicamente en el intervalo entre 30 y 80% en peso.

25 Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores de sabor, conservantes, agentes estimulantes de saliva, agentes de enfriamiento, codisolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes de volumen, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes de enmascaramiento de sabor.

Las películas de acuerdo a la invención se preparan típicamente por secado por evaporación de las películas acuosas finas revestidas en un soporte de respaldo desprendible o papel. Esto se puede hacer en un horno o túnel de secado, típicamente un secador de revestimiento combinado, o mediante secado por congelación o a vacío.

30 Las formulaciones sólidas para administración oral se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

35 Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los propósitos de la invención se describen en la patente de Estados Unidos N° 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y revestidas se encuentran en Pharmaceutical Technology On - line, 25 (2), 1 - 14, por Verma y col (2001). El uso de goma de mascar para lograr la liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

40 Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo, o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, untrauretral, intrasternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores con aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

45 Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes de tamponación (preferiblemente hasta un pH de entre 3 y 9), pero, para algunas aplicaciones, se pueden formular más adecuadamente en forma de una solución no acuosa estéril o como una forma seca a usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, se pueden llevar a cabo fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica.

50 La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales se puede incrementar mediante el uso de técnicas de formulación adecuada, tales como la incorporación de agentes potenciadores de solubilidad.

55 Las formulaciones para administración parenteral se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. De este modo los compuestos de la invención se pueden formular como una suspensión o como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para administración como un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen extensores revestidos de fármacos y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas de ácido poli (D-láctico - coglicólico) (PGLA) cargadas con fármaco.

60 Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía tópica, por vía (intra)dérmica o transdérmica a la piel o mucosa. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos sueltos, vendajes, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas,

fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de penetración - véase por ejemplo, J.Pharm Sci, 88 (10), 955 - 958, por Finin y Morgan (octubre 1999).

- 5 Otros medios de administración tópica incluyen la distribución mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc).

Las formulaciones para administración tópica se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

- 10 Los compuestos de la invención, también se pueden administrar por vía intranasal o mediante inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (bien solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una mezcla de partículas de componentes, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tal como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco, tal como una pulverización en aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa electrohidrodinámicas para producir una niebla fina), o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, o en forma de gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo quitosán o ciclodextrina.

- 20 El recipiente 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) propulsor (es) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

- 25 Antes de usar en una formulación de polvo seco suspensión, el producto del fármaco se microniza hasta un tamaño adecuado para la distribución mediante inhalación (típicamente menor de 5 micras). Esto se puede lograr mediante cualquier procedimiento apropiado de fragmentación, tal como molienda de inyección en espiral, molienda de inyección en lecho fluidizado, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogenización a alta presión, o secado por pulverización.

- 30 Las cápsulas (hechas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), los blíster y los cartuchos para uso en un inhalador o un insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador de rendimiento tal como *l*-leucina, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma del monohidrato, preferiblemente esta última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

- 35 Una formulación de solución adecuada para uso en atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener entre 1 µg y 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar entre 1 µl y 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que se pueden usar en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Se pueden añadir a las formulaciones de la invención destinadas para administración inhalada/intranasal agentes aromatizantes adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica.

- 40 Las formulaciones para administración inhalada/intranasal se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PGLA. La liberación modificada incluye liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

- 45 En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina mediante una válvula que libera una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen típicamente para administrar una dosis medida o "puff". La dosis diaria global se puede administrar en una dosis individual o, más usualmente, en forma de dosis divididas a lo largo del día.

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

- 50 Las formulaciones para administración rectal/vaginal se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. La liberación modificada incluye liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

- 55 Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente al ojo u oído, típicamente en la forma de gotas de una solución o suspensión micronizada en solución salina, estéril, con pH ajustado e isotónica. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y auricular incluyen pomadas, geles, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de geles absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, poli (alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metilcelulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelan, se puede incorporar junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones se pueden administrar también mediante iontoforesis.

- 60 Las formulaciones para administración ocular/auricular se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. La liberación modificada incluye liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida, o

programada.

Los compuestos de la invención se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles, tales como una ciclodextrina y sus derivados adecuados o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento de sabor, biodisponibilidad y / o estabilidad para uso en cualquiera de los modos de administración anteriormente mencionados.

Los complejos fármaco - ciclodextrina, por ejemplo, se encuentran que son generalmente útiles para la mayoría de las formas farmacéuticas y vías de administración. Se pueden usar tanto los complejos de inclusión como de no - inclusión. Como una alternativa a la formación directa de complejo con el fármaco, se puede usar la ciclodextrina como un aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente, o solubilizante. Las más comúnmente usadas para estos propósitos son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, cuyos ejemplos se pueden encontrar en las solicitudes de patente números WO-A-91/11172, WO- A-94/02518 y WO-A-98/55148.

Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total del compuesto de la invención típicamente estará en el intervalo entre 0,1 mg y 1000 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. La dosis diaria total se puede administrar en dosis individuales o divididas y puede, a discreción del médico, caer fuera del intervalo típico dado en el presente documento.

Estas dosis se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico será capaz fácilmente de determinar las dosis para los sujetos cuyo peso caiga fuera de este intervalo, tales como niños y ancianos.

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

Un modulador de los canales de $Na_{v1,8}$ se puede combinar útilmente con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más compuestos distintos farmacológicamente activos, particularmente en el tratamiento de dolor. Por ejemplo, un modulador de los canales $Na_{v1,8}$, particularmente un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente, se puede administrar de manera simultánea, secuencial o separada en combinación con uno o más agentes seleccionados entre:

- un analgésico opioide, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfan, metadona, meperidina, fentanil, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxycodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), por ejemplo, aspirina, diclofenac, diflusal, etodolac, fenbufen, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxen, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozin, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmentina o zomepirac;
- un sedante barbiturato, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butobarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;
- una benzodiazepina que tiene acción sedante, por ejemplo, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
- un antagonista de H_1 que tiene una acción sedante, por ejemplo, difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;
- un sedante tal como glutetimida, meprobamato, metaqualona o dicloralfenazona;
- un relajante del músculo esquelético, por ejemplo, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfenadina;
- un antagonista del receptor de NMDA, por ejemplo, dextrometorfan ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinan) o su metabolito dextrorfan ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinan), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinina, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidincarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex®, una formulación de combinación de morfina y dextrometorfan), topiramato, neramexano o perzinfotel incluyendo 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;
- un alfa - adrenérgico, por ejemplo, doxazosin, tamsulosin, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinil, o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-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;
- un antagonista de taquicinia (NK), particularmente un antagonista NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo, (α R,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)encil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridina-6-13-diona (TAK-637), 5-[[[(2R,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;
- 5 • un inhibidor selectivo de la COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, o lumiracoxib;
- 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, sonopiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindora, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinetant, Miraxion® o sarizotan;
- 10 • un agonista (por ejemplo, resinferatoxina) o antagonista (por ejemplo, capsazepina) de receptor vainilloide;
- un beta adrenérgico tal como propranolol;
- 15 • un anestésico local tal como mexiletina;
- un corticosteroide tal como dexametasona;
- un agonista o antagonista del receptor de 5-HT, particularmente un agonista de 5-HT_{1B/1D} tal como eletriptan, sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan o rizatriptan;
- 20 • un antagonista del receptor de 5-HT_{2A} tal como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxifenil)-1-[2-(4-fluorofeniletíl)]-4-piperidinmetanol (MDL- 100907);
- 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-metilendioxifenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafilo), 2-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-1-sulfonil)fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafilo), 5-(5-acetil-2-bbutoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 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, 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidina-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;
- 30 • un ligando alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1 α ,3 α ,5 α)-(3-aminometilbicyclo[3.2.0]hept-3-il)acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metilheptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilheptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)prolina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)bicyclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometilciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)cicloheptil]metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metiloctanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilnonanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetilheptanoico y ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetiloctanoico);
- 35 • un cannabinoide;
- un antagonista del receptor del subtipo 1 metabotrópico de glutamato (mGluR1);
- 45 • un inhibidor de la recaptación de serotonina tal como sertralina, metabolito de sertralina desmetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolito desmetilo de fluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, metabolito de citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepin, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;
- un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina), tal como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, metabolito de bupropión hidroxibupropión, nomifensina y viloxazina (Vivalan®), especialmente un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina tal como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina;
- 50 • un inhibidor doble de la recaptación de serotonina - noradrenalina tal como venlafaxina, metabolito de venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnacipran, e imipramina;
- 55 • inhibidor de la 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-[[1(1R,3S)-3-amino-4-

hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-cloro-3-piridincarbonitrilo; 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-piridincarbonitrilo, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil]tio]feno-2-carboxamidina, o guanidinoetildisulfuro;

- 5
- un inhibidor de la acetilcolinesterasa tal como donepezil;
 - un antagonista del subtipo 4 de prostaglandina E₂ (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 4-[(1S)-1-({5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il}carbonil)amino)etil]benzoico;
- 10
- un antagonista B4 de leucotrieno; 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,
- 15
- un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, tal como zileuton, 6-[3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il]fenoximetil]-1-metil-2- quinolona (ZD-2138), o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil),1,4- benzoquinona (CV-6504);
 - un bloqueador de los canales de sodio, tal como lidocaína;
 - un antagonista 5-HT3, tal como ondansetron;
- y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Tales combinaciones ofrecen ventajas significativas, incluyendo actividad sinérgica, en terapia.

- 20
- En tanto en cuanto pueda ser deseable administrar una combinación de los compuestos activos, por ejemplo, para el propósito de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contenga un compuesto de acuerdo con la invención, se pueda combinar de manera eficaz en la forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones.

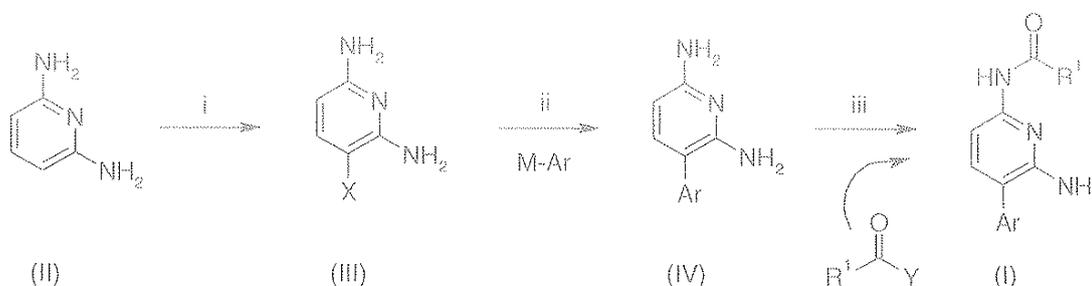
- 25
- De este modo, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención y medios para guardar separadamente dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida, o envase de lámina fina dividido. Un ejemplo de tal kit es el envase blister familiar para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

- 30
- El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar formas farmacéuticas diferentes, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a intervalos de dosificación diferentes, o para valorar las composiciones separadas unas respecto a las otras. Para ayudar en el cumplimiento, el kit típicamente comprende instrucciones para la administración y se puede proporcionar un llamado recordatorio.

- 35
- Todos los derivados de piridina de la fórmula (I) se pueden preparar mediante los procedimientos descritos en los procedimientos generales presentados más adelante o mediante sus modificaciones rutinarias. La presente invención también abarca cualquiera de uno más de estos procedimientos para preparar los derivados de piridina de fórmula (I), además de cualesquiera intermedios novedosos usados en el presente documento.

En los siguientes procedimientos generales, Ar y R¹ son como los descritos previamente para un derivado de piridina de la fórmula (I) salvo que se establezca de otra manera. Cuando se proporcionan las relaciones de disolventes, las relaciones son en volumen.

- 40
- De acuerdo con un primer procedimiento, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (IV), como se ilustra en el esquema 1.



Esquema 1

M es un grupo de metal o boro opcionalmente sustituido/ligado adecuado para las reacciones de acoplamiento cruzado tal como un trialquilestannano, dihidroxiborano, dialcoxiborano o halocinc.

- 45
- X es un grupo adecuado para las reacciones de acoplamiento cruzado, típicamente Br o I

Y es un grupo saliente adecuado, típicamente Cl.

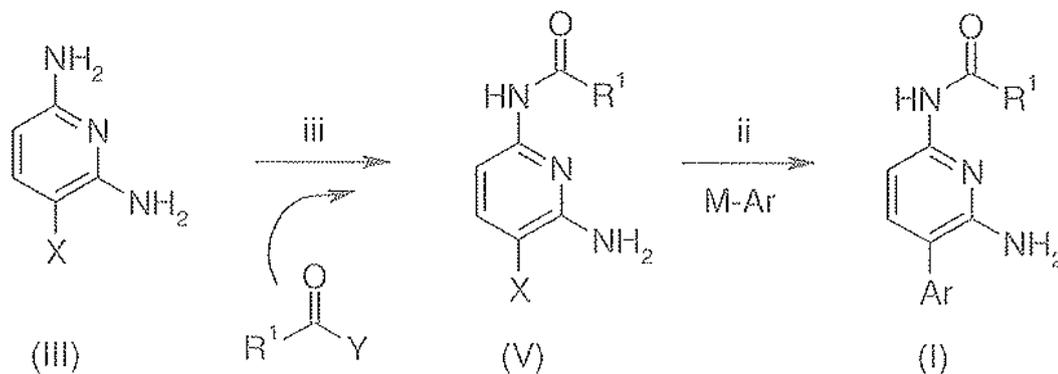
El compuesto (II) está comercialmente disponible.

5 Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar mediante una reacción de halogenación electrófila de acuerdo con la etapa de reacción (i). Las condiciones típicas comprenden la reacción de 2,6-diaminopiridina con un halógeno, opcionalmente en la presencia de una base orgánica o inorgánica, o de acuerdo con la bibliografía J. Org. Chem., 2006, 71, 2922 - 2925 y J. C. S. Chem. Comm 1980, 1139 - 1140. Las condiciones preferidas comprenden yodo y carbonato de potasio en 2-metil-tetrahidrofurano o yodo y trietilamina en etanol / alcohol de quemar metilado industrial (3 - 5% de metanol en etanol).

10 Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (III) mediante la etapa de procedimiento (ii), una reacción de acoplamiento cruzado, con ArM, en la presencia de un sistema de catalizador adecuado, (por ejemplo, paladio o níquel), y base. Típicamente se usan condiciones de 'Suzuki', que comprenden 1,2-3 equivalentes de ácido borónico, base y 0,01 - 0,25 equivalentes de un catalizador de paladio con ligandos basados en fosfina en un disolvente orgánico a una temperatura de entre 50°C y 100°C. Las condiciones preferidas comprenden 2 equivalentes de ácido borónico, 1 equivalente de Cs₂CO₃ y 0,1 equivalentes de Pd(PPh₃)₄ en 2:1 de 1,4-dioxano/agua a 80°C o 1,1 equivalentes de ácido borónico, 1 equivalente de carbonato de sodio o potasio, 0,015 equivalentes de tris(dibencilidenaetona)dipaladio (0), y 0,045 equivalentes de tri-tercbutilfosfina en etanol / agua a 80°C.

20 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (IV) de acuerdo con la etapa de procedimiento (iii), un acoplamiento de amida que usa un cloruro de ácido o un ácido carboxílico activado mediante un agente adecuado, opcionalmente en la presencia de un catalizador, en un disolvente adecuado. Las condiciones típicas comprenden cloruro de ácido y una amina de fórmula (IV), con un exceso de una base orgánica adecuada, tal como trietilamina, 2,6-lutidina o piridina, en un disolvente adecuado a una temperatura de entre temperatura ambiente y 80°C. Las condiciones preferidas comprenden 1,5 equivalentes de cloruro de ácido en piridina a 60°C, o 1,1 equivalentes de cloruro de ácido y 1,3 eq. de 2,6-lutidina en acetonitrilo a temperatura ambiente.

25 De acuerdo con un segundo procedimiento, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (V), como se ilustra por el esquema 2.



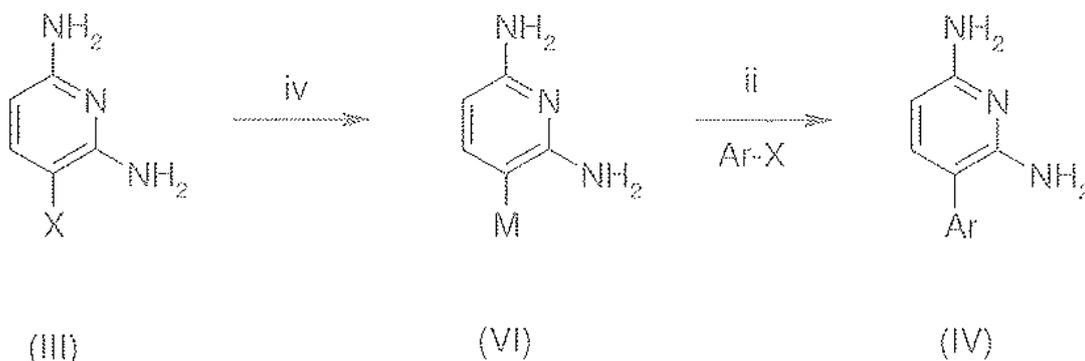
Esquema 2

30 en el que M, X e Y son como se han definido para el esquema 1.

Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (III) mediante una reacción de acoplamiento de amida de acuerdo con la etapa de procedimiento (iii) como se ha descrito anteriormente para el esquema 1.

35 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (V) mediante una reacción de acoplamiento cruzado de acuerdo con la etapa de procedimiento (ii) como se ha descrito anteriormente para el esquema 1.

De acuerdo con un tercer procedimiento, los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VI), como se ilustra mediante el esquema 3.

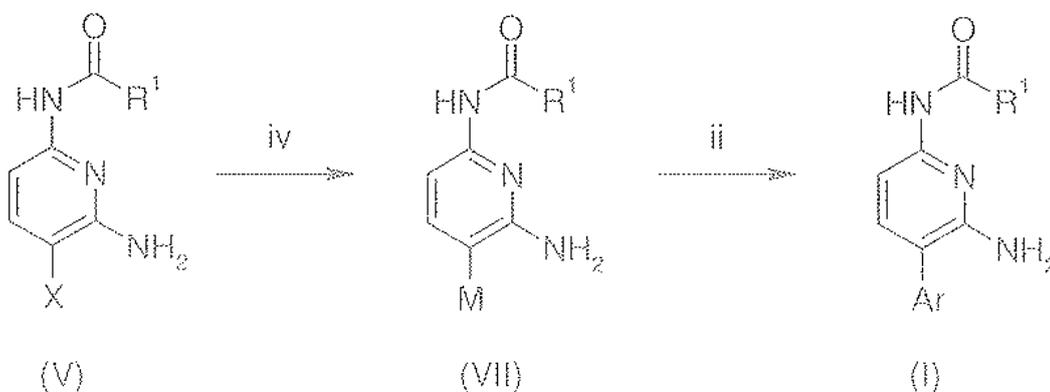
**Esquema 3**

en el que M y X son como se han definido para el esquema 1.

- 5 Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (III) mediante la etapa de procedimiento (iv), una reacción de metalación o de boración opcionalmente en la presencia de un catalizador en un disolvente adecuado. Las condiciones típicas comprenden bis(pinacolato)diboro en la presencia de acetato de potasio y Pd(dppf)Cl₂ en dimetilformamida a 80°C.

- 10 Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VI) mediante una reacción de acoplamiento cruzado de acuerdo con la etapa de procedimiento (ii) como se ha descrito anteriormente para el esquema 1.

De acuerdo con un cuarto procedimiento, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VII), como se ilustra mediante el esquema 4.

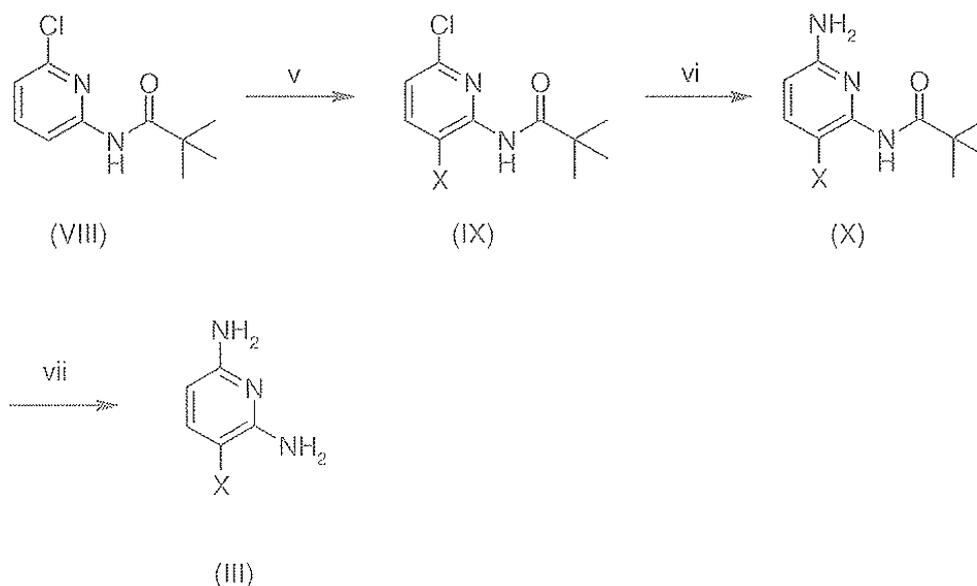
**Esquema 4**

- 15 en el que M y X son como se han definido para el esquema 1.

Los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (V) mediante una reacción de metalación o de boración de acuerdo con la etapa de procedimiento (iv) como se ha descrito anteriormente para el esquema 3.

- 20 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VII) mediante una reacción de acoplamiento cruzado de acuerdo con la etapa de procedimiento (ii) como se ha descrito anteriormente para el esquema 1.

De acuerdo con un quinto procedimiento, los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (X), como se ilustra mediante el esquema 5.

**Esquema 5**

en el que X es como se ha definido para el esquema 1.

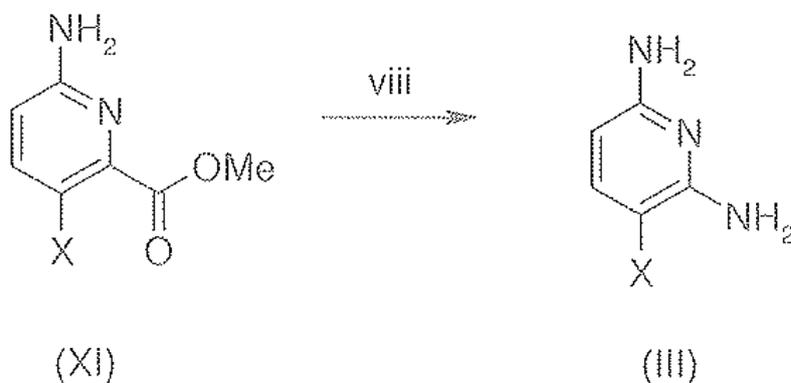
5 Los compuestos de fórmula (VIII) están o bien disponibles comercialmente, o se conocen en la bibliografía (J. Org. Chem. 2005, 70, 1711 - 1779).

Los compuestos de fórmula (IX) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VIII) mediante orto-metalación dirigida seguido de halogenación electrófila de acuerdo con la etapa de procedimiento (v). Las condiciones típicas comprenden un exceso de *tert*-BuLi en THF a -78°C seguido de la adición de dibromoetano, con calentamiento a temperatura ambiente.

10 Los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (IX) mediante desplazamiento del halógeno por amoníaco o una forma protegida de manera adecuada de amoníaco de acuerdo con la etapa de procedimiento (vi). Las condiciones típicas comprenden 4 equivalentes de RNH_2 (R = un grupo protector adecuado), 2 equivalentes de diisopropiletilamina en iso-propanol, se calientan a 160°C durante 4 horas. Cuando se usa una forma protegida de amoníaco, se requerirá la desprotección adecuada.

15 El compuesto de fórmula (III) se puede preparar a partir de los compuestos de fórmula (X) de acuerdo con la etapa de procedimiento (vii), una reacción de desprotección en condiciones ácidas o básicas. Las condiciones típicas están mediadas por base, usando una base de metal alcalino tal como KOH en 1,4-dioxano a 100°C .

De acuerdo con un sexto procedimiento, los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XI), como se ilustra mediante el esquema 6.



20

Esquema 6

en el que X es como se ha definido para el esquema 1.

Los compuestos de fórmula (XI) se conocen en la bibliografía (J. Org. Chem. 1996, 61, 4623 - 4633).

Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XI) de acuerdo con la etapa de procedimiento (viii), mediante una reacción de hidrólisis en condiciones ácidas o básicas seguido de una transposición de Curtius o mediante desplazamiento del metil éster con amoníaco seguido de una transposición de Hoffman. Las condiciones típicas comprenden LiOH.H₂O en metanol agua a 75°C seguido de la generación de un acil azida usando difenilfosforilazida. Las condiciones preferidas comprenden 1,1 equivalentes de difenilfosforil azida, 1,1 equivalentes de trietilamina con 1,1 equivalentes de terc-butanol en tolueno a 90°C, seguido de la desprotección en condiciones ácidas usando HCl en 1,4-dioxano.

Con relación a los procedimientos generales anteriores, se entenderá fácilmente por los expertos en la técnica que cuando están presentes los grupos protectores, serán en general intercambiables con otros grupos protectores de una naturaleza similar, por ejemplo, cuando se describe una amina como protegida con un grupo terc-butoxicarbonilo, este se puede intercambiar fácilmente con cualquier grupo protector de amina adecuado. Los grupos protectores adecuados se describen en 'Protective Groups in Organic Synthesis' por T. Greene y P. Wuts (edición 3^a, 1999, John Wiley and Sons).

La presente invención también se refiere a compuestos intermedios novedosos como se ha definido anteriormente, todas las sales, solvatos y complejos de los mismos y todos los solvatos y complejos de las sales de los mismos como se ha definido en el presente documento anteriormente para los derivados de piridina de fórmula (I). La invención incluye todos los polimorfos de las especies anteriormente mencionados y sus hábitos cristalinos.

Cuando se preparan los derivados de piridina de fórmula (I) de acuerdo con la invención, está abierto a los expertos en la técnica seleccionar de manera rutinaria el mejor orden de las etapas con las que sintetizar los intermedios, y elegir la forma de los compuestos intermedios que proporciona la mejor combinación de las características para este propósito. Tales características incluyen punto de fusión, solubilidad, procesabilidad y rendimiento de la forma intermedia y la facilidad resultante de que el producto se pueda purificar tras aislamiento. Los expertos en la técnica pueden acometer las etapas sintéticas descritas anteriormente en cualquier orden adecuado con el fin de llegar a los compuestos de fórmula (I).

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos representativos.

Espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ¹H serán en todos los casos consistentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se proporcionan en partes por mil campo abajo respecto de tetrametilsilano usando abreviaturas convencionales para la designación de los máximos principales: por ejemplo, s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; a, ancho. Los espectros de masa (EM) se registraron o bien ionización por electropulverización (IEP) o ionización química a presión atmosférica (IQPA). Se han usado las siguientes abreviaturas y fórmulas químicas para los disolventes comunes: CDCl₃, deuterocloroformo; D₆-DMSO, deuterodimetilsulfóxido; CD₃OD, deuterometanol; THF, tetrahidrofurano. EMCL indica espectrometría de masas de cromatografía líquida (R_t = tiempo de retención). Cuando se proporcionan relaciones de disolventes, las relaciones están en volumen.

Ciertos compuestos de los ejemplos y preparaciones se purificaron usando Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) Preparativa Automática. Las condiciones de HPLC de fase Inversa eran sobre sistemas FractionLynx. Las muestras se aportaron disueltas en 1 ml de DMSO. Dependiendo de la naturaleza de los compuestos y los resultados de un análisis previo, la purificación se realizó o bien en condiciones ácidas o condiciones básicas a temperatura ambiente. Los ensayos ácidos se llevaron a cabo sobre una columna Sunfire Prep C18 OBD (19 x 50 mm, 5 μm), desarrollos básicos se llevaron a cabo sobre una Xterra Prep MS C18 (19 x 50 mm, 5 μm), ambas de Waters. Se usó un caudal de 18 ml/min con fase móvil A: agua + 0,1% de modificador (v/v) y B: acetonitrilo + 0,1% de modificador (v/v). Para los desarrollos ácidos el modificador era ácido fórmico, para el desarrollo básico el modificador era dietilamina. Una bomba Waters 2525 binaria LC proporcionó una fase móvil con una composición de 5% de B durante 1 minuto después varió desde 5% a 98% de B durante 6 minutos seguido de 2 minutos de retención a 98% de B.

La detección se llevó a cabo usando un detector de absorbancia de longitud de onda doble Waters 2487 fijado a 225 nm seguido en serie por un detector Polymer Labs PL-ELS 2100 y un espectrómetro de masas MUX de 4 vías Waters ZQ 2000 en paralelo. El PL 2100 ELSD se fijó a 30°C con suministro de 1,6 l/min de nitrógeno. El Waters ZQ MS se sintonizó con los siguientes parámetros:

EP + tensión de cono: 30 v capilar: 3,20 kv

EP - tensión de cono: -30 v capilar: -3,00 kv

Gas de desolvatación: 600 l/hr

Temperatura de la fuente: 120°C

Intervalo de barrido 150 - 900 Da

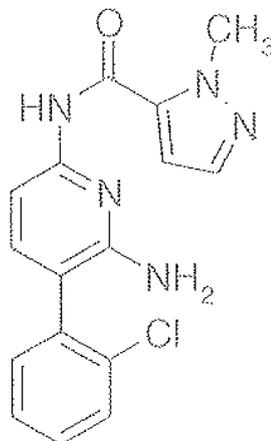
La recogida de las fracciones se activó tanto por EM como ELSD.

El análisis de control de calidad se realizó usando un procedimiento de EMCL ortogonal al procedimiento preparativo. Los desarrollos ácidos se llevaron a cabo sobre una Sunfire C18 (4,6 x 50 mm, 5 μm), los ensayos básicos se llevaron a cabo sobre una Xterra C18 (4,6 x 50 mm, 5 μm), ambas de Waters. Se usó un caudal de 1,5 ml/min con fase móvil A: agua + 0,1% de modificador (v/v) y B: acetonitrilo + 0,1% de modificador (v/v). Para los desarrollos ácidos el modificador era ácido fórmico, para el desarrollo básico el modificador era dietilamina. Una bomba Waters 1525 binaria LC desarrolló una elución de gradiente de 5% a 95% de B durante 3 minutos seguido de

ES 2 398 606 T3

1 minuto de retención a 95% de B. La detección se llevó a cabo usando un detector Waters MUX UV 2488 fijado a 225 nm seguido en serie por un detector Polymer Labs PL-ELS 2100 y un espectrómetro de masa MUX de 4 vías Waters ZQ 2000 en paralelo. El PL 2100 ELSD se fijó a 30°C con suministro de 1,6 l/min de nitrógeno. El Waters ZQ MS se sintonizó con los siguientes parámetros:

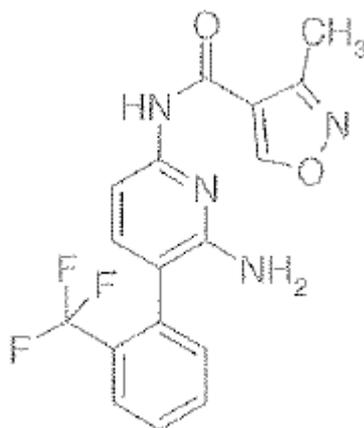
- 5 EP + tensión de cono: 25 v capilar: 3,30 kv
 EP - tensión de cono: -30 v capilar: -2,50 kv
 Gas de desolvatación: 800 l/hr
 Temperatura de la fuente: 150°C
 Intervalo de barrido 160 - 900 Da
- 10 Salvo que se indique de otra manera, las condiciones de EMCL se desarrollaron de acuerdo con el gradiente de EMCL de 6 minutos.
 Gradiente de EM-CL de 6 minutos y condiciones de los instrumentos:
 Desarrollo ácido:
 A: 0,1 % de ácido fórmico en agua.
15 B: 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo.
 Columna: C18 fase Phenomenex Gemini 50 x 4,6 mm con 5 micrómetros de tamaño de partícula
 Gradiente: 95 - 5% de A durante 3 minutos, retención 1 minuto, 1 ml/min
 UV: 210 nm - 450 nm DAD
 Temperatura: 50°C
- 20 Gradiente de EM-CL de 2 minutos y condiciones de los instrumentos:
 Desarrollo ácido:
 A: 0,1 % de ácido fórmico en agua.
 B: 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo.
 Columna: C18 fase Fortis Pace 20 x 2,1 mm con 3 micrómetros de tamaño de partícula
25 Gradiente: 70 - 2% de A durante 1,8 minutos, retención 0,2 minuto, 1,8 ml/min
 UV: 210 nm - 450 nm DAD
 Temperatura: 75°C
- Gradiente de EM-CL de procedimiento de 30 minutos C18 y condiciones de los instrumentos:
 A: 0,1 % de ácido fórmico en H₂O.
30 B: 0,1 % de ácido fórmico en MeCN.
 Columna Phenomenex : C18 fase Gemini 150 x 4,6 mm con 5 micrómetros de tamaño de partícula
 Gradiente: 98 - 2% de A durante 18 minutos, retención 2 minutos, 1 ml/min
 UV: 210 nm - 450 nm DAD
 Temperatura: 50°C
- 35 Gradiente de EM-CL de procedimiento de 30 minutos Fenil Hexilo y condiciones de los instrumentos:
 A: acetato de amonio 10 mM en H₂O.
 B: acetato de amonio 10 mM en MeOH.
 Columna Phenomenex Fenil Hexilo 150 x 4,6 mm con 5 micrómetros de tamaño de partícula
 Gradiente: 98 - 2% de A durante 18 minutos, retención 2 minutos, 1 ml/min
40 UV: 210 nm - 450 nm DAD
 Temperatura: 50°C

Ejemplo 1N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

PROCEDIMIENTO A

- 5 Se añadió cloruro de oxalilo (0,453 g, 3,57 mmol) a una suspensión de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (0,150 g, 1,19 mmol) en diclorometano (7 ml). Se añadió una gota de dimetilformamida y la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La reacción se concentró a vacío y se destiló azeotrópicamente con diclorometano. El residuo se disolvió en CH₃CN para conseguir una solución 1 M. Se añadieron 0,260 ml de la solución 1 M de cloruro de ácido (0,260 mmol) en CH₃CN a una solución enfriada de 3-(2-clorofenil)-piridina-2,6-
- 10 diamina (preparación 5, 0,055 g, 0,250 mmol) y lutidina (0,035 ml, 0,300 mmol) en CH₃CN (2 ml). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se añadieron 0,130 ml del cloruro de ácido en CH₃CN (0,130 mmol) y 0,017 ml de lutidina (0,15 mmol) a la reacción, y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas adicionales antes de la concentración a vacío. El residuo se recogió en 60 ml de acetato de etilo y se lavó con 20 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ antes de secar sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío
- 15 proporcionando un aceite de color dorado. El residuo se disolvió en 1 ml de dimetilsulfóxido y se purificó usando HPLC preparativa.

EMCL Rt = 3,03 min

EM m/z 328 [MH]⁺RMN de ¹H (d₆-DMSO): 4,08 (s, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,31 - 7,44 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 7,54 (m, 1H)20 Ejemplo 2N-(6-Amino-5-[2-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida

PROCEDIMIENTO B

- 25 Se combinó N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15, 0,040 g, 0,12 mmol) con ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (0,044 g, 0,232 mmol) y carbonato de cesio (0,038 g, 0,116 mmol) y se suspendió en una mezcla de 1,4-dioxano (2 ml) y agua (1 ml). La reacción se calentó a 80°C en un vial pequeño, sellado, de

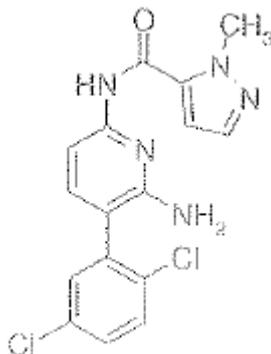
reacción (Reacti- vial™), después se añadió paladio tetraquis(trifenilfosfina) (0,017 g, 0,0087 mmol). La reacción se calentó durante 4 horas antes de enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre diclorometano y una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ antes de filtrar a través de un cartucho de separación de fases y concentración a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando el compuesto del título.

EMCL Rt = 3,54 min

EM m/z 363 [MH]⁺

Ejemplo 3

N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



10

PROCEDIMIENTO C

Se añadió cloruro de oxalilo (4,53 g, 35,7 mmol) a una suspensión de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (3,00 g, 23,8 mmol) en diclorometano (150 ml). Se añadieron cinco gotas de dimetilformamida y la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se concentró a vacío hasta la mitad del volumen de diclorometano. Se añadieron 0,825 ml de solución de cloruro de ácido en diclorometano a una solución enfriada de la 3-(2,5-dicloro)-piridina-2,6-diamina (preparación 7, 0,376 g, 1,485 mmol) en piridina anhidra (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró a vacío, después se repartió entre NaHCO₃ (20 ml) y diclorometano (20 ml). Se lavó el diclorometano con una solución saturada de salmuera (20 ml) antes de secar sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 50:50 de acetato de etilo:heptano proporcionando el compuesto del título (0,146 g, 27% de rendimiento).

15

20

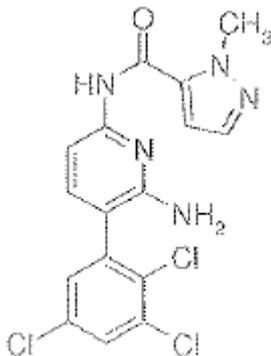
EMCL Rt = 3,37 min

EM m/z 362 [MH]⁺

RMN de ¹H (CDCl₃): 4,26 (s, 3H), 4,32 (s a, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,31 - 7,51 (m, 5H), 7,72 (d, 1 H), 8,13 (s a, 1H).

Ejemplo 4

N-[6-Amino-5-(2,3,5-triclorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



30

PROCEDIMIENTO D

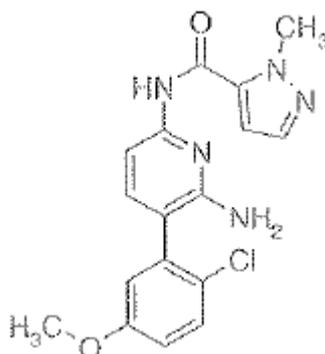
Se añadió cloruro de oxalilo (0,088 g, 0,693 mmol) a una suspensión de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (0,066 g, 0,523 mmol) en diclorometano (2 ml). Se añadió una gota de dimetilformamida y la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró a vacío y se destiló azeotrópicamente

- 5 con diclorometano. El residuo se disolvió en THF (2 ml) y a esto se añadió diisopropiletilamina (0,0956 g, 0,693 mmol) y 4-pirrolidilpiridina (0,005 g, 0,035 mmol). La solución se enfrió en un baño de hielo / acetona y se añadió por partes durante 1 minuto 3-(2,3,5-triclorofenil)piridina-2,6-diamina (preparación 6, 0,100 g, 0,347 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y después agua (10 ml) antes de secar sobre MgSO₄ y se concentró a vacío proporcionando una goma de color marrón. El residuo se purificó mediante trituración con pentano proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

RMN de ¹H (d₆-DMSO): 4,09 (s, 3H), 5,60 (s a, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 10,30 (s a, 1H)

10 Ejemplo 5

N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



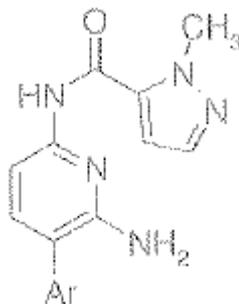
- 15 A una solución de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (5,28 g, 41,9 mmol) en diclorometano (55 ml) se añadió cloruro de oxalilo (9,14 ml, 104,8 mmol) seguido de tres gotas de dimetilformamida. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de concentración a vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (42 ml) y se añadió gota a gota a una solución enfriada de 3-(2-cloro-5-metoxifenil)piridina-2,6-diamina (preparación 1, 9,5 g, 38 mmol) y lutidina (6,6 ml, 57,1 mmol) en acetonitrilo (650 ml). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas en nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (300 ml) y se concentró hasta un volumen pequeño a vacío. Se lavó el residuo acuoso con diclorometano (2 x 300 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:heptano 1:4 proporcionando un sólido. Este se recrystalizar en tolueno (100 ml) proporcionando 6,7 del compuesto del título.

EMCL Rt = 1,88 min

EM m/z 358 [MH]⁺

- 25 RMN de ¹H (d₆-DMSO): 3,75 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 5,3 (s a, 2H), 6,9 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 10,3 (s a, 1H).

Los siguientes ejemplos de la fórmula general



- 30 se prepararon mediante procedimientos análogos a los procedimientos A, B y D, como se ha descrito para los ejemplos 1, 2 y 4 anteriores. Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como los descritos para el procedimiento mencionado.

Nº de ejemplo. Nombre	Ar	Datos	Información de la preparación
6 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-cloro-5-fluorofenilo	EMCL Rt = 3,23 min EM m/z 346 [MH] ⁺	Procedimiento A, que usa 3-(2-cloro-5-fluorofenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 3) y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico. Se agitó durante 18 horas. Además se añadieron 0,24 equivalentes de cloruro de ácido. Se agitó durante 4 horas.
7 N-[6-Amino-5-(2,3-dicloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	2,3-dicloro-5-metoxifenilo	EMCL Rt = 3,39 min EM m/z 391 [MH] ⁺ RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO): 3,79 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 5,47 (s a, 2H), 6,89 (m, 1H), 7,20 - 7,31 (m, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).	Procedimiento A, que usa 3-(2,3-dicloro-5-metoxifenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 8) y 1,6 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico. Purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 75:25 de acetato de etilo:heptano. Después el resto se purificó mediante HPLC preparativa.
8 N-[6-Amino-5-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	2,5-dicloro-3-metoxifenilo	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO): 3,91 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 5,43 (s a, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,25 (s, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).	Procedimiento A, que usa 3-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 4) y 1,3 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico. Agitado durante 72 horas. Purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 15:85 a 50:50 de acetato de etilo:heptano.
9 N-[6-Amino-5-(2,3-diclorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	2,3-diclorofenilo	EM m/z 362 [MH] ⁺ RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO): 4,1 (s, 3H), 5,4 (s a, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,5 (d,d, 1H), 10,3 (s a, 1H).	Procedimiento D, que usa 3-(2,3-diclorofenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 14) y Purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 50:50 de acetato de etilo:heptano.
10 N-[6-Amino-5-(2-cloro-4-fluorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-cloro-4-fluorofenilo	EMCL Rt = 3,13 min EM m/z 346 [MH] ⁺	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16), ácido 2-cloro-4-fluorofenilborónico y 0,074 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 5 horas.

(continuación)

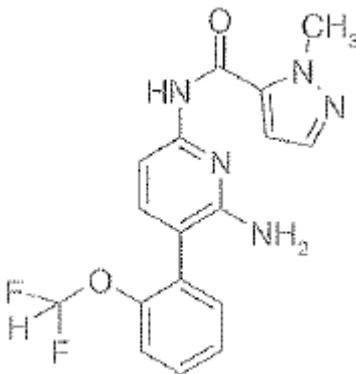
11 N-[6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-(trifluorometoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,59 min EM m/z 378 [MH] ⁺	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16), ácido 2-(trifluorometoxi)fenilborónico y 0,074 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 5 horas.
12 N-[6-Amino-5-[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	5-fluoro-2-(trifluorometil)fenilo	EMCL Rt = 3,36 min EM m/z 380 [MH] ⁺	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16), ácido 5-fluoro-2-(trifluorometil)fenilborónico y 0,074 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 5 horas.
13 N-[6-Amino-5-(2-cloro-3-fluorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-cloro-3-fluorofenilo	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO): 4,06 (s, 3H), 5,46 (s a, 2H), 7,17 - 7,22 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,36 - 7,47 (m, 3H), 7,49 (d, 1H), 10,31 (s a, 1H).	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16), ácido 2-cloro-3-fluorofenilborónico y 0,074 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 5 horas. Purificado mediante trituración con diclorometano
14 N-[6-Amino-5-[2-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-(trifluorometil)fenilo	EMCL Rt = 3,29 min EM m/z 362 [MH] ⁺	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16), ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico y 0,074 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 5 horas.
15 N-[6-Amino-5-(2,4-diclorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	2,4-diclorofenilo	RMN de ¹ H (CDCl ₃): 4,26 (s, 3H), 4,6 (s a, 2H), 6,7 (s, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,7 (d, 1H), 8,01 (s a, 1H). EMCL Rt = 3,03 min EM m/z 362 [MH] ⁺	Procedimiento, que usa A3-(2,4-diclorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 10), 1,5 equivalentes de lutidina y 1,3 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico. Purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 95:5 de diclorometano:metanol. Después el resto se purificó mediante HPLC preparativa

(Continuación)

16 N-{6-Amino-5-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,60 min EM m/z 412 [MH] ⁺	Procedimiento A, que usa 3-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina (Preparación 12), 1,7 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico.
17 N-{6-Amino-5-[2-fluoro-5-trifluorometoxi]fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,45 min EM m/z 396 [MH] ⁺	Procedimiento A, que usa 3-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina (Preparación 13), 1,8 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico.
18 N-{6-Amino-5-[2-cloro-5-trifluorometoxi]fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,52 min EM m/z 412 [MH] ⁺	Procedimiento A, que usa 3-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina (Preparación 11), 3,0 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico.

Ejemplo 19

N-{6-Amino-5-[2-(difluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



5

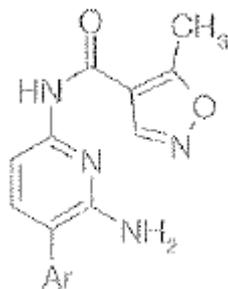
PROCEDIMIENTO E

A una suspensión de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16, 0,075 g, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (1 ml) se añadió carbonato de cesio (0,071 g, 0,218 mmol), 2-[2-(difluorometoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Preparación 30, 0,117 g, 0,436 mmol) y paladio tetraquis (trifenilfosfina) (0,0252 g, 0,0218 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, después se selló y se calentó en un microondas Biotage durante 5 minutos a 120 °C. Después la reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ antes de secar sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando el compuesto del título.

EMCL Rt = 2,99 min

15 EM m/z 360 [MH]⁺

Los siguientes ejemplos de la fórmula general



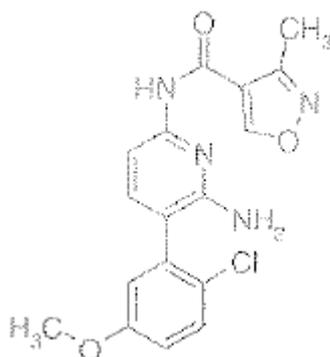
se prepararon mediante procedimientos análogos a los procedimientos A, C y D, como se ha descrito para los ejemplos 1, 3 y 4 anteriores. Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como los descritos para el procedimiento mencionado.

5

Nº de ejemplo. Nombre	Ar	Datos	Información de la preparación
20 N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-5-metilisoxazol-4-carboxamida	2-clorofenilo	EMCL Rt = 3,26 min EM m/z 329 [MH] ⁺	Procedimiento A, que usa 3-(2-clorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 5) y cloruro de ácido preparado a partir de ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico.
21 N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-5-metilisoxazol-4-carboxamida	2,5-diclorofenilo	EMCL Rt = 2,80 min EM m/z 363 [MH] ⁺	Procedimiento C, que usa 3-(2,5-diclorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 7) y 1,5 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico. La reacción se calentó en un pequeño vial de reacción sellado (Reacti-vial™) a 60 °C. Purificado mediante HPLC preparativa.
22 N-[6-Amino-5-(2,3,5-triclorofenil)piridin-2-il]-5-metilisoxazol-4-carboxamida	2,3,5- triclorofenilo	RMN de ¹ H (d ₆ - DMSO): 2,69 (s, 3H), 5,57 (s a, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 10,31 (s a, 1H).	Procedimiento D, que usa cloruro de ácido preparado a partir de ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico. Purificado mediante cristalización en acetato de etilo.
23 N-[6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]-5-metilisoxazol-4-carboxamida	2-(trifluorometoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,28 min EM m/z 379 [MH] ⁺	Procedimiento A, que usa 3-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina (Preparación 2) 1,32 equivalentes de lutidina y 1,10 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico.

Ejemplo 24

N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida



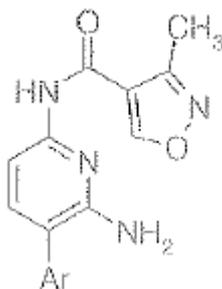
- 5 A una suspensión de ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico (2,73 g, 21,48 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió cloruro de oxalilo (2,62 ml, 30,1 mmol) seguido de 2 gotas de dimetilformamida. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de concentración a vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano, se disolvió en acetonitrilo (15 ml) y se añadió gota a gota a una solución enfriada de 3-(2-cloro-5-metoxifenil)-piridina-2,6-diamina (preparación 1, 5,2 g, 20,82 mmol) y lutidina (3,15 ml, 27,1 mmol) en acetonitrilo (150 ml). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos en nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml), se extrajo en acetato de etilo (200 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:heptano 1:2 proporcionando un sólido de color amarillo pálido. Este se trituró con t-butilmetiléter, se filtró y se recristalizó en acetato de etilo proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

EMCL Rt = 2,92 min

EM m/z 359 [MH]⁺

- 15 RMN de ¹H (d₆-DMSO): 2,4 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,3 (s a, 2H), 6,5 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,4 - 7,45 (m, 2H), 9,55 (s, 1H), 10,4 (s a, 1H).

Los siguientes ejemplos de la fórmula general:



- 20 se prepararon mediante procedimientos análogos a los procedimientos A, B y D, como se ha descrito para los ejemplos 1, 2 y 4 anteriores. Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como los descritos para el procedimiento mencionado.

Nº de ejemplo. Nombre	Ar	Datos	Información de la preparación
25 N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida	2,5-diclorofenilo	EMCL Rt = 3,37 min EM m/z 363 [MH] ⁺	Procedimiento A, que usa 3-(2,5-diclorofenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 7), 2 equivalentes de lutidina y 1,5 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico.

(Continuación)

<p>26</p> <p>N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p>	2-clorofenilo	<p>EMCL Rt = 2,59 min</p> <p>EM m/z 329 [MH]⁺</p> <p>RMN de ¹H (CDCl₃): 2,60 (s, 3H), 4,28 (s a, 2H), 7,32 - 7,43 (m, 4H), 7,51 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,84 (s a, 1H), 8,81 (s, 1H)</p>	<p>Procedimiento A, que usa 3-(2-clorofenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 5), y cloruro de ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico. Agitado durante 72 horas. Purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 70:30 de acetato de etilo:heptano</p>
<p>27</p> <p>N-[6-Amino-5-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p>	2,5-dicloro-3-metoxifenilo	<p>EMCL Rt = 2,91 min</p> <p>EM m/z 393 [MH]⁺</p> <p>RMN de ¹H (d₆-DMSO): 2,47 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 5,41 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 9,54 (s, 1H), 10,40 (s, 1H).</p>	<p>Procedimiento A, que usa 3-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 4), 1,3 equivalentes de lutidina y 1 equivalente de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico. Agitado durante 72 horas. Residuo purificado por trituración con diclorometano</p>
<p>28</p> <p>N-[6-Amino-5-(2,3,5-triclorofenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p>	2,3,5- triclorofenilo	<p>RMN de ¹H (d₆-DMSO): 2,42 (s, 3H), 5,55 (s a, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 10,38 (s a, 1H).</p>	<p>Procedimiento D, que usa cloruro de ácido preparado a partir de ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico. Purificado mediante HPLC preparativa</p>
<p>29</p> <p>N-[6-Amino-5-(2,3-dicloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p>	2,3-dicloro-5-metoxifenilo	<p>EMCL Rt = 3,50 min</p> <p>EM m/z 393 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento A, que usa 3-(2,3-dicloro-5-metoxifenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 8), 1,6 equivalentes de lutidina y 1,5 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico.</p>
<p>30</p> <p>N-[6-Amino-5-(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p>	7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilo	<p>EMCL Rt = 3,52 min</p> <p>EM m/z 387 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15), ácido 7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il) borónico (Preparación 29) y 0,074 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina).</p>

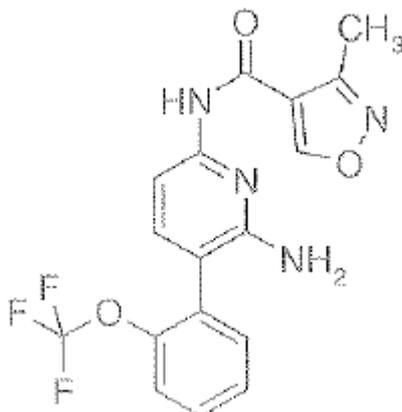
(continuación)

31 N-[6-Amino-5-(3,5-diclorofenil)-piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida	3,5-diclorofenilo	EM m/z 363 [MH] ⁺ RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO): 2,4 (s, 3H), 5,6 (s a, 2H), 7,4 (m, 4H), 7,5 (m, 1H), 9,55 (s, 1H), 10,4 (s a, 1H).	Procedimiento D, que usa 3-(3,5-diclorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 9) y 2 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir del ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico. Purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 50:50 de acetato de etilo:heptano
32 N-[6-Amino-5-[5-cloro-2(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida	5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,70 min EM m/z 413 [MH] ⁺	Procedimiento A, que usa 3-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina (Preparación 12) 1,7 equivalentes de lutidina y 1,10 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico.
33 N-[6-Amino-5-(2-fluorofenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida	2-fluorofenilo	EMCL Rt = 3,09 min EM m/z 313 [MH] ⁺	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15), ácido 2-fluorofenilborónico y 0,1 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 6 horas. Reacción realizada en un matraz de fondo redondo
34 N-[6-Amino-5-(2,5-difluorofenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida	2,5-difluorofenilo	EMCL Rt = 3,29 min EM m/z 331 [MH] ⁺	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15), ácido 2,5-difluorofenilborónico y 0,1 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 6 horas. Reacción realizada en un matraz de fondo redondo
35 N-[6-Amino-5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida	2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilo	EMCL Rt = 2,84 min EM m/z 353 [MH] ⁺	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15), ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il borónico y 0,1 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 6 horas. Reacción realizada en un matraz de fondo redondo
36 N-[6-Amino-5-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida	2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,61 min EM m/z 397 [MH] ⁺	Procedimiento A, que usa 3-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina (Preparación 13) 1,8 equivalentes de lutidina y 1,4 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico.
37 N-[6-Amino-5-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida	2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,70 min EM m/z 413 [M] ⁺	Procedimiento A, que usa 3-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina (Preparación 11) 3,0 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico.

(continuación)

38 N-[6-Amino-5-[2-(difluorometoxi)fenil]piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida	2-(difluorometoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,11 min EM m/z 359 [MH] ⁻	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15), 2-[2-(difluorometoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolano (Preparación 30) y 0,1 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 1 hora. Reacción realizada en un matraz de fondo redondo.
39 N-[6-Amino-5-[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida	5-fluoro-2-(trifluorometil)fenilo	EMCL Rt = 3,54 min EM m/z 381 [MH] ⁺	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15), ácido 5-fluoro-2-(trifluorometil)fenilborónico y 0,1 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 3 horas. Reacción realizada en un matraz de fondo redondo.
40 N-[6-Amino-5-(4-fluorofenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida	4-fluorofenilo	EMCL Rt = 2,88 min EM m/z 313 [MH] ⁺	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15), ácido 4-fluorofenilborónico y 0,1 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado a 60°C durante 2 horas.
41 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida	2-cloro-5-fluorofenilo	EMCL Rt = 3,30 min EM m/z 347 [MH] ⁺	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15), ácido 2-cloro-5-fluorofenilborónico y 0,1 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado a 60°C durante 2 horas.
42 N-[6-Amino-5-[2-(difluorometil)fenil]piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida	2-(difluorometil)fenilo	EMCL Rt = 2,80 min EM m/z 345 [MH] ⁺ RMN de ¹ H (CDCl ₃): 2,61 (s, 3H), 4,25 (sa, 2H), 6,50 (ta, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,86 (sa, 1H), 8,83 (s, 1H).	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15), 3 equivalentes de 2-[2-(difluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolano (Preparación 31) y 0,08 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado a 80°C durante 3 horas. Purificado mediante cromatografía en columna eluyendo con 70:30 de acetato de etilo : heptano.

Ejemplo 43
N-[6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida



- 5 (a) Se añadió cloruro de oxalilo (1,46 g, 11,5 mmol) a una suspensión de ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico (0,50 g, 3,93 mmol) en diclorometano (30 ml). Se añadieron 2 gota de dimetilformamida y la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró a vacío y se destiló azeotrópicamente con diclorometano. El residuo se disolvió en CH₃CN para conseguir una solución 1 M. Se añadieron 2,5 ml de la solución 1 M de cloruro de ácido (2,50 mmol) en CH₃CN a una solución enfriada de 3-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina (preparación 2, 0,050 g, 1,86 mmol) y lutidina (0,33 ml, 2,97 mmol) en CH₃CN (2 ml). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 19 horas antes de concentrar a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ antes de concentrar a vacío.
- 10 El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 15 : 85 a 50 : 50 de acetato de etilo : heptano proporcionando el compuesto del título (0,565 g, 80% de rendimiento).

RMN de ¹H (d₆-DMSO): 2,42 (s, 3H), 5,34 (s a, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,39 - 7,54 (m, 5H), 9,55 (s, 1H), 10,40 (s a, 1H)

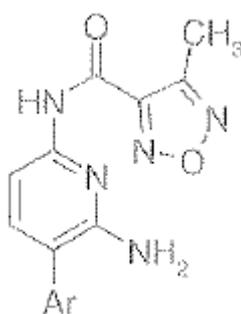
EMCL Rt = 3,10 min

EM m/z 379 [MH]⁺

- 15 b) N-[6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida también se puede preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:

- 20 Se añadió cloruro de tionilo (2,4 g, 1,47 ml, 20 mmol) a una suspensión de ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico (2,58 g, 20 mmol) en acetato de isopropilo (26 ml) y la reacción se calentó hasta 70°C durante 5 horas antes de enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió gota a gota 11/12 de esta solución de 3-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina (Preparación 2, 4,56 g, 16,9 mmol) y 2,6-lutidina (3,98 g, 4,3 ml, 37,2 mmol) en acetato de isopropilo (23 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, en los que se formó una suspensión provocada por la cristalización de clorhidrato de lutidina. Se añadió ácido cítrico al 20% (46 ml), la mezcla bifásica se agitó durante 10 minutos antes de la separación. La fase orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (46 ml), agua (46 ml) y después se redujo en un volumen de 16 ml. Después se añadió tolueno (2 x 46 ml) y se redujo el volumen otra vez hasta 20 ml. El sólido de color blanco resultante se recogió mediante filtración, se lavó con tolueno (10 ml) y se secó proporcionando el compuesto del título con un 46% de rendimiento. El sólido de color blanco (2,1 g) se suspendió en tolueno (10 ml, 5 ml/g) y se calentó a reflujo formando una solución. La solución resultante se enfrió hasta 0°C y se granuló durante 1 hora. Se recogió el sólido por filtración, se lavó con tolueno (6 ml, 3 ml/g) y se secó durante toda una noche proporcionando 1,8 g de material cristalino.

- 30 Los siguientes ejemplos de la fórmula general

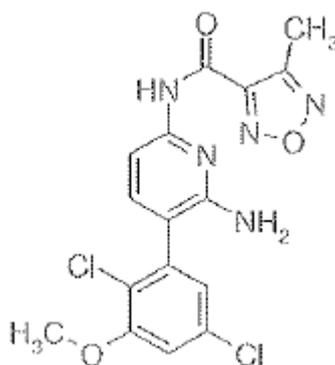


se prepararon mediante procedimientos análogos a los procedimientos A o C, como se ha descrito para los ejemplos 1 y 3 anteriores. Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como los descritos para el procedimiento mencionado.

Nº de ejemplo. Nombre	Ar	Datos	Información de la preparación
44 N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	2,5-diclorofenilo	EMCL Rt = 3,39 min EM m/z 364 [MH] ⁺ RMN de ¹ H (CDCl ₃): 2,68 (s, 3H), 4,42 (s a, 2H), 7,27 - 7,46 (m, 4H), 7,68 (d, 1H), 8,96 (s a, 1H).	Procedimiento C, que usa 3-(2,5-diclorofenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 7), 1 equivalente de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico. Cloruro de ácido preparado usando cloruro de tionilo puro a 50°C durante 16 horas
45 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	2-cloro-5-metoxifenilo	EMCL Rt = 3,52 min EM m/z 360 [MH] ⁺	Procedimiento A, que usa 3-(2-cloro-5-metoxifenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 1), 2 equivalentes de lutidina y 1,5 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico. Cloruro de ácido preparado usando cloruro de tionilo puro a 50°C durante 16 horas
46 N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	2-clorofenilo	EMCL Rt = 3,47 min EM m/z 330 [MH] ⁺	Procedimiento A, que usa 3-(2-clorofenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 5) y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico. Agitado durante 18 horas. Además se añadieron 0,4 equivalentes de cloruro de ácido y 0,5 equivalentes de lutidina y se agitaron durante 4 horas. Además se añadieron 0,2 equivalentes de cloruro de ácido y 0,3 equivalentes de lutidina y se agitaron durante 20 horas.
47 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	2-cloro-5-fluorofenilo	EMCL Rt = 3,61 min EM m/z 346 [MH] ⁺	Procedimiento A, que usa 3-(2-cloro-5-fluorofenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 3), y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico. Agitado durante 18 horas. Se añadieron además 0,7 equivalentes de cloruro de ácido y se agitaron durante 4 horas adicionales. Se añadieron además 0,6 equivalentes de lutidina y 0,6 equivalentes de cloruro de ácido y se agitaron durante 18 horas.
48 N-[6-Amino-5-(2,3-dicloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	2,3-dicloro-5-metoxifenilo	EMCL Rt = 3,23 min EM m/z 394 [MH] ⁺ RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO): 2,51 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,90 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 10,83 (s a, 1H)	Procedimiento A, que usa 3-(2,3-dicloro-5-metoxifenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 8), y 1,6 equivalentes de lutidina y 1 equivalente de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico. Cristalizado a partir de diclorometano

(continuación)

49 N-[6-Amino-5-(2,4-diclorofenil)piridin-2-il]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	2,4-diclorofenilo	EMCL Rt = 3,41 min EM m/z 364 [MH] ⁺ RMN de ¹ H (CDCl ₃): 2,68 (s, 3H), 4,39 (s a, 2H), 7,26 - 7,54 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,95 (s a, 1H)	Procedimiento C, que usa 3-(2,4-diclorofenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 10), y 1 equivalente de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico. Agitado durante 27 horas. Purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa.
50 N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	2-(trifluorometoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,62 min EM m/z 380 [MH] ⁺	Procedimiento A, que usa 3-(2-trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina (Preparación 2), 1,32 equivalentes de lutidina y 1,25 equivalente de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico.

Ejemplo 51N-[6-Amino-5-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)piridin-2-il]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida

5

Se agitó ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (0,3 g, 2,34 mmol) en cloruro de tionilo (10 ml) a 50°C durante 18 horas. Se añadieron además 3 ml de cloruro de oxalilo y 2 gotas de dimetilformamida y la reacción se agitó durante 1,5 horas a 50°C. La reacción se concentró a vacío y se destiló azeotrópicamente con diclorometano. El residuo (0,134 g, 0,915 mmol) se disolvió en CH₃CN (1,83 ml) y se añadió a una solución de 3-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 4, 0,200 g, 0,704 mmol) en piridina anhidra (10 ml). La reacción se calentó a 60°C durante 24 horas. Se añadieron 0,88 equivalentes adicionales de CH₃CN (0,091 g, en 1,2 ml) y la reacción se agitó durante 24 horas adicionales a 60°C. La reacción se repartió entre diclorometano y solución acuosa saturada de NaHCO₃ antes de secar sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 5 : 95 a 30 : 70 de acetato de etilo : heptano proporcionando el compuesto del título (0,050 g, 18% de rendimiento).

10

15

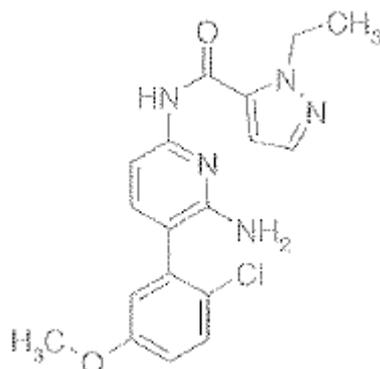
RMN de ¹H (d₆-DMSO): 2,51 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 5,62 (s a, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,31 (s, 2H), 10,65 (s a, 1H)

EMCL Rt = 3,51 min

EM m/z 394 [MH]⁺

20

Ejemplo 52N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida

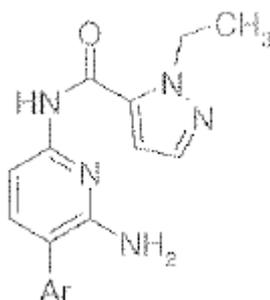


- 5 Se añadió a una solución enfriada por hielo de ácido 1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico (0,140 g, 1 mmol) en diclorometano (2 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) cloruro de oxalilo (0,262 ml, 3 ml) seguido de 1 gota de dimetilformamida. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la concentración a vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano, se disolvió en acetonitrilo (4 ml) y se añadieron 2 ml gota a gota a una solución enfriada de 3-(2-cloro-5-metoxifenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 1, 0,100 g, 0,4 mmol) y lutidina (0,070 ml, 0,6 mmol) en acetonitrilo (4 ml). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó en nitrógeno durante 72 horas. La reacción se concentró a vacío y se repartió entre diclorometano (10 ml) y agua (10 ml). Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante
- 10 cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1 : 3 a 3 : 1 de acetato de etilo : heptano proporcionando 30 mg de un sólido de color blanco como el compuesto deseado.

EM m/z 372 [MH]⁺

RMN de ¹H (CDCl₃): 1,48 (t,3H), 3,81 (s, 3H), 4,35 (s a,2H), 4,65 (c, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,88 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,70(d, 1H), 8,14 (s a, 1H).

- 15 Los siguientes ejemplos de la fórmula general



se prepararon mediante procedimientos análogos a los procedimientos A y B, como se ha descrito para los ejemplos 1 y 2 anteriores. Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como los descritos para el procedimiento mencionado.

Nº de ejemplo. Nombre	Ar	Datos	Información de la preparación
53 N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-clorofenilo	EMCL Rt = 3,22 min EM m/z 340 [MH] ⁺	Procedimiento A, que usa 3-(2-clorofenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 5), 1,05 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico.
54 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-cloro-5-fluorofenilo	EMCL Rt = 3,38 min EM m/z 360 [MH] ⁺	Procedimiento A, que usa 3-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il)-piridina-2,6-diamina (Preparación 3), 1,1 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico.

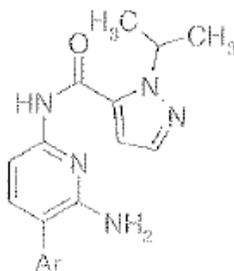
(continuación)

55 N-[6-Amino-5-(2-cloro-4-fluorofenil)piridin-2-il]-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-cloro-4-fluorofenilo	EMCL Rt = 3,35 min EM m/z 360 [MH] ⁺	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 17), ácido 2-cloro-4-fluorofenilborónico y 1,05 equivalentes de carbonato de cesio y 0,077 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 5 horas.
56 N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida	2,5-diclorofenilo	EMCL Rt = 3,58 min EM m/z 376 [MH] ⁺	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 17), ácido 2,5-diclorofenilborónico, 1,05 equivalentes de carbonato de cesio y 0,077 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 5 horas.
57 N-[6-Amino-5-[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il]-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida	5-fluoro-2-(trifluorometil)fenilo	EMCL Rt = 3,45 min EM m/z 394 [MH] ⁺	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 17), ácido 5-fluoro-2-(trifluorometil)fenilborónico, 1,05 equivalentes de carbonato de cesio y 0,077 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 5 horas.
58 N-[6-Amino-5-(2-cloro-3-fluorofenil)piridin-2-il]-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-cloro-3-fluorofenilo	EMCL Rt = 3,40 min EM m/z 360 [MH] ⁺	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 17), ácido 2-fluoro-3-fluorofenilborónico, 1,05 equivalentes de carbonato de cesio y 0,077 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 5 horas.
59 N-[6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-(trifluorometoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,44 min EM m/z 392 [MH] ⁺	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 17), ácido 2-(trifluorometoxi)fenilborónico, 1,05 equivalentes de carbonato de cesio y 0,077 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 5 horas.
60 N-[6-Amino-5-[2-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il]-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-(trifluorometil)fenilo	EMCL Rt = 3,51 min EM m/z 376 [MH] ⁺	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 17), ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico y 0,077 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 5 horas.
61 N-[6-Amino-5-[2,3-dicloro-5-metoxifenil]piridin-2-il]-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida	2,3-dicloro-5-metoxifenilo	EMCL Rt = 3,58 min EM m/z 406 [MH] ⁺	Procedimiento A, que usa 3-(2,3-dicloro-5-metoxifenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 8), 1,6 equivalentes de lutidina y 1,5 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico. Cloruro de ácido preparado usando cloruro de tionilo puro a 80°C durante 4 horas.

(continuación)

62 N-[6-Amino-5-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)piridin-2-il]-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida	2,5-dicloro-3-metoxifenilo	EMCL Rt = 3,50 min EM m/z 406 [MH] ⁺	Procedimiento A, que usa 3-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 4), 1,6 equivalentes de lutidina y 1,4 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico.
63 N-[6-Amino-5-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida	5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,83 min EM m/z 426 [MH] ⁺	Procedimiento A, que usa 3-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina (Preparación 12), 1,7 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico.
64 N-[6-Amino-5-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,59 min EM m/z 410 [MH] ⁺	Procedimiento A, que usa 3-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina (Preparación 13), 1,8 equivalentes de lutidina y 1,4 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico.
65 N-[6-Amino-5-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,74 min EM m/z 426 [MH] ⁺	Procedimiento A, que usa 3-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina (Preparación 11), 3,0 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico.

Los siguientes ejemplos de la fórmula general

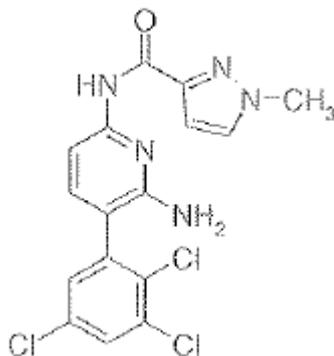


- 5 se prepararon mediante procedimientos análogos al procedimiento A como se ha descrito para el ejemplo 1 anterior. Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como los descritos para el procedimiento mencionado.

Nº de ejemplo. Nombre	Ar	Datos	Información de la preparación
66 N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-clorofenilo	EMCL Rt = 3,62 min EM m/z 356 [MH] ⁺	Usando 3-(2-clorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 5), 1 equivalente de lutidina y 0,6 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxílico. Agitado durante 18 horas. Además se añadieron 0,4 equivalentes de cloruro de ácido. Se agitaron durante 18 horas.
67 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-cloro-5-fluorofenilo	EMCL Rt = 3,58 min EM m/z 374 [MH] ⁺	Usando 3-(2-cloro-5-fluorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 3) y 1,07 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxílico.

(continuación)

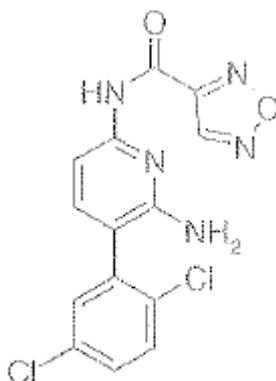
68 N-[6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-(trifluorometoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,59 min EM m/z 406 [MH] ⁺	Usando 3-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina (Preparación 2), 1,32 equivalentes de lutidina y 1,10 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxílico.
69 N-[6-Amino-5-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,91 min EM m/z 440 [MH] ⁺	Usando 3-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina (Preparación 11), 3,0 equivalentes de lutidina y 2,5 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxílico. Purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 40:60 de acetato de etilo:heptano, seguido de HPLC preparativa.

Ejemplo 70N-[6-Amino-5-(2,3,5-triclorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

5

Se preparó N-[6-amino-5-(2,3,5-triclorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida mediante un procedimiento análogo al procedimiento D, como se ha descrito para el ejemplo 4 anteriormente, usando cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico. El producto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 60:40 de acetato de etilo:ciclohexano.

10 RMN de ¹H (d₆-DMSO): 3,95 (s, 3H), 5,73 (s, 1H), 5,78 (s a, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 9,02 (s a, 1H)

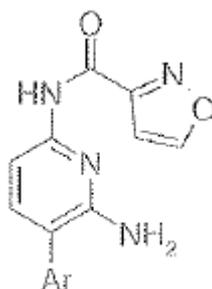
Ejemplo 71N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida

Se preparó N-[6-amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida mediante un procedimiento análogo al procedimiento A, como se ha descrito para el ejemplo 1 anteriormente, usando 3-(2,5-diclorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 7), 1 equivalente de lutidina y 1 equivalente de cloruro de ácido preparado a partir del ácido 1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico.

5 EMCL Rt = 3,24 min

EM m/z 350 [MH]⁺

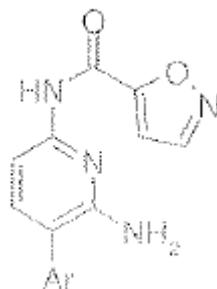
Los siguientes ejemplos de la fórmula general



10 se prepararon mediante procedimientos análogos al procedimiento A, como se ha descrito para el ejemplo 1 anterior. Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como los descritos para el procedimiento mencionado.

Nº de ejemplo. Nombre	Ar	Datos	Información de la preparación
72 N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-isoxazol-3-carboxamida	2,5-diclorofenilo	EMCL Rt = 3,36 min EM m/z 349 [MH] ⁺	Usando 3-(2,5-diclorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 7), 2 equivalentes de lutidina y 1,5 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido isoxazol-3-carboxílico.
73 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-isoxazol-3-carboxamida	2-cloro-5-metoxifenilo	EMCL Rt = 2,69 min EM m/z 345 [MH] ⁺	Usando 3-(2-cloro-5-metoxifenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 1), 2 equivalentes de lutidina y 1,5 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido isoxazol-3-carboxílico.
74 N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-isoxazol-3-carboxamida	2-clorofenilo	EMCL Rt = 3,41 min EM m/z 315 [MH] ⁺	Usando 3-(2-clorofenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 5) y 1 equivalente de cloruro de ácido preparado a partir de ácido isoxazol-3-carboxílico. Agitado durante 18 horas. Además se añadieron 0,5 equivalentes de lutidina y 0,4 equivalentes de cloruro de ácido y se agitó durante 4 horas. Además se añadieron 0,34 equivalentes de lutidina y 0,19 equivalentes de cloruro de ácido y se agitó durante 20 horas.

Los siguientes ejemplos de la fórmula general

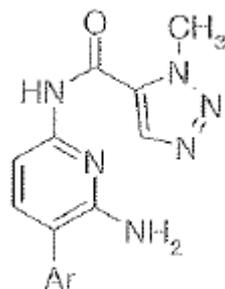


se prepararon mediante procedimientos análogos a los procedimientos A y D, como se ha descrito para los ejemplos 1 y 4 anteriores. Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como los descritos para el procedimiento mencionado.

Nº de ejemplo. Nombre	Ar	Datos	Información de la preparación
75 N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-isoxazol-5-carboxamida	2,5-diclorofenilo	EMCL Rt = 3,24 min EM m/z 349 [MH] ⁺	Procedimiento A, que usa 3-(2,5-diclorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 7), 2 equivalentes de lutidina y 1,5 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido isoxazol-5-carboxílico.
76 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-isoxazol-5-carboxamida	2-cloro-5-metoxifenilo	EM m/z 345 [MH] ⁺ RMN de ¹ H (CDCl ₃): 3,74 (s, 3H), 4,33 (s a, 2H), 6,78 - 6,84 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,32 - 7,34 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,60 (s a, 1H)	Procedimiento A, que usa 3-(2-cloro-5-metoxifenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 1), 2 equivalentes de lutidina y 1,5 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido isoxazol-3-carboxílico. Purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano, seguido de HPLC preparativa.
77 N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-isoxazol-5-carboxamida	2-clorofenilo	EMCL Rt = 3,08 min EM m/z 315 [MH] ⁺	Procedimiento A, que usa 3-(2-clorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 5), y cloruro de ácido preparado a partir de ácido isoxazol-3-carboxílico. Agitado durante 18 horas. Además se añadieron 0,4 equivalentes de lutidina y 0,37 equivalentes de cloruro de ácido y se agitaron durante 18 horas.
78 N-[6-Amino-5-(2,3,5-triclorofenil)piridin-2-il]-isoxazol-5-carboxamida	2,3,5-triclorofenilo	EM m/z 383 [MH] ⁺ RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO): 5,67 (s a, 2H), 7,35 - 7,43 (m, 4H), 7,83 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 10,66 (s a, 1H)	Procedimiento D, que usa cloruro de ácido y preparado a partir de ácido isoxazol-3-carboxílico. Purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 20:80 a 60:40 de acetato de etilo:ciclohexano.

5

Los siguientes ejemplos de la fórmula general



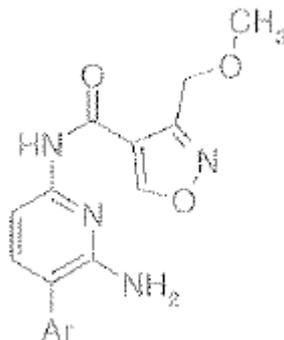
5 se prepararon mediante procedimientos análogos a los procedimientos A y C, como se ha descrito para los ejemplos 1 y 3 anteriores, usando un cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico (Preparación 34). Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como los descritos para el procedimiento mencionado.

Nº de ejemplo. Nombre	Ar	Datos	Información de la preparación
79 N-[6-Amino-5-(2,4-diclorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida	2,4-diclorofenilo	EMCL Rt = 3,46 min EM m/z 725 [M ₂ H] ⁺	Procedimiento A, que usa 3-(2,4-diclorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 10), 2 equivalentes de lutidina y 2 equivalentes de cloruro de ácido. Agitado, durante 18 horas a 50°C, después calentado a reflujo durante 2 horas
80 N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida	2,5-diclorofenilo	EMCL Rt = 3,27 min EM m/z 363 [MH] ⁺	Procedimiento C, que usa 3-(2,5-diclorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 7) y 1 equivalente de cloruro de ácido. Agitado, a 60°C durante 1 hora. Purificado por HPLC preparativa
81 N-[6-Amino-5-(2,3-dicloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida	2,3-dicloro-5-metoxifenilo	EMCL Rt = 3,46 min EM m/z 785 [M ₂ H] ⁺	Procedimiento C, que usa 3-(2,3-dicloro-5-metoxifenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 8), y 2 equivalentes de cloruro de ácido. Agitado a 60°C durante 1,5 horas. Purificado mediante HPLC preparativa.
82 N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida	2-clorofenilo	EMCL Rt = 3,02 min EM m/z 329 [MH] ⁺	Procedimiento C, que usa 3-(2-clorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 5) y 1 equivalente de cloruro de ácido. Agitado a 60°C durante 1 hora. Purificado mediante HPLC preparativa.
83 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida	2-cloro-5-metoxifenilo	EMCL Rt = 3,15 min EM m/z 359 [MH] ⁺	Procedimiento C, que usa 3-(2-cloro-5-metoxifenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 1) y 1 equivalente de cloruro de ácido. Agitado a 60°C durante 1 hora. Purificado mediante HPLC preparativa.
84 N-[6-Amino-5-(2,3,5-triclorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida	2,3,5-triclorofenilo	EMCL Rt = 3,62 min EM m/z 397 [MH] ⁺	Procedimiento C, que usa 3-(2,3,5-triclorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 6) y 1 equivalente de cloruro de ácido. Agitado a 60°C durante 1 hora. Purificado mediante HPLC preparativa.

(continuación)

85 N-[6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida	2-(trifluorometoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,44 min EM m/z 379 [MH] ⁺	Procedimiento C, que usa 3-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina (Preparación 2) y 1 equivalente de cloruro de ácido. Agitado a 60°C durante 1 hora. Purificado mediante HPLC preparativa.
86 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida	2-cloro-5-fluorofenilo	EMCL Rt = 3,17 min EM m/z 345 [MH] ⁺	Procedimiento C, que usa 3-(2-cloro-5-fluorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 3) y 1 equivalente de cloruro de ácido. Agitado a 60°C durante 1 hora. Además 1 equivalente de cloruro de ácido y agitado a 60°C durante 1 hora adicional. Purificado mediante HPLC preparativa.
87 N-[6-Amino-5-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida	2,5-dicloro-3-metoxifenilo	EMCL Rt = 2,02 min EM m/z 393 [MH] ⁺ RMN de ¹ H (CDCl ₃): 3,73 (s, 3H), 4,23 (s, 3H), 6,04 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,53 (s a, 3H)	Procedimiento C, que usa 3-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 4) y 1 equivalente de cloruro de ácido. Agitado a 60°C durante 1 hora. Además 1 equivalente de cloruro de ácido y agitado a 60°C durante 1 hora adicional. Purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 100:0 a 0:100 de pentano:acetato de etilo.

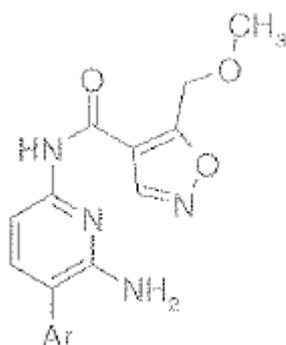
Los siguientes ejemplos de la fórmula general



- 5 se prepararon mediante procedimientos análogos al procedimiento A, como se ha descrito para el ejemplo 1 anterior, usando cloruro de ácido preparado a partir de una mezcla del ácido 3-(metoximetil)isoxazol-5-carboxílico (Preparación 37). Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como los descritos para el procedimiento mencionado.

Nº de ejemplo. Nombre	Ar	Datos	Información de la preparación
88 N-[6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]-3-(metoximetil)isoxazol-4-carboxamida	2-(trifluorometoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,17 min EM m/z 409 [MH] ⁺ RMN de ¹ H (CDCl ₃): 3,66 (s, 3H), 4,30 (s a, 2H), 4,83 (s, 2H), 7,42 (m, 5H), 7,75 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 10,18 (s a, 1H)	Usando 3-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina (Preparación 2), 3,3 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido. Purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 70:30 a 50:50 de heptano:acetato de etilo.
89 N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-3-(metoximetil)isoxazol-4-carboxamida	2-clorofenilo	EMCL Rt = 3,03 min EM m/z 359 [MH] ⁺ RMN de ¹ H (CDCl ₃): 3,66 (s, 3H), 4,29 (s a, 2H), 4,83 (s, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,52 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 10,17 (s a, 1H)	Usando 3-(2-clorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 5), 3,4 equivalentes de lutidina y 1,12 equivalentes de cloruro de ácido. Purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 65:35 a 55:45 de heptano:acetato de etilo.
90 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]-3-(metoximetil)isoxazol-4-carboxamida	2-cloro-5-fluorofenilo	EMCL Rt = 3,18 min EM m/z 377 [MH] ⁺ RMN de ¹ H (CDCl ₃): 3,66 (s, 3H), 4,31 (s a, 2H), 4,83 (s, 2H), 7,07 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 10,20 (s a, 1H)	Usando 3-(2-cloro-5-fluorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 3), 3,1 equivalentes de lutidina y 1 equivalente de cloruro de ácido. Purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 65:35 a 55:45 de heptano:acetato de etilo.

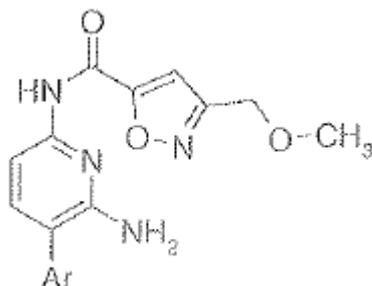
Los siguientes ejemplos de la fórmula general



5 se prepararon mediante procedimientos análogos al procedimiento A, como se ha descrito para el ejemplo 1 anterior, usando cloruro de ácido preparado a partir del ácido 5-(metoximetil)isoxazol-4-carboxílico (Preparación 41). Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como los descritos para el procedimiento mencionado.

Nº de ejemplo. Nombre	Ar	Datos	Información de la preparación
91 N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-5-(metoximetil)isoxazol-4-carboxamida	2-clorofenilo	EMCL Rt = 3,10 min EM m/z 359 [MH] ⁺ RMN de ¹ H (CDCl ₃): 3,67 (s, 3H), 4,29 (s a, 2H), 4,91 (s, 2H), 7,34 - 7,41 (m, 4H), 7,53 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,91 (s a, 1H)	Usando 3-(2-clorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 5), 1,2 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido. Agitado durante 18 horas. Además 0,2 equivalentes de cloruro de ácido y se agitó durante 2 horas. Purificado mediante trituración con acetato de etilo.
92 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]-5-(metoximetil)isoxazol-4-carboxamida	2-cloro-5-fluorofenilo	EMCL Rt = 3,53 min EM m/z 377 [MH] ⁺	Usando 3-(2-cloro-5-fluorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 3), 1,2 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido. Agitado durante 18 horas. Además 0,151 equivalentes de cloruro de ácido y agitado durante 18 horas adicionales.
93 N-[6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]-5-(metoximetil)isoxazol-4-carboxamida	2-(trifluorometoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,61 min EM m/z 409 [MH] ⁺	Usando 3-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina (Preparación 2), 1,2 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido. Agitado durante 18 horas. Además 0,175 equivalentes de cloruro de ácido y agitado durante 18 horas adicionales.

Los siguientes ejemplos de la fórmula general

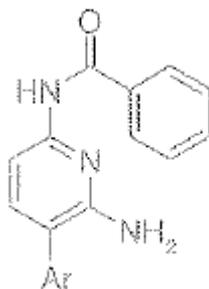


se prepararon mediante procedimientos análogos al procedimiento A, como se ha descrito para el ejemplo 1 anterior, usando cloruro de ácido preparado a partir de una mezcla del ácido 3-(metoximetil)isoxazol-4-carboxílico y del ácido 3-(metoximetil)isoxazol-5-carboxílico (Preparación 37). Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como los descritos para el procedimiento mencionado.

Nº de ejemplo. Nombre	Ar	Datos	Información de la preparación
94 N-[6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]-3-(metoximetil)isoxazol-5-carboxamida	2-(trifluorometoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,12 min EM m/z 409 [MH] ⁺ RMN de ¹ H (CDCl ₃): 3,44 (s, 3H), 4,37 (s a, 2H), 4,61 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,43 (m, 5H), 7,73 (d, 1H), 8,61 (s a, 1H)	Usando 3-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina (Preparación 2), 3,3 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido. Purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 70:30 a 50:50 de heptano:acetato de etilo.
95 N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-3-(metoximetil)isoxazol-5-carboxamida	2-clorofenilo	EMCL Rt = 2,97 min EM m/z 359 [MH] ⁺ RMN de ¹ H (CDCl ₃): 3,44 (s, 3H), 4,36 (s a, 2H), 4,61 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,62 (s a, 1H)	Usando 3-(2-clorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 5), 3,4 equivalentes de lutidina y 1,12 equivalentes de cloruro de ácido. Purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 65:35 a 55:45 de heptano:acetato de etilo.
96 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]-3-(metoximetil)isoxazol-5-carboxamida	2-cloro-5-fluorofenilo	EMCL Rt = 3,05 min EM m/z 377 [MH] ⁺ RMN de ¹ H (CDCl ₃): 3,44 (s, 3H), 4,37 (s a, 2H), 4,61 (s, 2H), 7,09 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,63 (s a, 1H)	Usando 3-(2-cloro-5-fluorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 3), 3,1 equivalentes de lutidina y 1 equivalente de cloruro de ácido. Purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 65:35 a 55:45 de heptano:acetato de etilo.

5

Los siguientes ejemplos de la fórmula general

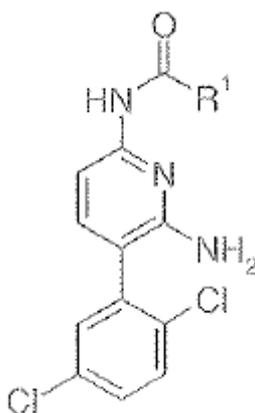


se prepararon mediante procedimientos análogos a los procedimientos A y C, como se ha descrito para los ejemplos 1 y 3 anteriores. Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como los descritos para el procedimiento mencionado.

Nº de ejemplo. Nombre	Ar	Datos	Información de la preparación
97 N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]benzamida	2,5-diclorofenilo	EMCL Rt = 2,84 min EM m/z 359 [MH] ⁺	Procedimiento A, usando 3-(2,5-diclorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 7), 1,1 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de benzoilo. Agitado durante 72 horas.
98 N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]benzamida	2-clorofenilo	EMCL Rt = 3,43 min EM m/z 324 [MH] ⁺	Procedimiento C, usando 3-(2-clorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 5), 1,2 equivalentes de cloruro de benzoilo. Agitado durante 18 horas. Además 0,3 equivalentes de cloruro de benzoilo se añadieron y se agitaron durante 72 horas adicionales.
99 N-[6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]benzamida	2-(trifluorometoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,35 min EM m/z 374 [MH] ⁺	Procedimiento C, usando 3-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina (Preparación 2) y 1,2 equivalentes de cloruro de benzoilo. Agitado durante 18 horas. Purificado mediante HPLC preparativa

5

Los siguientes ejemplos de la fórmula general

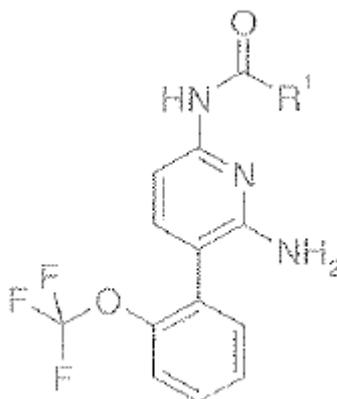


se prepararon mediante procedimientos análogos al procedimiento A, como se ha descrito anteriormente para el ejemplo 1, usando 3-(2,5-diclorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 7) y el cloruro de ácido apropiado. Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como los descritos para el procedimiento mencionado.

10

Nº de ejemplo. Nombre	R ¹	Datos	Información de la preparación
100 N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-4-clorobenzamida	4-clorofenilo	EMCL Rt = 3,02 min EM m/z 392 [MH] ⁺	Usando 1 equivalente de cloruro de 4-benzoilo
101 N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-2-clorobenzamida	2-clorofenilo	EMCL Rt = 2,78 min EM m/z 392 [MH] ⁺	Usando 1,1 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de 2-benzoilo. Agitado durante 72 horas
102 N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-3-metoxibenzamida	3-metoxifenilo	EMCL Rt = 2,88 min EM m/z 389 [MH] ⁺	Usando 1,1 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de 3-metoxibenzoilo. Agitado durante 72 horas
103 N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-3,4-dimetoxibenzamida	3,4-dimetoxifenilo	EMCL Rt = 3,33 min EM m/z 418 [MH] ⁺	Usando 1,1 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 3,4-dimetoxibenzoico. Agitado durante 72 horas
104 N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-3,5-dimetoxibenzamida	3,5-dimetoxifenilo	EMCL Rt = 3,48 min EM m/z 416 [MH] ⁺	Usando 1,1 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de 3,5-dimetoxibenzoilo. Agitado durante 72 horas
105 N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-2,4-dimetoxibenzamida	2,4-dimetoxifenilo	EMCL Rt = 6,34 min EM m/z 418 [MH] ⁺	Usando 1,1 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 2,4-dimetoxibenzoico. Agitado durante 72 horas Purificado mediante HPLC preparativa

Los siguientes ejemplos de la fórmula general



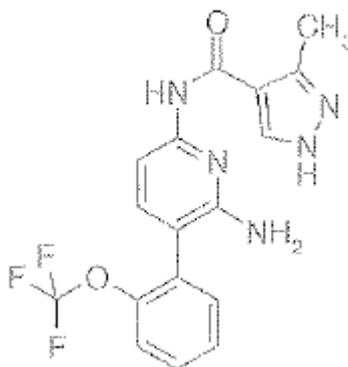
se prepararon mediante procedimientos análogos al procedimiento A, como se ha descrito anteriormente para el ejemplo 1, usando 3-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina (Preparación 2) y el cloruro de ácido apropiado. Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como los descritos para el procedimiento mencionado.

Nº de ejemplo. Nombre	R ¹	Datos	Información de la preparación
106 N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-cianobenzamida	3-cianofenilo	EMCL Rt = 3,50 min EM m/z 399 [MH] ⁺	Usando cloruro de 3- cianobenzóilo
107 N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-2-cianobenzamida	2-cianofenilo	EMCL Rt = 3,82 min EM m/z 399 [MH] ⁺	Usando cloruro de 2-cianobenzóilo y agitado durante 72 horas.

5

Ejemplo 108

N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida



10 Se agitó una mezcla de N-{6-amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-4-carboxamida y N-{6-amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metil-2-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-4-carboxamida (Preparación 18 como una mezcla de regioisómeros, 0,050 g, 0,1 mmol) en metanol (1 ml) y agua (0,5 ml). A esto se añadió HCl en 1,4-dioxano (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió 1 ml adicional de HCl en 1,4-dioxano y la reacción se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente antes de concentrar a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío proporcionando una goma. La goma se purificó mediante trituración con dietiléter proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,012 g, 32% de rendimiento).

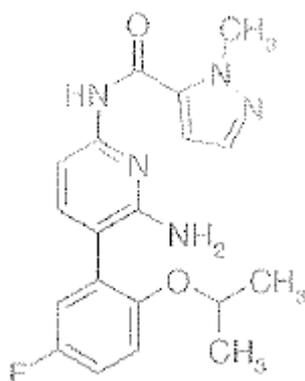
RMN de ¹H (d₄-CD₃OD): 2,6 (s, 3H), 6,7 (d, 1H), 7,5 - 7,7 (m, 4H), 7,8 (d, 2H), 8,3 (s, 1H)

EMCL Rt = 2,46 min

20 EM m/z 378 [MH]⁺

Ejemplo 109

N-[6-Amino-5-(5-fluoro-2-isopropoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



PROCEDIMIENTO F

5 Se combinó N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16, 0,050 g, 0,15 mmol) con carbonato de potasio (0,060 g, 0,44 mmol), bromuro de terc-butilamonio (0,047 g, 0,15 mmol) y ácido 5-fluoro-2-isopropoxifenilborónico (0,038 g, 0,19 mmol) en agua (1 ml) y metanol (1 ml). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno antes de la adición de acetato de paladio (0,0007 g, 0,003 mmol). La reacción se selló y se calentó en un microondas Biotage durante 10 minutos a 130°C. La reacción se diluyó con diclorometano (5 ml), se filtró a través de un cartucho de separación de fase y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando el compuesto del título

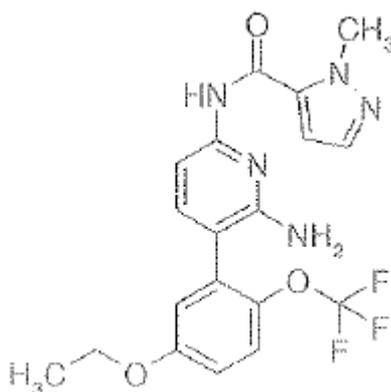
10 EM m/z 370 [MH]⁺

RMN de ¹H (d₄-MeOD): 1,18 (d, 6H), 4,17 (s, 3H), 4,41 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,50 - 7,52 (m, 2H).

Ejemplo 110

N-{6-Amino-5-[5-etoxi-2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

15



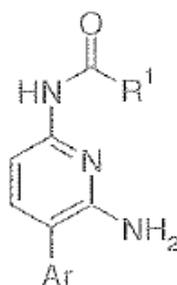
PROCEDIMIENTO G

20 Se añadió a una suspensión de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16, 0,050 g, 0,15 mmol) en isopropanol (2 ml) y agua (2 ml) ácido 5-etoxi-2-(trifluorometoxi)fenilborónico (preparación 86, 0,073 g, 0,292 mmol), carbonato de potasio (0,072 g, 0,526 mmol) y paladio dibencilidenacetona (0,0035 g, 0,006 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos en nitrógeno antes de la adición de tri-terc-butilfosfina (solución 1 M en tolueno, 0,073 ml, 0,73 mmol). La reacción se calentó en un vial de reacción pequeño, sellado (Reacti-vial™), a 80°C durante 4 horas antes de enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre diclorometano (5 ml) y agua (5 ml), se filtró a través de un cartucho de separación de fase y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando el compuesto del título

EMCL Rt = 3,44 min

EM m/z 422 [MH]⁺

Los siguientes ejemplos de la fórmula general



5 se prepararon mediante procedimientos análogos a los procedimientos A, B, E, F y G como se ha descrito anteriormente para los ejemplos 1, 2, 19, 109 y 110 usando el ácido borónico o éster apropiado y el cloruro de ácido apropiado. Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como los descritos para el procedimiento mencionado.

Nº de ejemplo.	Nombre R ¹ Ar	Datos	Información de la preparación
111	N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-3-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida R ¹ = 3-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida Ar = 2-clorofenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,61 min EM m/z 383/385 [MH] ⁺	Procedimiento A usando 3-(2-clorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 5), 3 equivalentes de lutidina y 0,9 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 3-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico (Preparación 48). Sin purificación, suficientemente transparente en bruto
112	N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida R ¹ = 3-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida Ar = 2-trifluorometoxifenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,66 min EM m/z 431 [MH] ⁺	Procedimiento A usando 3-(2-trifluorometoxifenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 2), 3,6 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido (solución 1 M en acetonitrilo) preparado a partir de ácido 3-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico (Preparación 48).
113	N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-3-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida R ¹ = 3-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida Ar = 2-cloro-5-metoxifenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,63 min EM m/z 413 [MH] ⁺	Procedimiento A usando 3-(2-cloro-5-metoxifenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 1), 3,6 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido (solución 1 M en acetonitrilo) preparado a partir de ácido 3-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico (Preparación 48).
114	N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]-3-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida R ¹ = 3-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida Ar = 2-cloro-5-fluorofenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,64 min EM m/z 401/403 [MH] ⁺ RMN de ¹ H (CDCl ₃): 4,37 (s a, 2H), 7,03 - 7,09 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,44 - 7,49 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,47 (s a, 1H), 9,11 (s, 1H)	Procedimiento A usando 3-(2-cloro-5-fluorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 3), 3,7 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido (solución 1 M en acetonitrilo) preparado a partir de ácido 3-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico (Preparación 48). Purificado mediante fractionlynx (TM) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,7 mg, 4%).

(continuación)

115	N-{6-Amino-5-[5-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida R ¹ = 3-metilisoxazol-4-carboxamida Ar = 2-trifluorometoxi-5-fluorofenilo	EMCL Rt = 3,29 min EM m/z 397 [MH] ⁺	Procedimiento B usando ácido [2-(trifluorometoxi)-5-fluorofenil]borónico (Preparación 50), 1 equivalente de carbonato de cesio, 0,1 equivalente de paladio tetraquis(trifenilfosfina). y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15).
116	N-{6-Amino-5-[5-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida R ¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida Ar = 2-trifluorometoxi-5-fluorofenilo	EMCL Rt = 3,35 min EM m/z 395 [MH] ⁺	Procedimiento B usando ácido [2-(trifluorometoxi)-5-fluorofenil]borónico (Preparación 50), 1 equivalente de carbonato de cesio, 0,1 equivalente de paladio tetraquis(trifenilfosfina). y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16).
117	N-{6-Amino-5-[2-etilfenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida R ¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida Ar = 2-etilfenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,33 min EM m/z 323 [MH] ⁺	Procedimiento B usando 1,43 equivalentes de ácido 2-etilfenilborónico, 1,31 equivalentes de carbonato de cesio, 0,1 equivalentes de paladio tetraquis(trifenilfosfina). y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16).
118	N-{6-Amino-5-[4-etilfenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida R ¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida Ar = 4-etilfenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,38 min EM m/z 323 [MH] ⁺	Procedimiento B usando 1,43 equivalentes de ácido 4-etilfenilborónico, 1,31 equivalentes de carbonato de cesio, 0,1 equivalentes de paladio tetraquis(trifenilfosfina). y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16).
119	N-{6-Amino-5-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida R ¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida Ar = 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,31 min EM m/z 392 [MH] ⁺	Procedimiento B usando 1,4 equivalentes de ácido 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilborónico, 1,3 equivalentes de carbonato de cesio, 0,09 equivalentes de paladio tetraquis(trifenilfosfina). y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16). Purificado mediante HPLC
120	N-{6-Amino-5-[4-(trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida R ¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida Ar = 4-(trifluoroetoxi)fenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,47 min EM m/z 378 [MH] ⁺	Procedimiento B usando 1,5 equivalentes de ácido 4-(trifluoroetoxi)fenilborónico, 1,3 equivalentes de carbonato de cesio, 0,09 equivalentes de paladio tetraquis(trifenilfosfina). y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16). Purificado mediante HPLC

(continuación)

121	<p>N-{6-Amino-5-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>R¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>Ar = 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenilo</p>	<p>EMCL (2 min) Rt = 1,53 min</p> <p>EM m/z 395 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento B usando 1,5 equivalentes de ácido 3-fluoro-4-(trifluoroetoxi)fenilborónico, 1,3 equivalentes de carbonato de cesio, 0,09 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16).</p>
122	<p>N-{6-Amino-5-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>R¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>Ar = 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo</p>	<p>EMCL (2 min) Rt = 1,39 min</p> <p>EM m/z 392 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento B usando 1,5 equivalentes de ácido 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilborónico, 1,3 equivalentes de carbonato de cesio, 0,09 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16).</p>
123	<p>N-{6-Amino-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>R¹ = 3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>Ar = 5-fluoro-2-metoxifenilo</p>	<p>EMCL (2 min) Rt = 1,30 min</p> <p>EM m/z 343 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento B usando 1,5 equivalentes de ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico, 1 equivalente de carbonato de cesio y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15). Todos los reactivos se calentaron hasta 80°C, en un matraz de fondo redondo, con agitación, antes de añadir los 0,08 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado a esta temperatura durante 13 horas antes de tratamiento</p>
124	<p>N-{6-Amino-5-[2-cloro-3-trifluorometil]fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>R¹ = 3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>Ar = 2-cloro-3-(trifluorometil)fenilo</p>	<p>EMCL (2 min) Rt = 1,53 min</p> <p>EM m/z 398 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento B usando 1,3 equivalentes de ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)fenil borónico, 1 equivalente de carbonato de cesio y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15). Todos los reactivos se calentaron hasta 80°C, en un matraz de fondo redondo, con agitación, antes de añadir los 0,08 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado a esta temperatura durante 13 horas antes de tratamiento</p>
125	<p>N-{6-Amino-5-(2,3-dimetoxifenil)piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>R¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>Ar = 2,3-dimetoxifenilo</p>	<p>EMCL Rt = 2,52 min</p> <p>EM m/z 354 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento B usando 2 equivalentes de ácido 2,3-dimetoxifenilborónico, 1,1 equivalentes de carbonato de cesio, 0,10 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16). Calentado hasta 75°C.</p>
126	<p>N-{6-Amino-5-[2-(metoximetil)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>R¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>Ar = 2-(metoximetil)fenilo</p>	<p>EMCL (2 min) Rt = 1,19 min</p> <p>EM m/z 339 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento B usando 1,55 equivalentes de ácido 2-(metoximetil)fenil borónico, 1,31 equivalentes de carbonato de cesio, 0,09 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16).</p>

(continuación)

127	<p>N-{6-Amino-5-[4-(metoximetil)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>R¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>Ar = 4-(metoximetil)fenilo</p>	<p>EMCL (2 min) Rt = 1,21 min</p> <p>EM m/z 339 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento B usando 1,55 equivalentes de ácido 4-(metoximetil)fenil borónico, 1,31 equivalentes de carbonato de cesio, 0,09 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16).</p>
128	<p>N-[6-Amino-5-(5-fluoro-2-hidroxifenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>R¹ = 3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>Ar = 5-fluoro-2-hidroxifenilo</p>	<p>EMCL (2 min) Rt = 1,15 min</p> <p>EM m/z 329 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento B usando 1,3 equivalentes de ácido 5-fluoro-2-hidroxifenil borónico, 1 equivalente de carbonato de cesio y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15). Todos los reactivos se calentaron hasta 80°C, en un matraz de fondo redondo, con agitación, antes de añadir los 0,08 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado a esta temperatura durante 13 horas antes de tratamiento</p>
129	<p>N-{6-Amino-5-[2-(metoximetil)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>R¹ = 3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>Ar = 2-(metoximetil)fenilo</p>	<p>EMCL (2 min) Rt = 1,22 min</p> <p>EM m/z 339 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento B usando 1,5 equivalentes de ácido 2-(metoximetil)fenilborónico, 1 equivalente de carbonato de cesio y 0,08 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15). Purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptano:acetato de etilo 1:1</p>
130	<p>N-[6-Amino-5-(2-etoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>R¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>Ar = 2-etoxifenilo</p>	<p>EMCL (2 min) Rt = 1,28 min</p> <p>EM m/z 338 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento B usando 2 equivalentes de ácido 2-etoxifenilborónico, 1,1 equivalentes de carbonato de cesio, 0,10 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16). Calentado hasta 75°C</p>
131	<p>N-[6-Amino-5-(2-isobutoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>R¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>Ar = 2-isobutoxifenilo</p>	<p>EMCL (2 min) Rt = 1,41 min</p> <p>EM m/z 366 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento B usando 2 equivalentes de ácido 2-isobutoxifenilborónico, 1,1 equivalentes de carbonato de cesio, 0,10 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16). Calentado hasta 75°C</p>

(continuación)

132	<p>N-[6-Amino-5-(2-etoxi-5-fluorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>R¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>Ar = 2-etoxi-5-fluorofenilo</p>	<p>EMCL (2 min) Rt = 2,80 min</p> <p>EM m/z 356 [MH]⁺</p> <p>RMN de ¹H (d₄-(D₃oD): 1,24 (t, 3H), 4,03 (c, 2H), 4,17 (d, 3H), 6,97 - 7,00 (M, 2h), 7,06 - 7,08 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,52 - 7,53 (m, 1H).</p>	<p>Procedimiento B usando 2 equivalentes de ácido 2-isobutoxifenilborónico, 1,1 equivalentes de carbonato de cesio, 0,10 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16). Calentado hasta 75°C. Purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptano:acetato de etilo 7:3</p>
133	<p>N-[6-Amino-5-(2,3-dimetoxifenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>R¹ = 3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>Ar = 2,3-dimetoxifenilo</p>	<p>EMCL Rt = 3,00 min</p> <p>EM m/z 355 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento B usando 1,5 equivalentes de ácido 2,3-dimetoxi borónico, 1,5 equivalentes de carbonato de cesio, 0,08 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metil-isoxazol-4-carboxamida (Preparación 15).</p>
134	<p>N-{6-Amino-5-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>R¹ = 3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>Ar = 2-(2,2,2- trifluoroetoxi)fenilo</p>	<p>EMCL (2 min) Rt = 2,82 min</p> <p>EM m/z 393 [MH]⁺</p> <p>RMN de ¹H (d₆- DMSO): 2,40 (s, 3H), 4,70 (c, 2H), 7,10 - 7,50 (m, 6H), 9,60 (s, 1H), 10,40 (s a, 1H).</p>	<p>Procedimiento B usando 1,5 equivalentes de ácido 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilborónico y 1,5 equivalentes de carbonato de cesio, 0,08 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metil-isoxazol-4-carboxamida (Preparación 15). Purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptano:acetato de etilo 1:1</p>
135	<p>N-[6-Amino-5-(2-etoxi-5-fluorofenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>R¹ = 3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>Ar = 2-etoxi-5-fluorofenilo</p>	<p>EMCL (2 min) Rt = 2,86 min</p> <p>EM m/z 357 [MH]⁺</p> <p>RMN de ¹H (d₆- DMSO): 1,21 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 4,01 (c, 2H), 6,96 - 6,99 (m, 1H), 7,05 - 7,07 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 9,19 (s, 1H).</p>	<p>Procedimiento B usando 2 equivalentes de ácido 2-etoxi-5-fluorofenilborónico, 1,2 equivalentes de carbonato de cesio y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metil-isoxazol-4-carboxamida. Preparación 15). Todos los reactivos se calentaron rápidamente hasta 75°C, en un matraz de fondo redondo, con agitación, antes de añadir 0,083 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado a esta temperatura durante 6 horas antes de tratamiento. Purificado mediante cromatografía en columna, eluyendo con heptano:acetato de etilo 9:1</p>

(continuación)

<p>136</p>	<p>N-[6-Amino-5-(5-fluoro-2-propoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>R¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>Ar = 5-fluoro-2-propoxifenilo</p>	<p>EMCL (2 min) Rt = 1,54 min</p> <p>EM m/z 370 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento A, usando 3-(2-propoxi-5-fluorofenil)-piridina-2,6-diamina, (Preparación 51), 1,5 equivalentes de lutidina y 1,15 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico.</p>
<p>137</p>	<p>N-{6-Amino-5-[5-metil-2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>R¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>Ar = 5-metil-2-(trifluorometoxi)fenilo</p>	<p>EMCL Rt = 3,03 min</p> <p>EM m/z 392 [MH]⁺</p> <p>RMN de ¹H (CDCl₃): 2,13 (s a, 1H), 2,37 (s, 3H), 4,21 (s, 3H), 4,36 (s a, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,17 - 7,25 (m, 3H), 7,37 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,23 (s, 1H).</p>	<p>Procedimiento B usando 2 equivalentes de ácido 5-metil-2-(trifluorometoxi)fenilborónico, 1,2 equivalentes de carbonato de cesio, 0,083 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>(Preparación 16). Calentado hasta 75°C durante 6 horas antes de tratamiento. Purificado mediante cromatografía en columna, eluyendo con heptano:acetato de etilo 85:15 a 0:100.</p>
<p>138</p>	<p>N-{6-Amino-5-[2-cloro-5-(metoximetil)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>R¹ = 3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>Ar = 2-cloro-5-(metoximetil)fenilo</p>	<p>EMCL Rt = 3,02 - 3,07 min</p> <p>EM m/z 373 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento B usando 4 equivalentes de 2-cloro-5-(metoximetilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 54), 1,1 equivalentes de carbonato de cesio, 0,083 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metil-isoxazol-4-carboxamida</p> <p>(Preparación 15). Agitado a esta temperatura durante 6 horas antes de tratamiento.</p>
<p>139</p>	<p>N-{6-Amino-5-[2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>R¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>Ar = 2-(2,2,2-trifluoroetil)fenilo</p>	<p>RMN de ¹H (d₄-CD₃OD): 3,50 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 6,98 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,42 - 7,46 (m, 2H), 7,50 - 7,56 (m, 4H).</p>	<p>Procedimiento F usando 4,4,5,5-tetrametil-2-[2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 58) y N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16).</p>
<p>140</p>	<p>N-{6-Amino-5-[5-metoxi-2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>R¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>Ar = 5-metoxi-2-(trifluorometoxi)fenilo</p>	<p>EMCL Rt = 3,94 min</p> <p>EM m/z 408 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento E usando 1,5 equivalentes de ácido 5-metoxi-2-(trifluorometoxi)fenilborónico (Preparación 60) y N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16). Calentado hasta 100°C durante 10 minutos.</p>

(continuación)

141	<p>N-{6-Amino-5-[2-cloro-5-(metoximetil)fenil]piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>R¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>Ar = 2-cloro-5-(metoximetil)fenilo</p>	<p>EMCL Rt = 2,83 min</p> <p>EM m/z 372 [MH]⁺</p> <p>RMN de ¹H (CDCl₃): 3,41 (s, 3H), 4,22 (s, 3H), 4,28 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 6,68 (d, 1H), 7,29 - 7,32 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,46 - 7,50 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 8,07 (s, 1H).</p>	<p>Procedimiento E usando 3,4 equivalentes de 2-(2-cloro-5-metoximetilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 54) y N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16). Calentado a 100°C durante 10 minutos. Purificado mediante cromatografía en columna, sistema ISCO™ (4 g, cartucho de sílice) eluyendo con heptano acetato de etilo 5:1 a 1:1.</p>
142	<p>N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>R¹ = 1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>Ar = 2-cloro-5-metoxifenilo</p>	<p>EMCL Rt = 3,24 min</p> <p>EM m/z 386 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento E usando 1 equivalente de ácido 2-cloro-5-metoxifenilborónico y N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 61). Calentado a 100°C durante 10 minutos.</p>
143	<p>N-{6-Amino-5-[2-(ciclopropilmetoxi)fenil]piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>R¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>Ar = 2-(ciclopropilmetoxi)fenilo</p>	<p>EMCL Rt = 2,84 min</p> <p>EM m/z 364 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento E usando 2 equivalentes de ácido 2-(ciclopropilmetoxi)fenilborónico y N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16). Calentado a 100°C durante 10 minutos.</p>
144	<p>N-[6-Amino-5-(2-butoxi-5-fluorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>R¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>Ar = 2-butoxi-5-fluorofenilo</p>	<p>EMCL Rt = 3,14 min</p> <p>EM m/z 384 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento E usando 2 equivalentes de ácido 2-butoxi-5-fluorofenilborónico y N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16). Calentado a 100°C durante 10 minutos.</p>
145	<p>N-[6-Amino-5-(5-fluoro-2-isopropoxifenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>R¹ = 3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>Ar = 5-fluoro-2-isopropoxifenilo</p>	<p>EMCL Rt = 2,99 min</p> <p>EM m/z 371 [MH]⁺</p> <p>RMN de ¹H (d₄-CD₃OD): 1,19 (dd, 6H), 3,51 (s, 3H), 4,37 - 4,43 (m, 1H), 6,96 - 7,01 (m, 1H), 7,05 - 7,09 (m, 2H), 7,38 (dd, 1H), 9,20 (s, 1H).</p>	<p>Procedimiento F usando 1,5 equivalentes de ácido 5-fluoro-2-isopropoxifenilborónico, 1,2 equivalentes de bromuro de terc-butilamonio, 0,05 equivalentes de acetato de paladio y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metil-isoxazol-4-carboxamida (Preparación 15). Calentado durante 10 minutos a 80°C. Purificado mediante HPLC fractionlynx™</p>

(continuación)

146	<p>N-{6-Amino-5-[2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>R¹ = 3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>Ar = 2-(2,2,2-trifluoroetil)fenilo</p>	<p>EMCL Rt = 2,96 min</p> <p>EM m/z 377 [MH]⁺</p> <p>RMN de ¹H (d₄-CD₃OD): 2,50 (s, 3H), 3,33 - 3,50 (m, 2H), 7,26 - 7,29 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,42 - 7,46 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,50 - 7,52 (m, 1H), 9,20 (s, 1H).</p>	<p>Procedimiento F usando 1,4 equivalentes de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 58), 1,1 equivalentes de bromuro de c-butilamonio, 0,02 equivalentes de acetato de paladio y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metil-isoxazol-4-carboxamida (Preparación 15). Calentado durante 240 minutos a 120°C. Purificado mediante HPLC fractionlynx™</p>
147	<p>N-{6-Amino-5-[5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>R¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>Ar = 5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenilo</p>	<p>EMCL Rt = 1,24 min</p> <p>EM m/z 386 [MH]⁺</p> <p>RMN de ¹H (d₄-CD₃OD): 3,24 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 4,09 (t, 2H), 4,15 (s, 3H), 6,84 - 6,89 (m, 2H), 7,04 - 7,07 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,47 - 7,50 (m, 2H).</p>	<p>Procedimiento F usando 1,3 equivalentes de 2-[5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4,4,5,5-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 63), y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16). Calentado durante 10 minutos a 130°C.</p>
148	<p>N-{6-Amino-5-[5-metoxi-2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>R¹ = 3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>Ar = 5-metoxi-2-(trifluorometoxi)fenilo</p>	<p>EMCL Rt = 2,45 min</p> <p>EM m/z 409 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento E usando 1,5 equivalentes de 5-metoxi-2-(trifluorometoxi)fenilborónico (Preparación 60), 0,01 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15). Calentado a 100°C durante 10 minutos.</p>
149	<p>N-{6-Amino-5-[2-(2-metoxietoxi)fenil]piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>R¹ = 3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>Ar = 2-(2-metoxietoxi)fenilo</p>	<p>EMCL Rt = 3,12 min</p> <p>EM m/z 369/370 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento G usando 2,1 equivalentes de 2-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-4,4,5,5-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 65), 0,5 equivalentes de tri-terc-butilfosfina y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15).</p>

(continuación)

150	<p>N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-etoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>R¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>Ar = 2-cloro-5-etoxifenilo</p>	<p>EMCL Rt = 3,06 min</p> <p>EM m/z 372 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento E usando 1,2 equivalentes de 2-cloro-5-etoxifenilborónico y 1 equivalente de y N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16). Calentado a 100°C durante 20 minutos.</p>
151	<p>N-{6-Amino-5-[2-cloro-5-(2-metoxietoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>R¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>Ar = 2-cloro-5-(2-metoxietoxi)fenilo</p>	<p>EMCL Rt = 2,83 min</p> <p>EM m/z 402 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento E usando 2-[2-cloro-5-(2-metoxietoxi)fenil]-4,4,5,5-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 67) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16). Calentado a 100°C durante 20 minutos.</p>
152	<p>N-{6-Amino-5-[5-fluoro-2-(3-metoxipropoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>R¹ = 3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>Ar = 5-fluoro-2-(3-metoxipropoxi)fenilo</p>	<p>EMCL (2 min) Rt = 1,38 min</p> <p>EM m/z 401 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento A usando 3-[5-fluoro-2-(3-metoxipropoxi)fenil]-piridin-2,6-diamina (Preparación 70), 1,5 equivalentes de y 1,2 equivalentes de cloruro de ácido (solución 1 M en acetonitrilo) preparado a partir del ácido 3-metil-isoxazol-4-carboxílico</p>
153	<p>N-{6-Amino-5-[5-fluoro-2-(3-metoxipropoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>R¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>Ar = 5-fluoro-2-(3-metoxipropoxi)fenilo</p>	<p>EMCL (2 min) Rt = 1,35 min</p> <p>EM m/z 400 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento A usando 3-[5-fluoro-2-(3-metoxipropoxi)fenil]-piridin-2,6-diamina (Preparación 70), 1,5 equivalentes de lutidina y 1,15 equivalentes de cloruro de ácido (solución 1 M en acetonitrilo) preparado a partir del ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p>
154	<p>N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-etoxifenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>R¹ = 3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>Ar = 2-cloro-5-etoxifenilo</p>	<p>EMCL Rt = 3,13 min</p> <p>EM m/z 373 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento B usando 1,1 equivalentes de ácido 2-cloro-5-etoxifenilborónico, 1,5 equivalentes de carbonato de cesio, 0,10 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15).</p>
155	<p>N-{6-amino-5-[2-(2-metoxipropoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>R¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>Ar = 2-(2-metoxipropoxi)fenilo</p>	<p>EMCL (2 min) Rt = 2,42 min</p> <p>EM m/z 368 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento B, que usa 1,1 equivalentes de 2-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 65), 3,0 equivalentes de carbonato de potasio, 0,05 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16). Los reactivos se calentaron hasta 80°C en un matraz de fondo redondo durante 4 horas.</p>

(continuación)

156	N-{6-amino-5-[2-(3-metoxipropoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida R ¹ = 3-metilisoxazol-4-carboxamida Ar = 2-(2-metoxipropoxi)fenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,28 min EM m/z 383 [MH] ⁺	Procedimiento A, que usa 3-[2-(3-metoxipropoxi)fenil]piridin-2,6-diamina (Preparación 73), 1,5 equivalentes de lutidina y 1,2 equivalentes de cloruro de ácido (solución 0,5 M en acetonitrilo) preparado a partir del ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico
157	N-{6-amino-5-[2-(3-metoxipropoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida R ¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida Ar = 2-(3-metoxipropoxi)fenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,26 min EM m/z 382 [MH] ⁺	Procedimiento A, que usa 3-[2-(3-metoxipropoxi)fenil]piridin-2,6-diamina (Preparación 73), 1,5 equivalentes de lutidina y 1,2 equivalentes de cloruro de ácido (solución 0,5 M en acetonitrilo) preparado a partir del ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico
158	N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(2-metoxipropoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida R ¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida Ar = 5-fluoro-2-(2-metoxipropoxi)fenilo	EMCL (2 min) Rt = 2,74 min EM m/z 400 [MH] ⁺	Procedimiento B que usa 3 equivalentes de 2-[5-fluoro-2-(2-metoxipropoxi)fenil]4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 76), 1,2 equivalentes de carbonato de potasio, 0,08 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida. (Preparación 16). Los reactivos se calentaron hasta 80°C en un matraz de fondo redondo durante 4 horas.
159	N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(2-metoxipropoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida R ¹ = 3-metilisoxazol-4-carboxamida Ar = 5-fluoro-2-(2-metoxipropoxi)fenilo	EMCL (2 min) Rt = 2,85 min EM m/z 401 [MH] ⁺	Procedimiento G usando 3 equivalentes de 2-[5-fluoro-2-(2-metoxipropoxi)fenil]4,4,5,5-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 76), 0,2 equivalentes de tri-terc-butilfosfina y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15).
160	N-{6-amino-5-[2-(2-metoxipropoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida R ¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida Ar = 2-(2-metoxipropoxi)fenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,25 min EM m/z 382 [MH] ⁺	Procedimiento B que usa 3 equivalentes de 2-[2-(2-metoxipropoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 78), 1,2 equivalentes de carbonato de potasio, 0,08 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida. (Preparación 16).
161	N-{6-amino-5-[2-(2-metoxipropoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida R ¹ = 3-metilisoxazol-4-carboxamida Ar = 2-(2-metoxipropoxi)fenilo	EMCL (2 min) Rt = 2,65 min EM m/z 383 [MH] ⁺	Procedimiento G que usa 3 equivalentes de 2-[2-(2-metoxipropoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 78), 0,2 equivalentes de tri-terc-butilfosfina y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15).

(continuación)

162	<p>N-[6-Amino-5-(5-fluoro-5-2-propoxifenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>R¹ = 3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>Ar = 5-fluoro-5-2-propoxifenilo</p>	<p>EMCL Rt = 1,49 min</p> <p>EM m/z 371 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento A usando 3-(2-propoxi-5-fluorofenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 51), 1,5 equivalentes de lutidina y 1,15 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir del ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico.</p>
163	<p>N-{6-amino-5-[5-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxifenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>R¹ = 3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>Ar = 5-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxifenilo</p>	<p>EMCL (2 min) Rt = 3,27 min</p> <p>EM m/z 427 [MH]⁺</p> <p>RMN de ¹H (CDCl₃): 2,57 (s, 3H), 4,24 (c, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,29 - 7,34 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,79 (s, 1H).</p>	<p>Procedimiento B que usa 1,5 equivalentes de 2-[5-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 80), 2 equivalentes de carbonato de cesio, 0,10 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15)</p> <p>Calentado hasta 80°C durante 1,25 horas en un matraz de fondo redondo. Purificado mediante cromatografía en columna eluyendo con diclorometano:metanol 100:0 a 98:2.</p>
164	<p>N-{6-amino-5-[5-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>R¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>Ar = 5-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxifenilo</p>	<p>EMCL (2 min) Rt = 3,18 min</p> <p>EM m/z 426 [MH]⁺</p> <p>RMN de ¹H (CDCl₃): 4,24 (c, 2H), 4,38 (s, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,30 - 7,34 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,05 (s, 1H).</p>	<p>Procedimiento B que usa 2,5 equivalentes de 2-[5-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 80), 2 equivalentes de carbonato de cesio, 0,08 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16)</p> <p>Los reactivos se calentaron hasta 80°C durante 2 horas en un matraz de fondo redondo. Purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol 100:0 a 99:1.</p>

(continuación)

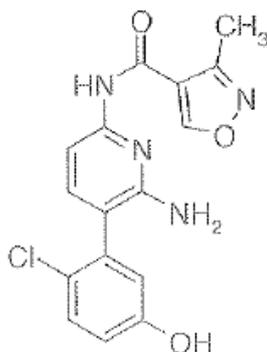
<p>166</p>	<p>N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>R¹ = 3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>Ar = 5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo</p>	<p>EMCL (2 min) Rt = 1,47 min</p> <p>EM m/z 411 [MH]⁺</p> <p>RMN de ¹H (CDCl₃): 2,59 (s, 3H), 4,21 (c, 2H), 4,42 (s, 2H), 6,69 - 7,10 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,81 (s, 1H).</p>	<p>Procedimiento B que usa 2,5 equivalentes de 2-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 82), 2 equivalentes de carbonato de cesio, 0,08 equivalentes de paladio tetraquis(trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>(Preparación 15)</p> <p>Purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol 100:0 a 98:2.</p>
<p>167</p>	<p>N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(tetrahidrofuran)-3-iloxi]fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>R¹ = 3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>Ar = 5-fluoro-2-(tetrahidrofuran)-3-iloxi)fenilo</p>	<p>EMCL (6 min) Rt = 2,60 min</p> <p>EM m/z 399 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento B que usa 3 equivalentes de 2-[5-fluoro-2-(tetrahidrofuran)-3-iloxi]fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 84), 1,1 equivalentes de carbonato de cesio, 0,08 equivalentes de paladio tetraquis(trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>(Preparación 15)</p>
<p>168</p>	<p>N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(tetrahidrofuran)-3-iloxi]fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>R¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>Ar = 5-fluoro-2-(tetrahidrofuran)-3-iloxi)fenilo</p>	<p>EMCL</p> <p>Rt = 2,59 min</p> <p>EM m/z 398 [MH]⁺</p> <p>RMN de ¹H (CDCl₃): 2,00 - 2,07 (m, 2H), 3,76 - 3,81 (m, 4H), 4,21 (s, 3H), 4,95 (s a, 2H), 4,76 - 4,80 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,84 - 6,87 (m, 1H), 6,98 - 7,03 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,08 (s a, 1H).</p>	<p>Procedimiento G que usa 2,2 equivalentes de 2-[5-fluoro-2-(tetrahidrofuran)-3-iloxi]fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 84), 1,1 equivalentes de carbonato de cesio, 0,03 equivalentes de paladio dibenciliden-acetona, 0,2 equivalentes de tri-terc-butilfosfina y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>(Preparación 16)</p>

(continuación)

169	<p>N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>R¹ = 3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>Ar = 5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenilo</p>	<p>EMCL</p> <p>Rt = 2,71 min</p> <p>EM m/z 387 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento B que usa 1,33 equivalentes de 2-[5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 63) en dioxano con 0,02 equivalentes de dicloruro de [1,3-Bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)-paladio (II), 2,24 equivalentes de carbonato de potasio y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15). Calentado hasta 80°C en un matraz de fondo redondo durante 1 hora.</p>
170	<p>N-{6-amino-5-[2-cloro-5-(2-metoxietoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>R¹ = 3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>Ar = 2-cloro-5-(2-metoxietoxi)fenilo</p>	<p>EMCL</p> <p>Rt = 2,71 min</p> <p>EM m/z 404 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento B que usa 1,9 equivalentes de 2-[2-cloro-5-(2-metoxietoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 67), 1,5 equivalentes de carbonato de cesio, 0,1 equivalentes de paladio tetraquis(trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15) Calentado hasta 50°C durante 4 horas.</p>
171	<p>N-{6-amino-5-[5-etoxi-2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>R¹ = 3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>Ar = 5-etoxi-2-(trifluorometoxi)fenilo</p>	<p>EMCL</p> <p>Rt = 3,18 min</p> <p>EM m/z 423 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento B que usa 2 equivalentes del ácido 5-etoxi-2-trifluorometoxifenilborónico (Preparación 86) 2 equivalentes de carbonato de cesio, 0,1 equivalentes de paladio tetraquis(trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15) Calentado hasta 50°C durante 2 horas.</p>
172	<p>N-{6-amino-5-[2-(ciclopropiloxi)-5-fluorofenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>R¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>Ar = 2-(ciclopropiloxi)-5-fluorofenilo</p>	<p>RMN de ¹H (CDCl₃): 0,69 - 0,75 (m, 4H), 3,69 - 3,74 (m, 1H), 4,23 (s, 3H), 4,39 (s a, 2H), 4,76 - 4,80 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,05 (dt, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,09 (s a, 1H).</p>	<p>Procedimiento B que usa 1,3 equivalentes de 2-(2-ciclopropoxi-5-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 90), 2 equivalentes de carbonato de cesio, 0,05 equivalentes de paladio tetraquis(trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16)</p> <p>Purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol 100:0 a 99:1.</p>
173	<p>N-{6-amino-5-[2-(ciclopropiloxi)-5-fluorofenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>R¹ = 3-metilisoxazol-4-carboxamida</p> <p>Ar = 2-(ciclopropiloxi)-5-fluorofenilo</p>	<p>EMCL</p> <p>Rt = 3,08 min</p> <p>EM m/z 369 [MH]⁺</p>	<p>Procedimiento B que usa 1,3 equivalentes de 2-(2-ciclopropoxi-5-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 90), 2 equivalentes de carbonato de cesio, 0,1 equivalentes de paladio tetraquis(trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15)</p>

(continuación)

174	<p>N-[6-amino-5-(2-cloro-5-hidroxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>R¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida</p> <p>Ar = 2-cloro-5-hidroxifenilo</p>	<p>EMCL</p> <p>Rt = 2,39 min</p> <p>EM m/z 344 [MH]⁺</p> <p>RMN de ¹H (d₆-DMSO):</p> <p>3,31 (s, 3H),</p> <p>5,29 (s, 1H),</p> <p>6,72 (d, 1H),</p> <p>6,79 (dd, 1H),</p> <p>7,22 (d, 1H),</p> <p>7,28 (d, 1H),</p> <p>7,34 (d, 1H),</p> <p>7,50 (d, 1H),</p> <p>9,77 (s, 1H),</p> <p>10,28 (s, 1H).</p>	<p>Procedimiento G que usa 2 equivalentes de ácido 2-cloro-5-hidroxifenilborónico, 4 equivalentes de carbonato de sodio y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15) en atanol . agua 1 ml : 1 ml. Se recogió el residuo sólido mediante filtración.</p>
-----	--	---	--

Ejemplo 175N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-hidroxifenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida

5

PROCEDIMIENTO H

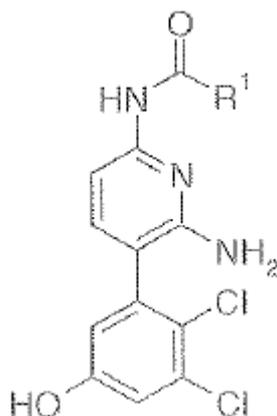
Se añadió a una solución enfriada de N-[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Ejemplo 24, 0,087 g, 0,24 mmol) en diclorometano (2 ml) una solución 1 M de tribromuro de boro (0,25 ml, 0,25 mmol) en diclorometano. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadieron además 0,2 ml de tribromuro de boro (0,2 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente antes de concentrar a vacío y se inactivó con metanol 85 ml). Después la reacción se concentró a vacío antes de repartir entre diclorometano (10 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 50 : 50 de acetato de etilo : heptano proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,036 g, 42% de rendimiento).

15

EM m/z 345 [MH]⁺

RMN de ¹H (d₆-DMSO): 2,43 (s, 3H), 5,23 (s a, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 10,40 (s a, 1H).

Los siguientes ejemplos de la fórmula general:



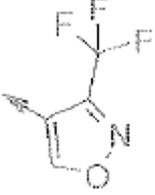
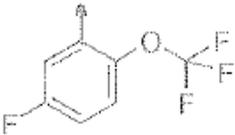
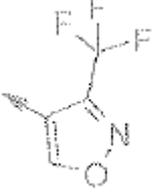
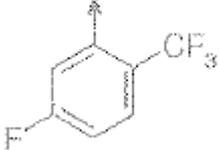
se prepararon mediante procedimientos análogos al procedimiento H como se ha descrito anteriormente para el ejemplo 175. Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como los descritos para el procedimiento mencionado.

Nº de ejemplo.	Nombre de R ¹	Datos	Información de la preparación
176	N-[6-Amino-5-[2,3-dicloro-5-hidroxifenil]piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida R ¹ = 3-metilisoxazol-4-carboxamida	EMCL (2 min) Rt = 1,39 min EM m/z 379/381 [MH]	Usando N-[6-amino-5-[2,3-dicloro-5-metoxifenil]piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida (ejemplo 29), 2 equivalentes de tribromuro de boro y agitación durante 24 horas seguido de una adición adicional de 2 equivalentes de tribromuro de boro y agitación durante 24 horas. Se purificó usando cromatografía en columna (diclorometano : metanol 95 : 5).
177	N-[6-Amino-5-[2,3-dicloro-5-hidroxifenil]piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida R ¹ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	EMCL Rt = 3,05 min EM m/z 378/380 [MH]	Usando N-[6-amino-5-[2,3-dicloro-5-metoxifenil]piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (ejemplo 7), 3 equivalentes de tribromuro de boro y agitación durante 3,5 horas seguido de una adición adicional de 3 equivalentes de tribromuro de boro y agitación durante 3 horas. Se repartió la reacción entre diclorometano (10 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO ₃ (10 ml) y se separó usando un cartucho de separación de fase. Se recogió algo de precipitado sólido y se purificó usando HPLC preparativa.

5

Los siguientes ejemplos se pueden preparar mediante procedimientos análogos a los descritos anteriormente

10

Nº de ejemplo. Nombre	R ¹	Ar
178 N-{6-Amino-5-[5-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida R ¹ = 3-metilisoxazol-4-carboxamida		
179 N-{6-Amino-5-[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il}-3-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida R ¹ = 3-metilisoxazol-4-carboxamida		

Ejemplo 180

Forma cristalina de N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida

5 N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida, preparada mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 43 b), se obtuvo en forma cristalina y se caracterizó mediante las siguientes técnicas:

1. Calorimetría de barrido diferencial (DSC)
2. Difracción de rayos X en polvo (PXRD)
3. IR-TF
- 10 4. Raman-FT

Las condiciones experimentales usadas se describen a continuación en el presente documento.

DSC

15 Una muestra de N-{6-amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida se calentó entre 20 y 300°C a 20°C por minuto usando un TA Instruments Q1000 DSC en bandejas de aluminio con tapas, con purga de gas nitrógeno.

PXRD

20 El patrón de difracción de rayos X en polvo se determinó usando un difractómetro de rayos X en polvo Bruker-AXL Ltd. D4 equipado con un cargador de muestras automático, un goniómetro theta-theta, rendija de divergencia de rayo automática, y un detector PSD Vanete-1. La muestra se preparó para análisis montando sobre una base de muestra de oblea de silicio de trasfondo bajo. Se hizo girar la muestra mientras se irradiaba con cobre K-alfa₁, rayos X (longitud de onda = 1,5418 Ångstroms) actuando el tubo de rayos X a 40 kV/40 mA. Se realizaron los análisis funcionando el goniómetro de manera continua establecida durante 0,2 cuentas por segundo por 0,018° de incremento en un intervalo de dos theta de 2° a 50°. Los máximos obtenidos se alinearon contra un patrón de referencia de silicio. Se seleccionaron los máximos usando un software Bruker-AXS Ltd. Evaluation con un umbral de 1 y una anchura de máximo de 0,3° dos theta. Los datos se recogieron a 21°C.

30 Como apreciarán los expertos en la técnica, las intensidades relativas de los diversos máximos dentro de la Tabla 1 proporcionada continuación puede variar debido a una serie de factores por ejemplo efectos de orientación de cristales en el haz de rayos X o la pureza del material que se está analizando o el grado de cristalinidad de la muestra. Las posiciones máximas también se pueden desplazar por variaciones en la altura de la muestra pero las posiciones máximas permanecerán sustancialmente como se ha definido en la Tabla proporcionada. Los expertos en la técnica también apreciarán que las mediciones que usan una longitud de onda diferente darán como resultado diferentes desplazamientos de acuerdo con la ecuación de Bragg - $n\lambda = 2d \sin \theta$.

35 Tales patrones de PXRD adicionales generadas por el uso de longitudes de onda alternativas se consideran que son representaciones alternativas de los patrones de PXRD de los materiales cristalinos de la presente invención y como tal están dentro del alcance de la presente invención.

IR-TF

El espectro de IR se adquirió usando un espectrómetro ThermoNicolet Avatar 360 FTIR equipado con un accesorio ATR de reflexión individual Smart Golden Gate™ (cristal ATR de diamante con óptica de selenuro de cinc) y detector de d-TGS KBr. El espectro se registró a resolución de 2 cm^{-1} y la adición conjunta de 128 barridos. Se usó la apodización de Happ-Genzel. Debido a que el espectro de IR-TF se registró usando ATR de reflexión individual, no se requirió preparación de la muestra. El uso de ATR IR-TF provocará que las intensidades relativas de bandas infrarrojas diferirán de las observadas en el espectro IR-TF de absorbancia que usa preparaciones de muestra de disco KBr o de reflexión Pujol. Debido a la naturaleza de ATR IR-TF, las bandas a una menor longitud de onda son más intensas que aquellas a mayor número de longitud de onda. El error experimental, salvo que se indique de otra manera, era $\pm 2\text{ cm}^{-1}$. Los máximos se recogieron usando el software ThermoNicolet Omnic 6,1a. Las asignaciones de intensidad son relativas a la banda principal en el espectro de manera que no se basan en los valores absolutos medidos a partir de la condición inicial. Cuando se asignan los máximos de intensidad, el valor de intensidad se tomó a partir de la condición inicial pero igualmente la intensidad se asignó con relación a la banda más fuerte en el espectro.

Raman-FT

El espectro Raman se registró usando un espectrómetro Broker Verte3x 70 IR-TF con un módulo Ram II Raman-FT equipado con un láser de 1064nm NdYAG y un detector LN-Germanium. Todos los espectros se registraron usando resolución de 2 cm^{-1} y apodización de 4-términos de Blackman-Harris, potencia de 350 mW láser y 2048 barridos. La muestra se midió directamente a partir de su vial de vidrio y se expuso a la radiación láser. Los datos se presentan como intensidad como una función de del desplazamiento de Raman y se corrige para la respuesta del instrumento y frecuencia que depende de la dispersión usando un espectro de luz blanca de una lámpara de referencia que usa la función de corrección Bruker Raman (software Bruker - OPUS 6,0). El error experimental, salvo que se indique de otra manera, era $\pm 2\text{ cm}^{-1}$. Los máximos se recogieron usando el software ThermoNicolet Omnic 6,1a. Las asignaciones de intensidad son relativas a la banda principal en el espectro de manera que no se basan en los valores absolutos medidos a partir de la condición inicial. Cuando se asignan los máximos de intensidad, el valor de intensidad se tomó a partir de la condición inicial pero igualmente la intensidad se asignó con relación a la banda más fuerte en el espectro.

Datos de caracterización

Una muestra de 2,189 mg se analizó mediante DSC como se ha descrito anteriormente. El termograma de DSC se muestra en la Figura 1. El material muestra un máximo endotérmico brusco a $158^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$. El máximo a $158^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ se debe a la fusión de N-{6-amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida

El patrón de PXRD para N-{6-amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida se muestra en la figura 2. Los principales máximos característicos, con una intensidad relativa mayor que 4%, se proporcionan en la Tabla 1. Los 5 únicos máximos más intensos para N-{6-amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida son Ángulo 2-Theta (grados): 16,6, 16,8, 23,1, 24,1 y 27,0. El error asociado a estos máximos es $\pm 0,1$ grados dos theta.

Los máximos de IR-TF se muestran en la tabla 2. El espectro IR-TF se muestra en la Figura 3. Los máximos de Raman-FT se muestran en la Tabla 3. °C. El espectro de Raman-FT se muestra en la Figura 4.

Tabla 1 Máximos característicos de PXRD para N-{6-amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida

Ángulo 2-Theta (grados)	Intensidad relativa (%)	Ángulo 2-Theta (grados)	Intensidad relativa (%)	Ángulo 2-Theta (grados)	Intensidad relativa (%)
10,4	4,2	23,1	40,6	29,0	6,2
15,3	14,5	23,7	6,5	29,9	8,1
15,6	4,4	24,1	44,8	30,2	7,5
16,6	100,0	24,5	10,7	31,7	4,4
16,8	36,1	24,7	7,1	32,8	4,8
18,5	5,3	25,1	5,8	33,5	4,0
19,7	6,9	25,6	5,7	34,2	5,2
20,1	9,0	26,1	5,4	37,7	4,1
20,6	10,8	26,6	6,2	41,0	6,4
20,8	5,1	27,0	21,8	41,5	5,7
21,5	6,3	27,3	4,3	47,0	4,9
22,7	4,2	28,7	4,4	47,3	4,8

Tabla 2 Tabla de los máximos de IR-TF para N-{6-amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilsoxazol-4-carboxamida

Frecuencias de banda de absorción FT IR (cm ⁻¹) (w: débil, m: media, s: fuerte)					
3489 w	1577 s	1287 m	1064 m	868 m	720 s
3365 m	1526 m	1246 s	1045 m	853 m	692 s
3092 w	1497 m	1214 s	998 s	827 m	683 s
2991 w	1453 s	1196 s	969 m	819 m	675 s
1684 m	1406 s	1167 s	928 m	811 m	
1671 m	1374 w	1148 s	921 m	779 s	
1618 m	1326 s	1136 s	914 m	773 s	
1595 m	1305 m	1109 s	884 m	760 s	

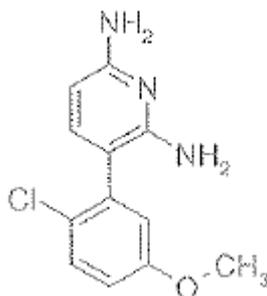
El error experimental es $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$

- 5 **Tabla 3** Tabla de los máximos de Raman-TF para N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilsoxazol-4-carboxamida

Bandas de absorción de Raman-TF (cm ⁻¹) (w. débil, m: media, s: fuerte, vs: muy fuerte)					
3373 w	1612 vs	1297 m	921 m	633 w	370 w
3126 w	1606 s	1282 m	915 w	615 w	342 m
3084 w	1593 s	1251 m	885 w	590 m	324 w
3069 m	1578 s	1231 m	857 w	560 w	310 w
3007 w	1537 s	1165 w	826 w	527 w	288 w
2990 w	1497 m	1141 w	812 w	501 w	261 w
2941 m	1488 m	1116 w	780 w	486 w	230 w
2847 w	1442 w	1044 m	774 w	465 w	205 m
2717 w	1402 w	1000 w	749 w	447 w	170 w
2558 m	1375 w	967 w	717 w	423 w	75 vs
1679 vs	1328 vs	956 w	686 m	397 w	

El error experimental es $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$

Las siguientes preparaciones ilustran la preparación de ciertos intermedios usados para preparar los ejemplos anteriores.

Preparación 13-(2-Cloro-5-metoxifenil)piridina-2,6-diamina

1a) PROCEDIMIENTO I

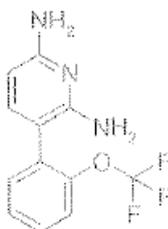
- 5 Se añadió a una suspensión de 3-yodopiridina-2,6-diamina (Preparación 44, 2 g, 8,51 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5 ml) ácido 2-cloro-5-metoxifenilborónico (0,793 g, 4,25 mmol), carbonato de cesio (2,77 g, 8,51 mmol) y paladio tetraquis (trifenilfosfina) (0,123 g, 0,0125 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a 80°C durante 20 minutos. Se añadieron tres porciones adicionales de paladio tetraquis (trifenilfosfina) (0,123 g, 0,0125 mmol) y ácido 2-cloro-5-metoxifenilborónico (0,793 g, 4,25 mmol) a intervalos de 20 minutos. La reacción se calentó a 80°C durante 18 horas antes de concentrar a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (20 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de salmuera (20 ml) antes de secar sobre Na₂SO₄ y concentrar a vacío el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 50:50 a 100:0 de acetato de etilo:pentano proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma de color marrón (1,157 g, 55% de rendimiento).

15 EM m/z 250 [MH]⁺

RMN de ¹H (CDCl₃): 3,79 (s, 3H), 4,23 (s a, 2H), 4,32 (s a, 2H), 6,00 (d, 1H), 6,86 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,38 (d, 1H)

1b) 3-(2-Cloro-5-metoxifenil)piridin-2,6-diamina también se puede preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:

- 20 Se añadió a 3-yodopiridin-2,6-diamina (Preparación 44, 3,0 g, 12,8 mmol), ácido 5-metoxi-2-clorofenilborónico (2,62 g, 14,0 mmol), carbonato de sodio (1,49 g, 14,0 mmol), etanol (15 ml), agua (15 ml) y tris(dibencilideno)acetona)paladio (0) (175 mg, 0,19 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno tri-tercbutilfosfina (1 M en tolueno, 0,574 ml, 0,574 mmol). La mezcla de color marrón se calentó hasta reflujo y se mantuvo hasta la finalización de la reacción por HPLC. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se retiró el etanol mediante destilación a vacío. Después se añadió 2-metiltetrahidrofurano (30 ml) y la mezcla bifásica se filtró sobre arbocelTM, se extrajo con carbonato ácido de sodio acuoso (20 ml) y se separó. Se extrajo la fase orgánica cinco veces con 10% p/v de ácido cítrico, después se añadió a la fase combinada 2-metiltetrahidrofurano (30 ml) después hidróxido sódico 5 M hasta que se obtiene un pH > 10. Se separaron las fases y la fase orgánica superior se concentró hasta sequedad a vacío obteniendo el producto en forma de un sólido de color beige 2,90 g (91% de rendimiento).

30 Preparación 23-[2-(Trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina

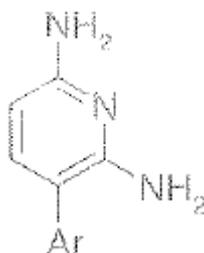
- 2a) Se trató una suspensión de 3-yodopiridina-2,6-diamina en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (2 ml) como el procedimiento I, preparación 1, en un vial de reacción pequeño, sellado (Reacti-vialTM), usando 1,4 equivalentes de ácido 2-(trifluorometoxi)fenilborónico, 1 equivalente de carbonato de cesio y 0,07 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). El catalizador se añadió a 75°C y la reacción se agitó durante 5 horas. Además se añadieron 0,035 equivalentes de catalizador, 0,6 equivalentes de carbonato de cesio y se agitaron durante 1,5 horas.

EMCL Rt = 1,58 min

EM m/z 270 [MH]⁺RMN de ¹H (d₆-DMSO): 4,87 (s a, 2H), 5,55 (s a, 2H), 5,78 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,33 - 7,64 (m, 3H)

2b) 3-[2-(Trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina también se puede preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:

- 5 Se añadió a una suspensión de 3-yodopiridina-2,6-diamina (5 g, 21 mmol), ácido 2-(trifluorometoxi)fenilborónico (4,82 g, 23 mmol) y carbonato de sodio (2,48 g, 23 mmol) en etanol (25 ml) y agua (25 ml) tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,292 g, 0,319 mmol) seguido de tri-terc- butilfosfina (solución 1 M en tolueno, 0,957 ml, 0,957 mmol). La reacción se calentó hasta 78°C durante 16 horas antes de enfriar hasta temperatura ambiente y adición de acetato de isopropilo (50 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de arboceTM y la torta del filtro se lavó con acetato de isopropilo (2 x 25 ml). Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con solución acuosa semisaturada de carbonato ácido de sodio (50 ml) y agua (2 x 25 ml) antes de la concentración a vacío. Se añadió tolueno (2 x 25 ml) durante el proceso de concentración y continuó la evaporación hasta sequedad. Se purificó el residuo bruto usando cromatografía en columna de gel de sílice (biotageTM) eluyendo con isopropanol : tolueno 5 : 95 proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido, 90%.
- 10
- 15 Las siguientes preparaciones de la fórmula general:



se prepararon mediante procedimientos análogos al procedimiento I, como se ha descrito anteriormente para la preparación 1. Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como los descritos para el procedimiento mencionado.

Nº preparación. de Nombre.	Ar	Datos	Información de la preparación
3 3-(2-cloro-5-fluorofenil)piridina-2,6-diamina	2-cloro-5-fluorofenilo	EMCL Rt = 1,77 min EM m/z 238 [MH] ⁺ RMN de ¹ H (CDCl ₃): 4,15 (s a, 2H), 4,25 (s a, 2H), 6,00 (d, 1H), 6,98 - 7,20 (m, 3H), 7,45 (m, 1H).	Usando 1,3 equivalentes de ácido 2-cloro-5-fluorofenil borónico y 0,08 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Se añadió catalizador a 80°C. Se purificó mediante trituración con dietiléter.
4 3-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)piridina-2,6-diamina	2,5-dicloro-3-metoxifenilo	EMCL Rt = 1,94 min EM m/z 284 [MH] ⁺ RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO): 3,88 (s, 3H), 4,95 (s, 2H), 5,54 (s, 2H), 5,76 (d, 1H), 6,88 (d, 2H), 7,14 (s, 1H).	Realizado en un vial de reacción pequeño, sellado (Reacti-vial TM), usando 2 equivalentes de 2-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil [1,3,2]dioxaborolano (Preparación 26) y 0,07 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Purificado mediante trituración en dietiléter : heptano.

(continuación)

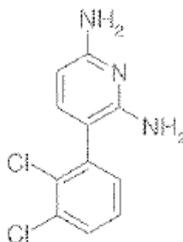
5 3-(2-clorofenil) piridina-2,6- diamina	2-clorofenilo	EMCL Rt = 1,68 min EM m/z 220 [MH] ⁺ RMN de ¹ H (CDCl ₃): 4,15 (s a, 2H), 4,25 (s a, 2H), 5,99 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,22 - 7,37 (m, 3H), 7,49 (d, 1H).	Usando 1,2 equivalentes de ácido 2-clorofenilborónico y 0,08 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Catalizador añadido a 80°C. Purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 80 : 20 a 100 : 0 de acetato de etilo : heptano.
6 3-(2,3,5- triclorofenil) piridina-2,6- diamina	2,3,5-triclorofenilo	EM m/z 289 [MH] ⁺ RMN de ¹ H (d ₆ - DMSO): 5,15 (s a, 2H), 5,61 (s a, 2H), 5,75 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,72 (s, 1H)	Usando ácido 2,3,5- triclorofenilborónico, 1,5 equivalentes de carbonato de cesio y 0,1 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Catalizador añadido a 75°C. Reacción agitada durante 22 horas a 75°C. Además 0,003 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) añadido y agitado a 75°C durante 18 horas. Purificado mediante recristalización en tolueno.
7 3-(2,5-diclorofenil) piridina-2,6- diamina	2,5-diclorofenilo	EM m/z 254 [MH] ⁺ RMN de ¹ H (CDCl ₃): 4,23 (s a, 2H), 4,34 (s a, 2H), 6,00 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,43 (d, 1H).	Usando ácido 2,5- diclorofenilborónico
8 3-(2,3-dicloro-5- metoxifenil) piridina-2,6- diamina	2,3-dicloro-5-metoxifenilo	EMCL Rt = 0,53 min EM m/z 284 [MH] ⁺ RMN de ¹ H (d ₆ - DMSO): 3,8 (s, 2H), 5,0 (s a, 2H), 5,55 (s a, 2H), 5,75 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,2 (d, 1H).	Usando 1,35 equivalentes de (2,3-dicloro-5-metoxi-fenil)- 4,4,5,5- tetrametil[1,3,2]dioxaborolano (Preparación 24) y 0,08 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) agitado durante 3 horas.
9 3-(3,5-diclorofenil) piridina-2,6- diamina	3,5-diclorofenilo	EM m/z 254 [MH] ⁺ RMN de ¹ H (d ₆ - DMSO): 5,3 (s a, 2H), 5,65 (s a, 2H), 5,8 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,4 (m, 3H).	Usando ácido 3,5- diclorofenilborónico, 2,3 equivalentes de carbonato de cesio y 0,1 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Reacción agitada a 80°C durante 2 horas. Purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 50:50 a 63:35 de acetato de etilo:heptano

(continuación)

<p>10</p> <p>3-(2,4-diclorofenil)piridina-2,6-diamina</p>	<p>2,4-diclorofenilo</p>	<p>EMCL Rt = 5,88 min</p> <p>EM m/z 254 [MH]⁺</p> <p>RMN de ¹H (d₆-DMSO): 5,00 (s a, 2H), 5,59 (s a, 2H), 5,8 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,64 (d, 1H)</p>	<p>Usando 1,5 equivalentes de ácido 2,4-diclorofenilborónico, 1,2 equivalentes de carbonato de cesio y 0,01 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Reacción agitada a 80°C durante 16 horas.</p>
<p>11</p> <p>3-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina</p>	<p>2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenilo</p>	<p>EMCL Rt = 1,04 min</p> <p>EM m/z 304 [MH]⁺</p> <p>RMN de ¹H (CDCl₃): 4,18 (s a, 2H), 4,33 (s a, 2H), 6,02 (d, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,52 (d, 1H). La estructura se confirmó mediante técnicas de RMN de ¹³C gHSQC (Coherencia Cuántica Individual Homonuclear)</p>	<p>Usando 1,5 equivalentes de ácido 2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenilborónico, 1,08 equivalentes de carbonato de cesio y 0,08 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 2 horas. Purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 60:40 a 20:80 de heptano: acetato de etilo, seguido de trituración con t-butil metiléter</p>
<p>12</p> <p>3-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina</p>	<p>5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenilo</p>	<p>RMN de ¹H (CDCl₃): 4,21 (s a, 2H), 4,33 (s a, 2H), 6,00 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,30 - 7,33 (m, 2H), 7,41 (s, 1H).</p>	<p>Realizado en un vial de reacción pequeño, sellado (Reacti-vial™), usando 2,44 equivalentes de una mezcla de ácido 5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenilborónico y su regioisómero correspondiente, ácido 2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenilborónico (preparación 35), 1,1 equivalentes de carbonato de cesio y 0,08 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Catalizador añadido a 75°C. Agitado durante 4,5 horas. Purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 70:30 a 40:60 de heptano: acetato de etilo. Regioisómeros separados.</p>

(continuación)

<p>13</p> <p>3-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina</p>	<p>2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenilo</p>	<p>RMN de ¹H (d₆-DMSO): 5,18 (s a, 2H), 5,67 (s a, 2H), 5,81 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,29 - 7,37 (m, 3H). La estructura se confirmó mediante técnicas de RMN de gHSQC (Coherencia Cuántica Individual Homonuclear)</p>	<p>Usando 2,6 equivalentes de ácido 2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenilborónico (Preparación 36), 1,1 equivalentes de carbonato de cesio y 0,078 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 2 horas. Catalizador añadido a 75°C. Agitado durante 4 horas. Purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 65:35 a 25:75 de heptano: acetato de etilo.</p>
---	---	---	---

Preparación 143-(2,3-Diclorofenil)piridina-2,6-diamina

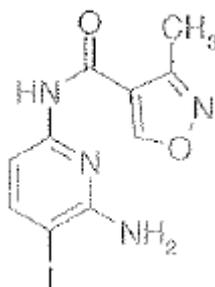
- 5 Se añadió a una suspensión de 3-bromopiridina-2,6-diamina (0,376 g, 2,00 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) y agua (6 ml) ácido 2,3-diclorofenilborónico (0,573 g, 3,00 mmol), carbonato de potasio (0,552 g, 4,00 mmol) y paladio tetraquis (trifenilfosfina) (0,115 g, 0,01 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a 80°C durante 18 horas. Se añadieron además paladio tetraquis (trifenilfosfina) (0,115 g, 0,01 mmol) y ácido 2,3-diclorofenilborónico (0,573 g, 3,00 mmol) y la reacción se calentó a 80°C durante 18 horas adicionales antes de concentrar a vacío. Se
- 10 recogió el residuo en acetato de etilo (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de K₂CO₃ antes de secar sobre MgSO₄ y concentrar a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 99:1 de diclorometano:metanol, después se recristalizó en tolueno proporcionando el compuesto del título (0,180 g, 35% de rendimiento).

P. de F. 170 - 172°C.

- 15 EMCL Rt = 0,97 min

EM m/z 254 [MH]⁺RMN de ¹H (d₆-DMSO): 5,00 (s a, 2H), 5,60 (s a, 2H), 5,75 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,55 (d, 1H)Preparación 15

- 20
- N-(6-Amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida



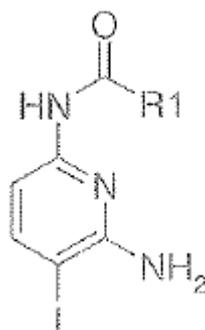
PROCEDIMIENTO J

Se añadieron a una suspensión de ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico (0,400 g, 3,15 mmol) en cloruro de tionilo (15 ml, 3,15 mmol) dos gotas de dimetilformamida. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 20 horas. Después la reacción se concentró a vacío y se destiló azeotrópicamente con diclorometano (10 ml). Se disolvió el residuo en CH₃CN para preparar una solución 0,25 M. Se añadieron 7,12 ml de la solución 0,25 M de cloruro de ácido (1,78 mmol) en CH₃CN a una solución enfriada de 3-yodo-piridin-2,6-diamina (Preparación 44, 0,380 g, 1,62 mmol) y lutidina (0,272 ml, 2,43 mmol) en CH₃CN (20 ml). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas antes de concentrar a vacío. Se recogió el residuo en acetato de etilo y se lavó con agua antes de secar sobre Na₂SO₄ y concentrar a vacío. El residuo se trituró con diclorometano proporcionando el compuesto del título (0,258 g, 46% de rendimiento).

10 RMN de ¹H (d₆-DMSO): 2,39 (s, 3H), 5,83 (s a, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 9,52 (s, 1H), 10,43 (s, 1H)

La estructura se confirmó mediante técnicas de RMN NOESY (Efecto Overhauser Nuclear).

Las siguientes preparaciones de la fórmula general:

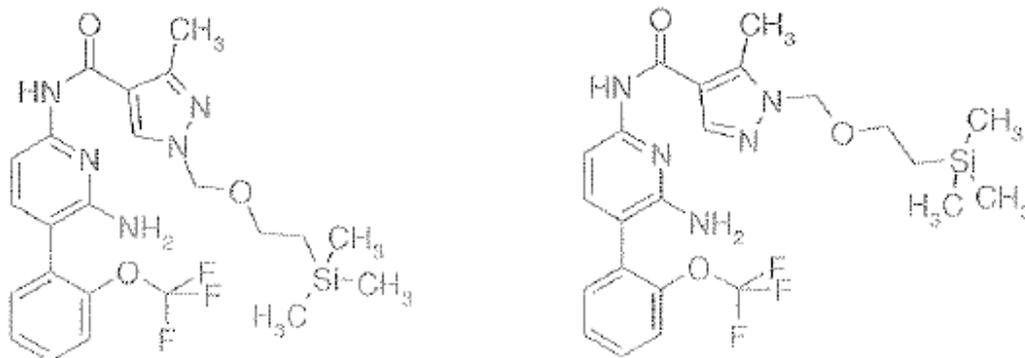


15 se prepararon mediante procedimientos análogos al procedimiento J, como se ha descrito anteriormente para la preparación 15. Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como los descritos para el procedimiento mencionado.

Nº de preparación. Nombre.	R ¹	Datos	Información de la preparación
16 N-(6-Amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	1-metil-1H-pirazol-5-ilo	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO): 4,06 (s, 3H), 5,84 (s a, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 10,32 (s a, 1H).	Usando 1,75 equivalentes de lutidina y 1,4 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico
17 N-(6-Amino-5-yodopiridin-2-il)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida	1-etil-1H-pirazol-5-ilo	EMCL Rt = 1,03 min EM m/z 358 [MH] ⁺ RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO): 1,31 (t, 3H), 4,50 (c, 2H), 5,84 (s a, 3H), 7,12 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 10,31 (s a, 1H).	Procedimiento G que usa 1,75 equivalentes de lutidina y 1 equivalente de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico cloruro de ácido preparado usando cloruro de oxalilo a temperatura ambiente durante 72 horas. Purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 65 : 35 a 60 : 30 de heptano:acetato de etilo.

Preparación 18

20 N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2-il}-3-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-4-carboxamida y N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2-il}-3-metil-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-4-carboxamida



Se añadió cloruro de oxalilo (0,120 g, 1,37 mmol) a una solución de ácido 3-metil-1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirazol-4-carboxílico y ácido 3-metil-2-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirazol-4-carboxílico (Preparación 19 como una mezcla de regioisómeros, 0,320 g, 1,25 mmol) en diclorometano (5 ml). Se añadió una gota de dimetilformamida y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se concentró a vacío y se destiló azeotrópicamente con diclorometano. Se disolvió el residuo en 1,67 ml de CH₃CN para preparar una solución 1 M. Se añadieron 0,1 ml de la solución 1 M de cloruro de ácido (1,1 mmol) a una solución de 3-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina (Preparación 2, 0,2 g, 0,743 mmol) y lutidina (0,133 ml, 1,19 mmol) en CH₃CN (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente y durante 18 horas después se concentró a vacío y se repartió entre diclorometano y agua. Se separaron las fases usando un cartucho de separación de fases, y la fase orgánica se concentró a vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 66:33 de acetato de etilo:heptano proporcionando los compuestos del título en forma de una mezcla de los regioisómeros N1 y N2 (0,1 g, 27% de rendimiento).

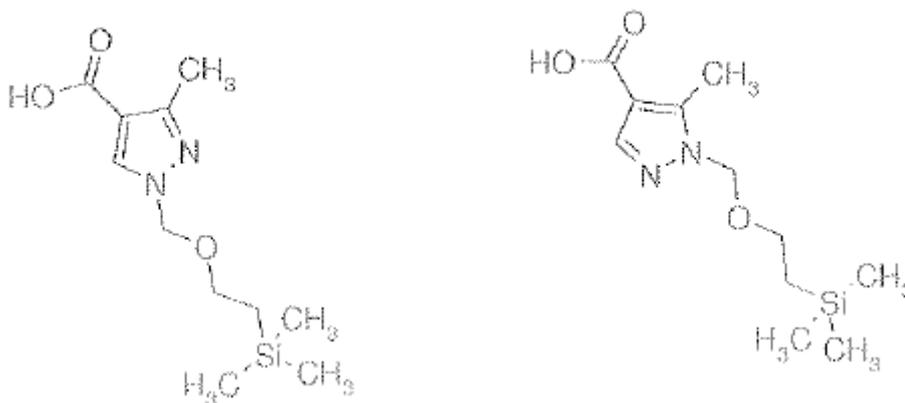
EMCL Rt = 1,71, 1,74 (dos máximos, uno de cada regioisómero)

EM m/z 508 [MH]⁺

RMN de ¹H (d₆-DMSO): 0,0 (d, 9H), 0,84 (m, 2H), 2,41 (s, 1,6H), 2,60 (s, 1,4H), 3,60 (m, 2H), 5,31 (s a, 2H), 5,37 (s, 1,1H), 5,47 (s, 0,9H), 7,30 (m, 1H), 7,4 - 7,6 (m, 5H), 8,28 (s, 0,4H), 8,70 (s, 0,6H), 9,87 (s, 0,4H), 9,92 (s, 0,6H)

Preparación 19

Ácido 3-metil-1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirazol-4-carboxílico y ácido 3-metil-2-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirazol-4-carboxílico

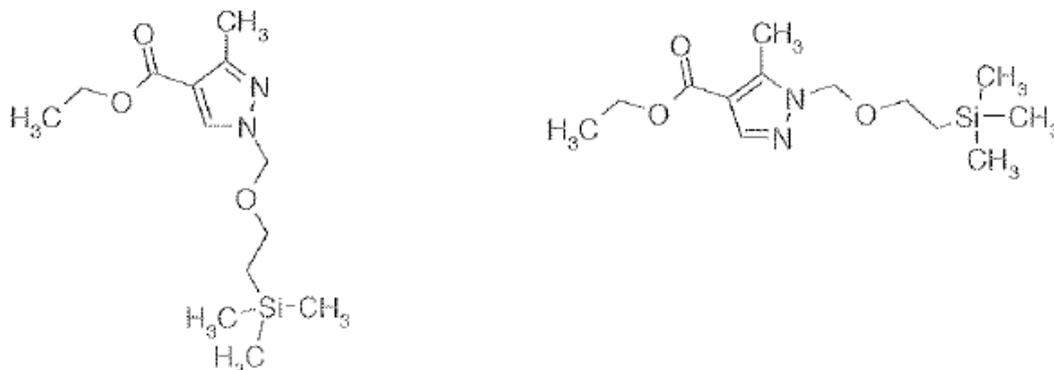


Se añadió a una solución de 3-metil-1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y 3-metil-2-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (Preparación 20 como una mezcla de regioisómeros, 0,526 g, 1,85 mmol) en metanol (10 ml) y agua (5 ml) hidróxido de litio (0,233 g, 5,55 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de concentrar a vacío. El residuo oleoso se acidificó con HCl acuoso 2 N e inmediatamente se extrajo en acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de una mezcla de los regioisómeros N1 y N2 (0,320 g, 68% de rendimiento). Los regioisómeros no se separaron.

EM m/z 255 [MH]⁺

RMN de ¹H (d₆-DMSO): 0,01 (s, 9H), 0,87 (t, 2H), 2,37 (s, 1,5H), 2,55 (s, 1,5H), 3,3 (s a, 1H), 3,57 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 7,80 (s, 0,5H), 8,33 (s, 0,5H)

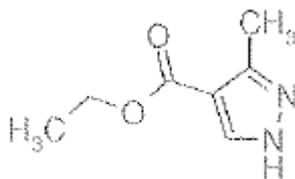
Preparación 20

3-Metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y 3-metil-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

5 Se añadió a una solución de 3-metil-1-H-pirazol-4-carboxilato de etilo (Preparación 21, 1 g, 6,48 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 10 ml) hidruro de sodio (0,285 g, 7,14 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetil (1,190 g, 7,14 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío en forma de una mezcla de los regioisómeros N1 y N2 (1,57 g, 85% de rendimiento).

10 Los regioisómeros no se separaron.

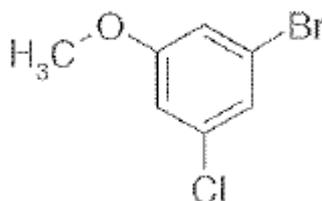
RMN de ^1H (d_6 -DMSO): 0,01 (s, 9H), 0,89 (t, 2H), 1,23 (m, 3H), 2,40 (s, 2H), 2,56 (s, 1H), 3,58 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 7,87 (s, 0,5H), 8,43 (s, 0,5H)

Preparación 213-Metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

15 Se añadió a una solución de ácido 3-metil-1-H-pirazol-4-carboxílico (2,986 g, 23,68 mmol) en etanol (20 ml) ácido sulfúrico concentrado (1 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 6 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, y después se vertió en una solución acuosa de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml) después los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío. El producto cristalizó tras reposo (2,105 g, 58% de rendimiento).

20 EM m/z 155 [MH] $^+$

RMN de ^1H (CDCl_3): 1,36 (t, 3H), 2,59 (s, 3H), 4,32 (c, 2H), 8,00 (s, 1H), 9,22 (s a, 1H)

Preparación 221-Bromo-3-cloro-5-metoxibenceno

25 Se añadió a una solución de 1-bromo-3-cloro-5-fluorobenceno (25 g, 120 mmol) en metanol (800 ml) metóxido de sodio (64 g, 1180 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 9 días. Después la reacción se concentró a vacío hasta un quinto del volumen (150 ml), se enfrió y se añadió agua (1000 ml). La mezcla se extrajo con dietiléter (3 x 150 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se

evaporaron proporcionando el compuesto del título (24,6 g).

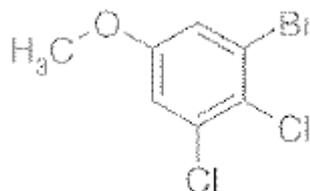
RMN de ^1H (CDCl_3): 3,80 (s, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,10 (s, 1H),

EMCG Rt = 3,86 min

EM m/z 222 $[\text{MH}]^+$

5 Preparación 23

1-Bromo-2,3-dicloro-5-metoxibenceno



- 10 Se agitaron 1-bromo-3-cloro-5-metoxibenceno (Preparación 22, 6,0 g, 27 mmol) y ácido triclorisocianúrico (2,3 g, 9,9 mmol) en dimetilformamida (100 ml) a 50°C durante 3 horas. Se añadió N-heptano y la mezcla se filtró para retirar las impurezas solubles. Después la mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 90:10 de heptano : acetato de etilo proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,0 g).

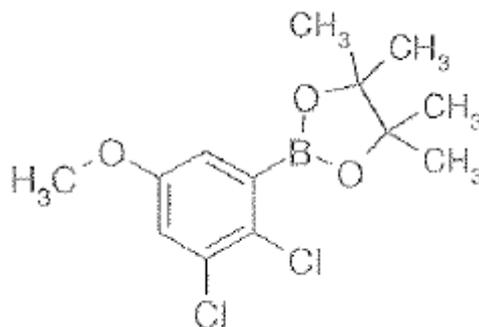
RMN de ^1H (CDCl_3): 3,80 (s, 3H), 7,00 (s, 1H), 7,20 (s, 1H),

EMCG Rt = 4,60 min

- 15 EM m/z 256 $[\text{MH}]^+$

Preparación 24

2,(2,3-Dicloro-5-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil [1,3,2]dioxaborolano



- 20 Se combinaron 1-bromo-2,3-dicloro-5-metoxibenceno (Preparación 23, 1,3 g, 5,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,4 g, 5,6 mmol), acetato de potasio (1,5 g, 15 mmol) y 1,1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (0,37 g, 0,51 mmol) y se agitaron en dimetilsulfóxido (10 ml) durante 5 horas a 83°C en un recipiente sellado. Después la mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con dietiléter. Se secó el extracto orgánico y se evaporó. El residuo se agitó en n-heptano, se filtró y se evaporó. Esta reacción se realizó tres veces y el material bruto se combinó para purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 90:10 de heptano : acetato de etilo proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (3,1 g).

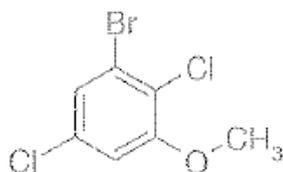
RMN de ^1H (CDCl_3): 1,40 (s, 12H), 3,80 (s, 3H), 7,08 (s, 1H), 7,10 (s, 1H)

EMCG Rt = 5,78 min

EM m/z 304 $[\text{MH}]^+$

Preparación 25

- 30 1-Bromo-2,5-dicloro-5-metoxibenceno



Se agitaron 1-bromo-2,5-dicloro-3-fluorobenceno (40 g, 160 mmol) y metóxido de sodio (44,3 g, 820 mmol) en metanol (500 ml) a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente después se inactivó con agua (500 ml). La mezcla se extrajo con dietiléter (3 x 300 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (40 g).

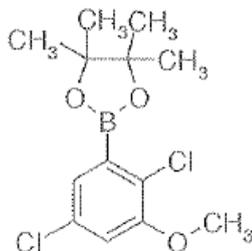
RMN de ¹H (CDCl₃): 3,90 (s, 3H), 6,86 (d, 1H), 7,26 (d, 1H).

EMCG Rt = 4,58 min

EM m/z 256 [MH]⁺

Preparación 26

10 2-(2,5-Dicloro-3-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil [1,3,2]dioxaborolano



Se combinaron 1-bromo-2,5-dicloro-3-metoxibenceno (Preparación 25, 10 g, 39 mmol), bis(pinacolato)diboro (10,9 g, 43 mmol), acetato de potasio (11,5 g, 117 mmol) y 1,1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (2,8 g, 4,0 mmol) y se agitaron en dimetilsulfóxido (100 ml). El matraz de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos antes de calentar hasta 80°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre agua (500 ml) y diclorometano (3 x 200 ml). Se lavaron los extractos orgánicos con salmuera (300 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron proporcionando un aceite de color negro. El residuo se disolvió en dietiléter (200 ml) y se filtró sobre un lecho de gel de sílice proporcionando un aceite de color verde. Estos se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 88:12 de heptano : dietiléter proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,6 g).

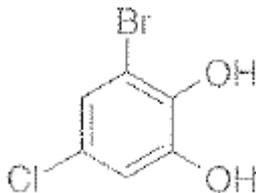
RMN de ¹H (CDCl₃): 1,40 (s, 12H), 3,89 (s, 3H), 6,98 (s, 1H), 7,20 (s, 1H)

EMCG Rt = 5,75 min

EM m/z 304 [MH]⁺

Preparación 27

25 3-Bromo-5-clorobenceno-1,2-diol



Se añadió a una suspensión agitada de 3-bromo-5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (49,5 g, 0,21 mol) en NaOH acuoso 0,5N (500 ml, 250 mmol) a 40°C gota a gota peróxido de hidrógeno (21,4 g de una solución acuosa al 35%, 220 mmol) durante 15 minutos y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con NaOH acuoso (200 ml) y se lavó con dietiléter (3 x 300 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl concentrado hasta pH 2 y se extrajo con dietiléter (3 x 200 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color rojo/marrón (46,0 g, 99% de rendimiento).

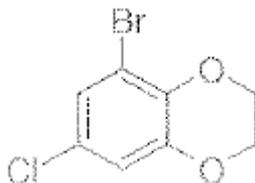
RMN de ^1H (CDCl_3): 5,40 (s, 1H), 5,55 (s a, 3H), 6,88 (d, 1H), 7,05 (s, 1H)

EM m/z 224 $[\text{MH}]^+$

P. de F. 71 - 73°C

Preparación 28

5 5-Bromo-7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina



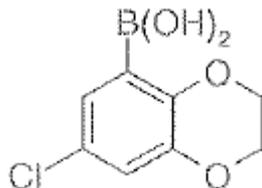
10 Se añadió a una solución de 1,2-dibromoetano (1,44 ml, 16 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (96 mg, 2,5 mol %) en agua (8 ml) a reflujo en nitrógeno una mezcla de 3-bromo-5-clorobenceno-1,2-diol (Preparación 27, 2,68 g, 12 mol) y NaOH (1,06 g, 26,2 mmol) en agua (10 ml) durante 4 horas, y la mezcla resultante se agitó durante toda una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 ml). Se extrajo la mezcla con dietiléter (3 x 100 ml), y los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 90:10 de pentano:diclorometano, produjo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo que cristalizó tras reposo en un sólido de color amarillo (1,78 g, 60% de rendimiento).

15 RMN de ^1H (CDCl_3): 4,27 (t, 2H), 4,35 (t, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,10 (d, 1H)

P. de F. 56,5 - 58,0°C

Preparación 29

Ácido (7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)borónico



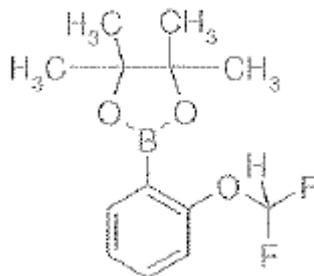
20 Se añadió a una solución agitada de 5-bromo-7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina (Preparación 28, 1,5 ml, 6 mmol) en Et_2O (45 ml) en nitrógeno a -70°C n-butilitio (2,63 ml de una solución 2,5 M en hexano, 6,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado (60 ml) y la fase acuosa se extrajo con dietiléter (3 x 100 ml). Se combinaron los extractos orgánicos combinados a vacío. El residuo se recogió en NaOH acuoso 1 M y se lavó con dietiléter (100 ml). La fase acuosa se acidificó después con HCl acuoso 2 N (pH 2) y se extrajo con dietiléter (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,12 g, 87% de rendimiento).

25 RMN de ^1H (CDCl_3): 4,30 (t, 2H), 4,37 (t, 2H), 5,62 (2H, s), 6,99 (d, 1H), 7,37 (d, 1H)

P. de F. 125 - 127°C

30 Preparación 30

2-[2-(Difluorometoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

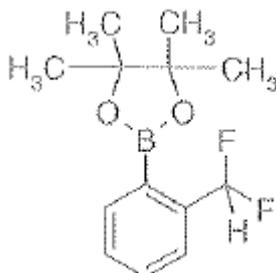


- 5 Se combinaron 1-bromo-2-difluorometoxibenceno (0,5 g, 2 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,854 g, 3,36 mmol), acetato de potasio (0,88 g, 8,97 mmol) y 1,1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (0,0916 g, 0,112 mmol) y se agitaron en dimetilformamida (12 ml). El matraz de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos antes de calentar hasta 70°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de salmuera antes de secar sobre Na₂SO₄ y concentrar a vacío proporcionando el compuesto del título bruto (1,15 g).

EM m/z 271 [MH]⁺

Preparación 31

- 10 2-[2-(Difluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

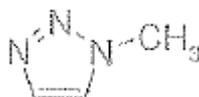


- 15 Se combinaron 1-bromo-2-difluorometilbenceno (2,5 g, 12 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,47 g, 13,6 mmol), acetato de potasio (3,56 g, 36,2 mmol) y 1,1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,884 g, 121 mmol) y se agitaron en dimetilsulfóxido (25 ml). El matraz de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos antes de calentar hasta 80°C durante 10 horas. La mezcla se enfrió y se repartió entre dietiléter y agua. Se retiró el material insoluble mediante filtración después el extracto orgánico se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título bruto.

La estructura se demostró en la siguiente etapa en la síntesis.

- 20 Preparación 32

1-Metil-1H-1,2,3-triazol

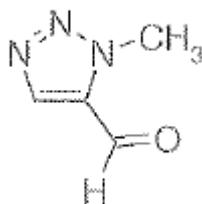


- 25 Se añadió metóxido de sodio, preparado a partir de sodio (1,8 g, 79,8 mmol) y metanol (30 ml) a una solución enfriada de 1H-1,2,3-triazol (5 g, 72,5 mmol) y se agitó a 0°C durante 30 minutos. Después se añadió gota a gota yodometano (5 ml, 79,8 mmol) y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre diclorometano y NaOH acuoso 1 M. Se secó el extracto orgánico sobre MgSO₄ y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,5 g, 42% de rendimiento).

RMN de ¹H (CDCl₃): 4,11 (s, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,69 (s, 1H)

- 30 Preparación 33

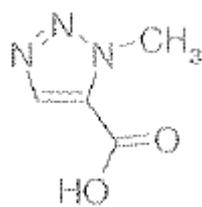
1-Metil-1H-1,2,3-triazol-5-carbaldehído



- 5 Se añadió a una solución de 1-metil-1H-1,2,3-triazol (Preparación 32, 0,1 g, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 10 ml) a -78°C gota a gota n-butililitio 1,6 M (0,9 ml, 1,4 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de -60°C . La reacción se agitó -78°C durante 30 minutos, después se añadió dimetilformamida (0,14 ml, 1,8 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (3 x 10 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 95:5 a 100:0 de diclorometano:metanol, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,04 g, 30% de rendimiento).
- 10 RMN de ^1H (CDCl_3): 4,10 (s, 3H), 7,88 (s, 1H), 9,55 (s, 1H)

Preparación 34

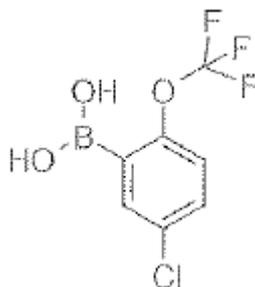
Ácido 1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico



- 15 Se añadió a una solución de 1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carbaldehído (Preparación 33, 5 g, 45 mmol) e hidróxido de sodio (8,59 g, 215 mmol) en agua (120 ml) a 15°C gota a gota una solución de permanganato de potasio (5,83 g, 36,9 mmol) en agua (120 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se calentó hasta reflujo durante 1 hora. La reacción se filtró y el filtrado se acidificó hasta pH 3 con HCl concentrado antes de extraer con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera acuosa saturada, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título.
- 20 EMCL Rt = 1,72 min
EM m/z 128 $[\text{MH}]^+$
RMN de ^1H ($\text{d}_4\text{-CD}_3\text{OD}$): 4,31 (s, 3H), 8,14 (s, 1H)

Preparación 35

Ácido [5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]borónico



- 25 Se agitaron eterato de trifluoruro de boro (0,415 ml, 3,56 mmol) y borato de trimetilo (0,794 ml, 7,12 mmol) en dietiléter (10 ml) durante 10 minutos formando dimetoxifluorborano in situ.
- 30 Se añadió a una solución del 4-cloro(trifluorometoxi)benceno (2,0 g, 10,18 mmol) en tetrahidrofurano seco (THF, 30 ml) a -78°C , ácido etilendiaminatetraacético (EDTA, 1,24 g, 10,7 mmol) seguido de una solución 1,3 de sec-butil litio en ciclohexano (7,63 ml, 10,7 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas en nitrógeno. A esta mezcla de reacción a -78°C , se añadió después gota a gota la mezcla de dimetoxifluorborano formada previamente. La reacción se

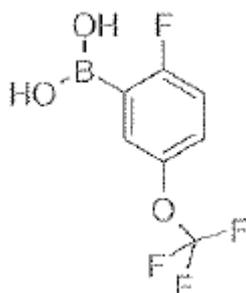
- agitó a -78°C durante 30 minutos, se calentó hasta temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se inactivó con agua (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo con dietiléter (4 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío. Para purificar, el residuo se disolvió en dietiléter (10 ml) y se lavó con una solución acuosa de NaOH al 10% (50 ml). La fase acuosa se acidificó y se extrajo con acetato de etilo (3x 40 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío proporcionando una mezcla del compuesto del título y su correspondiente regioisómero en forma de un sólido de color blanco (0,862 g).

EMCL Rt = 1,42 min

EM m/z 239 $[\text{MH}]^-$

10 Preparación 36

Ácido [2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]borónico



Se agitaron eterato de trifluoruro de boro (0,453 ml, 3,89 mmol) y borato de trimetilo (0,867 ml, 7,77 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (THF, 10 ml) durante 10 minutos formando dimetoxifluorborano in situ.

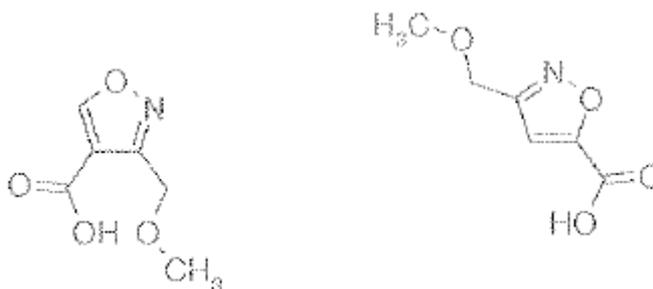
- 15 Se añadió a una solución del 4-fluoro(trifluorometoxi)benzoceno (2,0 g, 11,1 mmol) en THF seco (THF, 30 ml) a -78°C , ácido etilendiaminatetraacético (EDTA, 1,36 g, 11,7 mmol) seguido de una solución 1,4 de sec-butil litio en ciclohexano (8,33 ml, 11,7 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas en nitrógeno. A esta mezcla de reacción a -78°C , se añadió después gota a gota la mezcla de dimetoxifluorborano formada previamente. La reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos, se calentó hasta temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se inactivó con agua (10 ml). El volumen de la mezcla de reacción se redujo a vacío, después el residuo se disolvió en dietiléter (10 ml) y se lavó con una solución acuosa de NaOH al 10% (50 ml). La fase acuosa se acidificó y se extrajo con acetato de etilo (3x 40 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un regioisómero individual (1,51 g).

EMCL Rt = 1,38 min

25 EM m/z 223 $[\text{M}]^-$

Preparación 37

Ácido 3-(metoximetil)isoxazol-4-carboxílico y ácido 3-(metoximetil)isoxazol-5-carboxílico



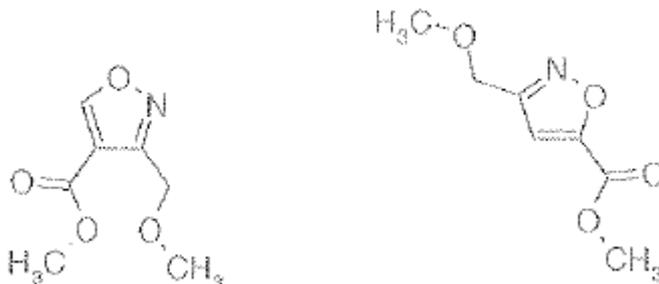
- 30 Se añadió a una solución del éster metílico del ácido 3-(metoximetil)isoxazol-4-carboxílico y éster metílico del ácido 3-(metoximetil)isoxazol-5-carboxílico preparada como una mezcla de regioisómeros de isoxazol (Preparación 38, 2,0 g, 2,3 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) una solución acuosa de hidróxido de sodio (0,5 g, 12,5 mmol en 5 ml de agua) y la reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró a vacío, y el residuo se repartió entre t-butilmetiléter (80 ml) y agua (30 ml). Se separó la fase acuosa y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado antes de extraer con t-butilmetiléter. Después se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío proporcionando una mezcla 1:5 de regioisómeros. Se disolvió el sólido en t-butilmetiléter (10 ml) y se añadió heptano (10 ml). Los licores de recristalización se concentraron a vacío proporcionando una mezcla de regioisómeros de isoxazol, enriquecido el producto deseado proporcionando una relación 1:3 (0,3 g, 16% de

rendimiento)

RMN de ^1H (CDCl_3): 3,36 (s, 2,25H), 3,45 (s, 0,75H), 4,55 (s, 1,5H), 4,75 (s, 0,5H), 7,04 (s, 0,75H), 8,96 (s, 0,25H)

Preparación 38

- 5 Éster metílico del ácido 3-(metoximetil)isoxazol-4-carboxílico y éster metílico del ácido 3-(metoximetil)isoxazol-5-carboxílico

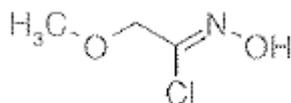


- 10 Se añadió a una solución enfriada de cloruro de N-hidroxi-2-metoxietanimidoílo (Preparación 39, 2,0 g, 16,19 mmol) y propionato de metilo (0 ml, 33,0 mmol) en tolueno (20 ml) gota a gota diisopropilamina (3 ml, 17,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron t-butilmetiléter (50 ml) y agua (50 ml) a la mezcla y el pH de la fase acuosa se ajustó hasta pH 1 - 2 con ácido clorhídrico 2 M. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío proporcionando los compuestos del título en forma de una mezcla inseparable de regioisómeros de isoxazol (2,0 g, 72% de rendimiento)

RMN de ^1H (CDCl_3): 3,41 (s, 2,55H), 3,48 (s, 0,45H), 3,89 (s, 2,55H), 3,98 (s, 0,45H), 4,59 (s, 1,7H), 4,79 (s, 0,3H), 7,06 (s, 0,84 H), 8,90 (s, 0,15H).

- 15 Preparación 39

Cloruro de N-hidroxi-2-metoxietanimidoílo



- 20 Se añadió a una solución enfriada de metoxiacetaldehído oxima (Preparación 40, 1,5 g, 16,84 mmol) en tolueno (7 ml) N-clorosuccinimida (2,3 g, 17,22 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre t-butilmetiléter (100 ml) y agua (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color incoloro (2,0 g, 96% de rendimiento)

RMN de ^1H (CDCl_3): 3,4 (s, 3H), 4,2 (s, 2H), 8,61 (s a, 1H).

Preparación 40

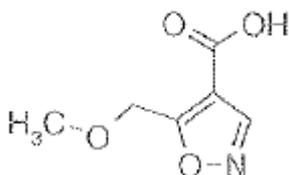
- 25 Metoxiacetaldehído oxima



- 30 Se añadió a una solución enfriada de metoxiacetaldehídodimetilacetal (5 g, 41,63 mmol) en metanol (20 ml) una solución de clorhidrato de hidroxilamina (2,9 g, 41,73 mmol) en agua (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después a la reacción se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,67 g, 41,6 mmol en 10 ml de agua) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiró el metanol a vacío y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 5 - 6, antes de extraer con t-butilmetiléter, secar sobre Na_2SO_4 y concentrar a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de una mezcla 1,5:1 de isómeros E/Z (2,64 g, 71% de rendimiento)

- 35 RMN de ^1H (CDCl_3): 3,4 (s, 3H), 4,05 (d, 1,2H), 4,3 (d, 0,8H), 6,9 (t, 0,4H), 7,5 (t, 0,6H), 8,55 (s a, 0,6H), 8,85 (s a, 0,4H).

Preparación 41

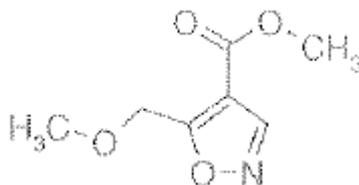
Ácido 5-(metoximetil)isoxazol-4-carboxílico

- 5 Se agitó 5-(metoximetil)isoxazol-4-carboxilato de metilo (Preparación 42 g, 1,8 g, 11 mmol) en una mezcla 1:1:1 de ácido clorhídrico concentrado (2 ml), ácido acético (2 ml) y agua (2 ml) a reflujo durante 6 horas. Se añadió acetona (6 ml) y se concentró la mezcla a vacío. El residuo sólido se trituroó con acetato de etilo y el filtrado se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,4 g, 85% de rendimiento)

EMCL Rt = 0,86 min

EM m/z 157 [MH]⁺

RMN de ¹H (CDCl₃): 3,52 (s, 3H), 4,91 (s, 2H), 8,61 (s, 1H).

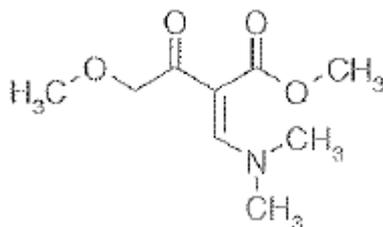
10 Preparación 425-(Metoximetil)isoxazol-4-carboxilato de metilo

- 15 Se añadió a una solución de 2-[(dimetilamino)metilen]-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo (Preparación 43, 5,2 g, 1,8 g, 26 mmol) en metanol (55 ml) clorhidrato de hidroxilamina (1,8 g, 25,8 mmol) y la reacción se agitó a reflujo durante 7 horas. La reacción se concentró a vacío. El residuo sólido se purificó mediante trituroación con acetato de etilo proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido (3,6 g, 18% de rendimiento).

RMN de ¹H (CDCl₃): 3,48 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 8,53 (s, 1H).

EMCL Rt = 1,06 min

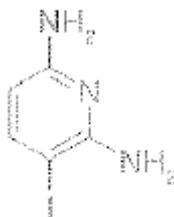
EM m/z 172 [MH]⁺

20 Preparación 432-[(Dimetilamino)metilen]-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo

- 25 Se añadió 4-metoxiacetoacetato de metilo (9 ml, 70 mmol) a dimetilformamida dimetilacetal (18,8 ml, 139 mmol) y la reacción se agitó a 90°C durante 2 horas antes de enfriar hasta temperatura ambiente y agitar durante 18 horas. La reacción se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 70:30 a 100:0 de acetato de etilo:heptano proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite (7,68 g, 50% de rendimiento).

RMN de ¹H (CDCl₃): 2,87 (s a, 3H), 3,25 (s a, 3H), 3,39 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 7,74 (s, 1H).

Preparación 44

3-Yodo-piridina-2,6-diamina

- 44a) Se añadió a una solución de 2,6-diaminopiridina (20 g, 0,18 mol) en 2-metil-tetrahydrofurano (400 ml) carbonato de potasio (25,3 g, 0,18 mol). A esta suspensión se añadió una solución de yodo (46,6 g, 0,18 mol) en 2-metil-tetrahydrofurano (100 ml) gota a gota durante 1 hora. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se filtró la reacción a través de un lecho de celita, y el filtrado se recogió y se lavó con agua (200 ml) y solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío de manera azeotrópica con diclorometano proporcionando un sólido de color marrón claro. El sólido se agitó en metanol (500 ml) durante 15 minutos. La suspensión se filtró y el filtrado se recogió y se concentró a vacío. El residuo se agitó con metanol (50 ml) durante otros 15 minutos. El sólido se recogió mediante filtración y se secó proporcionando 14,3 g de un sólido de color blanquecino. El filtrado se concentró a vacío y se agitó de nuevo con metanol (15 ml). Se filtró el sólido resultante proporcionando 12,2 g de sólido. Estos dos lotes se combinaron proporcionando 26,5 g del compuesto del título (62%).

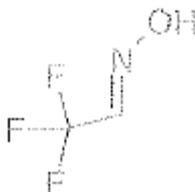
RMN de ^1H (d_6 -DMSO): 5,42 (s, 2H), 5,56 (2, 2H), 5,65 (s, 2H), 7,36 (d, 1H)

- 44b) 3-Yodo-piridin-2,6-diamina también se puede preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:

- Se añadió a una solución de alcohol desnaturalizado metilado (3 - 5% de metanol en etanol, 200 ml) y trietilamina (25,4 ml, 183 mmol) 2,6-diaminopiridina (20 g, 183 mmol) y el contenido se agitó durante 30 minutos obteniendo una solución. Después se añadió una solución de yodo (46,5 g, 183 mmol) en alcohol desnaturalizado metilado (300 ml) gota a gota durante 2,5 - 3,5 horas, manteniendo la temperatura a 25°C y la reacción se dejó agitar durante 2 horas adicionales. Se añadió una solución acuosa p/v al 10% de tiosulfato de sodio (20 g en 200 ml de agua) y la reacción se dejó agitar durante 1,5 horas. La suspensión se filtró y los compuestos orgánicos se concentraron a 40°C a vacío con la adición de agua para mantener un volumen entre 10 ml/g y 25 ml/g hasta que se retiró todo el etanol y se produjo una suspensión de color beige. La suspensión se filtró y se secó proporcionando el compuesto del título (55%).

25 Preparación 45

Trifluoro-acetaldehído oxima

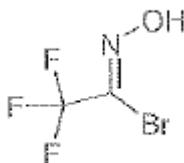


- Se añadió lentamente a una solución de trifluoroacetaldehídometil hemiacetal (10 g, 77 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (5,50 g, 79 mmol) en metanol (15 ml) y agua (35 ml) a 0°C hidróxido de sodio (solución acuosa al 50%) (18 ml). Después la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente con agitación durante 16 horas. Se añadió heptano (50 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se acidificó después mediante la adición de ácido clorhídrico (solución acuosa 6 M) (30 ml) después se extrajo con dietiléter (2 x 100 ml). Se combinaron los extractos orgánicos y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro (s), se filtraron y se evaporaron a presión atmosférica proporcionando el compuesto del título en forma de un eterato 1:2, en forma de un aceite incoloro (16,77 g, que contenía 7,5 g de oxima, 86,3% de rendimiento). El material se recogió sin purificación adicional.

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,45 - 7,50 (m, 1H), 9,58 (s, 1H).

Preparación 46

Bromuro de (1Z)-2,2,2-trifluoro-N-hidroxietanimidoilo

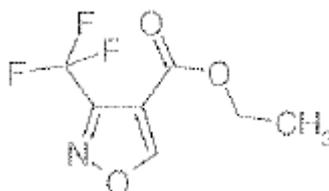


5 Se añadió a una solución enfriada con hielo de trifluoroacetaldehído oxima (Preparación 45, 16,77 g de un eterato 2:1 que contiene 7,5 g, 66,3 mmol de la oxima) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml) una solución de N-bromosuccinimida (12 g, 67 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (20 ml), gota a gota durante un período de 45 minutos. Después la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente con agitación durante 4 horas. Se añadieron dietiléter (150 ml) y agua (100 ml) y se separaron las fases. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro (s), se filtró y se evaporó a presión atmosférica proporcionando el compuesto del título en forma de un eterato 1:1,5, en forma de un aceite de color amarillo (17,4 g, que contiene 12,0 g de oxima, 94% de rendimiento). El material se recogió sin purificación adicional.

10 RMN de ¹H (CDCl₃): 8,02 (s, 1H).

Preparación 47

Éster etílico del ácido 3-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico

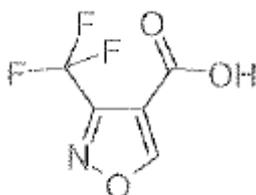


15 Se añadió a una solución de acrilato de dimetilamino (5,0 g, 35 mmol) en tolueno (50 ml) bromo-oxima (Preparación 46, 6,0 g más éter, 31 mmol), gota a gota, y la solución resultante se agitó durante tres horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, después se añadieron t-butilmetiléter (60 ml) y agua (20 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico diluido (20 ml), después agua (20 ml) y salmuera (10 ml). Después se secó la fracción orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro (s), se filtró y se evaporó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja / marrón (4,65 g, 72% de rendimiento). El material se recogió sin purificación adicional.

20 RMN de ¹H (CDCl₃): 1,35 (t, 3H), 4,36 (c, 2H), 9,03 (s, 1H).

Preparación 48

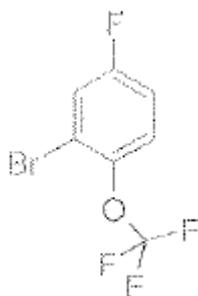
Ácido 3-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico



25 Se calentaron conjuntamente el éster etílico del ácido 3-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico (Preparación 47, 1,00 g, 4,78 mmol), ácido acético glacial (4 ml), ácido clorhídrico concentrado (2 ml, 20 mmol) y agua (2 ml, 200 mmol) con agitación a 70°C durante 2 horas. Se retiraron los disolventes por evaporación a vacío y el residuo se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron agua (40 ml) y t-butilmetiléter (80 ml) y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico diluido (20 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro (s), se filtró y se evaporó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de una goma de color marrón (70 mg, 8% de rendimiento). El material se recogió sin purificación adicional.

Preparación 49

[2-(Trifluorometoxi)-5-fluoro-1-bromo]benceno



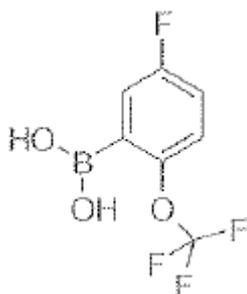
- Se añadió gota a gota a una solución agitada de 3-bromo-4-trifluorometoxianilina (30,0 g, 0,12 mol) en ácido clorhídrico (solución acuosa 6 N) (300 ml) una solución de nitrito de sodio (9,7 g, 0,14 mol) en agua (30 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0 - 5°C durante 1 hora hasta que el sistema de reacción se volvió transparente.
- 5 Después se añadió gota a gota ácido trifluoroborónico (solución acuosa al 40%) (90 ml) durante 15 minutos. La mezcla resultante se agitó de nuevo a 0 - 5°C durante 1 hora después se filtró. La torta del filtro se lavó con agua fría (100 ml) y dietiléter (100 ml), después se secó a vacío proporcionando la sal tetrafluoroborato de hidrazinio en forma de un sólido de color blanco (35 g, 84%). Este sólido (8,5 g, 0,024 mol) se calentó lentamente hasta 140°C y se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta
- 10 temperatura ambiente y se destiló a presión reducida proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (4,86 g, 78%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,02 - 7,09 (m, 1H), 7,26 - 7,29 (m, 1H), 7,33 - 7,38 (m, 1H).

EMCL (30 min) Rt = 6,9 min EM m/z 258 [MH^+]

Preparación 50

- 15 Ácido [2-(trifluorometoxi)-5-fluorofenil]borónico



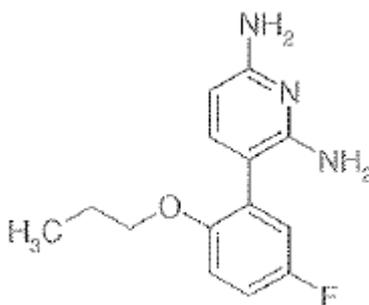
- Se añadió gota a gota una solución de bromuro de isopropilmagnesio (solución 2 M en tetrahidrofurano) (83 ml, 0,166 mol) a una solución agitada de 2-(trifluorometoxi)-fluoro-1-bromobenceno (preparación 49, 27,6 g, 0,107 mol) en tetrahidrofurano anhidro (125 ml) a -10°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se añadió borato de trisopropilo (26,1 g, 0,139 mol) gota a gota a -10°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió gota a gota ácido trifluoroborónico (solución acuosa al 1 M) (100 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió acetato de etilo (150 ml) y se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo además con acetato de etilo (2 x 150 ml). Se combinaron los extractos orgánicos y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en hidróxido de potasio (solución acuosa al 10%) (50 ml) y se extrajo con dietiléter (2 x 150 ml). La fase acuosa separada se acidificó hasta pH ~ 4 mediante la adición de ácido clorhídrico (solución acuosa 1 N) (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a vacío proporcionando un sólido de color blanquecino (5,82 g, 24%).
- 20
- 25

RMN de ^1H (d_6 -DMSO): 7,23 - 7,32 (m, 3H), 7,53 - 7,53 (m, 1H), 8,36 (s a, 1H).

- 30 EM m/z 223 [MH^-]

Preparación 51

3-(5-Fluoro-2-propoxifenil)-piridina-2,6-diamina



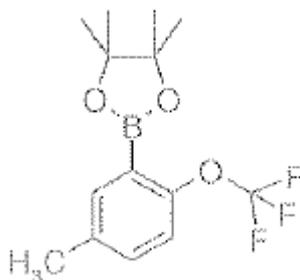
Se añadió a una suspensión de 3-yodopiridina-2,6-diamina (Preparación 44, 1,5 g, 6,38 mmol) en etanol (5 ml) y agua (5 ml) ácido 5-fluoro-2-propoxifenilborónico (1,6 g, 8,10 mmol) y carbonato de sodio (744 mg, 7,02 mmol), después la suspensión se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente en nitrógeno. Se añadieron paladio (0) bis(dibencilidienacetona) (0,088 g, 0,153 mmol) y tri-terc-butilfosfina (solución 1 M en tolueno, 1,28 ml, 1,28 mmol) y la reacción se calentó a 80°C durante 6 horas antes de concentrar a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml) después salmuera (50 ml) antes de secar sobre MgSO₄ anhidro, filtrando y concentrando a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con 1:9 a 8:2 de acetato de etilo:heptano proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (0,591 g, 35% de rendimiento).

EMCL (2 min) Rt = 0,98 min, EM m/z 262 [MH]⁺

RMN de ¹H (d₆-DMSO): 0,88 (t, 3H), 1,57 - 1,66 (m, 2H), 3,87 (t, 2H), 4,87 (s a, 2H), 5,50 (s a, 2H), 5,77 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,01 - 7,07 (m, 2H).

Preparación 52

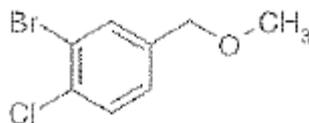
15 2-[5-Metil-2-(trifluorometoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,2,3-dioxaborolano



Se combinaron 1-bromo-5-metil-2-trifluorometoxibenceno (1,0 g, 3,92 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,49 g, 5,88 mol), acetato de potasio (1,54 g, 15,7 mmol) y 1,1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,287 g, 0,392 mmol) y se agitaron en dimetilsulfóxido (25 ml). El matraz de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos antes de calentar hasta 100°C durante 10 horas. La mezcla se enfrió y se repartió entre terc-butilmetiléter (100 ml) y agua (100 ml). Se retiró el material insoluble mediante filtración después el extracto orgánico se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a vacío proporcionando el compuesto del título bruto en forma de un aceite de color marrón (895 mg, 76%). Se recogió el material sin purificación adicional para la siguiente fase.

Preparación 53

25 2-Bromo-1-cloro-4-metoximetil-benceno



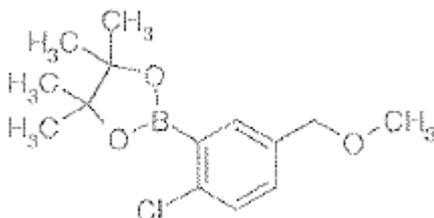
Se añadió a una solución agitada de 4-cloro-3-bromofenil-metanol (citado en la patente de Amgen WO 030099776) (900 mg, 4,06 mmol) en 2-metil-tetrahidrofurano (15 ml) hidróxido de potasio (912 mg, 16,3 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió yodometano (1,01 ml, 4,00 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. EMCL indicó que la reacción estaba incompleta. Se añadió hidróxido de potasio (912 mg, 16,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos antes de añadir más yodometano (4,04 ml, 16 mmol) y se continuó la agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (60 ml) y solución saturada de salmuera (30 ml) y se separaron las fases. Además se lavó el extracto orgánico con solución saturada de salmuera (2 x 30 ml) después se secó sobre MgSO₄ (s), se filtró y se evaporó a vacío proporcionando el compuesto del título bruto en forma de un aceite de color

amarillo (901 mg, 94%).

RMN de ^1H (d_6 -DMSO): 3,40 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 5,50 (s a, 2H), 7,21 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,60 (s, 1H).

Preparación 54

2-(2-Cloro-5-metoximetilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,2,3-dioxaborolano



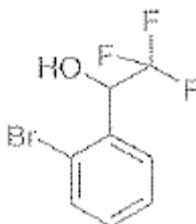
5

Se combinaron 2-bromo-1-cloro-4-metoximetilbenceno (Preparación 53, 901 mg, 3,83 mmol) bis(pinacolato)diboro (1,46 g, 5,74 mol), acetato de potasio (1,50 g, 15,3 mmol) y 1,1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaldio (II) (0,280 g, 0,383 mmol) y se agitaron en dimetilsulfóxido (10 ml). El matraz de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos antes de calentar hasta 100°C durante 14 horas. La mezcla se enfrió y se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y solución saturada de salmuera (100 ml). Se retiró el material insoluble mediante filtración después el extracto orgánico se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a vacío proporcionando el compuesto del título bruto en forma de un aceite de color negro (1,97 g, > 100%). Se recogió el material sin purificación adicional para la siguiente fase.

10

Preparación 55

15 1-(2-Bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol



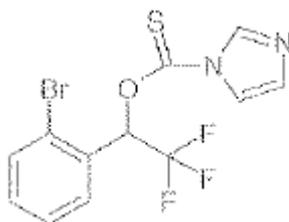
Se añadió gota a gota a una solución de 2-bromobenzaldehído (27,0 g, 146,5 mmol) y trimetilsililtrifluorometano (25,0 g, 175,8 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano, 5 ml, 5 mmol) a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió además hidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (49,0 g, 175,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (200 ml) y se lavó con ácido clorhídrico (solución acuosa 2 N) (4x 100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con Na_2CO_3 (solución acuosa a al 10%) (50 ml), se secó sobre MgSO_4 (s) anhidro, se filtró y se evaporó a vacío proporcionando el compuesto del título bruto en forma de un aceite de color amarillo (45,0 g, ~ 100%).

20

25 RMN de ^1H (CDCl_3): 4,79 (s a, 1H), 5,58 (c, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,63 (d, 1H).

Preparación 56

O-[1-(2-Bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-éster del ácido imidazol-1-carbotioico



30

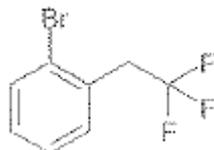
Se añadió por partes tiofosgeno (24,0 g, 210,0 mmol) a una suspensión agitada vigorosamente de imidazol (57,0 g, 840,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (500 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a temperatura ambiente 1-(2-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (Preparación 55, 46 g bruto, aproximadamente 140 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml). Después de la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió después el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice

eluyendo con éter de petróleo : acetato de etilo (10:1) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (41,5 g, 81%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,09 (s, 1H), 7,19 (c, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 8,39 (s, 1H).

Preparación 57

5 1-Bromo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-benceno

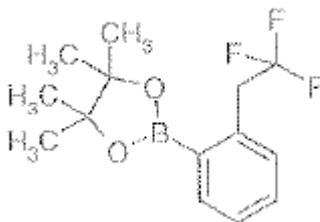


- 10 Se calentó a reflujo una solución de O-[1-(2-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-éster del ácido imidazol-1-carbotioico (Preparación 56, 27,0 g, 73,8 mmol) en tolueno (400 ml) y se trató con hidruro de tri-n-butilestaño en tres partes: 22 g (75,6 mmol) al principio, 10 g adicionales (34,4 mmol) después 30 min, y finalmente 11 g (37,8 mmol) 30 minutos más tarde. Después de la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió después el producto se destiló a 25 Pa, 60 - 100°C proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (17,0 g, 59%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 3,59 (c, 2H), 7,13 (t, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,57 (d, 1H).

Preparación 58

15 4,4,5,5-Tetrametil-2-[2-(2,2,2-trifluoroetil)-fenil]-[1,3,2]dioxaborolano



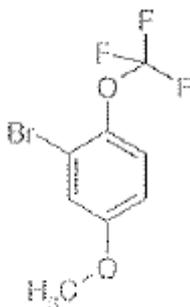
- 20 La mezcla del compuesto 1-bromo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-benceno (Preparación 57, 15,0 g, bruto, aproximadamente 27,6 mmol), bis(pinacolato)diboro (10,5 g, 41,4 mmol), acetato de potasio (8,1 g, 82,8 mmol) y 1,1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaldio (II) (0,5 g, 0,68 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) se desgasicó durante tres veces y se calentó a 80-90°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió, después el disolvente se retiró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con eluyendo con éter de petróleo proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (5,3 g, 67%).

EM m/z 304,1 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

RMN de ^1H (CDCl_3): 1,37 (s, 12H), 3,86 (c, 2H), 7,33 - 7,37 (m, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,88 (d, 1H).

25 Preparación 59

2-Bromo-4-metoxi-1-trifluorometoxi-benceno



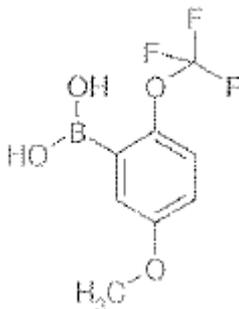
- 30 Se añadió gota a gota a una suspensión agitada de 3-bromo-4-trifluorometoxi-fenol (20,0 g, 82,6 mol) y carbonato de potasio (46,3 g, 330,4 mmol) en acetona (600 ml) yodometano (46,9 g, 330,4 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente después se filtró y el filtrado se evaporó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite

incolore (19,8 g, 93%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 3,73 (s, 3H), 6,78 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H).

Preparación 60

Ácido 5-metoxi-2-(trifluorometoxi)-fenilborónico



5

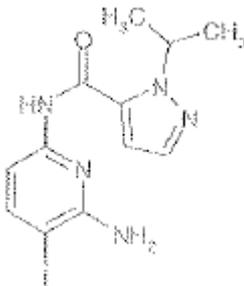
Se añadió a una solución agitada de 2-bromo-4-trifluorometoxi-benceno (Preparación 59, 19,0 g, 73,9 mol) en tetrahidrofurano anhidro (400 ml) n-butilitio (solución 2,5 M en hexanos, 44,2 ml, 110,9 mmol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -70°C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a -70°C durante 1 hora. Se añadió el borato de tri-isopropilo (20,9 g, 110,9 mmol) y la mezcla se agitó a -70°C durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (400 ml). La mezcla resultante se acidificó hasta pH ~ 5 mediante la adición de ácido clorhídrico (solución acuosa 1 N). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua (200 ml) después se secó sobre MgSO_4 (s) anhidro, se filtró y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante recristalización en acetato de etilo : éter de petróleo (2 ml:50 ml) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (7,5 g, 43%).

10

15 RMN de ^1H (d_6 -DMSO): 3,76 (s, 3H), 6,99 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 8,36 (s, 2H).

Preparación 61

N-(6-Amino-5-yodopiridina-2-il)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida



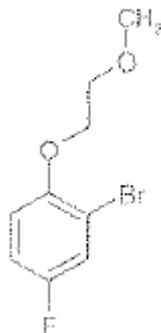
20 Procedimiento A que usa 3-yodo-piridina-2,6-diamina (Preparación 44), 1,6 equivalentes de lutidina y 1,5 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 2-isopropil-2H-pirazol-3-carboxílico. Purificado mediante trituración con metanol:acetato de etilo 1:2 proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (608 mg, 38%).

EMCL Rt = 3,10 min, EM m/z 372 $[\text{MH}]^+$

25 RMN de ^1H (CDCl_3): 1,50 (d, 6H), 4,80 (s a, 2H), 5,45 - 5,52 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,00 (s a, 2H).

Preparación 62

2-Bromo-4-fluoro-1-(2-metoxietoxi)-benceno

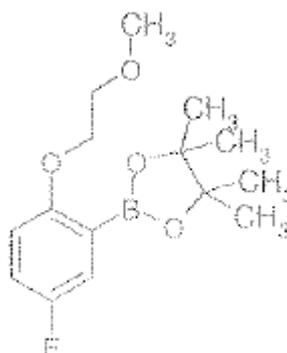


Se añadió a una solución de 2-bromo-4-fluorofenol (1,2 g, 6,28 mmol) en acetonitrilo (10 ml) carbonato de potasio (2,78 g, 20 mmol) y 2-bromoetilmetiléter (0,85 ml, 9,5 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió después se concentró a vacío. Se añadieron terc-butil-dimetiléter (20 ml) e hidróxido de sodio (solución acuosa 1 M) (10 ml) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con solución saturada de salmuera (10 ml) después se secó sobre Na₂SO₄ (s) anhidro, se filtró y se evaporó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptano : acetato de etilo (9:1) produjo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,03 g, 66%).

RMN de ¹H (CDCl₃): 3,46 (s, 3H), 3,76 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,92 - 6,97 (m, 1H), 7,27 (dd, 1H).

10 Preparación 63

2-[5-Fluoro-2-(2-metoxietoxi)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano



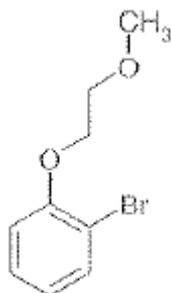
La mezcla de 2-bromo-4-fluoro-1-(2-metoxietoxi)-benceno (Preparación 62, 1,0 g, 4,01 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,27 g, 5,02 mmol), acetato de potasio (1,58 g, 16,1 mmol) y 1,1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaldio (II) (0,29 g, 0,39 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se desgasificó tres veces y se calentó a 100°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió después el disolvente se retiró a vacío. El producto bruto se diluyó con terc-butil-dimetiléter (30 ml) y se filtró a través de arbocecel™. El filtrado se lavó con agua (10 ml) después solución saturada de salmuera (10 ml) antes de secar sobre Na₂SO₄ (s) anhidro. La solución se filtró después se evaporó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón oscuro. Esto se disolvió en terc-butil-dimetiléter : heptano (10 ml : 10 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio (solución acuosa) retirando las pequeñas cantidades de N,N-dimetilformamida. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón (975 mg, 82%). El material se recogió sin purificación adicional.

EM m/z 297 [MH]⁺

RMN de ¹H (CDCl₃): 1,31 (s, 12H), 3,44 (s, 3H), 3,74 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,98 - 7,03 (m, 1H), 7,28 (dd, 1H).

Preparación 64

2-Bromo-1-(2-metoxietoxi)-benceno

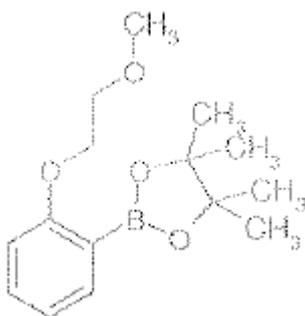


Se trató 2-bromofenol (4,03 g, 23,0 mmol) en acetonitrilo (20 ml) como para la preparación 62 proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón (2,8 g, 62%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 3,47 (s, 3H), 3,78 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,82 (dt, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,23 (dt, 1H), 7,51 (dd, 1H).

5 Preparación 65

2-[2-(2-Metoxietoxi)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano

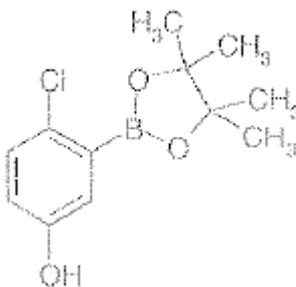


10 Se trató 2-bromo-1-(2-metoxietoxi)benzene (Preparación 64, 1,7 g, 7,36 mmol) como para la preparación 63 proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón (1,50 g, 73%). El material se recogió sin purificación adicional.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1,32 (s, 12H), 3,47 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 6,84 (dd, 1H), 7,34 (dt, 1H), 7,63 (dd, 1H).

Preparación 66

2-[2-cloro-5-hidroxifenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano

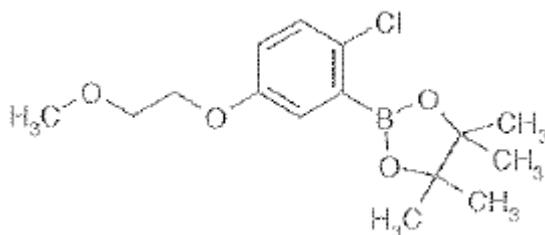


15 Se agitaron ácido 2-cloro-5-hidroxifenilborónico (2,00 g, 11,6 mmol) y 2,3-butanodiol, 2,3-dimetil, hexahidrato (165 g, 13,9 mmol) conjuntamente en tetrahydrofurano (110 ml) a temperatura ambiente durante horas. Se retiró el disolvente a vacío, y se añadió diclorometano (20 ml). Esta solución se lavó con agua (3 x 20 ml). Se evaporó el extracto orgánico a vacío proporcionando el compuesto del título bruto en forma de un aceite incoloro (2,7 g, 91%). El material se recogió sin purificación adicional.

20 RMN de ^1H (CDCl_3): 1,34 (s, 12H), 4,62 (s, 1H), 6,80 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,19 (d, 1H).

Preparación 67

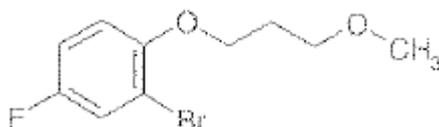
2-[2-Cloro-5-(2-metoxietoxi)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano



- 5 Se agitaron 2-metoxietil éster del ácido metanosulfónico (70,5 mg, 0,50 mmol) y 2-[2-cloro-5-(2-metoxietoxi)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 66, 100 mg, 0,42 mmol) conjuntamente en N,N-dimetilacetamida (4 ml). Se añadió carbonato de potasio (58 mg, 0,42 mmol) y la solución resultante se calentó hasta 100°C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió después se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ (s) anhidro, se filtró y se evaporó a vacío proporcionando el compuesto del título bruto. El material se recogió sin purificación adicional.

Preparación 68

2-Bromo-4-fluoro-1-(2-metoxipropoxi)-benceno

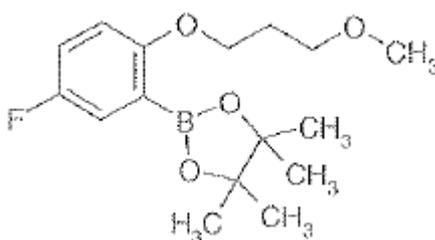


- 10 Se trató 2-bromo-4-fluorofenol (950 mg, 4,97 mmol) y 1-bromo-3-metoxipropano (1000 mg, 6,53 mmol) en acetonitrilo (10 ml) como para la preparación 62 proporcionando el compuesto del título bruto en forma de un aceite de color amarillo (1,16 g, 88%).

- 15 RMN de ¹H (d₆-DMSO): 1,90 - 1,98 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 7,11 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H).

Preparación 69

2-[4-Fluoro-2-(3-metoxipropoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano

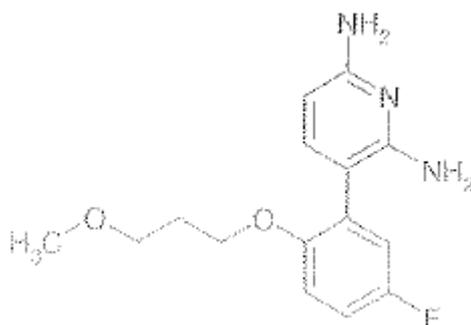


- 20 Se trató 2-bromo-4-fluoro-1-(2-metoxipropoxi)-benceno (Preparación 68, 1,15 g, 4,37 mmol) como para la preparación 63 proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color verde oscuro (1,55 g, > 100%). El material se recogió sin purificación adicional.

- RMN de ¹H (d₆-DMSO): 1,26 (s, 12H), 1,86 - 1,92 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,54 (t, 2H), 3,93 (t, 2H), 6,94 (dd, 1H), 7,13 - 7,22 (m, 2H).

Preparación 70

- 25 3-[5-Fluoro-2-(3-metoxipropoxi)fenil]-piridina-2,6 diamina



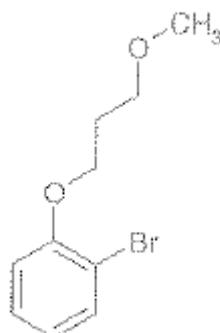
Se trató 2-[4-fluoro-2-(3-metoxipropoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 69, 581 mg, 1,87 mmol) como para la preparación 51 proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón (142 mg, 57%).

5 EMCL (2 min) Rt = 0,92 min, EM m/z 292 [MH]⁺

RMN de ¹H (CDCl₃): 1,85 - 1,95 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,41 (t, 2H), 3,99 (t, 2H), 4,25 (s a, 2H), 5,98 (d, 1H), 6,89 - 6,98 (m, 3H), 7,16 (d, 1H).

Preparación 71

2-Bromo-1-(2-metoxipropoxi)-benceno



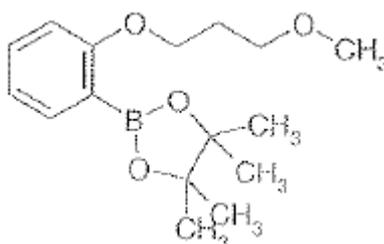
10

Se trató 2-bromofenol (861 mg, 4,97 mmol) y 1-bromo-3-metoxipropano (1000 mg, 6,53 mmol) en acetonitrilo (10 ml) como para la preparación 62 proporcionando el compuesto del título bruto en forma de un líquido incoloro (1,23 g, 101%).

15 RMN de ¹H (d₆-DMSO): 1,90 - 1,98 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 6,86 (dt, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,31 (dt, 1H), 7,55 (dd, 1H).

Preparación 72

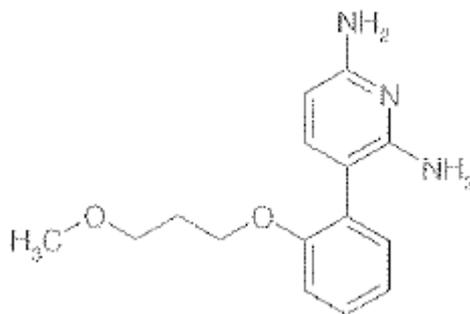
2-[2-(3-Metoxipropoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano



20

Se trató 2-bromo-1-(2-metoxipropoxi)-benceno (Preparación 71, 1,11 g, 4,53 mmol) como para la preparación 63 proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color verde oscuro (1,42 g, > 100%). El material se recogió sin purificación adicional.

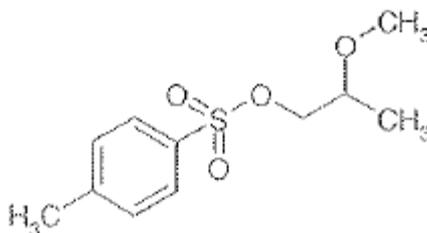
RMN de ¹H (d₆-DMSO): 1,26 (s, 12H), 1,86 - 1,92 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 6,86 - 6,92 (m, 2H), 7,35 - 7,40 (m, 1H).

Preparación 733-[2-(3-Metoxipropoxi)fenil]-piridina-2,6-diamina

- 5 Se trató 2-[2-(3-metoxipropoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 72, 684 mg, 2,34 mmol) como para la preparación 51 proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón (217 mg, 75%).

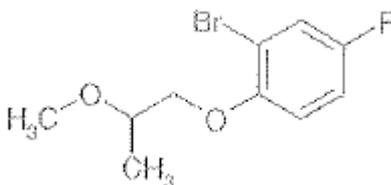
EMCL (2 min) Rt = 0,90 min, EM m/z 274 [MH]⁺

RMN de ¹H (d₆-DMSO): 1,80 - 1,87 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,36 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,78 (d, 1H), 6,92 - 6,96 (m, 2H), 7,01 - 7,03 (m, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,21 - 7,25 (m, 1H).

10 Preparación 742-Metoxipropiléter del ácido tolueno-4-sulfónico

- 15 Se añadió a una solución agitada de 2-metoxi-propan-1-ol (1,70 ml, 18,86 mmol) en diclorometano (20 ml) 2,6-lutidina (4,38 ml, 37,9 mmol) seguido de cloruro de para-toluensulfonilo (4320 mg, 22,6 mmol) por partes. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se evaporaron los disolventes a vacío, después se añadieron acetato de etilo (100 ml) y ácido cítrico saturado (acuoso) (100 ml). Se separaron las fases y el extracto orgánico se lavó con ácido cítrico saturado adicional (acuoso) (2 x 40 ml). El extracto orgánico se lavó después con bicarbonato sódico saturado (solución acuosa) (50 ml) después se secó sobre MgSO₄ (s) anhidro, se filtró y se evaporó a vacío proporcionando el compuesto del título bruto (4,51 g, 56%). El material se recogió sin purificación adicional.

- 20 RMN de ¹H (CDCl₃): 1,08 (d, 3H), 2,42 (d, 3H), 3,26 (3, 3H), 3,94 (s, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,77 (d, 2H).

Preparación 752-Bromo-4-fluoro-1-(2-metoxipropoxi)-benceno

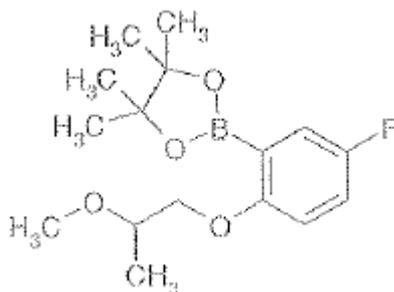
- 25 Se añadió a una solución de 2-bromo-4-fluorofenol (790 mg, 4,14 mmol) en acetonitrilo (12 ml) carbonato de potasio (1,43 g, 10,3 mmol) y 2-metoxipropiléter del ácido tolueno-4-sulfónico (Preparación 74, 2,32 g, 5,0 mmol) en acetonitrilo (6 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió después se concentró a vacío. Se añadieron terc-butil-dimetiléter (100 ml) y carbonato ácido de sodio saturado (solución acuosa) (100 ml) y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con carbonato ácido de sodio saturado (solución acuosa) (50 ml) después agua (20 ml). Después la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ (s) anhidro, se filtró y se evaporó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con
- 30

heptano : tolueno (9 : 1) a tolueno (100%). Las fracciones similares se evaporaron a vacío después se destilaron azeotrópicamente con acetato de etilo proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (475 mg, 31%).

5 RMN de ^1H (d_6 -DMSO): 1,15 (d, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,62 - 3,70 (m, 1H), 3,95 (d, 2H), 7,18 - 7,23 (m, 2H), 7,55 (dd, 1H).

Preparación 76

2-[5-Fluoro-2-(2-metoxipropoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano

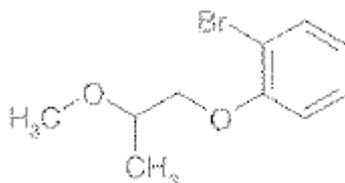


10 La mezcla de 2-bromo-4-fluoro-1-(2-metoxipropoxi)-benceno (Preparación 75, 475 mg, 1,30 mmol), bis(pinacolato)diboro (420 mg, 1,66 mmol), acetato de potasio (500 mg, 5,16 mmol) y 1,1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (95 mg, 0,13 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se desgasificó tres veces y se calentó a 100°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió después el disolvente se retiró a vacío. El producto bruto se diluyó con terc-butil-dimetiléter (60 ml) y solución saturada de salmuera (30 ml) después se filtró a través de arbocel TM. La fase orgánica se lavó con agua (10 ml) después solución saturada de salmuera (10 ml) antes de secar sobre MgSO_4 (s) anhidro. La solución se filtró después se evaporó a vacío proporcionando el compuesto del título bruto en forma de un aceite de color marrón oscuro (577 mg, > 100%). El material se recogió sin purificación adicional.

15 RMN de ^1H (d_6 -DMSO): 1,20 (d, 3H), 1,30 (s, 12H), 3,30 (s, 3H), 3,58 - 3,63 (m, 1H), 3,80 - 3,85 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,15 - 7,22 (m, 1H).

20 Preparación 77

2-Bromo-1-(2-metoxipropoxi)-benceno

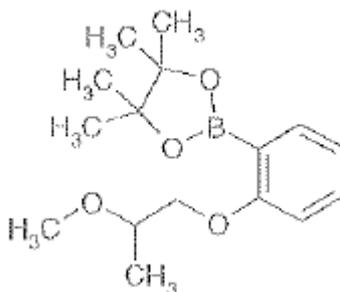


Se trató una solución de 2-bromofenol (790 mg, 4,14 mmol) en acetonitrilo (6 ml) como para la preparación 75 proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (580 mg, 56%).

25 RMN de ^1H (d_6 -DMSO): 1,20 (d, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,62 - 3,70 (m, 1H), 4,00 (d, 2H), 6,90 (dt, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,30 (dt, 1H), 7,55 (dd, 1H).

Preparación 78

2-[2-(2-Metoxipropoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano

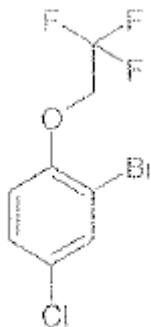


Se trató 2-bromo-1-(2-metoxipropoxi)-benceno (Preparación 77, 580 mg, 2,31 mmol) como para la preparación 76 proporcionando el compuesto del título bruto en forma de un aceite de color marrón oscuro (1,02 g, > 100%). El material se recogió sin purificación adicional.

5 RMN de ^1H (d_6 -DMSO): 1,10 (d, 3H), 1,25 (s, 12H), 3,35 (s, 3H), 3,58 - 3,63 (m, 1H), 3,80 - 3,95 (m, 2H), 6,86 - 6,92 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,45 (d, 1H).

Preparación 79

2-Bromo-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)-benceno

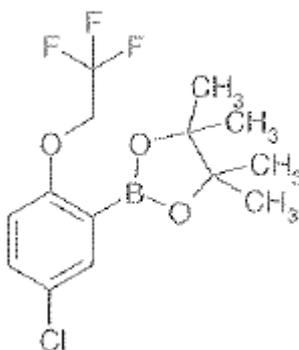


10 Se añadió a una solución agitada de 2-bromo-4-clorofenol (3,38 mg, 16,3 mmol) en 1-2-metil-2-pirrolidinona anhidra (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno, carbonato de cesio (8,0 g, 24,4 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0°C antes de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió carbonato de cesio (8,0 g, 24,4 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0°C antes de la adición de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (3,78 g, 16,3 mmol) gota a gota durante 2 minutos. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. Para estimular la reacción completa la mezcla de reacción se calentó hasta 15 120°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente después se añadió agua (50 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con heptano (3 x 50 ml). Se combinaron todos los extractos orgánicos después se secaron sobre Na_2SO_4 (s) anhidro, se filtró y se evaporó a vacío proporcionando el compuesto del título bruto en forma de un aceite de color amarillo (4,20 g, 89%). El material se recogió sin purificación adicional.

RMN de ^1H (CDCl_3): 4,39 (c, 2H), 6,86 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,59 (s, 1H).

20 Preparación 80

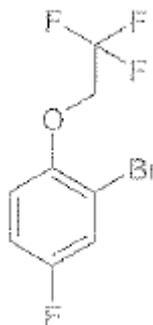
2-[5-Cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano



25 Se añadió a una solución agitada de 2-bromo-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)-benceno (Preparación 79, 0,110 g, 0,38 mmol), acetato de potasio (0,336 g, 3,42 mmol) y bis(pinacolato)diboro (0,290 g, 1,14 mmol) en dimetoxietano desgasificado (4,5 ml) 1,1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaldio (II) (0,009 g, 0,011 mmol). La mezcla de reacción se selló en un vial de microondas de 5 ml antes de irradiarse en un microondas a 120°C durante 20 minutos con agitación. El tubo después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente antes de que la mezcla se retirara del recipiente y se filtrara a través de un lecho de arbocel™. Esto se lavó después con diclorometano (50 ml) antes de 30 que los lavados de disolvente recogidos se concentraran a vacío proporcionando el compuesto del título bruto en forma de un aceite de color marrón (128 mg, 100%). El material se recogió sin purificación adicional.

Preparación 81

2-Bromo-4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)-benceno

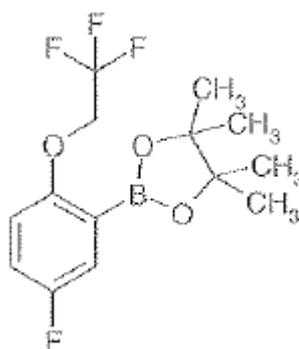


Se trató una solución de 2-bromo-4-fluorofenol (3,74 g, 19,6 mmol) en 1-metil-2-pirrolidiona anhidra (25 ml) como para la preparación 79 proporcionando el compuesto del título bruto en forma de un aceite de color amarillo (4,60 g, 86%). El material se recogió sin purificación adicional.

- 5 RMN de ^1H (CDCl_3): 4,38 (c, 2H), 6,85 - 7,05 (m, 2H), 7,37 (d, 1H).

Preparación 82

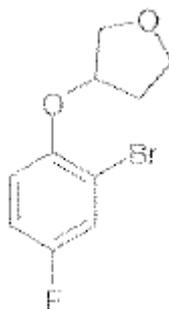
2-[5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano



- 10 Se trató una solución de 2-bromo-4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)-benceno (Preparación 81, 0,150 g, 0,52 mmol) como para la preparación 80 proporcionando el compuesto del título bruto en forma de un aceite de color marrón (145 mg, 100%). El material se recogió sin purificación adicional.

Preparación 83

3-(2-Bromo-4-fluorofenoxi)-tetrahydrofurano

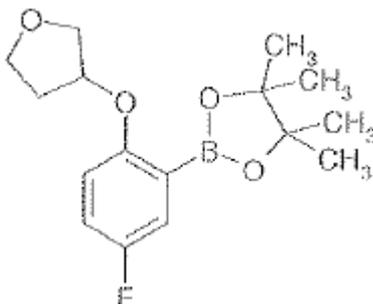


- 15 Se añadió a una solución de 2-bromo-4-fluorofenol (500 mg, 2,62 mmol) en acetonitrilo (5 ml) carbonato de potasio (1090 mg, 7,75 mmol) seguido de 3-bromotetrahydrofurano (1000 mg, 6,62 mmol) y la solución resultante se calentó a 85°C en un Reacti-vial TM durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió después los disolventes se retiraron a vacío, se añadieron terc-butil-dimetiléter (20 ml) e hidróxido de sodio (solución acuosa al 10%) (10 ml) y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con hidróxido de sodio adicional (solución acuosa al 10%) (10 ml)
- 20 después solución saturada de salmuera (10 ml). Después la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 (s) anhidro, se filtró y se evaporó a vacío proporcionando el compuesto del título bruto en forma de un aceite de color amarillo (983 mg, > 100%). El material se recogió sin purificación adicional.

RMN de ^1H (d_6 -DMSO): 1,83 - 2,22 (m, 2H), 3,82 - 3,89 (m, 1H), 7,11 - 7,15 (m, 1H), 7,18 - 7,23 (m, 1H), 7,53 - 7,55 (dd, 1H).

Preparación 84

2-[5-Fluoro-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano



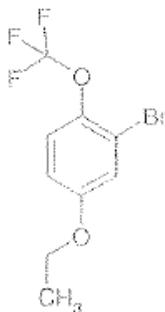
5

Se trató una solución de 3-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-tetrahidrofurano (Preparación 83, 0,200 g, 0,77 mmol) como para la preparación 80 proporcionando el compuesto del título bruto en forma de una goma de color marrón (191 mg, 81%). El material se recogió sin purificación adicional.

10 RMN de ^1H (d_6 -DMSO): 1,25 (m, 12H), 2,05 - 2,11 (m, 2H), 3,71 - 3,88 (m, 4H), 4,87 - 4,92 (m, 1H), 6,93 - 6,97 (m, 1H), 7,13 - 7,23 (m, 2H).

Preparación 85

2-Bromo-4-etoxi-1-trifluorometoxi-benceno



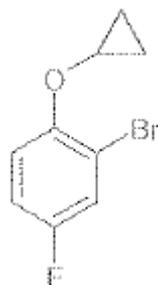
15 Se añadió a una solución de 3-bromo-4-trifluorometoxifenol (1,0 g, 2,48 mmol) en acetona (30 ml) yoduro de etilo (0,795 ml, 9,94 mmol) seguido de carbonato de potasio (1,37 g, 9,94 mmol) y la reacción se calentó hasta reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió después se filtró y se concentró a vacío. Se añadieron diclorometano (20 ml) y agua (20 ml) y la solución se filtró a través de un cartucho de separación de fase. Se recogió la fase orgánica, y se evaporó a vacío proporcionando el compuesto del título bruto en forma de un aceite incoloro (884 mg, 80%). El material se recogió sin purificación adicional.

20 EMCL (2 min) Rt = 1,82 min, EM m/z 286 [MH]⁺

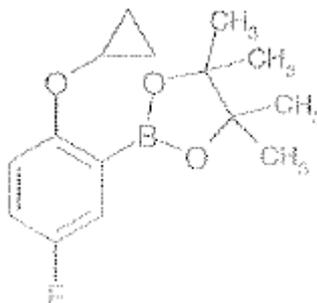
RMN de ^1H (d_6 -DMSO) 1H: 1,25 (t, 3H), 4,05 (c, 2H), 7,00 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H).

Preparación 86

Ácido [5-etoxi-2-(trifluorometoxi)fenil]borónico

Preparación 892-Bromo-1-ciclopropoxi-4-fluoro-benceno

- 5 Se añadió dietilcinc (1M en tolueno, 23 ml, 23 mmol) bajo nitrógeno con agitación a una solución de 2-bromo-4-fluoro-1-viniloxi-benceno (Preparación 88, 1,0 g, 4,61 mmol) en diclorometano (45 ml) a -10°C (sal de hielo-MeOH), teniendo cuidado de mantener la temperatura por debajo de 0°C . Después se añadió diyodometano (6,17 g, 23 mmol) en diclorometano (10 ml) mediante una jeringa a la mezcla de reacción durante 5 minutos asegurándose que la mezcla de reacción permanecía a una temperatura por debajo de $+5^{\circ}\text{C}$ (temperatura interna). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante veinte minutos y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 72 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (solución acuosa) (5 ml) después se retiró la fase orgánica, mientras la acuosa se extraía con diclorometano adicional (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 (s) anhidro, se filtró y se evaporó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna eluyendo con terc-butildimetiléter : heptano 1 : 99 a 1 : 19 proporcionó el compuesto del título casi puro (93 mg, 9%).
- 10
- 15 RMN de ^1H (CDCl_3): 0,77 - 0,85 (m, 4H), 3,72 - 3,79 (m, 1H), 6,95 - 7,00 (m, 1H), 7,18 (dd, 2H), 7,25 (dd, 1H).

Preparación 902-(2-Ciclopropoxi-5-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano

- 20 Se trató una solución de 2-bromo-1-ciclopropoxi-4-fluorobenceno (Preparación 89, 0,100 g, 0,43 mmol) como para la preparación 80 proporcionando el compuesto del título bruto en forma de un aceite de color marrón (120 mg, 100%). El material se recogió sin purificación adicional.

La capacidad de los derivados de piridina de la fórmula (I) para inhibir el canal $\text{Na}_{V1.8}$ se puede medir usando el ensayo descrito a continuación.

Ensayo VIPR para los compuestos $\text{Nav}_{1.8}$

- 25 Esta criba se usa para determinar los efectos de los compuestos sobre los canales de sodio resistentes a tetrodotoxina (TTX-R) en la línea celular que expresa Human $\text{Nav}_{1.8}$ (HEK293), utilizando la tecnología de Tensión Fluorescente de aurora / Lector de sonda de ion (VIPR). Este experimento se basa en FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer, transferencia de energía de resonancia por fluorescencia) y usos de dos moléculas fluorescentes. La primera molécula, Oxonol (DiSBAC_2 (3)), es un ion altamente fluorescente, cargado negativamente, hidrófobo que "detecta" el potencial eléctrico trans-membrana. En respuesta a los cambios en el potencial de membrana, se puede redistribuir rápidamente entre dos sitios de unión sobre lados opuestos de la membrana plasmática. La redistribución dependiente de la tensión se transduce en una lectura fluorescente ratiométrica mediante una segunda molécula fluorescente (Coumarin (CC2-DMPE)) que se une de manera específica a una cara de la membrana plasmática y funciona como una pareja FRET al ion sensible a la tensión móvil. Para permitir que el ensayo funcione, los canales se tienen que mantener farmacológicamente en el estado abierto. Esto se logra mediante tratamiento de las células con o bien deltametrina (para $\text{Nav}_{1.8}$) o veratridina (para el ensayo SHSY-5Y para los canales TTX- S)
- 30
- 35

Mantenimiento de células:

ES 2 398 606 T3

Se desarrollaron Células Nav_{1.8} humanas en matraces T225, en un incubador humidificado de CO₂ al 5% hasta aproximadamente 70% de confluencia. La composición media consta de DMEM/F-2, FCS al 10% y 300 µg/ml de Geneticina. Se dividen usando fluido de disociación de células 1:5 a 1:20, dependiendo de las necesidades de programación, y se desarrollaron durante 3 - 4 días antes de la siguiente división.

5 PROTOCOLO

Día Uno:

Se sembraron células HEK-Nav_{1.8} (100 µl por pocillo) en placas revestidas con poli-D-lisina antes de la experimentación como sigue: - 24 horas @ 3,5 x 10⁴ células / pocillo (3,5 x 10⁵ células / ml) o usando la tecnología de selección:

10 *Día dos. Ensayo VIPR*

1. Equilibrar tampones a temperatura ambiente durante 2 horas o a 37°C durante 30 minutos antes de la experimentación.
2. Preparar tinte de Cumarina (véase a continuación) y almacenar en la oscuridad. Cebear el lavador de placas con tampón sin Na⁺ y lavar las células dos veces, Nota: Depósitos de lavador de placas ~ 30 µl de tampón residual por pocillo. Añadir 10µl de solución de Cumarina (CC2 -DMPE) (véase a continuación) a las células y se incubaron durante 45 minutos a temperatura ambiente evitando la luz brillante.
3. Preparar tinte de Oxonol (DISBAC₂(3)) (véase a continuación):
4. Retirar mediante aspiración la solución de Cumarina de las células mediante lavado en tampón sin Na⁺.
5. Añadir 30 µl de compuesto después añadir 30µl de solución de Oxonol a las células e incubar durante 45 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad (volumen de pocillo total ~ 90 µl).
6. Una vez que se ha completado la incubación, las células están listas para ser ensayadas usando VIPR para que el potencial de membrana se recupere de nuevo.

Los datos se analizaron y se reseñaron como relaciones normalizadas de intensidades medidas en los canales de 460 nm y 530 nm. El procedimiento de cálculo de estas relaciones se realizó como sigue. Una placa adicional contenía solución de control con las mismas concentraciones de DisBAC2(3) como se usan en las placas de células, sin embargo no se incluyó ninguna célula en la placa de fondo. Los valores de intensidad en cada longitud de onda se promediaron para los puntos de muestra 5 - 7 (inicial) y 44 - 49 (final). Estos promedios se sustrajeron de los valores de intensidad durante los mismos periodos de tiempo en todos los pocillos de ensayo. La relación inicial obtenida de las muestras 3 - 8 (Ri) y la relación final obtenida de las muestras 45 - 50 (Rf) se definen como:

30 $R_i = (\text{intensidad } 460 \text{ nm, muestras } 3 - 5 - \text{antecedente } 460 \text{ nm, muestras } 3 - 5) / (\text{Intensidad } 580 \text{ nm, muestras } 3 - 5 - \text{antecedente } 580 \text{ nm, muestras } 3 - 5)$

$R_f = (\text{intensidad } 460 \text{ nm, muestras } 25 - 30 - \text{antecedente } 460 \text{ nm, muestras } 25 - 30) / (\text{intensidad } 580 \text{ nm, muestras } 25 - 30 - \text{antecedente } 580 \text{ nm, muestras } 25 - 30)$

35 Los datos finales se normalizan a la relación de partida de cada pocillo y se reseñan como Rf/Ri. Este análisis se realiza usando un programa específico computarizado diseñado para los datos generados de VIPR.

Los valores de relación de Rf/Ri se representan gráficamente usando Excel Labstats (ajuste de curva) o analizados mediante ECADA para determinar un valor de CI₅₀ para cada compuesto.

Tampón coadyuvante de Na⁺ pH 7,4 (ajustado con NaOH 5 M) — 10 X de solución madre

Componente:	Peso molecular/Conc ⁿ :	peso/volumen	Conc. 10X (mM)	Conc 1X (mM):
40 NaCl	58,44	93,59 g	1600	160
KCl	74,,55	3,35 g	45,0	4,5
CaCl ₂	solución 1 M	20 ml	20,0	2
MgCl ₂	203,31	2,03 g	10,0	1
Hepes	238,3	23,83 g	100	10
45 dH ₂ O	1l			

ES 2 398 606 T3

Tampón sin Na⁺ pH 7,4 (ajustado con KOH 5 M) — solución madre 10 X

Componente:	Peso molecular/Conc ⁿ :	peso/volumen	Conc 10X. (mM)	Conc 1X (mM):
Cloruro de colina	139,6	223,36g	1600	160
CaCl ₂	solución 1 M	1 ml	1,0	0,1
5 MgCl ₂	203,31	2,03 g	10,0	1,0
Hepes	238,3	23,83 g	100	10
dH ₂ O	1L			

Tampón 1 X sin Na⁺: - 400 ml 10 X + 3600 ml de dH₂O

Tampón 2 X sin Na⁺: - 100 ml 10 X + 400 ml de dH₂O

- 10 Tampón 1X coadyuvante de Na⁺: 50 ml de coadyuvante 10X de Na⁺ + 450 ml de dH₂O

Cumarina (CC2-DMPE): para dos placas:

Primero mezclar 220 µl de Cumarina (1 mM) + 22 µl de Pluónic (20%) en un tubo + 22 ml de Na⁺ 1X, agitado en aparato Vórtex suavemente.

	Conc de Solución ⁿ	Conc. Final del ensayo ⁿ
15 Cumarina (1 mM)	10 µM	10 µM

Oxonol (DISBAC₂(3)): para 2 placas:-

48 µl de Oxonol (5 mM) + 120 ul de Tartrazina (200 mM) Vortex

8,0 ml de tampón 2X sin Na⁺ Vortex

1,6 µl de Deltametrin (5 mM) Vortex

	Conc de Solución ⁿ	Conc. Final del ensayo ⁿ
20 Oxonol (5 mM)	30 µM	10 µM
Deltametrina (5 mM)	1 µM	330 nM
Tartrazina (200 mM)	3 mM	1,0 mM

Ensayo TTX-S

- 25 El ensayo de TTX-S se realizó en la línea celular SHSY-5Y que expresa de manera constitutiva una serie de canales de sodio activados por la tensión sensibles a tetrodotoxina incluyendo Na_{v1,2}, Na_{v1,3} y Na_{v1,7}. Se siguió el procedimiento detallado anteriormente para el ensayo de Na_{v1,8} con la excepción de que la deltamidina se substituyó por la vertridina en el ensayo como un abridor de los canales de calcio, a una concentración de ensayo final de 50 µM.

30 Ensayo de Na_{v1,5}

El ensayo de Na_{v1,5} se realiza en células HEK293 que expresan Na_{v1,5} humano de la misma manera que el ensayo de Na_{v1,8}.

<u>Nº de ejemplo</u>	<u>CI50 de Na_{v1,8} (µM)</u>	<u>CI50 de Na_{v1,5} (µM)</u>	<u>CI50 de TTX-S (µM)</u>	<u>Nº de ejemplo</u>	<u>CI50 de Na_{v1,8} (µM)</u>	<u>CI50 de Na_{v1,5} (µM)</u>	<u>CI50 de TTX-S (µM)</u>
<u>1</u>	<u>5,8</u>	<u>24</u>	<u>> 32</u>	<u>91</u>	<u>2,6</u>	<u>> 32</u>	<u>> 32</u>
<u>2</u>	<u>1,7</u>	<u>> 32</u>	<u>30</u>	<u>92</u>	<u>0,57</u>	<u>19</u>	<u>17</u>
<u>3</u>	<u>0,90</u>	<u>15</u>	<u>11</u>	<u>93</u>	<u>1,5</u>	<u>> 32</u>	<u>7,1</u>
<u>4</u>	<u>0,68</u>	<u>=</u>	<u>=</u>	<u>94</u>	<u>> 32</u>	<u>31</u>	<u>19</u>
<u>5</u>	<u>0,90</u>	<u>> 32</u>	<u>> 32</u>	<u>95</u>	<u>> 32</u>	<u>> 32</u>	<u>29</u>
<u>6</u>	<u>1,1</u>	<u>13</u>	<u>23</u>	<u>96</u>	<u>5,9</u>	<u>7,1</u>	<u>12</u>

ES 2 398 606 T3

(continuación)

<u>7</u>	<u>0.63</u>	<u>6.3</u>	<u>9.2</u>	<u>97</u>	<u>1.9</u>	-	<u>5.4</u>
<u>8</u>	<u>1.6</u>	<u>20</u>	<u>7.6</u>	<u>98</u>	<u>2.0</u>	-	<u>10</u>
<u>9</u>	<u>4.2</u>	<u>27</u>	<u>> 32</u>	<u>99</u>	<u>3.2</u>	<u>15</u>	<u>6.6</u>
<u>10</u>	<u>25</u>	<u>> 32</u>	<u>> 32</u>	<u>100</u>	<u>6.3</u>	-	<u>4.4</u>
<u>11</u>	<u>2.4</u>	<u>18</u>	<u>11</u>	<u>101</u>	<u>3.7</u>	-	<u>6.2</u>
<u>12</u>	<u>3.0</u>	<u>> 32</u>	<u>> 32</u>	<u>102</u>	<u>2.3</u>	-	<u>5.4</u>
<u>13</u>	<u>8.8</u>	<u>> 32</u>	<u>> 32</u>	<u>103</u>	<u>4.1</u>	-	<u>8.4</u>
<u>14</u>	<u>8.4</u>	<u>> 32</u>	<u>> 32</u>	<u>104</u>	<u>3.3</u>	-	<u>8.0</u>
<u>15</u>	<u>10.</u>	<u>13</u>	<u>21</u>	<u>105</u>	<u>3.5</u>	-	<u>7.7</u>
<u>16</u>	<u>1.9</u>	<u>11</u>	<u>9.6</u>	<u>106</u>	<u>5.3</u>	<u>16</u>	<u>8.1</u>
<u>17</u>	<u>3.4</u>	<u>19</u>	<u>7.7</u>	<u>107</u>	<u>2.5</u>	<u>2.5</u>	<u>3.1</u>
<u>18</u>	<u>1.6</u>	<u>8.5</u>	<u>1.8</u>	<u>108</u>	<u>26</u>	<u>> 32</u>	<u>27</u>
<u>19</u>	<u>14</u>	<u>> 32</u>	<u>25</u>	<u>109</u>	<u>5.7</u>	<u>27</u>	-
<u>20</u>	<u>1.0</u>	<u>17</u>	<u>14</u>	<u>110</u>	<u>1.5</u>	<u>2.3</u>	-
<u>21</u>	<u>23</u>		<u>27</u>	<u>111</u>	<u>0.51</u>	<u>16</u>	<u>6.1</u>
<u>22</u>	<u>1.0</u>	<u>4.6</u>	-	<u>112</u>	<u>0.94</u>	<u>7.7</u>	<u>4.5</u>
<u>23</u>	<u>1.6</u>	<u>17</u>	<u>9.4</u>	<u>113</u>	<u>3.8</u>	<u>14</u>	<u>8.7</u>
<u>24</u>	<u>0.44</u>	<u>8.5</u>	<u>11</u>	<u>114</u>	<u>0.31</u>	<u>4.1</u>	<u>4.0</u>
<u>25</u>	<u>1.6</u>		<u>10</u>	<u>115</u>	<u>0.28</u>	<u>7.9</u>	<u>5.3</u>
<u>26</u>	<u>0.56</u>	<u>11</u>	<u>8.5</u>	<u>116</u>	<u>2.3</u>	<u>28</u>	<u>26</u>
<u>27</u>	<u>0.37</u>	<u>10</u>	<u>3.2</u>	<u>117</u>	<u>2.3</u>	<u>21</u>	<u>12</u>
<u>28</u>	<u>0.67</u>	<u>9.5</u>	-	<u>118</u>	<u>13</u>	<u>16</u>	<u>13</u>
<u>29</u>	<u>0.55</u>	<u>6.4</u>	<u>8.2</u>	<u>119</u>	<u>2.0</u>	<u>31</u>	<u>26</u>
<u>30</u>	<u>1.3</u>	<u>16.</u>	<u>28</u>	<u>120</u>	<u>12</u>	<u>10</u>	<u>5.2</u>
<u>31</u>	<u>3.9</u>	<u>30</u>	<u>20</u>	<u>121</u>	<u>10</u>	<u>8.6</u>	<u>3.2</u>
<u>32</u>	<u>0.64</u>	<u>7.8</u>	<u>2.6</u>	<u>122</u>	<u>19</u>	<u>14</u>	<u>12</u>
<u>33</u>	<u>6.5</u>	<u>> 32</u>	<u>23</u>	<u>123</u>	<u>2.4</u>	<u>> 32</u>	-

ES 2 398 606 T3

(continuación)

<u>34</u>	<u>3.1</u>	<u>16</u>	<u>19</u>	<u>124</u>	<u>11</u>	<u>12</u>	<u>8.6</u>
<u>35</u>	<u>11</u>	<u>> 32</u>	<u>> 32</u>	<u>125</u>	<u>25</u>	<u>> 32</u>	-
<u>36</u>	<u>1.3</u>	<u>6.4</u>	<u>2.2</u>	<u>126</u>	<u>5.9</u>	<u>> 32</u>	-
<u>37</u>	<u>0.44</u>	<u>3.6</u>	<u>1.2</u>	<u>127</u>	<u>> 32</u>	<u>10</u>	<u>> 32</u>
<u>38</u>	<u>2.6</u>	<u>25</u>	<u>26</u>	<u>128</u>	<u>15</u>	<u>> 32</u>	<u>> 32</u>
<u>39</u>	<u>0.93</u>	<u>21</u>	<u>13</u>	<u>129</u>	<u>3.5</u>	<u>20</u>	-
<u>40</u>	<u>20</u>	<u>31</u>	<u>30</u>	<u>130</u>	<u>2.3</u>	<u>22</u>	-
<u>41</u>	<u>0.25</u>	<u>12</u>	<u>11</u>	<u>131</u>	<u>0.64</u>	<u>18</u>	-
<u>42</u>	<u>2.5</u>	<u>> 32</u>	<u>22</u>	<u>132</u>	<u>1.5</u>	<u>> 32</u>	-
<u>43</u>	<u>0.32</u>	<u>12</u>	<u>10</u>	<u>133</u>	<u>2.9</u>	<u>> 32</u>	-
<u>44</u>	<u>3.2</u>	-	<u>8.1</u>	<u>134</u>	<u>0.41</u>	<u>18</u>	-
<u>45</u>	<u>2.6</u>	-	<u>13</u>	<u>135</u>	<u>0.28</u>	<u>26</u>	-
<u>46</u>	<u>1.2</u>	-	<u>30</u>	<u>136</u>	<u>0.60</u>	<u>27</u>	-
<u>47</u>	<u>1.4</u>	<u>7.4</u>	<u>6.1</u>	<u>137</u>	<u>1.2</u>	<u>18</u>	-
<u>48</u>	<u>0.76</u>	<u>22</u>	<u>3.3</u>	<u>138</u>	<u>1.0</u>	<u>23</u>	-
<u>49</u>	<u>6.1</u>	-	<u>12</u>	<u>139</u>	<u>2.1</u>	<u>7.5</u>	-
<u>50</u>	<u>3.1</u>	<u>19</u>	<u>9.8</u>	<u>140</u>	<u>0.43</u>	<u>18</u>	-
<u>51</u>	<u>2.6</u>	-	<u>4.5</u>	<u>141</u>	<u>5.4</u>	<u>> 32</u>	-
<u>52</u>	<u>0.95</u>	<u>16</u>	<u>6.4</u>	<u>142</u>	<u>0.96</u>	<u>17</u>	-
<u>53</u>	<u>2.3</u>	<u>22</u>	<u>15</u>	<u>143</u>	<u>0.97</u>	<u>24</u>	-
<u>54</u>	<u>1.2</u>	<u>20</u>	<u>18</u>	<u>144</u>	<u>0.53</u>	<u>23</u>	-
<u>55</u>	<u>23</u>	<u>> 32</u>	<u>> 32</u>	<u>145</u>	<u>1.5</u>	<u>28</u>	-
<u>56</u>	<u>2.4</u>	<u>17</u>	<u>8.1</u>	<u>146</u>	-	<u>13</u>	-
<u>57</u>	<u>3.7</u>	<u>> 32</u>	<u>21</u>	<u>147</u>	<u>12</u>	<u>> 32</u>	-
<u>58</u>	<u>9.3</u>	<u>31</u>	<u>17</u>	<u>148</u>	<u>0.56</u>	<u>10</u>	-
<u>59</u>	<u>3.6</u>	<u>31</u>	<u>17</u>	<u>149</u>	<u>4.0</u>	<u>> 32</u>	-
<u>60</u>	<u>4.3</u>	<u>20</u>	<u>> 32</u>	<u>150</u>	<u>2.5</u>	<u>19</u>	-

ES 2 398 606 T3

(continuación)

<u>61</u>	<u>1.3</u>	<u>9.7</u>	<u>9.7</u>	<u>151</u>	<u>5.1</u>	<u>> 32</u>	=
<u>62</u>	<u>5.1</u>	<u>17</u>	<u>11</u>	<u>152</u>	<u>1.9</u>	<u>31</u>	=
<u>63</u>	<u>4.3</u>	<u>16</u>	<u>4.4</u>	<u>153</u>	<u>8.8</u>	<u>> 32</u>	=
<u>64</u>	<u>5.0</u>	<u>14</u>	<u>3.7</u>	<u>154</u>	<u>0.47</u>	<u>10</u>	=
<u>65</u>	<u>5.3</u>	<u>12</u>	<u>3.2</u>	<u>155</u>	<u>18</u>	<u>> 32</u>	=
<u>66</u>	<u>2.4</u>	=	<u>11</u>	<u>156</u>	<u>3.1</u>	<u>31</u>	=
<u>67</u>	<u>5.0</u>	<u>31</u>	<u>22</u>	<u>157</u>	<u>9.5</u>	<u>> 32</u>	=
<u>68</u>	<u>3.9</u>	<u>17</u>	<u>5.0</u>	<u>158</u>	<u>15</u>	<u>> 32</u>	=
<u>69</u>	<u>16</u>	<u>16</u>	<u>3.6</u>	<u>159</u>	<u>4.7</u>	<u>> 32</u>	=
<u>70</u>	<u>11</u>	<u>28</u>	<u>14</u>	<u>160</u>	<u>13</u>	<u>> 32</u>	=
<u>71</u>	<u>> 32</u>	<u>> 32</u>	<u>> 32</u>	<u>161</u>	<u>6.7</u>	<u>> 32</u>	=
<u>72</u>	<u>8.6</u>	=	<u>15</u>	<u>162</u>	<u>0.09</u>	<u>7.7</u>	=
<u>73</u>	<u>4.7</u>	<u>> 32</u>	<u>18</u>	<u>163</u>	<u>0.48</u>	<u>9.9</u>	=
<u>74</u>	<u>4.2</u>	=	<u>30</u>	<u>164</u>	=	=	=
<u>75</u>	<u>1.4</u>	=	<u>24</u>	<u>165</u>	=	=	=
<u>76</u>	<u>0.86</u>	=	<u>6.5</u>	<u>166</u>	=	=	=
<u>77</u>	<u>5.0</u>	=	<u>> 32</u>	<u>167</u>	<u>11</u>	<u>> 32</u>	=
<u>78</u>	<u>1.4</u>	<u>14</u>	<u>8.3</u>	<u>168</u>	=	=	=
<u>79</u>	<u>5.8</u>	=	<u>22</u>	<u>169</u>	<u>4.9</u>	<u>> 32</u>	=
<u>80</u>	<u>3.4</u>	<u>15</u>	<u>15</u>	<u>170</u>	<u>0.90</u>	<u>21</u>	=
<u>81</u>	<u>1.1</u>	<u>2.9</u>	<u>7.5</u>	<u>171</u>	=	=	=
<u>82</u>	<u>9.3</u>	<u>> 32</u>	<u>> 32</u>	<u>172</u>	=	=	=
<u>83</u>	<u>3.3</u>	<u>4.1</u>	<u>12</u>	<u>173</u>	=	=	=
<u>84</u>	<u>2.4</u>	<u>5.3</u>	<u>6.5</u>	<u>174</u>	=	=	=
<u>85</u>	<u>7.0</u>	<u>31</u>	<u>28</u>	<u>175</u>	<u>23</u>	<u>> 32</u>	<u>20</u>
<u>86</u>	<u>5.3</u>	<u>7.5</u>	<u>19</u>	<u>176</u>	<u>1.4</u>	<u>10</u>	=
<u>87</u>	<u>6.1</u>	<u>9.9</u>	<u>15</u>	<u>177</u>	<u>1.3</u>	<u>12</u>	=

ES 2 398 606 T3

(continuación)

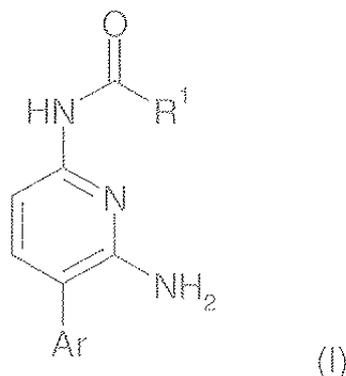
<u>88</u>	<u>1.5</u>	<u>9.8</u>	<u>7.3</u>	<u>178</u>	=	=	=
<u>89</u>	<u>4.4</u>	<u>> 32</u>	<u>> 32</u>	<u>179</u>	=	=	=
<u>90</u>	<u>0.55</u>	<u>> 32</u>	<u>> 32</u>				

Cuando se llevaron a cabo experimentos replicados que daban como resultado conjuntos múltiples de datos para un compuesto de ensayo, los datos presentados representan el valor medio de todos los experimentos replicados.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



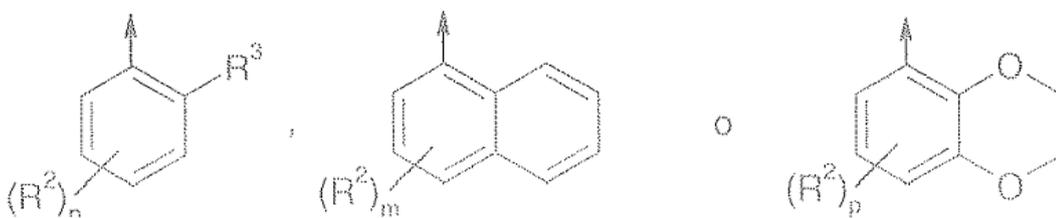
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

5 R^1 se selecciona entre:

(i) fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente entre halo, ciano, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4) amino y di-(alquil (C_1-C_4)) amino; y

10 (ii) un grupo heteroarilo de 5 miembros que comprende o bien (a) de 1 a 4 átomos de nitrógeno o (b) un átomo de oxígeno o uno de azufre y 1 ó 2 átomos de nitrógeno, y estando el grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4) amino y di-(alquil (C_1-C_4)) amino, con la condición de que R^1 no sea imidazolilo, oxazolilo o 1,2,4-triazolilo.

Ar es



15

en las que \rightarrow indica el punto de unión al anillo de piridina;

cada R^2 es independientemente alquilo (C_1-C_4), OR^4 , alcoxi (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), ciano o halo;

n es 0 a 4;

m es 0 a 7;

20 p es 0 a 3;

R^3 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), OR^4 , alcoxi (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), ciano o halo;

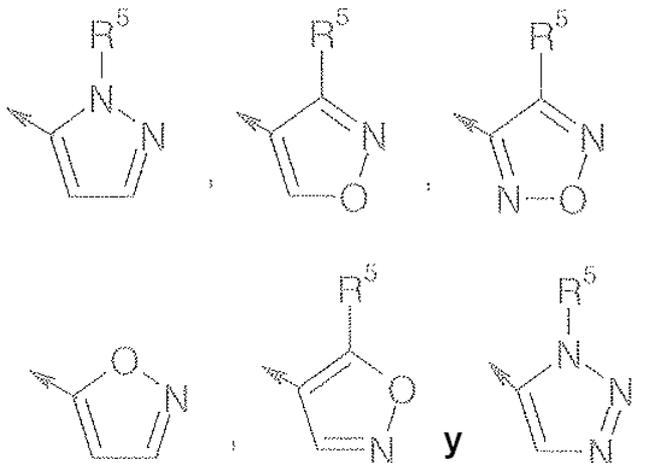
R^4 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalquil (C_3-C_6) alquilo (C_1-C_4), Het^1 - o Het^1 alquilo (C_1-C_4); y Het^1 es un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que comprende un átomo de oxígeno.

25 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 se selecciona entre:

(i) fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre halo, ciano, alquilo (C_1-C_4) alcoxi (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), o alcoxi (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4); o

30 (ii) un grupo heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre pirazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, y 1,2,3-triazolilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), o alcoxi (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4).

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es un grupo heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre

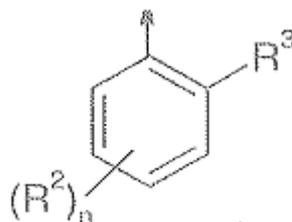


5 en el que → indica el punto de unión al resto carbonilo y en el que R⁵ es alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), o alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄).

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ es metilo, etilo, isopropilo, metoximetilo, o trifluorometilo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

10 Ar es



15 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R² se selecciona independientemente entre alquilo (C₁-C₄), OR⁴, alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄) y halo; y en el que R⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o cicloalquil (C₃-C₆) alquilo (C₁-C₄).

20 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R² se selecciona independientemente entre metilo, etilo, propilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclopropiloxi, metoximetilo, metoxietoxi, metoxipropoxi, ciclopropilmetoxi, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, cloro y flúor.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es alquilo (C₁-C₄), OR⁴, alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), ciano o halo.

25 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es metilo, etilo, propilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclopropiloxi, metoximetilo, metoxietoxi, metoxipropoxi, ciclopropilmetoxi, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, cloro o flúor.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que se selecciona entre:

30 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,

N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

N-[6-Amino-5-(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

- N-{6-Amino-5-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida;
 N-{6-Amino-5-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida;
 N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 5 N-{6-Amino-5-[5-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-(5-fluoro-2-propoxifenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;
 N-{6-Amino-5-[5-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida;
 N-{6-amino-5-[2-(ciclopropiloxi)-5-fluorofenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida ;
- 10 N-{6-amino-5-[2-(ciclopropiloxi)-5-fluorofenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-(2,3,5-triclorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 15 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-(2,3-dicloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-{6-Amino-5-[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 20 N-[6-Amino-5-(2,4-diclorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-{6-Amino-5-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-5-metilisoxazol-4-carboxamida;
 N-{6-Amino-5-(2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-5-metilisoxazol-4-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-[2-clorofenil]piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;
- 25 N-[6-Amino-5-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-(2,3,5-triclorofenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;
 N-{6-Amino-5-[2-(difluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;
- 30 N-{6-Amino-5-[2-(difluorometil)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
 N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)piridin-2-il]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 35 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;

- N-[6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-3-(metoximetil)isoxazol-4-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]-3-(metoximetil)isoxazol-4-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-5-(metoximetil)isoxazol-4-carboxamida;
 5 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]-5-(metoximetil)isoxazol-4-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-3-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]-3-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-3-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-[5-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
 10 N-[6-Amino-5-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-il]-3-metilisoxazol-5-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-(2-etoxi-5-fluorofenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-[5-metoxi-2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-[2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;
 15 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-etoxifenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-[5-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[6-Amino-5-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 20 11. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
12. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso como un medicamento.
- 25 13. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en el tratamiento de dolor.
14. Una combinación de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y otro agente farmacológicamente activo.

Figura 1 Termograma de DSC para N-[6-amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida

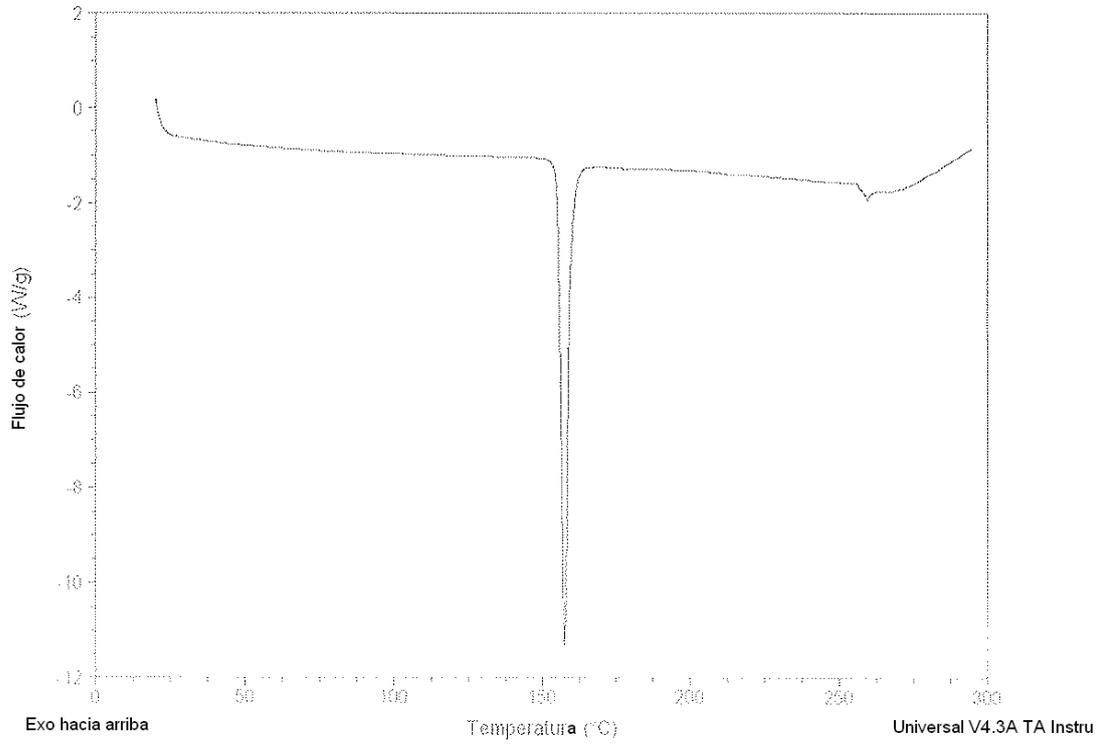


Figura 2 Patrón de PXRD para N-{6-amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilsoxazol-4-carboxamida

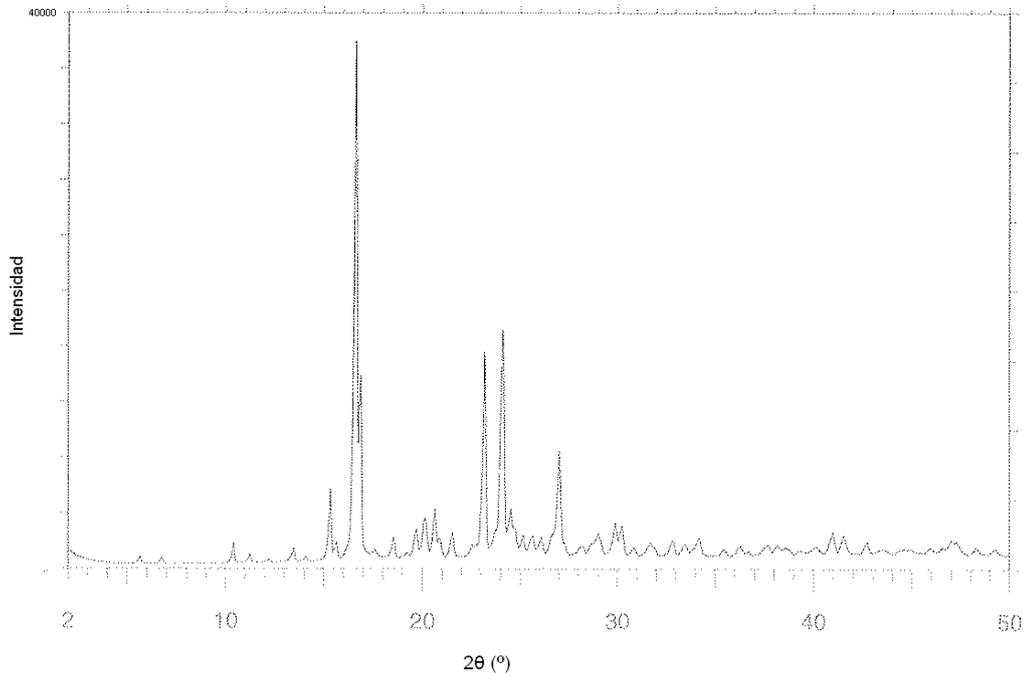


Figura 3 Espectro de IR-TF para N-[6-amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida

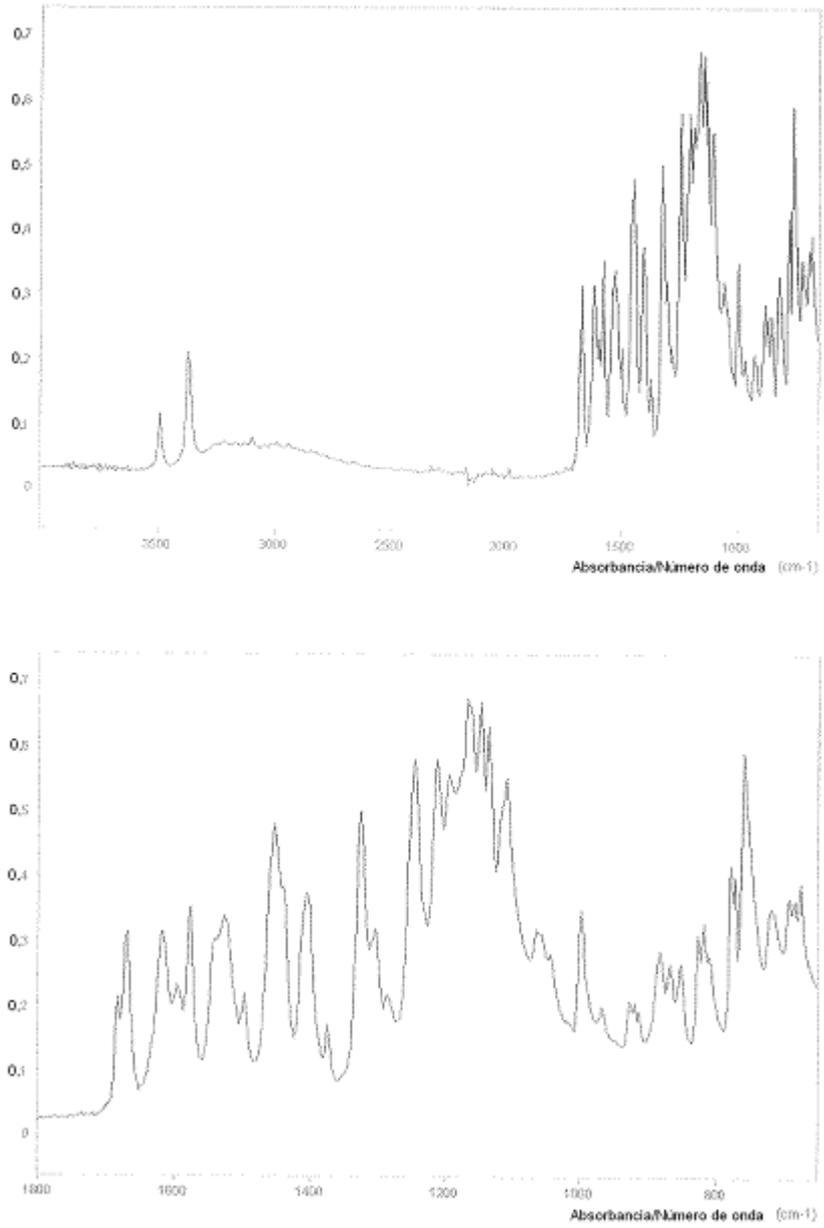


Figura 4 Espectro de Raman-FT para N-{6-amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metiloxazol-4-carboxamida

