

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 430 821**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2007 E 07839443 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2013 EP 2079728**

54 Título: **Compuestos de N-arilpirazol para usar contra la diabetes**

30 Prioridad:

10.10.2006 US 851083 P

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

21.11.2013

73 Titular/es:

**AMGEN INC. (100.0%)
ONE AMGEN CENTER DRIVE
THOUSAND OAKS, CA 91320-1799, US**

72 Inventor/es:

**OGAWA, YASUYUKI;
OKUYAMA, RYO;
SHIBUYA, SATOSHI;
TODA, NARIHIRO;
CAO, ZHAODAN;
FU, ZICE;
HAO, XIAOLIN;
KIM, YONG-JAE;
LI, LEPING;
LIVELY, SARAH E.;
LIZARZABURU, MIKE;
TIAN, HUI y
YU, MING**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 430 821 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de N-arilpirazol para usar contra la diabetes

La presente invención se refiere a compuestos, a composiciones y a usos para tratar enfermedades y estados relacionados con la insulina asociados con una producción insuficiente de insulina, incluyendo diabetes y especialmente diabetes tipo 2 y estados relacionados con diabetes tipo 2 o síntomas de los mismos.

La diabetes tipo 2 es la forma más común de diabetes, un estado en el que la cantidad de glucosa en la sangre de un sujeto no se regula apropiadamente. La diabetes puede resultar cuando el cuerpo ya no responde adecuadamente a la insulina o cuando la producción de insulina es inadecuada. Una estimación de 135 millones de personas en todo el mundo se ven afectados por la diabetes tipo 2. Se estima que el número de estadounidenses a los que se les diagnostica diabetes tipo 2 oscila entre 11,6 millones y 14 millones de personas. Aunque la aparición de la diabetes tipo 2 se observa principalmente en personas de más de 40 años de edad, la edad típica en el diagnóstico de diabetes tipo 2 ha disminuido a lo largo de las últimas décadas a medida que números crecientes de jóvenes y adultos jóvenes se han visto afectados. Véase Koopman *et al.* (2005) *Ann. Fam. Med.* 3:60-63.

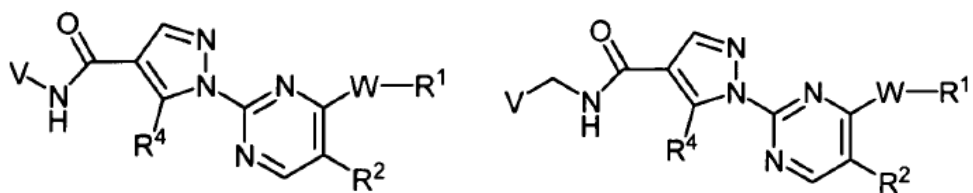
Los factores que contribuyen a la incidencia creciente de diabetes tipo 2 incluyen obesidad y estilos de vida cada vez más sedentarios. También se reconoce que la terapia con secretagogos de insulina es apropiada para la gestión de la diabetes tipo 2 cuando las modificaciones de la dieta y el estilo de vida fracasan. Normalmente, la terapia con secretagogos pretende aumentar los niveles de insulina circulante en pacientes con un grado moderado de disfunción de células β . Se han usado sulfonilureas, que estimulan la secreción de insulina y reducen la hiperglucemia, como secretagogos de insulina cuando se administran a pacientes con diabetes tipo 2. No obstante, la semivida plasmática larga y el efecto de larga duración de algunas sulfonilureas aumenta el riesgo de hipoglucemia, y se buscan nuevos secretagogos de insulina candidatos.

El documento WO 01/87849 se refiere a determinados compuestos que se dice que son moduladores de la señalización de TNF- α . El documento US 3.723.433 describe derivados de pirimidinilpirazol específicos como agentes antihipertensivos o depresores del SNC. El documento EP 0 784 055 A1 describe derivados de pirimidinilpirazol específicos como agentes antitumorales. El documento EP 1 329 160 A2 se refiere a determinados derivados de 4-acilaminopirazol y a productos químicos agrícolas que los contienen. El resumen en lengua inglesa del documento JP 04-145081 describe el uso de determinados derivados de ácido pirazolcarboxílico como herbicidas.

Se buscan terapias para tratar diabetes tipo 2 y estados o síntomas relacionados con diabetes tipo 2 porque la prevalencia de la diabetes tipo 2 está aumentando. Se describen en el presente documento compuestos novedosos que presentan actividad deseable para tratar diabetes tipo 2 y estados o síntomas relacionados con diabetes tipo 2.

Se proporcionan en el presente documento compuestos, composiciones farmacéuticas y usos para tratar o prevenir una enfermedad o estado asociado con producción de insulina insuficiente, en particular, diabetes tipo 2 y enfermedades o estados relacionados con diabetes tipo 2 incluyendo cetoacidosis diabética, hiperglucemia y neuropatía diabética y estados o trastornos relacionados tales como obesidad y síndromes metabólicos; una enfermedad o estado asociado con inflamación, tal como, por ejemplo, asma, psoriasis, artritis, artritis reumatoide, y enfermedad inflamatoria del intestino; una enfermedad o estado incluyendo cáncer y trastorno neurológico; o un síntoma de cualquiera de las enfermedades o estados anteriores.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula IV o V:



IV

V

en la que

V es cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo (C₃-C₇), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C₁-C₄) o heteroarilalquilo (C₁-C₄);

W es un enlace sencillo, alquilenilo (C₁-C₅), alquenileno (C₂-C₅), -O-, -S(O)_k-, -C(O)-, -NR⁶- o -CH₂NR⁶-;

R¹ es alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆), heteroalquilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo (C₃-C₇), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C₁-C₄) o heteroarilalquilo (C₁-C₄);

R² es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), -CN, haloalquilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆), haloalcoxilo (C₁-C₆) o alqueno (C₂-C₆);

opcionalmente, R² y W tomados juntos forman un anillo condensado de 5 ó 6 miembros que contiene 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de O, S, y N;

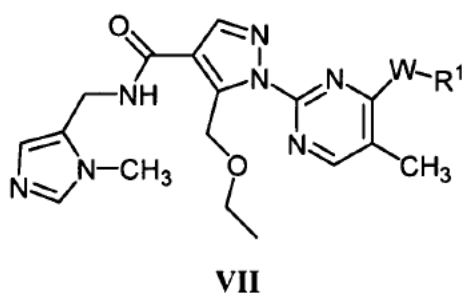
5 R⁴ es alquilo (C₁-C₈), heteroalquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C₁-C₄) o heteroarilalquilo (C₁-C₄);

R⁶ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), fluoroalquilo (C₁-C₄), heteroalquilo (C₂-C₈), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C₁-C₄), -C(O)R', -CO₂R', -C(O)NR'R'', -S(O)_kR' o -S(O)_kNR'R'';

cada R' y R'' es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), arilo o arilalquilo (C₁-C₄); y

10 cada subíndice k es independientemente 0, 1 ó 2.

En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados tienen la fórmula VII:



en la que W y R¹ son tal como se definieron anteriormente con respecto a las fórmulas IV y V.

15 A menos que se indique lo contrario, los compuestos proporcionados en las fórmulas proporcionadas en el presente documento pretenden incluir sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto, se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula IV o V y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 En un aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula IV o V para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o estado en un mamífero que lo necesita. Las enfermedades o estados que pueden tratarse o prevenirse incluyen, por ejemplo, diabetes tipo 2, cetoacidosis diabética, hiperglucemia, neuropatía diabética, obesidad, síndrome metabólico, inflamación, trastornos inflamatorios incluyendo asma, psoriasis, artritis, artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer, trastorno neurológico o un síntoma de los mismos. Los usos incluyen el tratamiento de un ser humano.

25 En un aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula IV o V para su uso en la modulación de la concentración de insulina en plasma de un mamífero.

En un aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula IV o V para su uso en el aumento de la concentración de insulina en plasma de un mamífero.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula IV o V para su uso en la modulación de la secreción, por ejemplo, la secreción de insulina, por una célula β pancreática, *in vitro* o *in vivo*.

30 Aún en otro aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula IV o V para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o estado, en el que la enfermedad o estado se selecciona de diabetes tipo 2, cetoacidosis diabética, hiperglucemia, neuropatía diabética, obesidad, síndrome metabólico, inflamación, trastornos inflamatorios incluyendo asma, psoriasis, artritis, artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer y trastorno neurológico, o un síntoma de los mismos.

35 Otros objetos, características y ventajas de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción y reivindicaciones.

La figura 1 proporciona resultados de modelos animales de diabetes expuestos a glucosa que demuestran los aumentos en los niveles de insulina circulante en animales tratados con un compuesto a modo de ejemplo en relación con animales control.

40 La figura 2 proporciona concentraciones de insulina secretada a partir de células de islotes pancreáticos en respuesta a un compuesto a modo de ejemplo.

Definiciones

- Los términos “modular”, “modulación”, y similares, se refieren a la capacidad de un compuesto para aumentar o disminuir la función de una célula, por ejemplo, una célula β pancreática o una célula preparada usando tecnología recombinante, conduciendo a concentraciones aumentadas de insulina producida y/o secretada por una célula, en la que tal función puede incluir actividad reguladora de la transcripción, excitación, excitabilidad de membranas celulares y/o unión a proteínas. La modulación puede producirse *in vitro* o *in vivo*.
- El término “sujeto” se define en el presente documento que incluye animales tales como mamíferos, incluyendo, pero sin limitarse a, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.
- El término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad del compuesto objeto que provocará la respuesta biológica o médica de una célula, un tejido, un órgano, un sistema, un animal o un ser humano que está buscándose por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otros profesional médico. El término “cantidad terapéuticamente eficaz” incluye la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en algún grado, uno o más de los síntomas de la enfermedad o estado que está tratándose, o para aliviar o mejorar la enfermedad o causa de la misma. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, el peso, etc., del mamífero que va a tratarse.
- Los términos “tratar”, “que trata” y “tratamiento”, tal como se usan en el presente documento, pretenden incluir el alivio o la supresión de una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes y/o el alivio o la erradicación de la causa de la propia enfermedad.
- El término “alquilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, o combinación del mismo, que está completamente saturado, que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir, C₁-C₈ significa de uno a ocho carbonos). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares.
- El término “alquenilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, o combinación del mismo, que puede estar mono o poliinsaturado, que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir, C₂-C₈ significa de dos a ocho carbonos) y uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo) y homólogos e isómeros superiores de los mismos.
- El término “alquinilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, o combinación del mismo, que puede estar mono o poliinsaturado, que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir, C₂-C₈ significa de dos a ocho carbonos) y uno o más triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo y homólogos e isómeros superiores de los mismos.
- Se contemplan cada uno específicamente grupos alquilo, alquenilo y alquinilo lineales o ramificados.
- El término “alquilenilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de alquilo, tal como se muestra a modo de ejemplo mediante $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Normalmente, un grupo alquilo (o alquilenilo) tendrá desde 1 hasta 24 átomos de carbono, prefiriéndose en la presente invención los grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono. Un “alquilo inferior” o “alquilenilo inferior” es un grupo alquilo o alquilenilo de cadena más corta, que tiene generalmente ocho o menos átomos de carbono.
- Los términos “alcoxilo”, “alquilamino” y “alquiltio” (o tioalcoxilo) se usan en su sentido convencional, y se refieren a los grupos alquilo unidos al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno, un grupo amino o un átomo de azufre, respectivamente. De manera similar, el término dialquilamino se refiere a un grupo amino que tiene dos grupos alquilo unidos que pueden ser iguales o diferentes.
- El término “heteroalquilo”, por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada estable, o combinaciones del mismo, que consiste en el número establecido de átomos de carbono y desde uno hasta tres heteroátomos seleccionados de O, N, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El/los heteroátomo(s) N y S puede(n) estar colocado(s) en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. El/los heteroátomo(s) O y Si puede(n) estar colocado(s) en cualquier posición del grupo heteroalquilo, incluyendo la posición en la que el grupo alquilo se une al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ y $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$. Como tal, se entenderá que “heteroalquilo” incluye, por ejemplo, grupos alcoxilo y alcoxialquilo tales como alcoxilo (C₂-C₈) y alcoxialquilo (C₂-C₈).
- Hasta dos heteroátomos en un “heteroalquilo” pueden ser consecutivos, tal como, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

El término "heteroalquileno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de heteroalquilo, tal como se muestra a modo de ejemplo por $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. Para grupos heteroalquileno, los heteroátomos también pueden ocupar cualquiera o ambos de los extremos terminales de la cadena (por ejemplo, alquilenoxilo, alquilendioxilo, alquilenamino, alquilendiamino, y similares). Todavía
5 adicionalmente, para grupos de unión de alquileno y heteroalquileno, no está implicada ninguna orientación del grupo de unión.

Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", por sí mismos o en combinación con otros términos, representan, a menos que se indique lo contrario, versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Adicionalmente, para heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo se une al resto de la molécula. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, y similares.

Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Adicionalmente, términos tales como "haloalquilo" pretenden incluir alquilo sustituido con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, en un número que oscila entre uno y $(2m'+1)$, en el que m' es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo (C_1-C_4)" pretende incluir trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares. Por tanto, el término "haloalquilo" incluye monohaloalquilo (alquilo sustituido con un átomo de halógeno) y polihaloalquilo (alquilo sustituido con átomos de halógeno en un número que oscila entre dos y $(2m'+1)$ átomos de halógeno). El término "perhaloalquilo" significa, a menos que se indique lo contrario, alquilo sustituido con $(2m'+1)$ átomos de halógeno, en el que m' es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo. Por ejemplo, el término "perhaloalquilo (C_1-C_4)" pretende incluir trifluorometilo, pentacloroetilo, 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo, y similares.

El término "arilo" significa, a menos que se indique lo contrario, un sustituyente hidrocarbonado, normalmente aromático, poliinsaturado que puede ser un único anillo o múltiples anillos (hasta tres anillos) que están condensados entre sí o unidos covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen desde uno hasta cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el/los átomo(s) de nitrógeno está(n) opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo puede unirse al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Los ejemplos no limitativos de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1H-indazol, carbazol, α -carbolina, β -carbolina, γ -carbolina, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo y 8-quinolilo.

Preferiblemente, el término "arilo" se refiere a un grupo fenilo o naftilo que está no sustituido o sustituido. Preferiblemente, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, benzotiazolilo, purinilo, bencimidazolilo, indolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo o quinolilo que está no sustituido o sustituido.

En determinadas realizaciones, el término "heteroarilo" incluye un heteroarilo parcialmente saturado. Tal como se usa en el presente documento, la frase "heteroarilo parcialmente saturado" se refiere a una estructura de anillos condensados compuesta por al menos una estructura de anillos poliinsaturados y al menos un anillo polisaturado, no aromático en el que la estructura de anillos condensados contiene desde uno hasta cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y en el que el de uno a cuatro heteroátomos pueden estar ubicados en un anillo poliinsaturado, en un anillo polisaturado, no aromático, o en tanto un anillo poliinsaturado como un anillo polisaturado, no aromático. Se entenderá que el anillo polisaturado, no aromático puede tener uno o más enlaces insaturados dentro del mismo. Los ejemplos no limitativos de heteroarilos parcialmente saturados incluyen: 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina; 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina; 6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina; 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina; 4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol; 4,5,6,7-tetrahidroisoxazololo[4,5-c]piridina; 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina; 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina; 6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepina, y similares.

Por brevedad, el término "arilo" cuando se usa en combinación con otros términos (por ejemplo, ariloxilo, ariltioxilo, arilalquilo) incluye anillos tanto de arilo como de heteroarilo tal como se definió anteriormente. Por tanto, el término "arilalquilo" pretende incluir los radicales en los que un grupo arilo se une a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares) incluyendo los grupos alquilo en los que un átomo de carbono (por ejemplo, un grupo metileno) se ha reemplazado por, por ejemplo, un átomo de oxígeno (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo, y similares).

Cada uno de los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "heteroalquilo", "arilo" y "heteroarilo") pretende incluir

formas tanto sustituidas como no sustituidas del radical indicado, a menos que se indique lo contrario. Se proporcionan a continuación sustituyentes preferidos para cada tipo de radical.

5 Sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo (así como los grupos denominados alquileo, alquenilo, heteroalquileo, heteroalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo y heterocicloalquenilo) pueden ser una variedad de grupos seleccionados de: -OR', =O, =NR' =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''',
 10 -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''-C(O)NR''R'', -NR''-SO₂NR''R'', -NR''CO₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR''C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R'', -CN y -NO₂, en un número que oscila entre cero y tres, prefiriéndose particularmente los grupos que tienen cero, uno o dos sustituyentes. R', R'' y R''' cada uno independientemente se refieren a hidrógeno, heteroalquilo y alquilo (C₁-C₈) no sustituido, arilo no sustituido, arilo sustituido con de uno a tres halógenos, alquilo no sustituido, grupos alcoxilo o
 15 tioalcoxilo o grupos aril-alquilo (C₁-C₄). Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' pretende incluir 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. Normalmente, un grupo alquilo o heteroalquilo tendrá desde cero hasta tres sustituyentes, prefiriéndose en la presente invención los grupos que tienen dos sustituyentes o menos. Más preferiblemente, un radical alquilo o heteroalquilo estará no sustituido o monosustituido. Lo más preferiblemente, un radical alquilo o heteroalquilo estará no sustituido. A partir de la discusión anterior de sustituyentes, un experto en la técnica entenderá que el término "alquilo" pretende incluir grupos tales como trihaloalquilo (por ejemplo, -CF₃ y -CH₂CF₃).

20 Se seleccionan sustituyentes preferidos para los radicales alquilo y heteroalquilo de: -OR', =O, -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''CO₂R', -NR''-SO₂NR''R'', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', -CN y -NO₂, en los que R', R'' y R''' son tal como se definieron anteriormente. Se seleccionan sustituyentes preferidos adicionales de: -OR', =O, -NR'R'', -halógeno, -OC(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''CO₂R', -NR''-SO₂NR''R'', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', -CN y -NO₂.

25 De manera similar, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo varían y se seleccionan de: -halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)₂R', -NR''-C(O)NR''R'', -NH-C(NH₂)=NH, -NR''C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -N₃, -CH(Ph)₂, perfluoroalcoxilo (C₁-C₄) y perfluoroalquilo (C₁-C₄), en un número que oscila entre cero y el número total de valencias abiertas en el sistema de anillos aromáticos; y en los que R', R'' y R''' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) y heteroalquilo, arilo y heteroarilo no sustituido, (aril no sustituido)-alquilo (C₁-C₄) y (aril no sustituido)oxi-alquilo (C₁-C₄).

35 Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, en la que T y U son independientemente -NH-, -O-, -CH₂- o un enlace sencillo, y q es un número entero de desde 0 hasta 2. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de fórmula -A-(CH₂)_r-B-, en la que A y B son independientemente -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- o un enlace sencillo, y r es un número entero de desde 1 hasta 3. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede reemplazarse opcionalmente por un doble enlace. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de fórmula
 40 -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, en la que s y t son independientemente números enteros de desde 0 hasta 3, y X es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -S(O)₂NR'-. El sustituyente R' en -NR'- y -S(O)₂NR'- se selecciona de hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) no sustituido.

Tal como se usa en el presente documento, el término "heteroátomo" pretende incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

45 El término "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, pueden obtenerse sales de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, o bien pura o bien en un disolvente inerte adecuado.
 50 Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, o bien puro o bien en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de
 55 ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge *et al.* (1977) *J. Pharm. Sci.* 66: 1-19). Determinados compuestos específicos de la invención contienen

funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sus sales de adición de ácido o base.

5 Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto original de la manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para los fines de la invención.

10 Además de formas de sal, se describen en el presente documento compuestos que están en una forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son los compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la invención. Adicionalmente, pueden convertirse profármacos en los compuestos de la invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, pueden convertirse lentamente profármacos en los compuestos de la invención cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima adecuada o reactivo químico. Los profármacos son útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco original. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles mediante administración oral mientras que el fármaco original no. El profármaco también puede tener solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas con respecto al fármaco original. Se conocen en la técnica una amplia variedad de profármacos, tales como los que se basan en escisión hidrolítica o activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto de la invención que se administra como un éster (el "profármaco") pero entonces se hidroliza metabólicamente para dar el ácido carboxílico, la entidad activa. Los ejemplos adicionales incluyen derivados de peptidilo de un compuesto de la invención.

15 Determinados compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se pretende que se abarquen dentro del alcance de la invención. Determinados compuestos de la invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la invención y se pretende que estén dentro del alcance de la invención.

20 Determinados compuestos de la invención presentan átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; se pretende que todos los racematos, enantiómeros, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales estén abarcados dentro del alcance de la invención. Estos isómeros pueden resolverse o sintetizarse asimétricamente usando métodos convencionales para hacer que los isómeros sean "ópticamente puros", es decir, estén sustancialmente libres de sus otros isómeros. Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, puede prepararse mediante síntesis asimétrica, o mediante derivación con un grupo auxiliar quiral, en el que la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros deseados puros. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, se forman sales diastereoméricas con una base o un ácido ópticamente activo apropiado, seguido por la resolución de los diastereómeros así formados mediante cristalización fraccionada o medios cromatográficos bien conocidos en la técnica, y recuperación posterior de los enantiómeros puros.

25 Los compuestos de la invención pueden contener también proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden radiomarcarse con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención, ya sean radiactivas o no, estén abarcadas dentro del alcance de la invención.

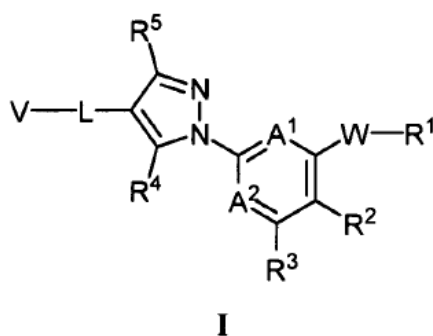
Realizaciones

30 Se proporcionan en el presente documento compuestos que tienen utilidad como moduladores de los niveles de insulina. Como tales, los compuestos encuentran uso como agentes terapéuticos para el tratamiento o la prevención de diabetes tipo 2 y estados o síntomas relacionados de la misma incluyendo cetoacidosis diabética, hiperglucemia, neuropatía diabética, obesidad y síndrome metabólico. En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden usarse como agentes terapéuticos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o estado asociado con inflamación, tal como, por ejemplo, asma, psoriasis, artritis, artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria del intestino; una enfermedad o estado incluyendo cáncer y trastorno neurológico; o un síntoma de cualquiera de los estados o enfermedades anteriores.

Los compuestos contemplados por la invención incluyen, pero no se limitan a, los compuestos a modo de ejemplo proporcionados en el presente documento.

Compuestos

35 Se describen en el presente documento compuestos de fórmula I:



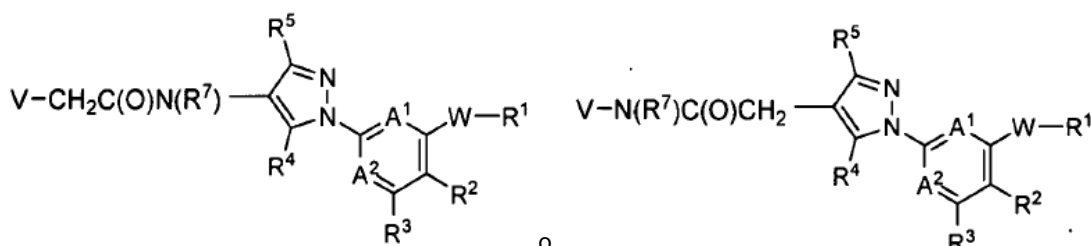
en la que A^1 , A^2 , L, V, W, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son tal como se definen a continuación.

En la fórmula I, A^1 y A^2 son cada uno independientemente N o C(H).

En determinadas realizaciones, A^1 es N y A^2 es C(H). En algunas realizaciones, A^1 es C(H) y A^2 es N.

- 5 L es un enlace divalente seleccionado del grupo que consiste en enlace sencillo, alquileo (C_1 - C_5), alquenileno (C_2 - C_6), $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-N(R^6)-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-CH(NR^6R^7)-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-CH(OR^6)-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-S(O)_kN(R^7)-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-C(O)N(R^7)-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-C(O)N(R^7)C(R^8)H-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-N(R^7)C(O)N(R^8)-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-C(O)-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-C(=NOR^6)-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-C(O)O-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-N(R^7)S(O)_kN(R^8)-(CH_2)_p-$ y $-(CH_2)_n-N(R^7)CO_2-(CH_2)_p-$, en los que cada subíndice n y subíndice p es independientemente 0, 1, 2 ó 3. Grupos L a modo de ejemplo son $-CH_2CH_2-$, $-CH=CHCH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-NHCH_2-$, $-C(O)NH-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$, $-C(O)NHCH_2-$, $-NHC(O)NH-$ y $-NHCO_2-$.
- 10

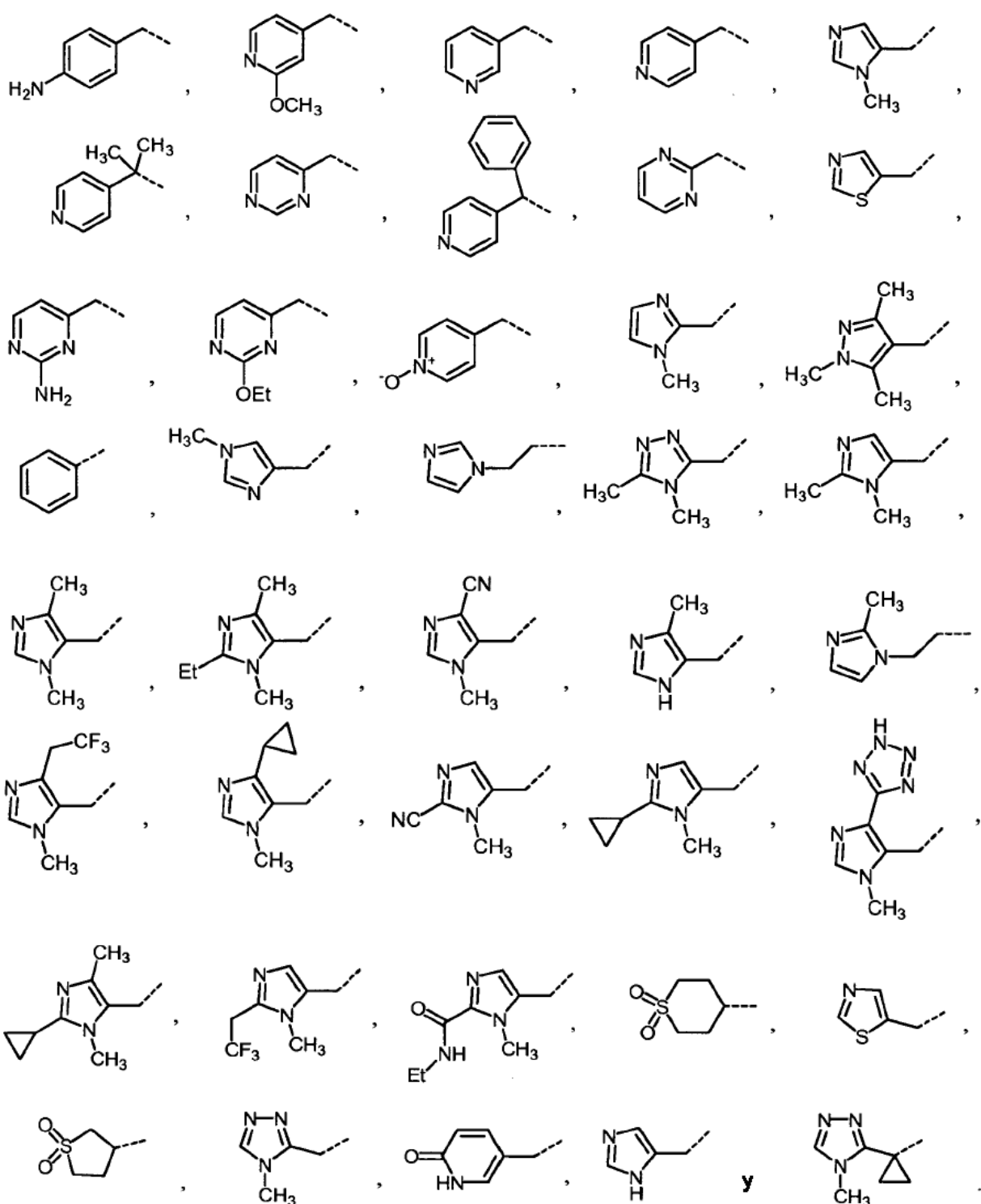
Los expertos entenderán que la orientación de L, cuando se une a V y el núcleo de pirazol de fórmula I, puede estar en cualquier dirección. Por ejemplo, cuando L es $-(CH_2)_n-C(O)N(R^7)-(CH_2)_p-$, el subíndice n es 1 y el subíndice p es 0, entonces L puede unirse a sus restos adyacentes en cualquier orientación tal como se muestra:



- 15 V es hidroxilo, alcoxilo (C_1 - C_6), cicloalquilo (C_3 - C_7), heterocicloalquilo (C_3 - C_7), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C_1 - C_4) o heteroarilalquilo (C_1 - C_4). En determinadas realizaciones, V es cicloalquilo (C_3 - C_7), heterocicloalquilo (C_3 - C_7), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C_1 - C_4) o heteroarilalquilo (C_1 - C_4).

- 20 En determinadas realizaciones, V es un grupo de anillo monocíclico. En algunas realizaciones, V es un grupo de anillo bicíclico condensado. En algunas realizaciones, V es un heteroarilo parcialmente saturado.

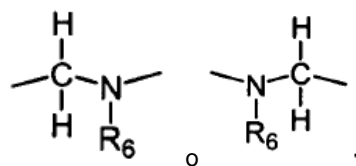
- 25 En determinadas realizaciones, V comprende una estructura de anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S o N. En algunas realizaciones, V comprende un anillo aromático. En otras realizaciones, V comprende un anillo no aromático. Pueden unirse uno o más sustituyentes a la estructura de anillo de 5 ó 6 miembros del grupo V incluyendo, por ejemplo, alquilo (C_1 - C_8), haloalquilo (C_1 - C_4), halo, cicloalquilo (C_3 - C_7), heteroalquilo (C_2 - C_8), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C_1 - C_4), hidroxilo, =O, -CN, -C(O)R', -CO₂R', -C(O)NR'R'', -NR'R'', -S(O)_kR' o -S(O)_kNR'R''. Los grupos V a modo de ejemplo incluyen los siguientes, en los que la línea discontinua representa un enlace que une el grupo V a modo de ejemplo a L, o al núcleo de pirazol en el que L es un enlace sencillo, tal como se representa en la fórmula I:



5

En fórmula I, W es un enlace sencillo, alquileo (C_1-C_5), alquenileno (C_2-C_5), $-O-$, $-S(O)_k-$, $-C(O)-$, $-NR^6-$ o $-CH_2NR^6-$. Los grupos W a modo de ejemplo distintos de un enlace sencillo incluyen metileno, etileno, propileno, $-S(O)_2-$, $-N(CH_3)-$ y $-NH-$.

Los expertos entenderán que la orientación de W, cuando se une a R^1 y el núcleo de pirimidina de fórmula I, puede estar en cualquier dirección. Por ejemplo, cuando W es $-CH_2NR^6-$, entonces W puede unirse a sus restos adyacentes en cualquier orientación tal como se muestra:



5 R^1 es alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_1-C_6), heteroalquilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquilo (C_3-C_7), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C_1-C_4) o heteroarilalquilo (C_1-C_4). Grupos R^1 a modo de ejemplo incluyen tiofenilo, furilo, oxazolilo, pirrolilo, tiazolilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, metilo, etilo, isopropilo, etenilo, propenilo, pirrolidinilo, tienilo, piperidinilo y fenilo.

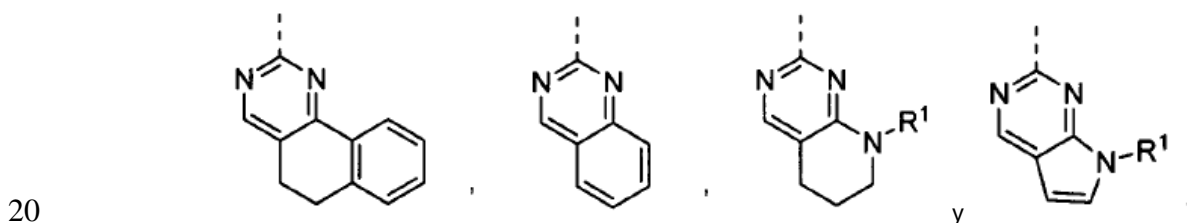
En algunas realizaciones, R^1 es un heteroarilo parcialmente saturado.

10 En determinadas realizaciones, R^1 está no sustituido. En otras realizaciones, R^1 está sustituido con, por ejemplo, uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_4), halo, cicloalquilo (C_3-C_7), heteroalquilo (C_2-C_8), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C_1-C_4), hidroxilo, =O, -CN, -C(O)R', -CO₂R', -C(O)NR'R'', -NR'R'', -S(O)_kR' y -S(O)_kNR'R''.

En algunas realizaciones, -W- R^1 tomados juntos se seleccionan de alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquilo (C_3-C_7), arilo o heteroarilo.

15 R^2 es hidrógeno, halógeno, (alquilo C_1-C_6), -CN, haloalquilo (C_1-C_6), alcoxilo (C_1-C_6), haloalcoxilo (C_1-C_6) o alqueno (C_2-C_6). Los grupos R^2 a modo de ejemplo incluyen flúor, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo y trifluorometoxilo.

Opcionalmente, R^2 y W tomados juntos, o R^2 y R^1 tomados juntos, forman un anillo condensado de 5 ó 6 miembros que contiene 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N. Las realizaciones a modo de ejemplo en las que R^2 y W, o R^2 y R^1 , forman un anillo condensado incluyen las siguientes, en las que la línea discontinua representa un enlace al núcleo de pirazol de fórmula I:



R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, -CN, alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), alquioxilo (C_1-C_6) y haloalcoxilo (C_1-C_6).

25 R^4 es alquilo (C_1-C_8), heteroalquilo (C_2-C_8), cicloalquilo (C_3-C_7), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C_1-C_4) o heteroarilalquilo (C_1-C_4). Grupos R^4 a modo de ejemplo incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, isopropilo, 2-metilpropilo, 3-metilbutilo, trifluorometilo, metoxilo, metoximetilo, metoxietilo, etoxilo, etoximetilo, etoxietilo, ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 3-ciclopropilpropilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-3-il-metilo y 2-piridin-3-il-etilo.

En determinadas realizaciones, R^4 es alquilo (C_4-C_6), heteroalquilo (C_4-C_6) o cicloalquilo (C_4-C_6).

En algunas realizaciones, R^4 es alcoxilo (C_2-C_8) o alcoxilalquilo (C_3-C_8).

30 R^6 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), fluoroalquilo (C_1-C_4), heteroalquilo (C_2-C_8), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C_1-C_4), -C(O)R', -CO₂R', -C(O)NR'R'', -S(O)_kR' o -S(O)_kNR'R''.

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), fluoroalquilo (C_1-C_4), heteroalquilo (C_2-C_8), arilo, heteroarilo y arilalquilo (C_1-C_4).

Cada R' y R'' es independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), arilo o arilalquilo (C_1-C_4).

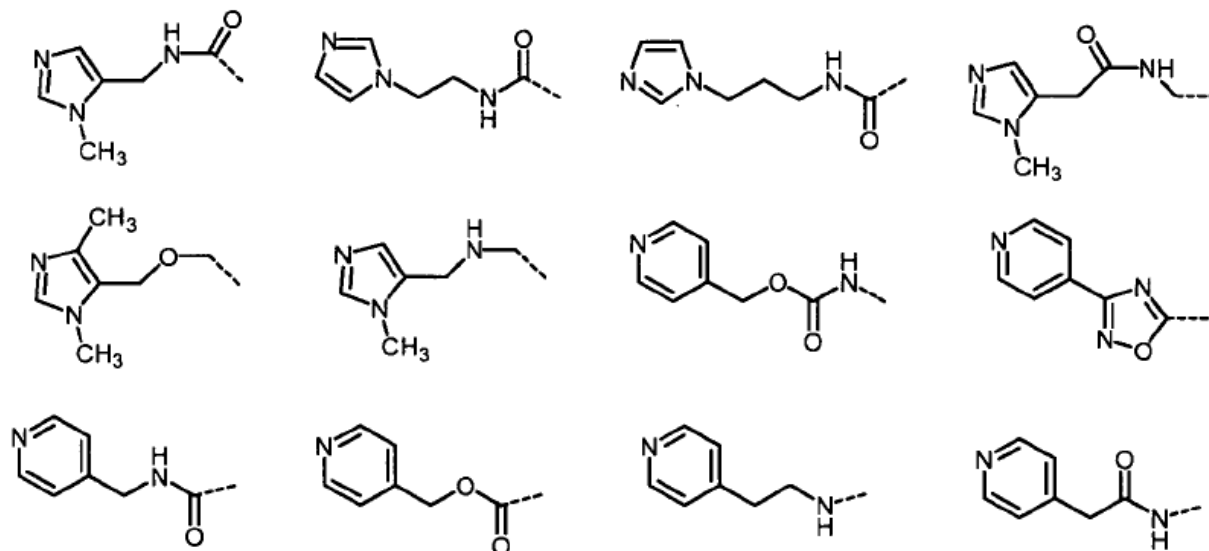
35 Cada subíndice k es 0, 1 ó 2.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R^2 es metilo, trifluorometilo o cloro, R^3 es hidrógeno y R^5 es hidrógeno. En algunas realizaciones adicionales, R^4 es alquilo (C_4-C_6), heteroalquilo (C_4-C_6) o cicloalquilo (C_4-C_6).

En algunas realizaciones, L es alqueno (C_2-C_5). En algunas realizaciones L es -(CH₂)_n-C(O)N(R⁷)-(CH₂)_p-, en el que R^7 es hidrógeno, el subíndice n es 0 ó 1 y el subíndice p es 0, 1 ó 2. En algunas realizaciones L es -(CH₂)_n-

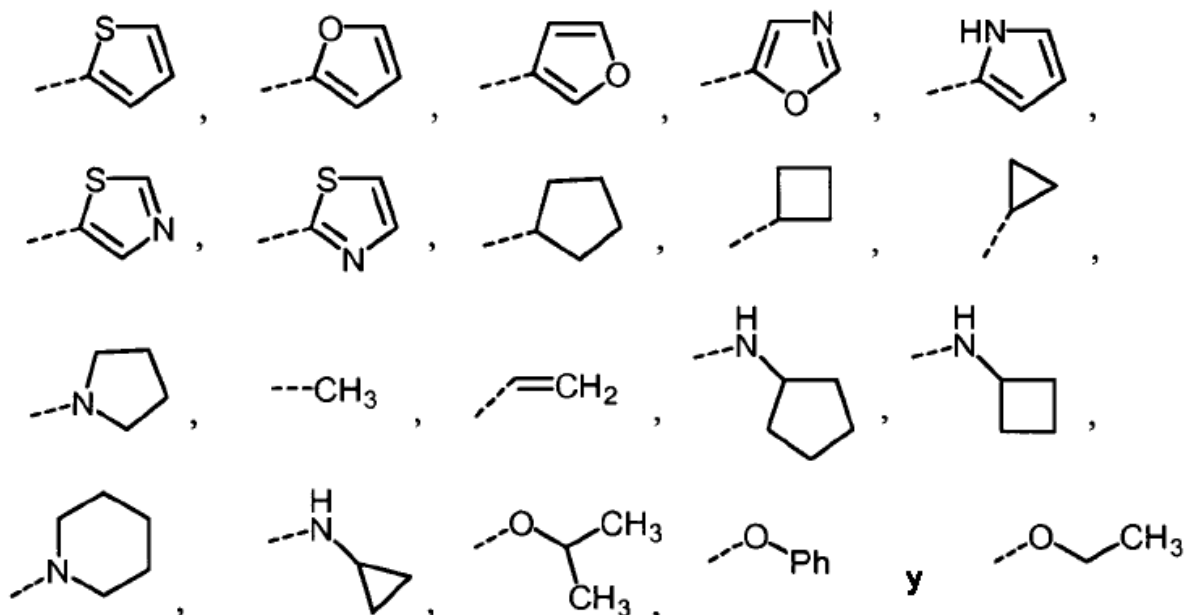
$N(R^7)C(O)N(R^8)-(CH_2)_p-$, en el que R^7 y R^8 son hidrógeno y el subíndice n y el subíndice p son independientemente 0 ó 1. En algunas realizaciones, L es $-CH=CHCH_2-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)NHCH_2-$ o $-C(O)NHCH_2CH_2-$.

En algunas realizaciones, V y L tomados juntos se seleccionan de los siguientes, en los que la línea discontinua representa un enlace al núcleo de pirazol de fórmula I:

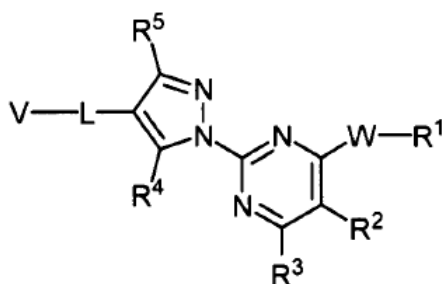


En algunas realizaciones, W es un enlace sencillo, alquileo (C_1-C_5) o alquenileno (C_2-C_5).

En algunas realizaciones, W y R^1 tomados juntos se seleccionan de los siguientes, en los que la línea discontinua representa un enlace al núcleo de pirimidina de fórmula I:



También se describen en el presente documento compuestos de fórmula II:



II

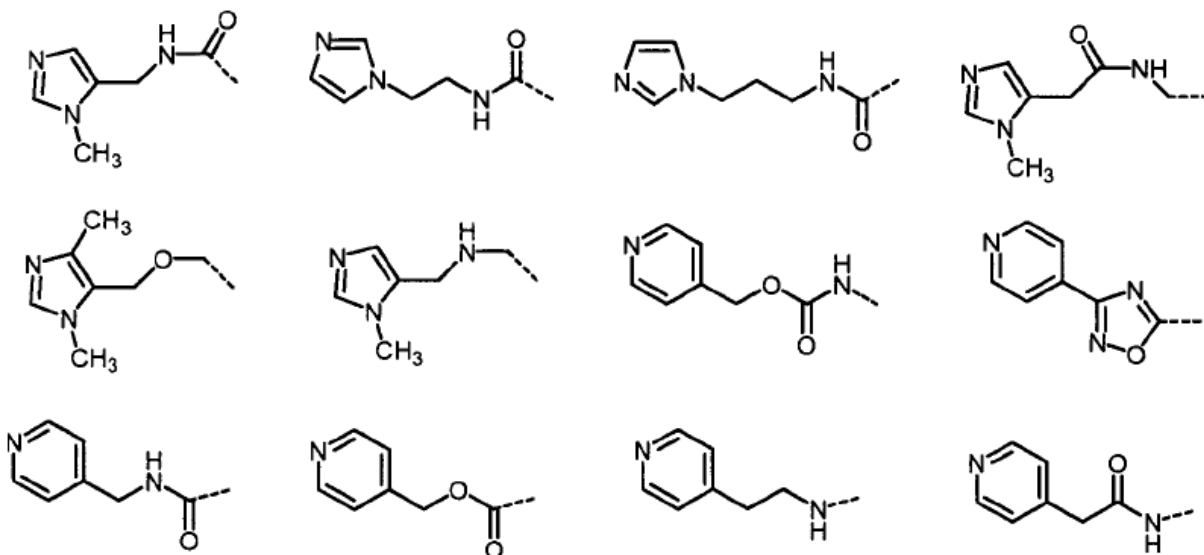
en la que L, V, W, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son tal como se definieron anteriormente con respecto a la fórmula I.

En algunas realizaciones, R⁴ es alcoxilo (C₂-C₈) o alcoxilquilo (C₃-C₈).

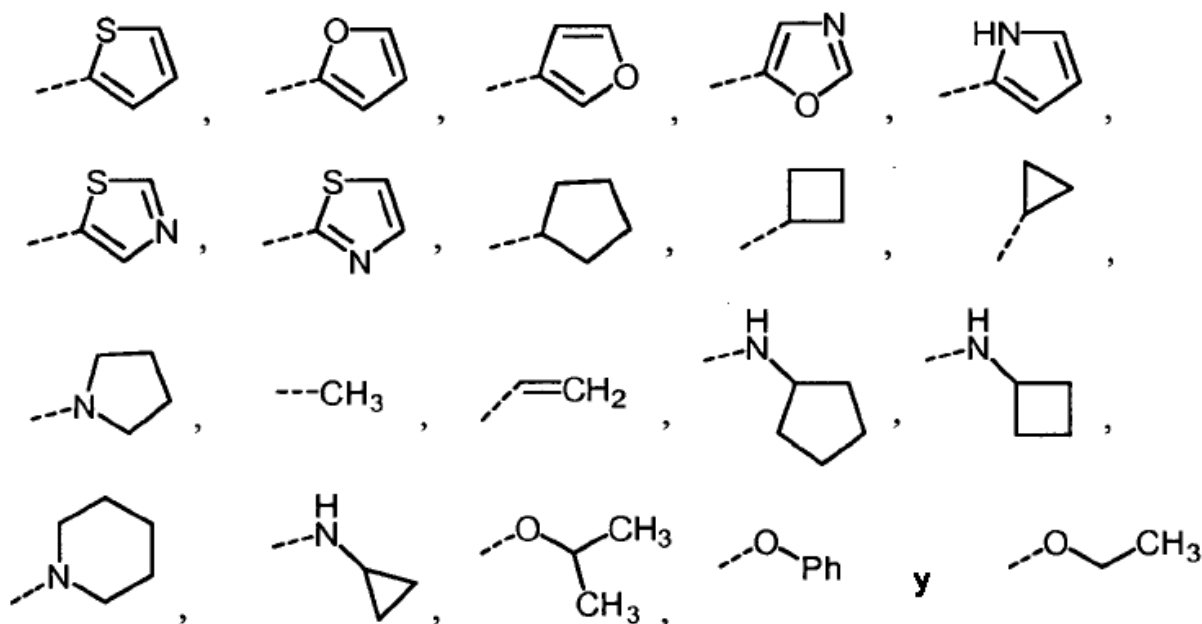
- 5 En determinadas realizaciones de fórmula II, R² es metilo, trifluorometilo o cloro, R³ es hidrógeno y R⁵ es hidrógeno. En algunas realizaciones adicionales, R¹ es alquilo (C₄-C₆), heteroalquilo (C₄-C₆) o cicloalquilo (C₄-C₆).

En algunas realizaciones, L es -CH=CHCH₂-, -C(O)NH-, -C(O)NHCH₂- o -C(O)NHCH₂CH₂-.

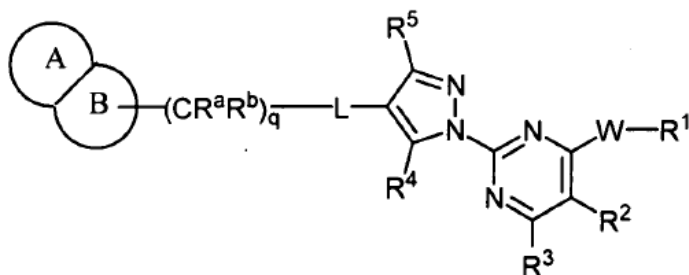
En algunas realizaciones, V y L tomados juntos se seleccionan de los siguientes, en los que la línea discontinua representa un enlace al núcleo de pirazol de fórmula H:



- 10 En algunas realizaciones, W y R¹ tomados juntos se seleccionan de los siguientes, en los que la línea discontinua representa un enlace al núcleo de pirimidina de fórmula II:



También se describen en el presente documento compuestos de fórmula III:

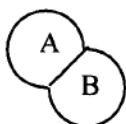


III

en la que L, W, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son tal como se definieron anteriormente con respecto a la fórmula I.

- 5 En la fórmula III, R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), cicloalquilo (C₃-C₅), haloalquilo (C₁-C₅), arilo, heteroarilo y arilalquilo (C₁-C₄).

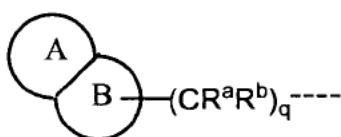
El subíndice q es 0, 1, 2 ó 3.



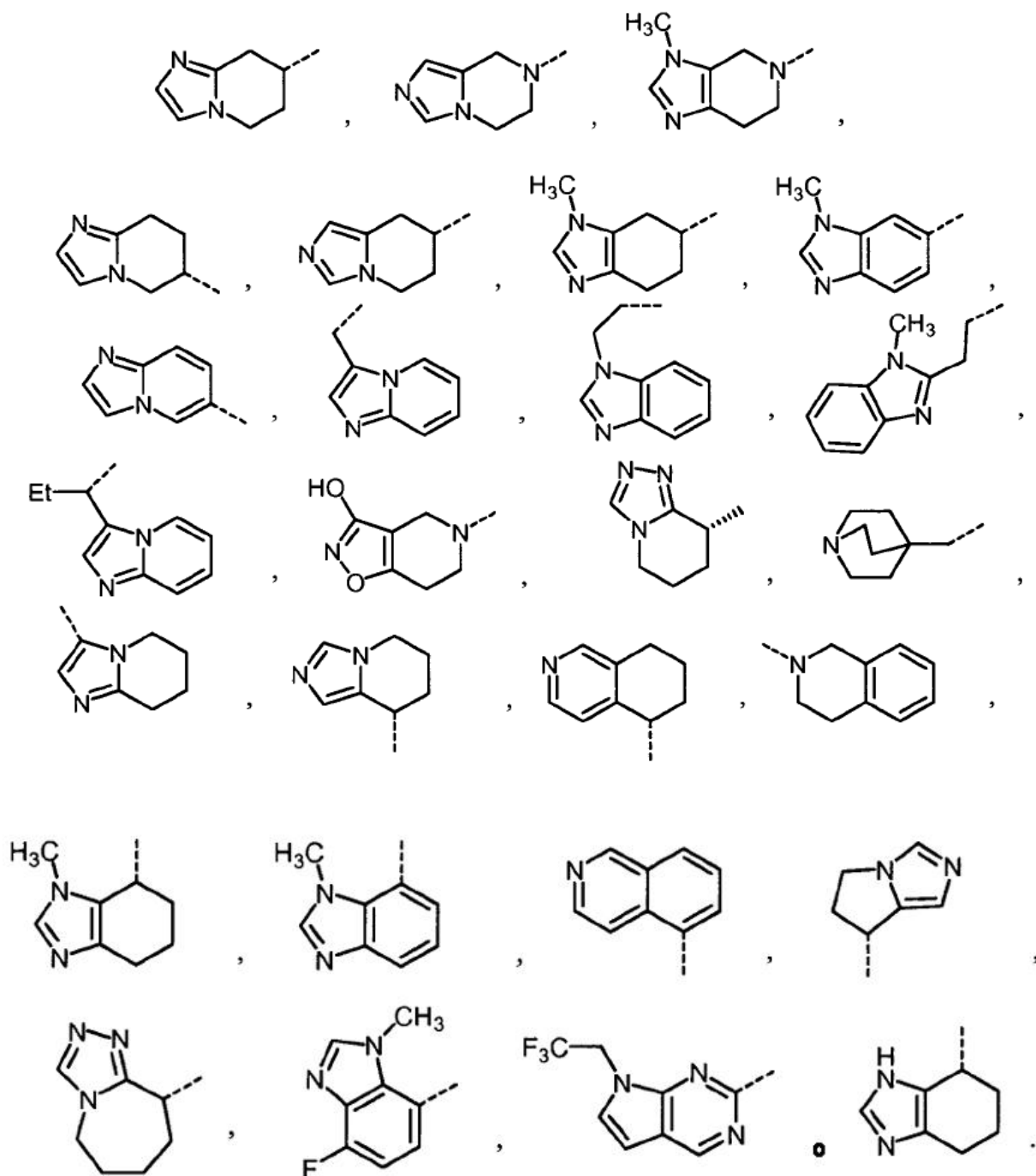
- 10 La estructura es una estructura de anillos condensados en la que el anillo A es un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N, y el anillo B es un anillo de 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N.

En algunas realizaciones, los anillos A y B están completamente saturados.

En determinadas realizaciones, los anillos A y B tomados juntos comprenden un heteroarilo parcialmente saturado.



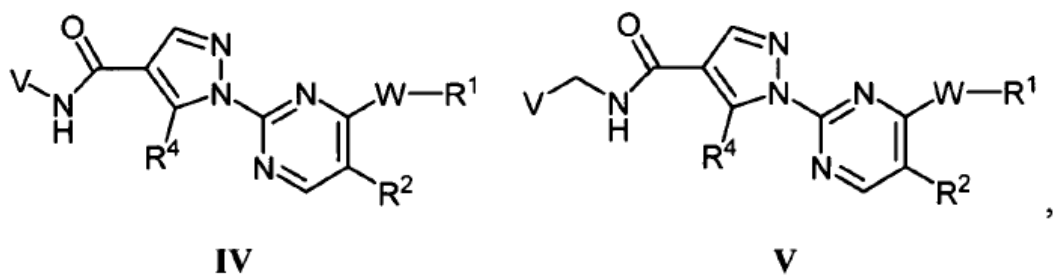
Los ejemplos de la parte de la fórmula III, en la que la línea discontinua indica unión a L o al núcleo de pirazol en el que L es un enlace sencillo en la fórmula III, incluyen los siguientes:



En algunas realizaciones de fórmula III, L es $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2-$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$.

En determinadas realizaciones, R^2 es metilo, trifluorometilo o cloro, R^3 es hidrógeno y R^5 es hidrógeno.

5 La presente invención proporciona compuestos de fórmula IV o V:



en la fórmula IV o V, V es cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo (C₃-C₇), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C₁-C₄) o heteroarilalquilo (C₁-C₄).

W es un enlace sencillo, alquileno (C₁-C₅), alquenileno (C₂-C₅), -O-, -S(O)_k-, -C(O)-, -NR⁶- o -CH₂NR⁶-.

5 R¹ es alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆), heteroalquilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo (C₃-C₇), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C₁-C₄) o heteroarilalquilo (C₁-C₄).

R² es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), -CN, haloalquilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆), haloalcoxilo (C₁-C₆) o alquenilo (C₂-C₆); opcionalmente, R² y W tomados juntos forman un anillo condensado de 5 ó 6 miembros que contiene 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N.

10 R⁴ es alquilo (C₁-C₈), heteroalquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C₁-C₄) o heteroarilalquilo (C₁-C₄).

R⁶ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), fluoroalquilo (C₁-C₄), heteroalquilo (C₂-C₈), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C₁-C₄), -C(O)R', -CO₂R', -C(O)NR'R'', -S(O)_kR' o -S(O)_kNR'R''.

Cada R' y R'' es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), arilo o arilalquilo (C₁-C₄).

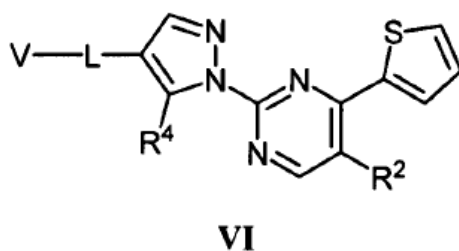
15 Cada subíndice k es independientemente 0, 1 ó 2.

En algunas realizaciones de fórmula IV o V, R² es metilo, trifluorometilo, cloro o flúor.

En algunas realizaciones, W es un enlace sencillo.

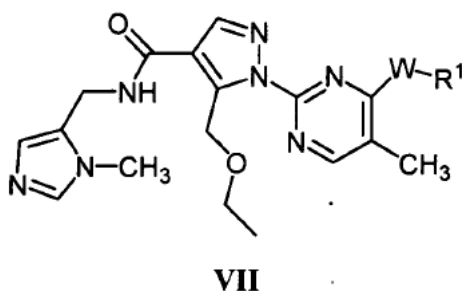
En algunas realizaciones, R¹ es un grupo seleccionado de furilo, tiofenilo, tienilo, piperidinilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

20 También se describen en el presente documento compuestos de fórmula VI:



en la que V, L, R² y R⁴ son tal como se definieron anteriormente con respecto a la fórmula I.

En determinadas realizaciones, el compuesto proporcionado tiene la fórmula VII:



en la que W y R¹ son tal como se definieron anteriormente con respecto a la fórmula IV o V.

En determinadas realizaciones, W es un enlace sencillo.

- 5 En algunas realizaciones, R¹ es un grupo seleccionado de furilo, tiofenilo, tienilo, piperidinilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, ciclobutilo y ciclopentilo. En algunas realizaciones, R¹ está no sustituido. En determinadas realizaciones, R¹ está sustituido con, por ejemplo, uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₄), halo, cicloalquilo (C₃-C₇), heteroalquilo (C₂-C₈), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C₁-C₄), hidroxilo, =O, -CN, -C(O)R', -CO₂R', -C(O)NR'R'', -NR'R'', -S(O)_kR' y -S(O)_kNR'R'', en los que R' y R'' son tal como se definieron anteriormente con respecto a la fórmula IV o V.

Los compuestos de fórmulas I-VII incluyen sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

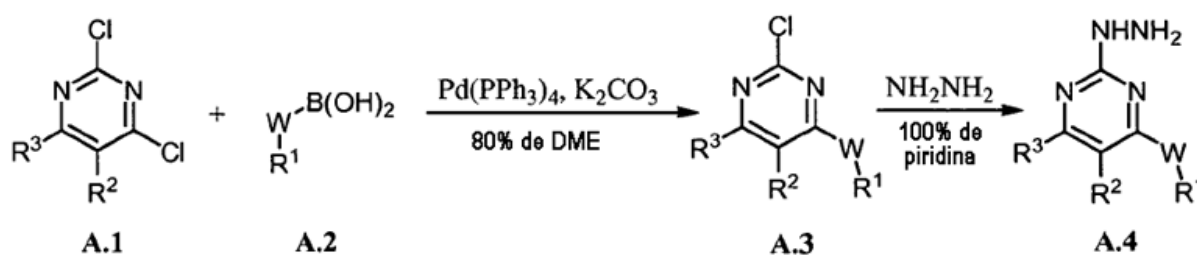
- 10 La invención abarca compuestos novedosos, composiciones farmacéuticas novedosas y/o usos novedosos.

Preparación de los compuestos

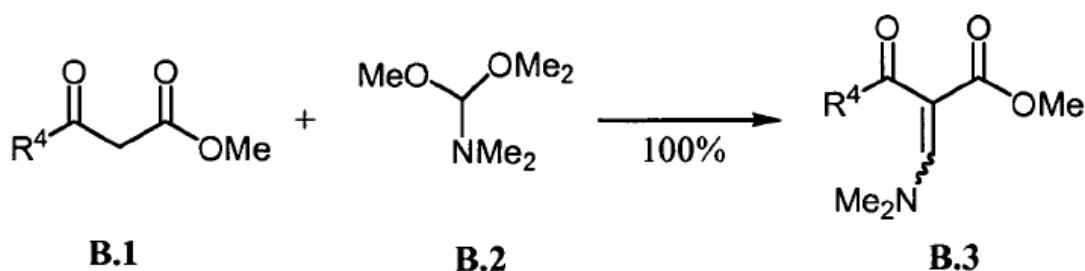
Los compuestos anteriores pueden prepararse mediante una variedad de técnicas sintéticas o semisintéticas. Por ejemplo, pueden prepararse materiales de partida tal como se muestra en los esquemas generales A y B para su uso en la síntesis de compuestos tal como se muestra en el esquema C, en los que R¹, R², R⁴, V y W son tal como se definieron en la fórmula I. Se comentan compuestos a modo de ejemplo preparados siguiendo los esquemas A-C en la sección 0.

- 15

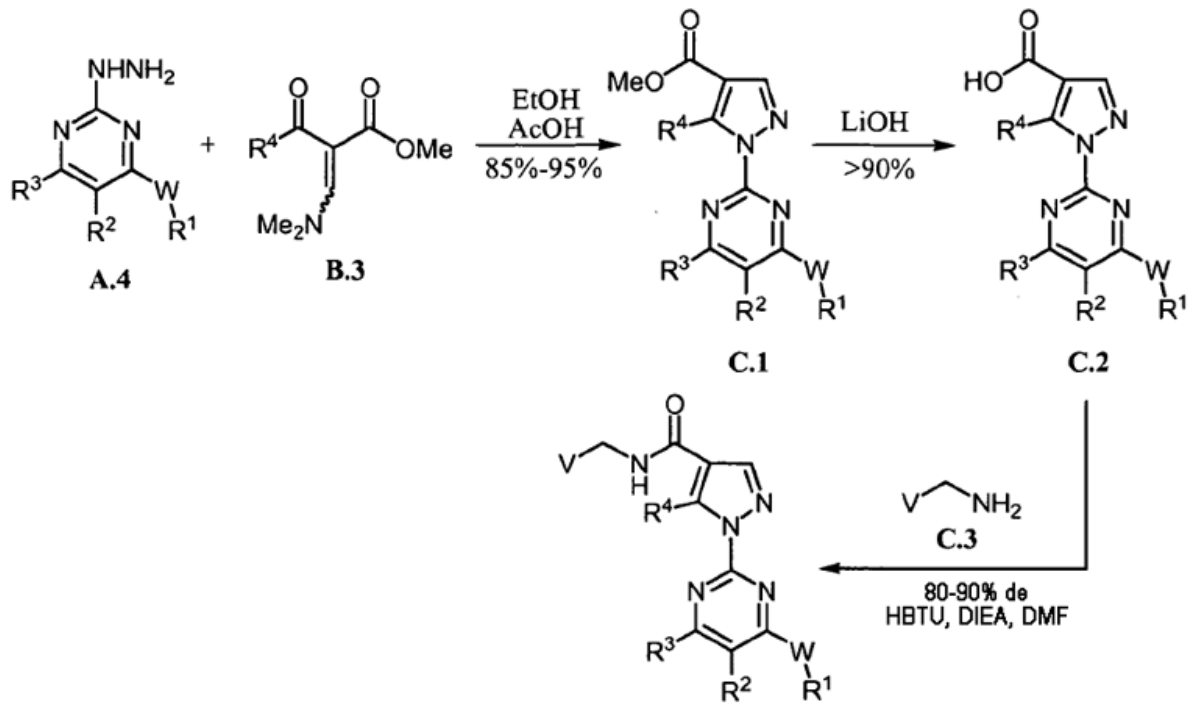
Esquema A



- 20 Esquema B

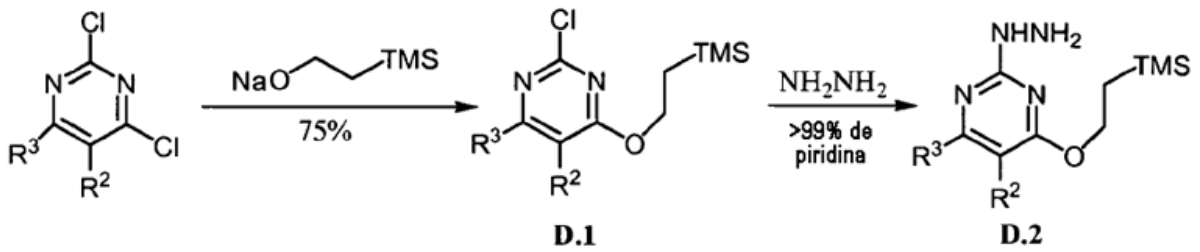


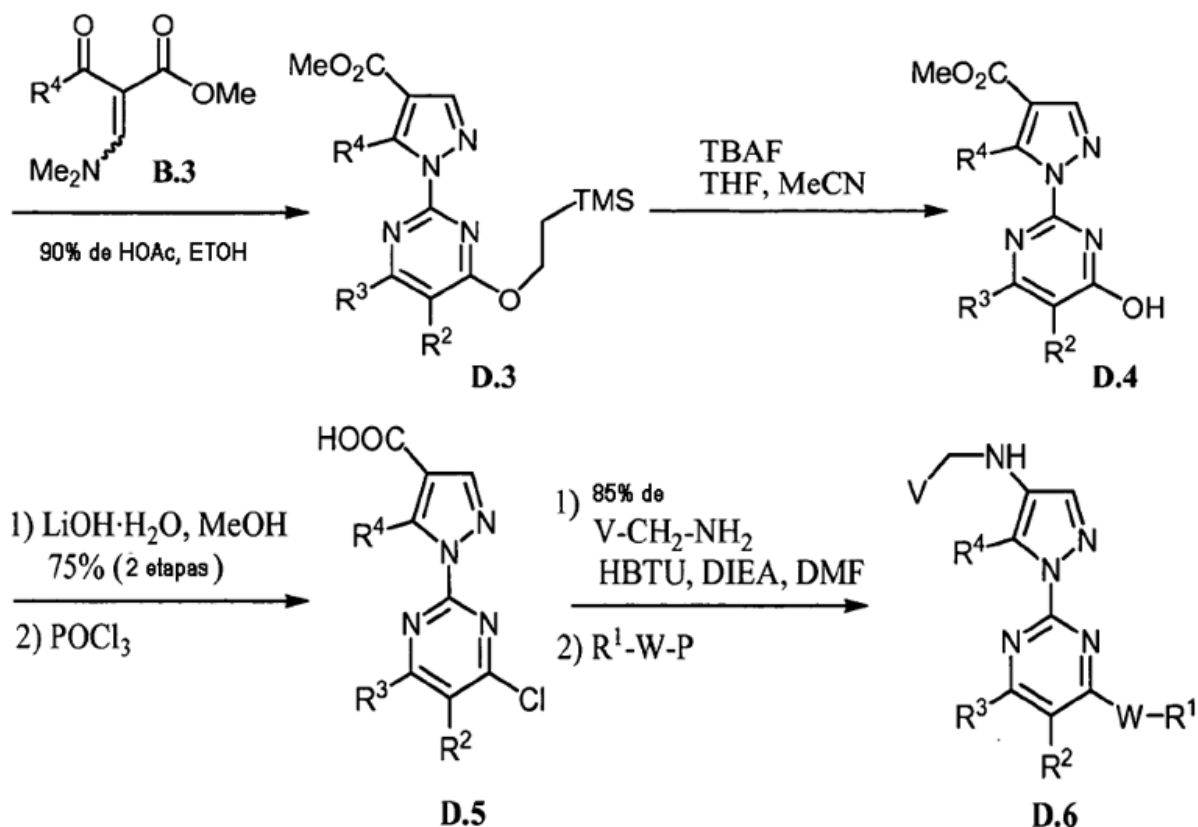
Esquema C



Como otro ejemplo, el esquema D proporciona una síntesis general para compuestos de pirazolilpirimidina de la invención, en los que R¹, R², R⁴, V y W son tal como se definieron en la fórmula I.

Esquema D





Se describen en los ejemplos a continuación rutas de síntesis a modo de ejemplo adicionales para los compuestos proporcionados en el presente documento. La síntesis de materiales de partida apropiados puede prepararse mediante técnicas conocidas o evidentes para los expertos en la técnica o los materiales de partida pueden estar disponibles comercialmente. Un experto en la técnica entenderá que las rutas sintéticas pueden modificarse para usar materiales de partida diferentes y/o reactivos alternativos para lograr las transformaciones deseadas, y que pueden hacerse ajustes adecuados en las condiciones a modo de ejemplo (por ejemplo, temperaturas, disolventes, etc.). Adicionalmente, un experto en la técnica reconocerá que pueden ser necesarios grupos protectores para la preparación de determinados compuestos y serán conscientes de los compuestos compatibles con un grupo protector seleccionado. Por consiguiente, los métodos y reactivos descritos en el presente documento se expresan todos como realizaciones no limitativas.

Composiciones

En un aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas adecuadas para uso farmacéutico que comprenden uno o más compuestos de la invención y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

El término "composición" tal como se usa en el presente documento pretende abarcar un producto que comprende los componentes especificados (y en las cantidades especificadas, si se indica), así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación de los componentes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" quiere decirse que el portador o excipiente es compatible con los otros componentes de la formulación y no perjudicial para el receptor de la misma.

La formulación puede mejorar una o más propiedades farmacocinéticas (por ejemplo, biodisponibilidad oral, permeabilidad de la membrana) de un compuesto de la invención (en el presente documento denominado principio activo).

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica. Todos los métodos incluyen la etapa de llevar el principio activo a asociación con el portador que constituye uno o más componentes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan llevando el principio activo de manera íntima y uniforme a asociación con un portador líquido o un portador sólido finamente dividido o ambos, y entonces, si es necesario, conformando el producto para dar la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto objeto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o estado de enfermedades.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma, particularmente forma farmacéutica unitaria individual, adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Pueden prepararse composiciones destinadas para uso oral según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados de agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones agradables y farmacéuticamente elegantes. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con otros excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes disgregantes y de granulación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes de unión, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar no recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y de ese modo proporcionar una acción sostenida a lo largo de un periodo más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Pueden recubrirse también mediante las técnicas descritas en las patentes estadounidenses n.ºs 4.256.108; 4.160.452 y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.

También pueden presentarse formulaciones para uso oral como cápsulas de gelatina duras en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas pueden contener los materiales activos en una mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen, por ejemplo, agentes de suspensión, agentes humectantes y de dispersión y similares, tal como conocen los expertos en la técnica. Los agentes de suspensión incluyen, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga. Los agentes humectantes o de dispersión pueden ser, por ejemplo un fosfátido que se produce de manera natural tal como lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano. Las suspensiones acuosas pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y/o uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Pueden formularse suspensiones oleosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente humectante o de dispersión, agente de suspensión y uno o más conservantes. Se muestran a modo de ejemplo agentes de suspensión y agentes humectantes o de dispersión adecuados mediante los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas que se producen de manera natural, por ejemplo goma arábiga o goma tragacanto, fosfátidos que se producen de manera natural, por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitano y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitano. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y aromatizantes.

Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener también un demulcente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando los agentes de suspensión y agentes humectantes o de dispersión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un disolvente o diluyente aceptable por vía parenteral no

5 tóxico, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse también en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto liberando el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

10 Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, gelatinas, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la invención. Tal como se usa en el presente documento, el uso tópico también pretende incluir el uso de colutorios y gargarismos.

15 Las composiciones farmacéuticas y los métodos proporcionados en el presente documento pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos, por ejemplo, tal como se describe en la sección 0, útiles en el tratamiento de enfermedades y estados tal como se describe en el presente documento incluyendo diabetes tipo 2, cetoacidosis diabética, hiperglucemia, neuropatía diabética, obesidad, síndrome metabólico, inflamación, asma, psoriasis, artritis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer y trastorno neurológico, o síntomas de los mismos.

Usos

20 En un aspecto, se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición de la invención para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o estado asociado con insulina circulante insuficiente. En un grupo de realizaciones, pueden tratarse enfermedades o estados, incluyendo enfermedades crónicas de seres humanos y otras especies, con secretagogos de insulina. Estas enfermedades y estados incluyen diabetes tipo 2, cetoacidosis, hiperglucemia y neuropatía diabética.

25 En un aspecto, un compuesto o una composición tal como se proporciona en el presente documento se proporciona para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o estado, o síntoma del mismo. Los usos para tratamiento o prevención pueden utilizarse con cualquier enfermedad susceptible de tratamiento o prevención mediante los compuestos o las composiciones proporcionadas en el presente documento. En determinadas realizaciones la enfermedad o estado, o síntoma del mismo, que va a tratarse o prevenirse es diabetes tipo 2, cetoacidosis diabética, hiperglucemia, neuropatía diabética, obesidad, síndrome metabólico, inflamación, asma, psoriasis, artritis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer o trastorno neurológico.

30 En otro aspecto, un compuesto o composición tal como se proporciona en el presente documento se proporciona para su uso en la modulación de la concentración de insulina en el plasma de un mamífero.

35 En un aspecto, un compuesto o composición tal como se proporciona en el presente documento se proporciona para su uso en el aumento de la concentración de insulina en el plasma de un mamífero.

En un aspecto, se proporcionan usos para modular la función celular. Las funciones celulares que pueden modularse pueden incluir, por ejemplo, secreción de moléculas de señalización, expresión de proteínas, proliferación o muerte celular. Una célula cuya función puede modificarse incluye, por ejemplo, una célula β pancreática, una neurona, una célula muscular o una célula cancerosa.

40 En un aspecto, la invención proporciona una composición o un compuesto tal como se proporciona en el presente documento para su uso en el aumento de la secreción por una célula β pancreática.

Aún en otro aspecto, la invención proporciona al sujeto compuestos o composiciones para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o estado sensible a secretagogos de insulina.

45 Dependiendo de la enfermedad o síntoma que va a tratarse y el estado del sujeto, los compuestos de la invención pueden administrarse mediante vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, intracerebroventricular, inyección intracisternal o infusión, inyección subcutánea o implante), de inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica, local) y pueden formularse, solos o juntos, en formulaciones unitarias de dosificación adecuadas que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales apropiados para cada vía de administración. La invención también contempla la administración de los compuestos de la invención en una formulación de depósito, en la que el principio activo se libera a lo largo de un periodo de tiempo definido.

50 En el tratamiento o la prevención de diabetes tipo 2, cetoacidosis, hiperglucemia y neuropatía diabética, u otras enfermedades o estados asociados con insulina circulante insuficiente, y enfermedades o estados tales como obesidad, síndromes metabólicos, inflamación, asma, psoriasis, artritis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer y trastorno neurológicos, un nivel de dosificación apropiado será generalmente de

55

aproximadamente 0,001 a 100 mg por kg peso corporal del paciente al día que pueden administrarse en dosis únicas o múltiples. Preferiblemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg al día; más preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg al día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 25 mg/kg al día, de aproximadamente 0,05 a 10 mg/kg al día o de aproximadamente 0,1 a 5 mg/kg al día. Dentro de este intervalo la dosificación puede ser de 0,005 a 0,05, de 0,05 a 0,5 o de 0,5 a 5,0 mg/kg al día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del principio activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 y 1000,0 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que va a tratarse. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferiblemente una vez o dos veces al día.

Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular puede variarse y dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y momento de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad del estado particular y el huésped que se somete a terapia.

Los compuestos de la invención pueden combinarse o usarse en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento, la prevención, la supresión o la mejora de las enfermedades o los estados para los que los compuestos de la invención son útiles, incluyendo diabetes tipo 2, cetoacidosis, hiperglucemia, neuropatía diabética, obesidad, síndrome metabólico, inflamación, asma, psoriasis, artritis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer o trastorno neurológico. Tales otros agentes, o fármacos, pueden administrarse mediante una vía y en una cantidad comúnmente usada, por lo tanto, simultánea o secuencialmente con un compuesto de la invención. Cuando se usa en compuesto de la invención al mismo tiempo con uno o más otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contiene tales otros fármacos además del compuesto de la invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen las que también contienen uno o más otros principios activos o agentes terapéuticos, además de un compuesto de la invención.

Los ejemplos de otros agentes terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto de la invención, o bien administrados por separado o bien en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero no se limitan a: sulfonilureas, por ejemplo, glibenclamida (DAONIL[®]), glimepirida (AMARIL[®]), glipizida (GLUCOTROL[®] o MINODIAB[®]), gliburida (MICRONASE[®]) y meglinitida; insulina y miméticos de insulina; biguanidas tales como metformina (GLUCOPHAGE[®]); inhibidores de α -glucosidasa incluyendo acarbosa (PRECOSE[®]) y miglitol (GLYSET[®]); meglitinidas, por ejemplo, nateglinida (STARLIX[®]) y repaglinida (PRANDIN[®]); tiozolidindionas, por ejemplo, ciglitazona, englitazona, rosiglitazona (AVANDIA[®]), pioglitazona (ACTOS[®]) y troglitazona (REZULIN[®]); inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV (DPP-IV), por ejemplo, sitagliptina (JANUVIA[®]), vildagliptina (GALVUS[®]), saxagliptina, denagliptina y SYR-222; miméticos de incretina tales como exenatida (BYETTA[™]); agentes hipocolesterolemiantes tales como inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y otras estatinas), secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina y colestipol), vitamina B3 (también conocida como ácido nicotínico o niacina), vitamina B6 (piridoxina), vitamina B12 (cianocobalamina), derivados de ácido fíbrico (por ejemplo, gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato), probucol e inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, beta-sitosterol e inhibidores de acilCoA-colesterol aciltransferasa (ACAT) tales como melinamida), inhibidores de HMG-CoA sintasa, inhibidores de escualeno epoxidasa e inhibidores de escualeno sintetasa; agentes antitrombóticos, tales como agentes trombolíticos (por ejemplo, estreptocinasa, alteplasa, anistreplasa y reteplasa), derivados de heparina, hirudina y warfarina, β -bloqueantes (por ejemplo, atenolol), agonistas β -adrenérgicos (por ejemplo, isoproterenol), inhibidores de ACE y vasodilatadores (por ejemplo, nitroprusiato de sodio, clorhidrato de nicardipina, nitroglicerina y enalaprilato). La razón en peso del compuesto de la invención con respecto al segundo principio activo puede variarse y dependerá de la dosis eficaz de cada principio. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno. Por tanto, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de la invención con un agente hipocolesterolemiante, la razón en peso del compuesto de la invención con respecto al agente hipocolesterolemiante oscilará generalmente entre aproximadamente 1000:1 y aproximadamente 1:1000, preferiblemente entre aproximadamente 200:1 y aproximadamente 1:200. Combinaciones de un compuesto de la invención y otros principios activos estarán también generalmente dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, debe usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

Ensayos

Los efectos antidiabéticos de los compuestos proporcionados en el presente documento pueden demostrarse usando una variedad de ensayos *in vitro* e *in vivo* incluyendo varios modelos animales. Los modelos animales para someter a prueba los compuestos incluyen, por ejemplo, cepas de ratones en las que han surgido espontáneamente características de diabetes tipo 2 o se produjeron mediante cría selectiva (véase, por ejemplo, Suzuki (1999) Exp. Anim. 48:181-189 y menciones en el mismo; Hamada *et al.* (2001) Metabolism 50:1282-1285 (ratones Nagoya-Shibata-Yasuda diabéticos espontáneamente); Kawano *et al.* (1992) Diabetes 41, 1422-1428 (ratas Otsuka Long Evans Tokushima Fatty (OLETF)); Miura *et al.* (2006) Biol. Pharm. Bull. 29:585-587 (ratones de la cepa KK-Ay, disponibles, por ejemplo, de The Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME) (ratones de la cepa JAX[®] GEMM[®])), o se

5 produjeron mediante tecnología transgénica (véase, por ejemplo, Butler *et al.* (2004) Diabetes 53:1509-1516 (que describe ratas Human Islet Amyloid Polypeptide (HIP))). Están también disponibles modelos animales de diabetes inducidos o no basados en métodos genéticos, incluyendo, por ejemplo, animales con diabetes inducida por la dieta (véase, por ejemplo, Leibowitz *et al.* (2001) Diabetes 50:S113-S117 (que describe el modelo de diabetes tipo 2 del jerbo *Psammomys Obesus*)), inducida por una combinación de dieta con alto contenido en grasa e inyecciones de estreptozotocina (STZ) o mediante inyecciones de STZ neonatales (véase, por ejemplo, Zhang *et al.* (2003) Exp. Anim. 52:401-407; Reed *et al.* (2000) Metabolism 49:1390-1394; Wang *et al.* (1996) J. Pharmacol. Exp. Ther. 278:82-89; Kergoat *et al.* (1986) Diabete Metab. 12:79-82; Portha *et al.* (1989) Diabete Metab. 15:61-75). Pueden evaluarse los compuestos usando ensayos que, por ejemplo, miden los niveles de glucosa y/o insulina circulante y/u otro componente pertinente, tal como péptido C, en un modelo animal, o que miden la secreción a partir de preparaciones pancreáticas perfundidas o la secreción a partir de células pancreáticas aisladas (por ejemplo, células β o de islotes), tal como se describe, por ejemplo, en las referencias mencionadas anteriormente y otras incluyendo Portha *et al.* (1991) Diabetes 40:486-491; Latha *et al.* (2004) Life Sci. 75:2003-2014; Garcia-Lopez *et al.* (2004) Eur. J. Pharmacol. 504:139-142; Gunawardena *et al.* (2005) BMC Endocr. Disord. 5:9; Lupi *et al.* (1997) Acta Diabetol. 34:46-48; Gregario *et al.* (1992) Diabetes Res. Clin. Pract. 18:197-206. Los ejemplos adicionales de cómo pueden evaluarse los compuestos en islotes de roedores aislados, islotes perfundidos y perfundidos y en una variedad de modelos animales diabéticos incluyen Gotoh *et al.* (1987) Transplantation 43:725-730; Silvestre *et al.* (2001) Horm. Metab. Res. 33:379-381; y Young *et al.* (1999) Diabetes 48: 1026-1034. Además, puede evaluarse la modulación de la secreción a partir de células pancreáticas aisladas midiendo los cambios en el voltaje de la membrana, los niveles de activación de segundos mensajeros (por ejemplo, AMPc, IP₃ o Ca²⁺), el flujo de iones, los niveles de fosforilación, los niveles de transcripción, y similares. Se describen ensayos a modo de ejemplo adicionales en la sección 0 a continuación.

Ejemplos

25 Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración y no pretenden limitar el alcance de la invención. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que podrían modificarse para producir resultados esencialmente similares.

Los reactivos y disolventes usados a continuación pueden obtenerse de fuentes comerciales tales como Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MO, USA). Se registraron los espectros de ¹H-RMN en un espectrómetro de RMN VARIAN GEMINI 400 MHz, un espectrómetro de RMN VARIAN MERCURY 400 o un espectrómetro de RMN UNITINOVA 500 RMN. Se tabulan picos significativos en el orden: desplazamiento químico, multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; s a, singlete ancho), constante(s) de acoplamiento en hercios (Hz) y número de protones. Se registraron los espectros de masas de ionización electrónica (EI) en un espectrómetro de masas Hewlett Packard 5989A. Se notifican los resultados de la espectrometría de masas como la razón de masa con respecto a carga, seguido por la abundancia relativa de cada ión (entre paréntesis) o un valor de m/z individual para el ión (o, tal como se indica, M-H) que contiene los isótopos atómicos más comunes. Los patrones de isótopos corresponden a la fórmula esperada en todos los casos. Se realizó el análisis de espectrometría de masas de ionización por electrospray (ESI) en un espectrómetro de masas por electrospray Hewlett-Packard 1100 MSD usando la HPLC HPI 100 para el suministro de muestras. Normalmente, se disolvió el analito en metanol a 0,1 mg/ml y se infundió 1 microlitro con el disolvente de suministro en el espectrómetro de masas, que exploró desde 100 hasta 1500 daltons. Todos los compuestos pudieron analizarse en el modo ESI positivo, usando acetonitrilo/agua 1:1 con ácido acético al 1% como disolvente de suministro. Los compuestos proporcionados a continuación pudieron analizarse también en el modo ESI negativo, usando NH₄OAc 2 mM en acetonitrilo/agua como disolvente de suministro.

Ejemplo 1

45 5-(Metoximetil)-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-N-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida (1). Se siguen los esquemas sintéticos generales A-C (véase anteriormente) en los ejemplos 1-13.

50 Etapa 1. Se dejó agitar una mezcla de 2,4-dicloro-5-metilpirimidina A.1 (2,1 g, 15,4 mmol, disponible de Aldrich Chemicals, Milwaukee, WS), ácido tiofen-2-borónico A.2 (W-R¹ = tiofen-2-ilo en el esquema A) (1,98 g, 15,4 mmol), carbonato de potasio (6,42 g, 46,4 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1,79 g, 1,54 mmol) y DME (39 ml) en un tubo sellado a 110°C durante 20 horas. Tras la finalización, se filtró la mezcla y se lavó el precipitado con cloruro de metileno (50 ml x 4). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con ácido clorhídrico 2 N, agua, disolución de bicarbonato de sodio saturada y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna eluida con un 10% de EtOAc/hexano dando 2,1 g (80%) de A.3 (R² = Me, W-R¹ = 2-tiofenilo).

55 Etapa 2. Se calentó una mezcla de 2-cloro-5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidina A.3 (R² = Me, W-R¹ = tiofen-2-ilo, R³ = H, 96 mg, 0,457 mmol), hidrazina anhidra (150 mg, 4,57 mmol) y piridina (1 ml) a 90°C durante 1 hora. A la finalización de la reacción, se concentró la mezcla dando 94 mg (100%) de A.4 (R² = Me, W-R¹ = tiofen-2-ilo, R³ = H), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3. Se logró la síntesis de 2-((dimetilamino)metil)-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo B.3 (R⁴ = metoximetilo)

mezclando en primer lugar 4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo B.1 ($R^4 =$ metoximetilo, 1 ml, 8,69 mmol) y dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina B.2 (2,32 ml, 17,4 mmol) a temperatura ambiente durante 24 horas seguido por la eliminación de la dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina no reaccionada en exceso a vacío dando B.3 ($R^4 =$ metoximetilo, 1,55 g, 100%).

5 Se sometió a reflujo una mezcla de 1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)hidrazina A.4 ($R^2 =$ Me, $W-R^1 =$ tiofen-2-ilo, $R^3 =$ H) y 2-((dimetilamino)metilen)-4-metoxi-3-oxobutanoato B.3 ($R^4 =$ metoximetilo, 94 mg, 0,456 mmol) en 3 ml de etanol en presencia de 90 μ l de ácido acético durante 2 horas. Tras la finalización, se concentró la mezcla y se disolvió el residuo en 50 ml de acetato de etilo. Se lavó la disolución con disolución de HCl 2 N, agua, disolución de bicarbonato de sodio saturada y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna usando un 35% de EtOAc/hexano como eluyente dando 110 mg de C.1 ($R^2 =$ Me, $W-R^1 =$ tiofen-2-ilo, $R^3 =$ H, $R^4 =$ metoximetilo).

10 Etapa 4. A una disolución de 5-(metoximetil)-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo C.1 ($R^2 =$ Me, $W-R^1 =$ tiofen-2-ilo, $R^3 =$ H, $R^4 =$ metoximetilo) (110 mg, 0,319 mmol) en 4 ml de dioxano se le añadió una disolución de hidróxido de litio monohidratado (67 mg, 1,60 mmol) en 1 ml de agua. Se dejó agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras la finalización, se concentró la mezcla y se añadieron 10 ml de disolución de HCl acuosa 2 N al residuo. Se extrajo la mezcla resultante con cloruro de metileno (30 ml x 3). Se lavaron los extractos combinados con ácido clorhídrico 2 N y agua dos veces, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. Se secó adicionalmente el residuo dando 110 mg de C.2 ($R^2 =$ Me, $W-R^1 =$ tiofen-2-ilo, $R^3 =$ H, $R^4 =$ metoximetilo).

20 Etapa 5. La reacción de acoplamiento entre C.2 y C.3 para dar el compuesto 1 puede lograrse de varios modos. Se muestran a modo de ejemplo dos métodos típicos en el presente documento.

25 Método A: Se agita una mezcla de ácido C.2 ($R^2 =$ Me, $W-R^1 =$ tiofen-2-ilo, $R^3 =$ H, $R^4 =$ metoximetilo, 1 equivalente en moles), amina C.3 (2 equivalentes en moles), HBTU (1 equivalente en moles) y diisopropiletilamina (4 equivalentes) en DMF (1 M) a 50°C. Se monitoriza la reacción mediante CLEM. Se purifica el material bruto mediante HPLC dando el producto 1 deseado.

30 Método B: Se agitó una mezcla de ácido 5-(metoximetil)-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico C.2 ($R^2 =$ Me, $W-R^1 =$ tiofen-2-ilo, $R^3 =$ H, $R^4 =$ metoximetilo) (110 mg, 0,332 mmol), piridin-4-ilmetanamina C.3 ($V =$ 4-piridinilo) (72 mg, 0,664 mmol), EDC (128 mg, 0,664 mmol), HOBT (43 mg, 0,132 mmol) y N-metilmorfolina (NMMP, 97 μ l, 0,83 mmol) en 3 ml de cloruro de metileno a temperatura ambiente durante la noche (20 horas). Tras la finalización, se añadieron 50 ml adicionales de cloruro de metileno y se lavó la mezcla resultante con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna usando un 10% de CH_3OH/CH_2Cl_2 como eluyente dando 60 mg de 1.

35 1H -RMN 400 MHz ($CDCl_3$) δ : 8,52 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 5,90$ Hz, 2H), 8,32 (s a, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 3,85$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 5,09, 0,77$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 5,90$ Hz, 2H), 7,10 (dd, $J = 5,0$ Hz, 3,86 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,45 (d, $J = 5,82$ Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). CLEM (ES+) m/z 421 ($M+ 1$).

Ejemplo de referencia 2

40 5-Butil-N-(3-metoxipropil)-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (2). Se preparó el compuesto 2 siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 1 con la excepción de que B.1 era 3-oxoheptanoato de metilo en lugar de 4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo en la etapa 3 y de que se usó 3-metoxipropilamina en lugar de piridin-4-ilmetanamina con 3-metoxipropilamina en la etapa 5. 1H -RMN 400 MHz ($CDCl_3$) δ 8,64 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,80 (dd, $J = 3,85, 0,94$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 5,09, 0,93$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 5,07, 3,87$ Hz, 1H), 6,62 (s a, 1H), 3,52-3,63 (m, 6H), 3,38 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,839 (dd, $J = 7,31, 7,31$ Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 414 ($M+ 1$).

Ejemplo de referencia 3

45 5-Butil-1-(5-metil-4-tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-N-(3-(metilsulfonil)propil)-1H-pirazol-4-carboxamida (3). La preparación de 3 fue similar a la descrita en el ejemplo 1 en la que se reemplazó 3-metoxipropilamina por 3-metilsulfonilpropilamina. 1H -RMN 400 MHz ($CDCl_3$) δ 8,62 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,21 (s a, 1H), 6,61 (s a, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,14 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,835 (dd, $J = 7,01, 7,01$ Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 462 ($M+1$).

Ejemplo 4

55 N-((1-Metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida (4). Siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 1 con la excepción de sustituir 4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo por 3-oxo-3-fenilpropanato de metilo como B.1 en la etapa 3 y sustituir piridin-4-ilmetanamina por (1-metil-1H-imidazol-5-il)metanamina en la etapa 5, se obtuvo el compuesto 4 del título. 1H -RMN 400 MHz ($CDCl_3$) δ 8,55 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 5,09$ Hz, 1H), 7,34-7,41 (m, 7H), 7,04 (dd, $J = 4,20, 4,13$ Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,32 (s a, 1H), 4,29 (d, $J = 5,40$ Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,52 (s, 3H). CLEM (ES+) m/z 456 ($M+1$).

Ejemplo 5

5-*(2-Clorofenil)-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida* (5). Se preparó el compuesto 5 siguiendo procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1 con las excepciones de sustituir 4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo por 3-oxo-3-(2-clorofenil)propanato de metilo como B.1 en la etapa 3 y sustituir piridin-4-ilmetanamina por (1-metil-1H-imidazol-5-il)metanamina en la etapa 5. ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 8,56 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,33-7,44 (m, 7H), 7,05 (dd, J = 4,89, 4,84 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,28 (dd, J = 4,55, 4,55 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 5,36, 3,30 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,52 (s, 3H). CLEM (ES+) m/z 490 (M+1).

Ejemplo 6

10 5-*(4-Fluorofenil)-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida* (6). Se preparó el compuesto 6 siguiendo procedimientos similares descritos en el ejemplo 1 con la excepción de sustituir 4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo por 3-oxo-3-(4-fluorofenil)propanato de metilo como B.1 en la etapa 3 y sustituir piridin-4-ilmetanamina por (1-metil-1H-imidazol-5-il)metanamina en la etapa 5. ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 8,55 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,49 (d, J = 4,61 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,70 Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 3H), 7,08-7,12 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,45 (d, J = 5,40 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,53 (s, 3H). CLEM (ES+) m/z 462 (M+ 1).

15 Ejemplo 7

20 5-*Butil-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-N-((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida* (7). Se acopló una mezcla del producto intermedio de ácido C.2 (R⁴ = n-butilo) del ejemplo 1 con (4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metanamina dando 7. ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 8,60 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 5,1, 5,1 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,76 (d, J = 3,81 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5,07 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 4,54, 4,35 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 5,63 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,62 (dd, J = 7,57, 7,57 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 0,819 (dd, J = 7,23, 7,23 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 437 (M+1).

Ejemplo 8

25 5-*Butil-N-((4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida* (8). Se preparó el compuesto 8 de manera similar al procedimiento en el ejemplo 7, excepto porque se sustituyó (4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metanamina por (4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metanamina en la etapa de acoplamiento final. ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 8,69 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,84 (d, J = 3,76 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,09 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 4,83, 4,48 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 4,82, 4,07 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 5,59 Hz, 2H), 3,68 (dd oculto, J = 7,78, 7,75 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,66 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,873 (dd, J = 7,30, 7,40 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 451 (M+1).

30 Ejemplo 9

35 5-*Butil-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-9-il)-1H-pirazol-4-carboxamida* (9). Se preparó el producto intermedio de 6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-9-amina C.3 (véase el esquema C) siguiendo procedimientos notificados en la bibliografía para sistemas similares, partiendo de 3-aminoazepan-2-ona. Se logró la reacción de acoplamiento a C.2 de la misma manera que se describió en los ejemplos previos, dando como resultado el compuesto 9. ¹H-RMN 500 MHz (CDCl₃) δ 8,64 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,80 (d, J = 4,90 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 5,80 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 4,90 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 4,66, 4,16 Hz, 1H), 5,22 (m, H), 4,30 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,84 (dd, J = 13,2, 13,0 Hz, 1H), 3,61 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,50 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,17 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 2,10 (d, J = 14,05 Hz, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 0,827 (dd, J = 7,23, 7,23 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 477 (M+1).

40 Ejemplo 10

45 5-*Butil-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-N-(1-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)ciclopropil)-1H-pirazol-4-carboxamida* (10). Se preparó el compuesto 10 siguiendo los procedimientos del ejemplo 1 sustituyendo piridin-4-ilmetilamina por 1-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)ciclopropanamina en la etapa 5. ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 8,69 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84 (d, J = 3,56 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 4,94 Hz, 1H), 7,27 (dd oculto, J = 5,09, 4,17 Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), +3,62 (dd, J = 7,68, 7,68 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,57-1,69 (m, 4H), 1,50 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 0,85 (dd, J = 7,34, 7,34 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 463 (M+1).

Ejemplo 11

50 5-*Butil-1-(5-cloro-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida* (11). Se preparó el compuesto del título siguiendo las etapas descritas en el ejemplo 1 con las excepciones de sustituir 2,4-dicloro-5-metilpirimidina por 2,4,5-tricloropirimidina en la etapa 1 y sustituir piridin-4-ilmetilamina por (1-metil-1H-imidazol-2-il)metanamina en la etapa 5. ¹H-RMN 500 MHz (CDCl₃) δ 8,77 (d, J = 4,17 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 3,90, 0,935 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 2,74, 0,91 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26 (d, J = 5,91, 4,2 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,64 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 1,66 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,870 (dd, J = 7,30, 7,30 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 456 (M+1).

Ejemplo 12

5 5-Butil-1-(5-cloro-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-N-((4-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida (12). La preparación del compuesto 12 fue similar a la del ejemplo 11 con la sustitución de (1-metil-1H-imidazol-2-il)metanamina por (4-metil-1H-imidazol-2-il)metanamina en la etapa de acoplamiento final. ¹H-RMN 500 MHz (CDCl₃) δ 8,79 (s, 1H), 8,38 (d, J = 3,83 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (d, J = 5,01 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 4,82, 4,02 Hz, 1H), 6,92 (s a, 1H), 4,51 (d, J = 5,14 Hz, 2H), 3,61 (dd, J = 7,76, 7,76 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,2 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,859 (dd, J = 7,31, 7,31 Hz, 3H); CLEM (ES+) m/z 456 (M+1).

Ejemplo 13

10 5-Butil-1-cloro-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]jazepin-9-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (13). Se preparó el compuesto 13, con modificación apropiada, según el procedimiento del ejemplo 9. ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 8,79 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 3,90, 0,69 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,79 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 5,0, 0,68 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 4,81, 4,81 Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,33 (ABd, J_{AB} = 14,2 Hz, J = 4,37 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 12,94, 12,94 Hz, 1H), 3,64 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,10-2,21 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,86 (dd, J = 7,30, 7,30 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 498 (M+ 1).

15 Ejemplo de referencia 14

5-Butil-1-(4-cloro-5-metilpirimidin-2-il)-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida (14). Siguiendo las etapas mostradas en el esquema D (véase la sección 0), este ejemplo describe la preparación de 14, un producto intermedio a modo de ejemplo correspondiente a D.5 en el esquema D, al que puede unirse una diversidad de grupos -W-R¹ para preparar compuestos según la fórmula I.

20 Etapa 1. Se trató una disolución de 2-cloro-5-metil-4-(2-trimetilsilanil-etoxi)-pirimidina (2,1 g, 8,6 mmol, preparada a partir de 2-cloro-5-metilpirimidina según Lluís *et al.*, (1998) Tetrahedron Lett. 39:1807-1810) en piridina con hidrazina anhidra (4 ml, 15 eq.) a 100°C durante 1 hora. A la finalización de la reacción, se eliminaron los disolventes y se diluyó el residuo con 100 ml de EtOAc y se lavó con agua (5 ml x 3). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró dando D.2 (R² = metilo) como un sólido de color blanco (2,17 g, 100%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 0,10 (s, 9H), 1,12 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,01 (s, 3H), 3,90 (s, a, 2H), 4,42 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 6,00 (s, 1H), 7,90 (s, 1H).

30 Etapa 2. Se trató una disolución de D.2 (R² = metilo, R³ = H) (2,1 g, 8,6 mmol) en EtOH (20 ml) con (Z)-2-((dimetilamino)metileno)-3-oxoheptanoato de metilo (1,93 g, 1,1 eq.) y ácido acético (0,2 ml). Se calentó la mezcla a 90°C durante 2 horas antes de enfriar de nuevo hasta temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc/hexano 1:1 como eluyente dando D.3 como un aceite incoloro, (3 g, 90%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 0,12 (s, 9H), 0,91 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,37-1,41 (m, 2H), 1,58-1,62 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 3,52 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,89 (s, 3 H), 4,57 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,56 (s, 1H). CLEM (ES+) m/z 391 (M + 1).

35 Etapa 3. Se trató una disolución de D.3 (2,84 g, 7,3 mmol) en MeCN (35 ml) con TBAF (8 ml, 1 M en THF, 1,1 equiv.) a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre agua y EtOAc. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con carbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron dando un aceite incoloro. Se disolvió el material bruto en MeOH (30 ml) y agua (30 ml) y se trató con LiOH (650 mg) a 50°C durante la noche. Se eliminó la mayoría del disolvente a presión reducida. Se lavó en primer lugar la fase acuosa dos veces con CH₂Cl₂, y entonces se neutralizó hasta pH 3 con HCl 3 N. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, se lavó con agua y se secó (D.4, 1,5 g, 74%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 0,82 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,23-1,27 (m, 2H), 1,45-1,50 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 8,01 (s, 1H), 8,05 (sa, 1H), 12,8 (sa, 1H). CLEM (ES+) m/z 277 (M + 1).

45 Etapa 4. Se calentó una mezcla de D.4 (7,5 g, 27 mmol) y POCl₃ (50 ml) hasta 100°C durante 2 horas. Se eliminó POCl₃ a presión reducida y se trató el residuo con agua con hielo. Se filtró el sólido de color blanco resultante, se lavó con agua y se secó al aire (D.5, 8,3 g, 100%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,47-1,53 (m, 2H), 1,68-1,70 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 3,48 (t, J = 8 Hz, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 10,7 (s, a, 1H). CLEM (ES+) m/z 295 (M + 1).

50 Etapa 5. Se agitó una mezcla de D.5 (R² = metilo, R⁴ = n-butilo), (1-metil-1H-imidazol-5-il)metanamina y una base de amina terciaria a t.a. durante 30 min. Se llevó la mezcla de reacción a EtOAc y se lavó con disolución de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice dando 14.

Ejemplo 15

55 S-Butil-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1-(5-metil-4-fenoxipirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (15). Se mezcló una disolución de 14 (16 mg, 0,04 mmol) en 3 ml de DMF con fenol (15 mg, 0,17 mmol) y NaH (3,0 mg, dispersión en aceite mineral al 60%, 0,12 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche. A la finalización de la reacción tal como se indicó mediante CLEM, se concentró la mezcla y se purificó mediante HPLC (columna Capcell

Pak C₁₈, gradiente del 20% de A:80% de B al 80% de A:20% de B a lo largo de 45 minutos; A = TFA al 0,1% en agua, B = TFA al 0,1% en MeCN) dando un sólido de color blanco como 15. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 0,89-0,92 (t, 3H), 1,36-1,41 (m, 2H), 1,60-1,63 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 3,52-3,55 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,67-4,69 (d, 2H), 6,80-6,83 (m, 2H), 6,92-6,95 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,36 (s, 1H). CLEM (ES+) m/z 446 (M+ 1).

5 Ejemplo 16

5-Butil-1-(4-etoxi-5-metilpirimidin-2-il)-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida (16). Se preparó el compuesto 16 siguiendo los procedimientos descritos para el compuesto 15 con la excepción de sustituir fenol por etanol. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 0,88-0,91 (t, 3H), 1,35-1,39 (m, 2H), 1,44-1,47 (t, J= 7,0 Hz, 3H), 1,60-1,63 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 3,49-3,52 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,48-4,52 (q, 2H), 4,64-4,65 (d, J= 5,5 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,33 (s, 1H). CLEM (ES+) m/z 398 (M+1).

10 Ejemplo 17

5-Butil-1-(4(etilamino)-5-metilpirimidin-2-il)-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida (17). A una disolución de 14 (35 mg, 0,09 mmol) en 3 ml de DMF se le añadió EtNH₂ (0,14 ml, 2 M en THF, 0,27 mmol) y TEA (37 μl, 0,27 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se llevó el residuo a acetato de etilo y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el material residual mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyentes: MeOH/DCM, 0-15%) dando 17. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 0,87-0,90 (t, 3H), 1,29-1,32 (t, 3H), 1,36-1,39 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 3,49-3,52 (m, 2H), 3,57-3,60 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 4,64-4,65 (d, 2H), 4,73 (s, 1H), 6,01 (t, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), CLEM (ES+) m/z 397 (M+1).

20 Ejemplo 18

5-Butil-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1-(5-metil-4-(piperidin-1-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (18). Se preparó el compuesto del título siguiendo los procedimientos descritos para el ejemplo 17 con la excepción de sustituir etilamina por piperidina. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 0,86-0,89 (t, 3H), 1,33-1,36 (m, 2H), 1,32-1,43 (m, 3H), 1,57-1,61 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 3,09-3,13 (q, J= 7,5 Hz, 3H), 3,46-3,50 (m, 6H), 3,75 (s, 1H), 4,63-4,64 (d, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,16 (s, 1H). CLEM (ES+) m/z 437 (M+1).

25 Ejemplo 19

5-Butil-1-(4(ciclopropilamino)-5-metilpirimidin-2-il)-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida (19). Se preparó el compuesto 19 siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 17 con la excepción de sustituir etilamina por ciclopropilamina. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 0,65 (m, 2H), 0,87-0,93 (t, 3H), 1,35-1,37 (m, 2H), 1,43-1,46 (m, 3H), 1,63-1,64 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,93-2,95 (s, 1H), 3,12-3,22 (m, 3H), 3,67-3,70 (m, 2H), 3,70-3,72 (s, 3H), 4,67 (s, 2H), 5,11 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), CLEM (ES+) m/z 409 (M+1).

30 Ejemplo 20

1-(4-(1H-Imidazol-1-il)-5-metilpirimidin-2-il)-5-butil-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida (20). Se preparó el compuesto del título siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 17 con la excepción de sustituir etilamina por imidazol. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 0,92-0,95 (m, 3H), 1,41-1,46 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 3,56-3,58 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,70-4,71 (t, 2H), 6,10-6,11 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,85 (s, 1H). CLEM (ES+) m/z 420 (M+1).

35 Ejemplo 21

5-Butil-1-(4-ciclobutil-5-metilpirimidin-2-il)-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida (21). A la suspensión de polvo de Mg finamente triturado (36 mg, 1,5 mmol) sobre 2 ml de éter anhidro, se le hizo gotear bromociclobutano (95 μl, 1,0 mmol) de manera próxima al Mg. Tras disolverse el polvo de Mg, se añadieron ZnCl₂ (204 mg, 1,5 mmol) y el producto intermedio 14 de cloro (40 mg, 0,10 mmol) a la disolución seguido por Pd(dppf)Cl₂ (7,31 mg, 0,01 mmol). Entonces se calentó la mezcla de reacción hasta 70°C durante la noche. Tras la eliminación del disolvente, se repartió el residuo entre acetato de etilo y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC (columna Capcell Pak C₁₈, gradiente del 20% de A:80% de B al 80% de A:20% de B a lo largo de 45 minutos; A - TFA al 0,1% en agua, B - TFA al 0,1% en MeCN) dando un sólido de color blanco como compuesto 21. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 0,93-0,95 (m, 3H), 1,443-1,45 (m, 4H), 1,61-1,63 (m, 2H), 2,34-2,35(m, 1H), 2,44 (s, 1H), 2,57 (m, 2H), 3,50-3,52 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,68-4,76 (m, 6H), 7,56 (s, 1H), 8,70-8,85 (m, 2H), 9,23-9,26 (m, 1H). CLEM (ES+) m/z 408 (M+1).

50 Ejemplo 22

(5-Butil-1-(5-cloro-4-ciclopentilpirimidin-2-il)-N-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-9-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (22). Preparada de manera similar siguiendo la secuencia de reacciones y las condiciones descritas para los compuestos en los ejemplos 12 y 21. ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 8,69 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 5,24 (s a, 1H), 4,30 (AB, JAB= 13,7 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 12,9, 12,9 Hz, 1H), 3,51 - 3,72 (m, 4H), 1,24-

2,51 (m, 17H), 0,875 (dd, J = 7,1, 7,1 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 483 (M+1).

Ejemplo 23

Este ejemplo ilustra la preparación de (5-butil-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metanol (23) útil como producto intermedio. A una muestra de 5-(memoximetil)-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (1,0 g, 2,8 mmol), preparado tal como se describió en el ejemplo 1, en 50 ml de CH₂Cl₂, enfriado hasta -78°C, se le añadieron 11,2 ml de DIBAL (1 M en THF, 11,2 mmol). Se agitó la mezcla a -78°C durante 3 horas. Entonces se calentó lentamente la reacción hasta temperatura ambiente. Tras 3 horas, se extinguió la reacción con 10 ml de MeOH y se burbujeó aire a través de la disolución durante 3 horas. Se repartió la mezcla de reacción entre agua y CH₂Cl₂, entonces se concentró la fase orgánica y se purificó la mezcla bruta mediante cromatografía en fase normal sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH 19:1) proporcionando 600 mg de 23 como un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,87 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,37 (m, 2 H), 1,40 (m, 2 H), 2,6 (s, 3 H), 3,36 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,6 (s, 2H), 7,28 (m, 1 H), 7,62 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1H) 7,81 (s 1 H), 8,66 (s, 1H). CLEM (ES+) m/z 329 (M+1).

Ejemplo de referencia 24

2-(5-Butil-4-(((1,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-1H-pirazol-1-il)-5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidina (24). A un vial de 20 ml se le añadió alcohol 23 (1,0 g, 3,1 mmol) y 10 ml de POCl₃. Se agitó la reacción a 70°C durante 4 horas momento en el que se eliminó por soplado el POCl₃ en exceso con una corriente de nitrógeno. Se repartió el material bruto entre agua y CH₂Cl₂, se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró proporcionando 1 g del producto intermedio semibruto 2-(5-butil-4-(clorometil)-1H-pirazol-1-il)-5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidina como un aceite de color marrón.

A un vial de 20 ml se le añadieron (1,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)metanol (32 mg, 0,26 mmol), NaH (10 mg, al 60% en aceite, 0,12 mmol) y 4 ml de DMF. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, momento en el que se enfrió la reacción hasta 0°C, se añadió el producto intermedio bruto 2-(5-butil-4-(clorometil)-1H-pirazol-1-il)-5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidina (60 mg, 0,17 mmol), se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. Se repartió la reacción bruta entre agua y EtOAc, se concentró la fase orgánica y se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa proporcionando 1,4 mg de 24 como una película transparente. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD-d₃) δ 0,851 (t, J = 5,9 Hz, 3 H), 1,35 (q, J = 5,9 Hz, 2 H), 1,57 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,67 (s, 3 H), 3,35 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 4,61 (s, 2 H), 4,67 (s, 2 H) 7,31 (t, J = 3,6 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H). CLEM (ES+) m/z 437 (M+1).

Ejemplo 25

2-(5-Butil-4-((piridin-4-iloxi)metil)-1H-pirazol-1-il)-5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidina (25). A un vial de 20 ml se le añadió alcohol 23 (100 mg, 0,30 mmol), 4-hidroxipiridina (57 mg, 0,6 mmol), DEAD (105 mg, 0,6 mmol), PPh₃ (157 mg, 0,6 mmol), 5 ml THF y TEA (64 µl, 0,46 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 6 horas, momento en el que se repartió la mezcla de reacción entre agua y EtOAc. Entonces se concentró la fase orgánica y se purificó la mezcla bruta en primer lugar mediante HPLC preparativa en fase inversa y luego mediante cromatografía en fase normal sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH 9:1 + NH₄OH al 1%) proporcionando 5,0 mg de 25 como un sólido de color blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,35 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,62 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,64 (s, 3 H), 3,35 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 5,05 (s, 2 H), 6,92 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 7,25 (m, 1 H), 7,63 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,82 (m, 2 H), 8,49 (d, J = 4,7 Hz, 2 H), 8,67 (s, 1 H). CLEM (ES+) m/z 406 (M+1).

Ejemplo 26

4-((5-Butil-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metoxi)quinolina (26). A un vial de 20 ml se le añadió DEAD (105 mg, 0,6 mmol), PPh₃ (157 mg, 0,6 mmol), 5 ml de THF y TEA (64 µl, 0,46 mmol). Se agitó la mezcla durante 30 minutos, luego se añadieron alcohol 23 (100 mg, 0,30 mmol) y 8-hidroxiisquinolina (87 mg, 0,6 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 6 horas, momento en el que se repartió la mezcla de reacción entre agua y EtOAc. Entonces se concentró la fase orgánica y se purificó la mezcla bruta en primer lugar mediante HPLC preparativa en fase inversa proporcionando 12,0 mg de 26 como un sólido de color blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,78 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,35 (m, 2 H), 1,62 (m, 2 H), 2,64 (s, 3 H), 3,38 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 7,25 (dd, J = 5,0, 4,0 Hz, 1 H), 7,55 (dd, J = 6,6, 1,9 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J = 5,1, 0,8 Hz, 1 H), 7,83 (dd, J = 3,9, 1,1 Hz, 1 H), 7,89 (m, 3 H), 8,52 (s, 2 H), 8,67 (s, 1 H), 9,66 (s, 1 H). CLEM (ES+) m/z 456 (M+1).

Ejemplo 27

5-Butil-1-(5-metil-4-(tiazol-5-il)pirimidin-2-il)-N-((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida (27). Se preparó el compuesto 27 a partir de ácido 5-butil-1-(5-metil-4-(tiazol-5-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 1 con las excepciones de sustituir ácido tiofeno-2-borónico por ácido tiazol-5-borónico en la etapa 1 y sustituir piridin-4-ilmetilamina por (4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metanamina. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD-d₃) δ 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,36 (m, 2 H), 1,61 (m, 2 H), 2,69 (s, 3 H), 3,56 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 4,81 (s, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H).

H). CLEM (ES+) m/z 438 (M+1).

Ejemplo 28

5 5-Butil-N-((4-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1-(5-metil-4-(tiazol-5-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (28). Se preparó una disolución de ácido 5-butil-1-(5-metil-4-(tiazol-5-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (80 mg, 0,24 mmol), (4-metil-1H-imidazol-5-il)metanamina (72 mg, 0,48 mmol), HBTU (182 mg, 0,48 mmol) y 2 ml de DMF a la que se añadió DIEA (167 μ l, 0,96 mmol). Se agitó la reacción a 50°C durante 3 horas, momento en el que se purificó la mezcla bruta directamente mediante HPLC preparativa en fase inversa proporcionando 21,1 mg de 28 como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD-d₃) δ 0,84 (t, J= 3,4 Hz, 3 H), 1,33 (q, J= 7,5 Hz, 2 H), 1,59 (t, J= 6,6 Hz, 2 H), 2,67 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 3,43 (s, 2 H), 3,56 (t, J= 7,7 Hz, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H). CLEM (ES+) m/z 437 (M+1).

Ejemplo 29

15 N-(2-(2-Amino-4-metiltiazol-5-il)etil)-5-butil-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (29). Se preparó una disolución de ácido 5-butil-1-(5-metil-4-(tiazol-5-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (45 mg, 0,13 mmol), 5-(2-aminoetil)-4-metiltiazol-2-amina (50 mg, 0,16 mmol), HBTU (197 mg, 0,20 mmol) y 2 ml de DMF a la que se añadió DIEA (68 μ l, 0,39 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 4 horas, momento en el que se purificó la mezcla bruta directamente mediante HPLC preparativa en fase inversa proporcionando 31,2 mg de 29 como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD-d₃) δ 0,84 (t, J= 7,2 Hz, 3 H), 1,35 (m, 2 H), 1,61 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 3,27 (s, 3 H), 2,90 (t, J= 6,5 Hz, 2 H), 3,54 (t, J= 6,7 Hz, 2 H), 3,60 (t, J= 7,9 Hz, 2 H), 7,29 (t, J= 4,5 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,73 (d, J= 5,1 Hz, 1 H), 7,92 (d, J= 3,5 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H). CLEM (ES+) m/z 482 (M+1).

Ejemplo 30

25 (5-Butil-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-il)(5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona (30). A una disolución de ácido 5-butil-1-(5-metil-4-(tiazol-5-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (72 mg, 0,21 mmol), 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (50 mg, 0,23 mmol), HBTU (119 mg, 0,32 mmol) y 4 ml de DMF se le añadió DIEA (54 μ l, 0,73 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas momento en el que se purificó la mezcla bruta directamente mediante HPLC preparativa en fase inversa proporcionando 3,0 mg de 30 como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD-d₃) δ 0,78 (t, J= 7,2 Hz, 3 H), 1,35 (m, 2 H), 1,61 (m, 2 H), 2,69 (s, 3 H), 3,4 (t, J= 7,7 Hz, 2 H), 4,18 (t, J= 5,1 Hz, 2 H), 4,31 (t, J= 5,5 Hz, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 7,32 (t, J= 4,5 Hz, 1 H), 7,82 (d, J= 5,1 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1H), 7,99 (d, J= 2,7 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H). CLEM (ES+) m/z 449 (M+1).

Ejemplo 31

35 N-(4-(1H-Imidazol-1-il)fenil)-5-butil-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (31). Se preparó el compuesto 31 siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 1 reemplazando 3-metoxipropilamina por 4-(1H-imidazol-1-il)benzenamina. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,11 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,90 (dd, J= 8,80, 2,69 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (d, J= 8,80 Hz, 2H), 7,35 (dd, J= 5,13, 4,40 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,43 (t, J= 7,83 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,56 (quint., J= 7,58 Hz, 2H), 1,27 (sex., J= 7,34 Hz, 2H), 0,80 (t, J= 7,34 Hz, 3H). CLEM (ESI) m/z 484 (M+H) (M+1).

Ejemplo 32

40 5-Butil-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-N-((6-oxopiperidin-3-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida (32). Se preparó el compuesto 32 siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 1 reemplazando 3-metoxipropilamina por 5-(aminometil)piperidin-2-ona. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,76 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (d, J= 3,87 Hz, 1H), 7,82 (d, J= 4,39 Hz, 1H), 7,43 (d, J= 6,78 Hz, 1H), 7,32 (dd, J= 5,06, 3,92 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,45 (dd, J= 6,78, 1,49 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,60 (t, J= 7,76 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,61 (sept., J= 7,50 Hz, 2H), 1,34 (sex., J= 7,42 Hz, 2H), 0,85 (t, J= 7,40 Hz, 3H). CLEM (ESI) m/z 449,2 (M+1).

Ejemplo 33

50 5-Butil-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de piridin-4-ilmetilo (33). Se preparó el compuesto 33 siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 1 reemplazando 3-metoxipropilamina por piridin-4-ilmetanol. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,86 (m 3H), 8,30 (sa, 1H), 8,13 (d, J= 6,36 Hz, 2H), 1,98 (d, J= 3,91 Hz, 1H), 7,82 (d, J= 3,42 Hz, 1H), 7,32 (dd, J= 4,89, 3,91 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,58 (t, J= 7,82 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,67 (quint., J= 7,83 Hz, 2H), 1,37 (sex., J= 7,34 Hz, 2H), 0,86 (t, J= 7,34 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 434 (M+1).

Ejemplo de referencia 34

N-((5-Butil-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-(1H-imidazol-5-il)acetamida (34). Se preparó el compuesto 34 en una síntesis de cuatro etapas.

Etapa 1. Se calentó una disolución de alcohol 23 (945 mg, 2,88 mmol, 1 equiv.) en POCl_3 (15 ml) hasta 70°C y se dejó agitar durante 7 h. Se eliminó el reactivo en exceso proporcionando 2-(5-butil-4-(clorometil)-1H-pirazol-1-il)-5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidina (870 mg, 87%), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Etapa 2. A una disolución de 2-(5-butil-4-(clorometil)-1H-pirazol-1-il)-5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidina (870 mg, 2,52 mmol, 1 equiv.) en DMF (15 ml) se le añadió NaN_3 (212 mg, 3,26 mmol, 1,2 equiv.) y se calentó hasta 85°C y se dejó agitar durante 2 h. Se diluyó la reacción con H_2O (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Se combinó la fase orgánica, se secó (sobre sulfato de magnesio), se concentró y se llevó el producto bruto a la siguiente etapa.

10 Etapa 3. Se cargó la mezcla de producto bruto de la etapa 2 y Pd/C (al 10%, 10 mg) en MeOH (15 ml) con gas hidrógeno (1 atm). Tras agitarse durante 3,5 h a 44°C , se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (el 10% de metanol en diclorometano con hidróxido de amonio al 1%) proporcionando (5-butil-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metanamina (730 mg, rendimiento del 90%) como un sólido de color amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s 1H), 7,86 (d, J = 3,42 Hz, 1H), 7,80 (s 1H), 7,73 (d, J = 4,89 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 5,13, 3,91 Hz, 1H), 3,72 (t, J = 7,58 Hz, 2H), 2,56 (s 3H), 1,51 (quint., J = 7,34 Hz, 2H), 1,34 (sex., J = 7,58 Hz, 2H), 0,84 (t, J = 7,34 Hz, 3H); EMBR (ESI) m/z: Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{S}$ (base libre; M+H) 328,2, hallado 328,3.

20 Etapa 4. Se trató una mezcla de (5-butil-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metanamina y ácido 2-(1H-imidazol-5-il)acético en razón molar 1:1 con EDC (1 equiv.), HOBT (1 equiv.) y N-metilmorfolina (2 equiv.) en cloruro de metileno (a una concentración de 0,5 M) a temperatura ambiente durante la noche (20 horas). Tras la finalización, se añadió cloruro de metileno adicional y se lavó la mezcla resultante con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna usando un 10% de $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ como eluyente dando el compuesto 34 del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,79 (s 1H), 8,34 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 8,10 (s 1H), 7,94 (s 1H), 7,93 (s 1H), 7,62 (s 1H), 7,33 (D, J = 4,69 Hz, 1H), 7,10 (s 1H), 4,18 (D, J = 5,48 Hz, 2H), 3,49 (s 3H), 3,1 1 (t, J = 7,83 Hz, 2H), 2,60 (s 3H), 1,40 (quint., J = 7,43 Hz, 2H), 1,24 (sex., J = 7,83 Hz, 2H), 0,77 (t, J = 7,43 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 436 (M + 1).

Ejemplo 35

N-(5-Butil-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(piridin-4-il)acetamida (35). Lo siguiente describe una síntesis en tres etapas de 35.

30 Etapa 1. A una disolución de ácido 5-butil-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (1,03 g, 3,01 mmol) y TEA (461 μl , 3,31 mmol, 1,1 equiv.) en tolueno (15 ml) se le inyectó DPPA (680 μl , 3,16 mmol, 1,05 equiv.). Se calentó la mezcla hasta $90-100^\circ\text{C}$ y se dejó agitar durante 1,5 h. Cuando había cesado el burbujeo, se inyectó t-butanol (1,0 ml, 10,66 mmol, 3,54 equiv.) y se agitó durante 17 h. Entonces se evaporó la reacción y se sometió el aceite resultante a cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente del 80% de acetato de etilo en hexanos al 100% de acetato de etilo) proporcionando el producto intermedio de amina protegida 5-butil-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamato de terc-butilo como un sólido de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8,77 (s, 1H), 8,68 (sa, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,74 (sa, 1H), 7,31 (m, 1H), 3,09 (t, J = 7,83 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,38 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 0,76 (t, J = 7,34 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 414 (M + 1).

40 Etapa 2. A la disolución de 5-butil-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamato de terc-butilo de la etapa 1 en CHCl_3 (30 ml) enfriada hasta 0°C se le inyectó ácido trifluoroacético (3 ml) y se dejó agitar durante 23 h a 23°C . Entonces se evaporó el disolvente de reacción y se redisolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con disolución de NaHCO_3 saturada. Se secó la fase orgánica (sulfato de sodio) y se concentró, tras lo cual se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente del 2% de metanol en diclorometano al 10% de metanol en diclorometano) proporcionando 5-butil-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-amina (361 mg, rendimiento del 38% a lo largo de 3 etapas) como un aceite de color amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO) δ 8,55 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 3,91, 0,98 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 5,38, 0,98 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 4,89, 3,91 Hz, 1H), 4,86 (sa, 2H), 3,19 (t, J = 7,82 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 4,53 (m, 2H), 1,36 (sex., J = 7,83 Hz, 2H), 0,84 (t, J = 7,34 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 314 (M + 1).

50 Etapa 3. A una disolución de 5-butil-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-amina (51 mg, 0,163 mmol, 1,0 equiv.) y ácido 2-(piridin-4-il)acético (56 mg, 0,323 mmol, 2,0 equiv.) en DMF (1 ml) se le añadió HBTU (51 mg, 0,179 mmol, 1,1 equiv.) y DIEA (91 μl , 0,520 mmol, 3,2 equiv.) y se calentó hasta 40°C y se dejó agitar durante 15 h. Se diluyó la reacción con disolución de NaHCO_3 saturada (15 ml) y se extrajo con una disolución de IPA al 30% en CHCl_3 (3 x 20 ml). Se secó la fase orgánica (sulfato de sodio), se concentró y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (el 10% de metanol en diclorometano) proporcionando 35 (45 mg, rendimiento del 64%) como un sólido amorfo de color blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (s 1H), 8,51 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,22 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,48 (quint., J = 7,6 Hz, 2H), 1,25 (sex., J = 7,2 Hz, 2H), 0,77 (t, J = 12 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 433 (M + 1).

Ejemplo de referencia 36

5 5-Butil-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-ilcarbamato de piridin-4-ilmetilo (36). Se preparó el compuesto 36 siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 1 para el compuesto en el ejemplo 35 con la excepción de sustituir t-butanol por piridin-4-ilmetanol. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,60 (s, 1H), 8,54 (d, J= 4,9 Hz, 2H), 7,86 (d, J= 6,9 Hz, 2H), 7,72 (d, J= 4,9 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,23 (t, J= 4,9 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,22 (t, J= 7,8 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,5 (quint., J= 7,3 Hz, 2H), 1,31 (sex., J= 7,3 Hz, 2H), 0,80 (t, J= 7,3 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 449 (M + 1).

Ejemplo de referencia 37

10 N-((5-Butil-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-1,2-dimetil-1H-imidazol-5-sulfonamida (37). Se preparó el compuesto del título mezclando una muestra de (5-butil-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metanamina, (de la etapa 3 del ejemplo 36), cloruro de 1,2-dimetil-1H-imidazol-5-sulfonilo y diisopropiletilamina en diclorometano. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,68 (s 1H), 7,94 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 4,09 (s 2H), 3,70 (s 3H), 3,18 (t a, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,84 (m 3H). CLEM (ES+) m/z 486 (M + 1).

Ejemplo 38

15 5-Butil-1-(5-fluoro-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-N-(1-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)ciclopropil)-1H-pirazol-4-carboxamida (38). Se sintetizó el compuesto 38 siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 1 con las excepciones de comenzar con 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina en lugar de 2,4-dicloro-5-metilpirimidina en la etapa 1 y sustituir piridin-4-ilmetilamina por 1-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)ciclopropanamina en la etapa 5. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,98 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,93 Hz, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,92 (d, J= 4,89, 0,73 Hz, 1H), 7,34 (dd, J= 5,14, 3,91 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 1,68 (dd, J= 7,83, 5,14 Hz, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,56 (dd, J = 7,83, 5,62 Hz, 2H), 1,36 (sex., J= 7,34 Hz, 2H), 0,87 (t, J= 7,34 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 467 (M + 1).

Ejemplos 39-97

Se sintetizaron los siguientes ejemplos con ligeras modificaciones en los procedimientos sintéticos descritos anteriormente.

25 5-(But-3-enil)-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (39). CLEM (ES+) m/z 434 (M + 1), (ejemplo de referencia).

30 5-Butil-N-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (40). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,77 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,99 (d, J = 3,52 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,08 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,43 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,61 (t, J = 7,83 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,70-1,66 (m, 2H), 1,41-1,27 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,43 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 472 (M+1).

5-Butil-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (41).

35 5-Butil-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-N-((tiazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida (42). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 0,76 (t, J= 7,0 Hz, 3H), 1,19-1,23 (m, 2H), 1,47-1,49 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 3,38 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 4,65 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,32 (t, J= 4,5 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,95 (d, J= 4,5 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,88 (t, J= 5,5 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H). CLEM (ES+) m/z 439 (M + 1).

40 5-Butil-1-(5-cloro-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-N-((tiazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida (43). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,94 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,45 (d, J= 3,91 Hz, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,30 (t, J= 4,3 Hz, 1H), 5,08 (t, J= 7,87 Hz, 2H), 4,78 (s, 3H), 1,77 (quint., J= 7,43 Hz, 2H), 1,32 (sex., J = 7,43 Hz, 2H), 0,87 (t, J= 7,43 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 459 (M+1).

5-Butil-N-(sulfolan-3-il)-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (44).

(5-Butil-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-il)(6,7-dihidro-3-hidroxiisoxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metanona (45), (ejemplo de referencia).

45 2-(5-Butil-4-((E)-3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)prop-1-enil)-1H-pirazol-1-il)-5-cloro-4-(tiofen-2-il)pirimidina (46). CLEM (ES+1) m/z 419 (M+1), (ejemplo de referencia).

2-(5-Butil-4-(3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)propil)-1H-pirazol-1-il)-5-cloro-4-(tiofen-2-il)pirimidina (47). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,71 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,74 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,28 (t, J= 4,0 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,63 (t, J= 7,3 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,77 (dt, J= 12,13, 7,8 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,86 (t, J= 7,04 Hz, 3H). CLEM (ES+1) m/z 421 (M+ 1).

50 1-[5-Metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-5-propil-N-(1-piridin-4-iletal)-1H-pirazol-4-carboxamida (48). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,84 (s, 1H), 8,60 (d, J= 7,81 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 5,86 Hz, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,38 (d, J = 5,86 Hz, 2H), 7,33 (dd, J= 4,88, 3,91 Hz, 1H), 5,12 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,47 (d, J = 7,32

- Hz, 3H), 0,77 (t, J = 7,33 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 433 (M+1).
- 5 N-[(1-Metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-5-propil-1H-pirazol-4-carboxamida (49). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,84 (s, 1H), 8,53 (t, J = 5,47 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,08 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 5,08, 3,91 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,45 (d, J = 5,48 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,53 (m, 2H), 0,81 (t, J = 7,43 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 422 (M+1).
- 10 N-[2-(1-Metil-1H-imidazol-5-il)etil]-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-5-propil-1H-pirazol-4-carboxamida (50). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,00 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,42 (t, J = 5,86 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (dd, J = 5,08, 3,91 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,52 (d, J = 5,86 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 6,64 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,47 (q, J = 7,43 Hz, 2H), 0,77 (t, J = 7,43 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 436 (M+1).
- 15 N-[(1-Metil-1H-imidazol-5-il)(piridin-4-il)metil]-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-5-propil-1H-pirazol-4-carboxamida (51). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,67 (s, 1H), 8,64 (d, J = 5,86 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,82 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 4,89 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,33 (d, J = 5,86 Hz, 2H), 7,24 (dd, J = 4,88, 3,91 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,52 (d, J = 8,30 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,32 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 499 (M+1).
- 20 N-[2-Hidroxi-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil]-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-5-propil-1H-pirazol-4-carboxamida (52). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,72 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 3,91, 0,78 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,08, 0,78 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 5,08, 3,91 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,36 (t, J = 6,65 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 6,65, 1,95 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,56 (t, J = 7,43 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,43 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 452 (M+1).
- 25 1-[5-Metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-5-propil-N-(5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (53). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,65 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,00 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, J = 5,00 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,00 Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 6,29-6,20 (m, 1H), 5,40 (dd, J = 15,0, 10,0 Hz, 1H), 3,69-3,62 (m, 2H), 2,80 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 2,63 (3H, s), 2,28-2,19 (m, 1H), 2,03-1,66 (m, 5H), 0,99 (t, J = 7,50 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 459 (M+1).
- 30 5-(Metoximetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (54). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,82 (s, 1H), 8,66 (t, J = 5,38 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,96 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 4,88 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,32 (t, J = 4,88, 3,91 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,45 (d, J = 5,37 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,61 (s, 3H). CLEM (ES+) m/z 424 (M+1).
- 35 5-(Metoximetil)-N-(1-metil-1-piridin-4-iletel)-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (55). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,83 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,48 (dd, J = 4,70, 1,57 Hz, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,96 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 5,09 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 4,70, 1,57, 2H), 7,33 (dd, J = 5,09, 3,91 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,65 (s, 6H). CLEM (ES+) m/z 449 (M+1).
- 40 N-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-5-(metoximetil)-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (56). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,65 (s, 1H), 8,34 (d, J = 6,84 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,88 (t, J = 5,37 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 3,90, 0,97 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 6,84, 0,98 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,99 (d, J = 5,37 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). CLEM (ES+) m/z 460 (M+1).
- 45 5-(Etoximetil)-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-N-(1-piridin-4-iletel)-1H-pirazol-4-carboxamida (57). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,84 (s, 1H), 8,75 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 4,30, 1,57 Hz, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 3,91, 0,79 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 5,08, 0,79 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 4,30, 1,57 Hz, 2H), 7,33 (dd, J = 5,08, 3,91 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 1,96 Hz, 2H), 5,12 (m, 1H), 3,23 (q, J = 7,04 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,48 (d, J = 7,04 Hz, 3H), 0,77 (t, J = 7,04 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 449 (M+1).
- 50 5-(2-Metoxietil)-N-(1-metil-1-piridin-4-iletel)-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (58). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,67 (s, 1H), 8,56 (dd, J = 4,30, 1,56 Hz, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,78 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 5,08, 0,78 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 4,30, 1,56, 2H), 7,26 (dd, J = 5,08, 3,91 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 5,47 Hz, 2H), 3,86 (t, J = 5,47 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,75 (s, 6H). CLEM (ES+) m/z 463 (M+1).
- 55 5-Butil-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-N-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida (59). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,83 (s, 1H), 8,82 (t, J = 5,47 Hz, 1H), 8,49 (ddd, J = 5,86, 1,57, 1,56 Hz, 2H), 8,20 (d, J = 1,17 Hz, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 4,45 (d, J = 5,86 Hz, 2H), 3,35 (t, J = 7,04 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,46 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 0,73 (t, J = 7,43 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 433 (M+1).
- 60 5-Butil-N-(1-metil-1-piridin-4-iletel)-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (60). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,67 (s, 1H), 8,57 (dd, J = 4,39, 1,46 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 3,91, 0,98 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 4,88, 0,98 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 4,39, 1,46, 2H), 7,23 (dd, J = 4,88, 3,91 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,56 (t, J = 7,81 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,77 (s, 6H), 1,56 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 0,78 (t, J = 7,32 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 461 (M+1).
- 61 5-Butil-N-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil]-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (61). ¹H-RMN

- (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,66 (d, J = 0,78 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 3,91, 1,17 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 5,08, 1,17 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 5,08, 3,91 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,98 (t, J = 5,48, 1H), 4,62 (d, J = 5,48 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,64 (dd, J = 7,82, 7,82 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,42 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 450 (M+1).
- 5 5-Butil-N-(1H-imidazol-5-ilmetil)-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (62). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,73 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 3,91, 0,78 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 5,08, 0,78 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 5,08, 3,91 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,43 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 422 (M+1).
- 10 N-[(1-Bencil-1H-imidazol-5-il)metil]-5-butil-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (63). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,66 (s, 1H), 7,81 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,08 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,28 (m, 5H), 7,13 (s, 1H), 7,09 (d, J = 6,65 Hz, 1H), 5,52 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,57 (d, J = 5,48 Hz, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 0,84 (t, J = 7,43 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 512 (M+1).
- 15 5-Butil-N-[(1R)-2-hidroxi-1-(1H-imidazol-5-ilmetil)etil]-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (64). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,83 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 4,88, 3,90 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,48 (dd, J = 10,74, 5,37 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 10,74, 5,86 Hz, 1H), 3,34 (t, J = 7,81 Hz, 2H), 2,87 (dd, J = 15,14, 5,37 Hz, 1H), 2,76 (dd, J = 15,14, 8,30 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 0,75 (t, J = 7,33 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 466 (M+ 1).
- 20 5-Butil-N-[(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)metil]-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (65). ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ: 8,66 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 3,91, 0,78 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 5,08, 0,78 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 5,08, 3,91 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,91 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,48 Hz, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,43 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 450 (M+1).
- 25 5-Butil-N-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (66). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,63 (s, 1H), 8,33 (d, J = 6,65 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,82 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 5,09 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,99 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 5,09, 3,91 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,99, 7,04 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 7,04, 6,65 Hz, 1H), 6,61 (t, J = 5,47 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 5,47 Hz, 2H), 3,68 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,43 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 472 (M+1).
- 30 5-Butil-N-[1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil]-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (67). ¹H-RMN (500 MHz, (DMSO-d₆) δ: 8,83 (s, 1H), 8,41 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 4,88, 3,91 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,28 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,84 Hz, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 0,76 (t, J = 7,32 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 450 (M+1).
- 35 (5-[[{5-Butil-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-il]carbonil]amino]metil]-1H-imidazol-1-il)acetato de metilo (68). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,66 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,08 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 5,08, 3,91 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,21 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,62 (d, J = 5,48 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,64 (t, J = 7,83 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,43 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 494 (M+1).
- 40 Ácido (5-[[{5-butil-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-il]carbonil]amino]metil]-1H-imidazol-1-il)acético (69). ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ: 8,97 (d, J = 1,46 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 3,91, 0,98 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 4,89, 0,98 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,46 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 4,89, 3,91 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,56 (t, J = 7,82 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,84 (t, J = 7,33 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 480 (M+1).
- 45 5-Butil-N-[2-hidroxi-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil]-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (70). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,73 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 3,91, 1,17 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,08, 1,17 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 5,08, 3,91 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,36 (t, J = 6,65 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 6,65, 1,95 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,57 (t, J = 7,43 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,43 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 466 (M+ 1).
- 50 5-Butil-N-(2-metoxi-1-piridin-4-iletil)-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (71). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,68 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,86 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 3,91, 0,78 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,08, 0,78 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 5,86 Hz, 2H), 7,24 (dd, J = 5,08, 3,91 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 7,43 Hz, 1H), 5,31 (dt, J = 7,43, 4,30 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 9,77, 3,91 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 9,77, 4,30 Hz, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,62 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,43 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 477 (M+1).
- 55 5-Butil-1-[5-etil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-N-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-pirazol-4-carboxamida (72). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,69 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,76 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 4,69 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 4,69, 3,91 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,55 (s a, 1H), 4,64 (d, J = 5,48 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,62 (t, J = 7,43 Hz, 2H), 3,01 (q, J = 7,43 Hz, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,41 (t, J = 7,43 Hz, 3H), 1,38 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,43 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 450 (M+1).

- 5-Butil-N-(2-hidroxi-1-piridin-4-iletel)-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (73). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,73 (d, J= 0,78 Hz, 1H), 8,51 (dd, J= 4,70, 1,57 Hz, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,95 (dd, J= 3,91, 0,78 Hz, 1H), 7,79 (d, J= 5,08, 0,78 Hz, 1H), 7,50 (dd, J= 4,70, 1,57 Hz, 2H), 7,29 (dd, J= 5,08, 3,91 Hz, 1H), 5,18 (t, J= 6,65 Hz, 1H), 3,90 (d, J= 6,65 Hz, 2H), 3,52 (t, J= 7,43 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 0,78 (t, J= 7,43 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 463 (M+1).
- 5-Butil-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-N-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida (74). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,66 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,82 (dd, J= 3,91, 0,78 Hz, 1H), 7,63 (d, J= 5,08, 0,78 Hz, 1H), 7,24 (dd, J= 5,08, 3,91 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,90 (t, J= 5,48 Hz, 1H), 4,61 (d, J= 5,48 Hz, 2H), 3,89 (t, J= 6,26 Hz, 2H), 3,64 (t, J= 7,82 Hz, 2H), 2,88 (t, J= 6,26 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,86 (t, J= 7,43 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 476 (M+1).
- N-((5-Butil-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-il)carbonil)-1-histidinato de metilo (75). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,66 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (a, 1H), 7,81 (d, J= 3,91 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,98 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,64 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,62 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,83 (t, J= 7,43 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 494 (M+ 1).
- 15 (5-(((5-Butil-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-il)carbonil)amino)metil)-4-metil-1H-imidazol-1-il)acetato de terc-butilo (75). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,73 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (dd, J= 3,91, 0,78 Hz, 1H), 7,79 (d, J= 5,08, 0,78 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,30 (dd, J= 5,08, 3,91 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,58 (t, J= 7,43 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,35 (m, 2H), 0,84 (t, J= 7,43 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 550 (M+1).
- 20 Ácido (5-(((5-butil-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-il)carbonil)amino)metil)-4-metil-1H-imidazol-1-il)acético (76). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,84 (s, 1H), 8,53 (a, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,95 (d, J= 4,39 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,33 (t, J= 4,39 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,35 (d, J= 4,88 Hz, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,21 (m, 2H), 0,76 (t, J= 7,33 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 494 (M+1).
- 25 Ácido (5-(((5-butil-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-il)carbonil)amino)metil)-4-metil-1H-imidazol-1-il)acético (77). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,06 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,80 (t, J= 5,37 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,96 (d, J= 4,39 Hz, 2H), 7,33 (t, J= 4,39 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,45 (d, J= 5,37 Hz, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,21 (m, 2H), 0,76 (t, J= 7,33 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 494 (M+1).
- 30 N-([1-(2-Amino-2-oxoetil)-4-metil-1H-imidazol-5-il]metil)-5-butil-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (78). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,84 (s, 1H), 8,32 (t, J= 5,37 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,95 (d, J= 4,39 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (t, J= 4,39 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,33 (d, J= 5,37 Hz, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,21 (m, 2H), 0,76 (t, J= 7,32 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 493 (M+1).
- 35 5-Butil-N-((4-metil-1-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1H-imidazol-5-il)metil)-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (79). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,83 (s, 1H), 8,32 (t, J= 5,48 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,94 (d, J= 4,69 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,32 (t, J= 4,69 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,34 (d, J= 5,08 Hz, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,56 (d, J= 4,30 Hz, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,21 (m, 2H), 0,76 (t, J= 7,32 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 507 (M+1).
- 40 5-Butil-N-((1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (80). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,84 (s, 1H), 8,27 (t, J= 5,37 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (d, J= 4,39 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (t, J= 4,39 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,33 (d, J= 5,37 Hz, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 0,77 (t, J= 7,32 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 521 (M+ 1).
- 45 Ácido (5-(((1-[5-bromo-4-(ciclobutilamino)pirimidin-2-il]-5-butil-1H-pirazol-4-il)carbonil)amino)metil)-4-metil-1H-imidazol-1-il)acético (81). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,45 (a, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,71 (d, J= 7,82 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,33 (d, J= 5,08 Hz, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,21 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 0,82 (t, J= 7,43 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 545 (M+1).
- 50 5-Butil-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-bencimidazol-7-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (82). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,74 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (d, J= 3,91 Hz, 1H), 7,81 (d, J= 5,08 Hz, 1H), 7,30 (dd, J= 5,08, 3,91 Hz, 1H), 5,27-5,21 (m, 1H), 3,60 (t, J= 7,82 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,75-2,61 (m, 2H), 2,18-1,88 (m, 4H), 1,67-1,56 (m, 2H), 1,41-1,30 (m, 2H), 0,85 (t, J= 7,43 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 462 (M+1).
- N-1H-Bencimidazol-7-il-5-butil-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (83). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,01-7,95 (m, 3H), 7,49-7,32 (m, 2H), 7,20 (t, J= 7,82 Hz, 1H), 3,43 (t, J= 7,83 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,61-1,51 (m, 2H), 1,31-1,21 (m, 2H), 0,78 (t, J= 7,43 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 458 (M+1).
- 55 5-Butil-N-([2-(1H-imidazol-1-il)etil]-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (84). ¹H-RMN (500

- MHz, (DMSO-d₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,35 (t, J = 5,86 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,93 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 5,86, 2,93 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 5,87 Hz, 2H), 3,69 (q, J = 5,87 Hz, 2H), 3,31 (t, J = 7,82 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,48-1,40 (m, 2H), 1,24-1,14 (m, 2H), 0,76 (t, J = 7,32 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 436 (M+1).
- 5 N-[2-(1H-Bencimidazol-1-il)etil]-5-butil-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (85). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,73 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,96 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82 (d, J = 5,86 Hz, 1H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,35-7,24 (m, 3H), 4,54 (t, J = 5,87 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 5,87 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 7,82 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,57-1,46 (m, 2H), 1,35-1,23 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,43 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 486 (M+1).
- 10 8-((5-Butil-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-il)carbonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a][1,4]diazepina (86). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,01 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,96-7,89 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (sa, 1H), 7,31 (dd, J = 5,08, 3,91 Hz, 1H), 4,90-4,78 (m, 2H), 4,56-4,46 (m, 2H), 3,94-3,81 (m, 2H), 3,08 (t, J = 8,21 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,40-1,25 (m, 2H), 1,17-1,05 (m, 2H), 0,66 (t, J = 7,43 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 462 (M+1).
- 15 5-Butil-N-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-7-il)-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (87). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,73 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,97 (d, J = 3,52 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 4,70 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 4,70, 3,52 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,50 (dd, J = 8,21, 4,31 Hz, 1H), 4,34-4,24 (m, 1H), 4,19-4,10 (m, 1H), 3,59 (t, J = 7,82 Hz, 2H), 3,17-3,04 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,66-2,56 (m, 1H), 1,66-1,54 (m, 2H), 1,41-1,29 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,43 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 448 (M+1).
- 20 5-Butil-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-N-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-8-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (88). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,72 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,96 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,08 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 5,08, 3,91 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,35 (dd, J = 7,43, 4,69 Hz, 1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 4,12-4,01 (m, 1H), 3,60 (t, J = 7,82 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,29-2,18 (m, 2H), 2,09-1,86 (m, 2H), 1,67-1,55 (m, 2H), 1,42-1,31 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,43 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 462 (M+1).
- 25 Ácido {7-[(5-Butil-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-il)carbonil]amino]-1H-bencimidazol-1-il}acético (89). ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,81 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,96 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 7,79-7,74 (m, 2H), 7,54 (t, J = 7,32 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 4,88, 3,90 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,64 (t, J = 7,81 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,42-1,33 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,32 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 516 (M+1).
- 30 1-{2-[(5-Butil-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-il)carbonil]amino}etil-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (90). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,71 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,94 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (d, J = 5,08 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 5,09, 3,91 Hz, 1H), 4,59 (t, J = 5,86 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,74 (t, J = 5,86 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 7,82 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,64-1,54 (m, 2H), 1,40-1,29 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,43 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 494 (M+1).
- 35 Ácido 1-{2-[(5-butil-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-il)carbonil]amino}etil-1H-imidazol-5-carboxílico (91). ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,73 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 3,90, 0,97 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 5,37, 0,97 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 5,37, 3,91 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 5,37 Hz, 2H), 3,80 (q, J = 5,86 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 7,82 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,36-1,27 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,32 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 480 (M+1).
- 40 1-[5-Bromo-4-(ciclobutilamino)pirimidin-2-il]-5-butil-N-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida (92). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,30 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 7,91 (a, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,42 (a, 1H), 7,17 (t, J = 7,20 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 6,80 Hz, 1H), 6,71 (a, 1H), 5,69 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 5,60 Hz, 2H), 4,69-4,55 (m, 1H), 3,57 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,52-2,40 (m, 2H), 2,08-1,94 (m, 2H), 1,90-1,60 (m, 4H), 1,48-1,35 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,20 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 523 (M+1), 525 (M+1).
- 45 N-((5-Butil-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-il)carbonil)-1-histidina (93). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,62 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 8,27 (1H, s), 7,96 (dd, J = 4,80, 1,20 Hz, 2H), 7,43 (1H, s), 7,36-7,31 (m, 1H), 4,80-4,70 (m, 2H), 3,40-3,10 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 1,53-1,36 (m, 2H), 1,28-1,10 (m, 2H), 0,75 (t, J = 7,20 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 480 (M+1).
- 50 5-Butil-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-N-(5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (94). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82 (d, J = 4,00 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 4,00 Hz, 1H), 7,29-7,22 (m, 2H), 6,1 1 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,45-5,36 (m, 1H), 3,66 (t, J = 8,00 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 8,00 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,29-2,19 (m, 1H), 2,03-1,78 (m, 3H), 1,74-1,63 (m, 2H), 1,46-1,35 (m, 2H), 0,87 (t, J = 8,00 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 473 (M+1).
- 55 5-Butil-N-isoquinolin-5-il-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (95). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,30 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,60 (d, J = 4,00 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93-7,81 (m, 3H), 7,73-7,62 (m, 3H), 7,28-7,21 (m, 1H), 3,68 (t, J = 8,00 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,46-1,34 (m, 2H), 0,85 (t, J = 8,00 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 469 (M+1).

5-Butil-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-N-(1-piridin-4-ilpropil)-1H-pirazol-4-carboxamida (96). ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ: 8,82 (d, J = 6,84 Hz, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,13 (d, J = 6,84 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 4,88 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 5,37, 3,91 Hz, 1H), 5,14 (t, J = 7,34 Hz, 1H), 3,50 (t, J = 7,81 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 1,12 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 0,78 (t, J = 7,33 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 461 (M+1).

5-Isobutil-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-N-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida (97). ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ: 8,82 (d, J = 6,84 Hz, 2H), 8,77 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08 (d, J = 6,35 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 3,91 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 4,88 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 5,37, 3,91 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,64 (d, J = 7,33 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,76 (m, 1H), 0,78 (d, J = 6,84 Hz, 6H). CLEM (ES+) m/z 433 (M+ 1).

10 Ejemplo 98

5-(Etoximetil)-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (98). Se preparó el compuesto 98 del título siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 1 con las excepciones de que B.1 era 4-etoxi-3-oxobutanoato en place de 4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo en la etapa 3 y de que se usó (1-metil-1H-imidazol-5-il)metanamina en lugar de piridin-4-ilmetanamina en la etapa 5. ¹H-RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,64 (t, J = 4,0 Hz), 8,18 (s, 1H), 7,97 (d, J = 4,0 Hz), 7,95 (d, J = 4,0 Hz), 7,56 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,46 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,25 (q, J = 4,0 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,18 (t, J = 4,0 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 438 (M+1).

Ejemplo 99

5-(Etoximetil)-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1-(5-metil-4-(piperidin-1-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (99). Se preparó el compuesto 99 del título siguiendo la secuencia sintética y las condiciones descritas en el ejemplo 14 y el ejemplo 16 con las siguientes modificaciones. En primer lugar, en la etapa 2 del ejemplo 14, se trató el producto intermedio D.2 (R² = metilo, R³ = H) con (Z)-2-((dimetilamino)metileno)-4-etoxi-3-oxobutanoato de metilo, en lugar de (Z)-2-((dimetilamino)metileno)-3-oxoheptanoato de metilo, dando D.3 (R² = metilo, R⁴ = etoximetilo). Se convirtió este producto intermedio D.3 en el correspondiente D.5, 1-(4-cloro-5-metilpirimidin-2-il)-5-(etoximetil)-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida, en tres etapas (etapas 3-5).

De manera similar a lo que se describió en el ejemplo 16, se agitó una disolución de D.5 a partir de lo anterior en DMF y un equivalente molar de piperidina durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla resultante y se purificó mediante HPLC (columna Capcell Pak C₁₈, gradiente del 20% de A:80% de B al 80% de A:20% de B a lo largo de 45 minutos; A=TFA al 0,1% en agua, B=TFA al 0,1% en MeCN) dando el compuesto del título como un sólido de color blanco. Espectro de masas (ESI) m/e = 439 (M+1). ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ: 8,17 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (t a, J = 5,47 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,63 (d, J = 5,47 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,57-3,49 (m, 4H), 3,46 (q, J = 7,04 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,75-1,65 (m, 6H), 1,02 (t, J = 7,04 Hz, 3H).

Ejemplos 100-132

Se sintetizaron los siguientes ejemplos con ligeras modificaciones en los procedimientos sintéticos descritos anteriormente.

N-[[4-(Hidroximetil)-1-metil-1H-imidazol-5-il]metil]-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-5-propil-1H-pirazol-4-carboxamida (100). ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ: 8,65 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 3,91, 0,78 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 5,08, 0,78 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 5,08, 3,91 Hz, 1H), 6,71 (t a, J = 5,47 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,68 (d, J = 5,47 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,65-3,58 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,75-1,64 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,43 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 452 (M+1).

1-[5-Cloro-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-5-(etoximetil)-N-[[4-(hidroximetil)-1-metil-1H-imidazol-5-il]metil]-1H-pirazol-4-carboxamida (101). Se disolvieron ácido 5-(etoximetil)-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (163 mg) y HBTU (204 mg) en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente. A esta disolución, se le añadieron diisopropiletilamina (139 mg) y 1-[4-((terc-butil(difenil)silil)oxi)metil]-1-metil-1H-imidazol-5-il]metanamina (125 mg) secuencialmente. Tras agitar durante 1 hora, se trató la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo (x3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, luego se evaporaron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice dando N-[[4-((terc-butil(difenil)silil)oxi)metil]-1-metil-1H-imidazol-5-il]metil]-1-[5-cloro-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-5-(etoximetil)-1H-pirazol-4-carboxamida (263 mg). Se disolvió este compuesto (263 mg) en THF a temperatura ambiente. A esta disolución, se le añadió TBAF 1 M en THF (0,54 ml). Tras agitar durante 80 min., se trató la mezcla de reacción con agua y se extrajo con diclorometano (x2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, luego se evaporaron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH) dando 1-[5-cloro-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-5-(etoximetil)-N-[[4-(hidroximetil)-1-metil-1H-imidazol-5-il]metil]-1H-pirazol-4-carboxamida (80 mg). ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ: 8,79 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 3,91, 0,78 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (t a, J = 5,47 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 5,08, 0,78 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26 (dd, J = 5,08, 3,91 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,67 (d, J = 5,47 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,53 (q, J = 7,04 Hz, 2H), 1,04 (t, J = 7,04 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 488 (M+1).

- 5 1-[4-(3,4-Dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-metilpirimidin-2-il]-5-(etoximetil)-N-[[4-(hidroximetil)-1-metil-1H-imidazol-5-il]metil]-1H-pirazol-4-carboxamida (102). ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ: 8,18 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10 (t a, J = 5,47 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,24-7,13 (m, 4H), 5,16 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,65 (d, J = 5,47 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 5,87 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,46 (q, J = 7,04 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 5,87 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,03 (t, J = 7,04 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 517 (M+1).
- 10 5-(Etoximetil)-1-[4-(2-furil)-5-metilpirimidin-2-il]-N-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-pirazol-4-carboxamida (103). ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ: 8,64 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (t a, J = 5,47 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 1,96, 0,78 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 3,52, 0,78 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,65 (dd, J = 3,52, 1,96 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,64 (d, J = 5,47 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,51 (q, J = 7,04 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,04 (t, J = 7,04 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 422 (M+1).
- 15 5-(Etoximetil)-N-[[4-(hidroximetil)-1-metil-1H-imidazol-5-il]metil]-1-[5-metil-4-(1,3-tiazol-2-il)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (104). ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ: 8,81 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,10 (d, J = 3,13 Hz, 1H), 8,07 (t a, J = 5,47 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 3,13 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,65 (d, J = 5,47 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,52 (q, J = 7,04 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,03 (t, J = 7,04 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 439 (M+1).
- 20 5-(Etoximetil)-N-[[4-(hidroximetil)-1-metil-1H-imidazol-5-il]metil]-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (105). ¹H-RMN 500 MHz (CD₃OD) δ: 8,72 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 3,91, 0,78 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 5,08, 0,78 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 5,08, 3,91 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,41 (q, J = 7,04 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 0,90 (t, J = 7,04 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 468 (M+1).
- 25 1-[4-(Ciclohexilamino)-5-metilpirimidin-2-il]-5-(etoximetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-pirazol-4-carboxamida (106). ¹H-RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 8,53 (t a, J = 5,47 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,44 (d, J = 5,47 Hz, 2H), 4,04-3,89 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,27 (q, J = 7,04 Hz, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,93-1,55 (m, 5H), 1,45-1,05 (m, 5H), 0,87 (t, J = 7,04 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 453 (M+1).
- 30 5-(2-Metoxietil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1-(5-metil-4-pirrolidin-1-ilpirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (107). ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ: 8,05-7,99 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,59 (d, J = 5,47 Hz, 2H), 3,80-3,68 (m, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,62 (t, J = 5,47 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,01-1,92 (m, 4H). CLEM (ES+) m/z 425 (M+1).
- 35 5-(Etoximetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1-(5-metil-4-pirrolidin-1-ilpirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (108). ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ: 8,15 (s, 1H), 8,12 (t a, J = 5,08 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,62 (d, J = 5,08 Hz, 2H), 3,82-3,72 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,44 (q, J = 7,04 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,00-1,92 (m, 4H), 1,01 (t, J = 7,04 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 425 (M+1).
- 40 1-[5-Cloro-4-(ciclopropilamino)pirimidin-2-il]-5-(etoximetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-pirazol-4-carboxamida (109). ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ: 8,26 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12 (X a, J = 5,08 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,74 (s a, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,63 (d, J = 5,08 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,47 (q, J = 7,04 Hz, 2H), 2,94-2,87 (m, 1H), 1,01 (t, J = 7,04 Hz, 3H), 0,97-0,91 (m, 2H), 0,71-0,65 (m, 2H). CLEM (ES+) m/z 431 (M+1).
- 45 5-(Etoximetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1-[5-metil-4-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (110). ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ: 8,18 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,83 (X a, J = 5,37 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,63 (d, J = 5,37 Hz, 2H), 4,35-4,21 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,46 (q, J = 6,84 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,04 (t, J = 6,84 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 497 (M+1).
- 50 5-(Etoximetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1-(5-metil-4-fenilpirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (111). ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ: 8,72 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,96 (X a, J = 5,47 Hz, 1H), 7,70-7,64 (m, 2H), 7,54-7,49 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,63 (d, J = 5,47 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,42 (q, J = 7,04 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 0,98 (t, J = 7,04 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 432 (M+1).
- 55 5-(Etoximetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1-[5-metil-4-(3-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (112). ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ: 8,68 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 2,74, 1,17 Hz, 1H), 7,95 (X a, J = 5,08 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 5,08, 1,17 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 5,08, 2,74 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,65 (d, J = 5,08 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,46 (q, J = 7,04 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,02 (t, J = 7,04 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 438 (M+1).
- 5-(Etoximetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1-(5-metil-4-pirrolidin-1-ilpirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (113). ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ: 8,28 (d, J = 6,84 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,79, 7,81 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,81, 6,84 Hz, 1H), 6,36 (s a, 1H), 4,93 (d, J = 5,37 Hz, 2H), 3,80-3,73 (m, 4H), 3,59-3,53 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,00-1,94 (m, 4H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,32 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 473 (M+1).
- 5-(Etoximetil)-N-[(1,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)metil]-1-(5-metil-4-pirrolidin-1-ilpirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (114). ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ: 7,98 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,29 (s a, 1H), 4,57 (d, J = 4,88 Hz, 2H), 3,80-3,71 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,55-3,49 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,00-1,92 (m, 4H), 1,64-1,54 (m, 2H), 1,39-

1,29 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,32 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 437 (M+ 1).

5-(2-Metoxietil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (115). ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ: 8,65 (s, 1H), 8,30 (t a, J = 5,47 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 3,91, 0,78 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 5,08, 0,78 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 5,08, 3,91 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,61 (d, J = 5,27 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 5,27 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 5,47 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,61 (s, 3H). CLEM (ES+) m/z 438 (M+1).

1-[5-Cloro-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-N-[(1,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)metil]-5-(etoximetil)-1H-pirazol-4-carboxamida (116). ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ: 8,80 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 3,90, 1,17 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,90 (t a, J = 5,08 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 5,08, 1,17 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,26 (dd, J = 5,08, 3,90 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,60 (d, J = 5,08 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,49 (q, J = 7,04 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,04 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 472 (M+1).

1-[4-({[terc-Butil(difenil)silil]oxi)metil]-1-metil-1H-imidazol-5-il]metanamina (117). Se disolvió 4-(hidroximetil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo en N,N-dimetilformamida, a esta disolución se le añadieron cloruro de terc-butil(difenil)sililo (1,94 g), imidazol (1,44 g) y una cantidad catalítica de DMAP a temperatura ambiente. Tras agitar durante 2 horas, se trató la mezcla de reacción con agua y se filtró. Se lavó el residuo con agua dando 4-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil}-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (2,68 g). Se disolvió este compuesto (2,68 g) en N,N-dimetilformamida, a esta disolución se le añadieron yoduro de metilo (478 µl) y carbonato de potasio (1,33 g) a temperatura ambiente. Tras agitar durante la noche, se trató la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo (x3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (x3), y entonces se secaron sobre sulfato de sodio, se evaporaron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice dando 4-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil}-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (1,3 g). Se disolvió este compuesto (1 g) en tetrahidrofurano y se enfrió mediante agua con hielo. A esta disolución se le añadió lentamente hidruro de aluminio y litio (185 mg) en porciones y se agitó durante 10 min. adicionales. A esta disolución se le añadieron posteriormente agua (0,2 ml), NaOH ac. 5 N (0,2 ml), agua (0,2 ml x3) y sulfato de sodio, entonces se filtró el residuo y se evaporó a presión reducida dando [4-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil]-1-metil-1H-imidazol-5-il]metanol (807 mg). Se disolvió este compuesto (807 mg) en N,N-dimetilformamida. A la disolución se le añadieron azida de difenilfosforilo (770 mg) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (425 mg), entonces se calentó hasta 80 grados. Tras agitar durante 2 horas, se evaporó la mezcla de reacción, y entonces se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo (x3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se evaporaron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice dando 5-(azidometil)-4-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil]-1-metil-1H-imidazol (454 mg). Se disolvió este compuesto (454 mg) en acetato de etilo y alcohol metílico. A esta disolución se le añadió paladio al 10%-carbono (100 mg) y se agitó durante 1 hora bajo atmósfera de H₂. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el filtrado dando 1-[4-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil]-1-metil-1H-imidazol-5-il]metanamina (410 mg). ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃): 7,73-7,69 (m, 4H), 7,45-7,35 (m, 6H), 7,33 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 1,06 (s, 9H). CLEM (ES+) m/z 380 (M+1).

Ácido 5-(etoximetil)-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (118). ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ: 8,68 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 3,91, 0,78 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 5,08, 0,78 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 5,08, 3,91 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,68 (q, J = 7,04 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,99 (t, J = 7,04 Hz, 3H), (ejemplo de referencia).

5-Butil-N-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-1-(5-metil-4-pirrolidin-1-ilpirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (119). ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ: 8,33 (d, J = 6,65 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,99 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 8,99, 6,65 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 6,65 Hz, 1H), 6,10 (t a, J = 5,87 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 5,87 Hz, 2H), 3,81-3,72 (m, 4H), 3,60-3,51 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,03-1,91 (m, 4H), 1,66-1,55 (m, 2H), 1,40-1,28 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,04 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 459 (M+1).

5-Butil-[N-[(2-metilimidado[1,2-a]piridin-3-il)metil]-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (120). ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ: 8,66 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,04 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,83 (d, J = 3,52 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 4,69 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,99 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 4,69, 3,52 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,99, 7,04 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7,04 Hz, 1H), 5,99 (t a, J = 5,47 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 5,47 Hz, 2H), 3,71-3,64 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,45-1,34 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,43 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 486 (M+1).

3-({[5-Butil-1-[5-cloro-4-(ciclopropilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-il]carbonil]amino]metil]imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato de metilo (121).

Se disolvieron 2-aminoisonicotinato de metilo (5,64 g) y cloroacetaldehído (6,1 M, 12,2 ml) en EtOH. A esta disolución se le añadió hidrogenocarbonato de sodio (6,23 g) y se calentó hasta 80 grados. Tras agitar durante 2 horas, se evaporó la mezcla de reacción y se trató con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, entonces se evaporó a presión reducida dando imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato de metilo (4,42 g). Se disolvió este compuesto (4,42 g) en ácido acético. A esta disolución, se le añadieron formaldehído (al 37%, 13,2 ml) y acetato de sodio (7,82 g) y se calentó hasta 105 grados. Tras agitar durante 3 horas, se trató la mezcla de reacción con agua y NaOH ac., entonces se eliminó el precipitado por filtración. Se extrajo el filtrado con EtOAc-n-BuOH (x2), se secó sobre sulfato de sodio, entonces se evaporó a presión reducida dando 3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato de metilo (2,22 g). Se disolvió este compuesto (2,22 g) en

- 5 N,N-dimetilformamida, a la disolución se le añadieron azida de difenilfosforilo (6,14 g) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (3,40 g). Tras agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se evaporó la mezcla de reacción y entonces se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo (x3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se evaporaron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice dando 3-(azidometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato de metilo (1,91 g). Se disolvió este compuesto (1,91 g) en THF (30 ml) y agua (3 ml). A esta disolución se le añadió trifenilfosfina (4,33 g) y se calentó hasta 70 grados. Tras agitar durante 1,5 horas, se evaporó la mezcla de reacción y se trató con HCl 1 N. Se lavó la fase acuosa con EtOAc (x2) dando 3-(aminometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato de metilo, 2 clorhidrato (1,98 g).
- 10 Se preparó el compuesto 121 mediante un procedimiento similar al ejemplo 35 con la excepción de sustituir 3-(aminometil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato de metilo y ácido 5-butil-1-[5-cloro-4-(ciclopropilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ: 8,63 (dd, J = 7,43, 0,78 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 1,56, 0,78 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 7,43, 1,56 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,63-3,57 (m, 2H), 2,95-2,88 (m, 1H), 1,61-1,51 (m, 2H), 1,32-1,22 (m, 2H), 0,91-0,78 (m, 5H), 0,73-0,66 (m, 2H). CLEM (ES+) m/z 523 (M+1).
- 15 5-Butil-1-[5-cloro-4-(ciclopropilamino)pirimidin-2-il]-N-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida (122). ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ: 8,53 (d, J = 6,84 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,58 (d, J = 9,28 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 9,28, 6,84 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 6,84 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,65-3,57 (m, 2H), 2,95-2,89 (m, 1H), 1,6271,52 (m, 2H), 1,32-1,21 (m, 2H), 0,89-0,79 (m, 5H), 0,73-0,67 (m, 2H). CLEM (ES+) m/z 465 (M+1).
- 20 Ácido 2-(5-[[[5-butil-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-il]carbonil]amino]metil]-4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-metilpropanoico (123). ¹H-RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 9,15 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,47 (t, J = 4,88 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,99-7,89 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 4,88, 3,91 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 4,88 Hz, 2H), 3,44-3,30 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,88 (s, 6H), 1,53-1,42 (m, 2H), 1,27-1,16 (m, 2H), 0,76 (t, J = 7,32 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 522 (M+1).
- 25 N-[[4-(Hidroxi)metil]-1-metil-1H-imidazol-5-il]metil]-5-(metoxi)metil]-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (124). ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ: 8,65 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (t, J = 5,47 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 3,91, 1,17 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 5,08, 1,17 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 5,08, 3,91 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,66 (d, J = 5,47 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). CLEM (ES+) m/z 454 (M+1).
- 30 N-[[4-(Hidroxi)metil]-1-metil-1H-imidazol-5-il]metil]-5-(metoxi)metil]-1-(5-metil-4-piperidin-1-il)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (125). ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ: 8,13 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,94 (t, J = 5,47 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,64 (d, J = 5,47 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,56-3,48 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,75-1,62 (m, 6H). CLEM (ES+) m/z 455 (M+1).
- 35 N-[[4-(Hidroxi)metil]-1-metil-1H-imidazol-5-il]metil]-1-(5-metil-4-morfolin-4-il)pirimidin-2-il]-5-propil-1H-pirazol-4-carboxamida (126). ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ: 8,22 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,70-4,60 (m, 4H), 3,87-3,78 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,59-3,50 (m, 4H), 3,49-3,40 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,70-1,58 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,43 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 455 (M+1).
- 40 1-[4-(3-Furil)-5-metilpirimidin-2-il]-N-[[4-(hidroxi)metil]-1-metil-1H-imidazol-5-il]metil]-5-(metoxi)metil]-1H-pirazol-4-carboxamida (127). ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ: 8,64 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 1,56, 0,78 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 5,47 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 1,96, 1,56 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 1,96, 0,78 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,66 (d, J = 5,47 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). CLEM (ES+) m/z 438 (M+1).
- 45 5-(2-Metoxi)etil]-N-[[1-metil-1H-imidazol-5-il]metil]-1-[5-metil-4-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (128). ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ: 8,15 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (t, J = 5,08 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,60 (d, J = 5,08 Hz, 2H), 4,32-4,20 (m, 4H), 3,76 (t, J = 5,47 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,55 (t, J = 5,47 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,40 (s, 3H). CLEM (ES+) m/z 497 (M+1).
- 50 5-Butil-1-[5-cloro-4-(ciclopropilamino)pirimidin-2-il]-N-[[1-metil-1H-imidazol-5-il]metil]-1H-pirazol-4-carboxamida (129). ¹H-RMN 400 MHz (CD₃OD) δ: 8,23 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,59 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 2,96-2,87 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 2H), 1,35-1,24 (m, 2H), 0,89-0,79 (m, 5H), 0,73-0,65 (m, 2H). CLEM (ES+) m/z 429 (M+1).
- 55 1-[5-Cloro-4-(ciclopropilamino)pirimidin-2-il]-5-(2-metoxi)etil]-5-[[1-metil-1H-imidazol-5-il]metil]-1H-pirazol-4-carboxamida (130). ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ: 8,25 (s, 1H), 8,09 (a d, J = 5,08 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,60 (d, J = 5,08 Hz, 2H), 3,81 (t, J = 5,47 Hz, 2H), 3,69 (t, J = 5,47 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,87-2,80 (m, 1H), 0,96-0,88 (m, 2H), 0,71-0,65 (m, 2H). CLEM (ES+) m/z 431 (M+1).
- 1-[4-(3-Furil)-5-metilpirimidin-2-il]-N-[[4-(hidroxi)metil]-1-metil-1H-imidazol-5-il]metil]-5-propil-1H-pirazol-4-carboxamida (131). ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ: 8,62 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 1,17, 0,78 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 1,96, 1,17 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 1,96, 0,78 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 5,47 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,67 (d, J = 5,47 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,56-3,48 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,76-1,64 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,43 Hz, 3H). CLEM

(ES+) m/z 436 (M+1).

1-[5-Etil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-N-[[4-(hidroximetil)-1-metil-1H-imidazol-5-il]metil]-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-carboxamida (132). ¹H-RMN 400 MHz (CDCl₃) δ: 8,70 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,01 (t a, J = 5,47 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 3,91, 0,78 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 5,08, 0,78 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 5,08, 3,91 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,66 (d, J = 5,47 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,03 (q, J = 7,43 Hz, 2H), 1,42 (t, J = 7,43 Hz, 3H). CLEM (ES+) m/z 468 (M+1).

Ejemplo 133

El siguiente ejemplo describe cómo pueden evaluarse los compuestos *in vivo* en modelos animales expuestos a glucosa.

10 Los modelos animales de diabetes reconocidos en la técnica, tales como diabetes tipo 2, incluyen ratones C57BL/6 ("B6") obesos inducidos por la dieta y ratones ob/ob. Véase, por ejemplo, Breyer *et al.*, J. Am. Soc. Nephrol. 16:27-45 (2005) y referencias citadas en el mismo.

15 Se mantienen en ayunas ratas (con edades de 5-20 semanas) o ratones (con edades de 6-20 semanas) durante la noche comenzando a las 4 pm. Entre las 9 y las 10 am, se determinan los niveles de glucosa con un glucómetro usando muestras de sangre completa extraídas de la cola. Se colocan los animales en grupos de tratamiento y control que tienen promedios similares de niveles de glucosa y pesos corporales o promedios similares de pesos corporales (ratones B6). Se les dosifica previamente a los animales vehículo (grupo control) o artículo de prueba (5-10 ml/kg, por vía v.o., s.c. o i.p.) y entonces se exponen a glucosa (1 g/kg, por vía v.o. o i.p.). Entonces se recogen muestras de sangre de la cola y se someten a ensayo para determinar los niveles de glucosa e insulina.

20 La figura 1 proporciona resultados de los modelos animales de diabetes expuestos a glucosa que demuestran los aumentos en los niveles de insulina circulante en animales tratados con 1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-5-propil-N-(1-(piridin-4-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxamida en relación con animales control, según el protocolo experimental descrito anteriormente.

Ejemplo 134

25 El siguiente ejemplo describe un ensayo de secreción de insulina por islotes para evaluar los compuestos proporcionados en el presente documento.

30 Se aíslan los islotes de Langerhans pancreáticos de ratones C57BL/6 macho de 12-14 semanas de edad mediante digestión con colagenasa y fraccionamiento en Histopaque tal como se describe en Gotoh *et al.* (1987) Transplantation 43:725-730. Se cultivan los islotes aislados en medios RPMI 1640 más suero bovino fetal al 10% durante 72 horas. Para el ensayo, se recogen los islotes a mano y se separan en 8 grupos de tratamiento, conteniendo cada grupo 3 duplicados de 5 islotes. Se aclimatan los islotes en 1,0 ml de tampón Krebs-Ringer bicarbonato HEPES (KRBH) más glucosa 1,0 mM, albúmina sérica humana (HSA) al 0,625% (p/v) durante 1 hora. Entonces se transfieren los islotes a 1,0 ml de tampón de ensayo KRBH más glucosa 16,7 mM, HSA al 0,625% (p/v) y diversas concentraciones de compuesto de prueba. Tras una hora de tratamiento, para evaluar la secreción de insulina, se recogen los sobrenadantes y se determinan las concentraciones de insulina en los sobrenadantes mediante un método de ELISA de insulina.

35 Se proporcionan los resultados para el compuesto a modo de ejemplo 1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-5-propil-N-(1-(piridin-4-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxamida en la figura 2.

Ejemplo 135

40 Los resultados presentados a continuación muestran a modo de ejemplo que la administración de los compuestos tal como se proporcionan en el presente documento a un modelo animal de diabetes humana reconocido en la técnica puede conducir a un aumento de las concentraciones de insulina circulante en el modelo animal.

45 Se pesaron ratones ob/ob macho y se les extrajo sangre de la vena de la cola, y se determinaron los niveles de glucemia con un glucómetro. Se colocaron los animales en grupos de tratamiento y control que tenían promedios similares de niveles de glucosa y pesos corporales. En la mañana del siguiente día, se les dosificó a los animales vehículo (grupo control) o artículo de prueba (5 ml/kg, por vía v.o.). Se recogieron muestras de sangre junto antes y 10 minutos después de la dosificación, y se sometieron a ensayo los animales para determinar las concentraciones de insulina y glucosa.

50 La tabla 1 proporciona datos a modo de ejemplo que muestran el aumento de las concentraciones de insulina circulante (expresada como ng/ml) en ratones tratados en relación con el grupo control a los 10 minutos tras la dosificación de los ratones tratados. Se proporcionan concentraciones del compuesto a modo de ejemplo sometido a prueba en los ratones en la columna a mano derecha.

Tabla 1: Aumentos en las concentraciones de insulina en ratones ob/ob tratados

Ejemplo	Aumento en insulina (ng/ml)	Dosis (mg/kg)
1-(5-Metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-5-propil-N-(1-(piridin-4-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxamida	3,9	10
5-Butil-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-N-((piridin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida	4,1	30
5-Butil-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-N-(2-(piridin-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	4,6	30
N-((1-Metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-5-propil-1H-pirazol-4-carboxamida	28,5	30
5-Butil-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-N-(1-(piridin-4-il)propil)-1H-pirazol-4-carboxamida	3,1	10
5-(Etoximetil)-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-N-(1-(piridin-4-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxamida	6,7	10
N-(2-(1-Metil-1H-imidazol-5-il)etil)-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-5-propil-1H-pirazol-4-carboxamida	9,5	10
N-(5,6,7,8-Tetrahidroisoquinolin-5-il)-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-5-propil-1H-pirazol-4-carboxamida	8,8	10
N-(1H-Benzo[d]imidazol-7-il)-5-butyl-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	0,9	10
N-(2-(1H-Imidazol-1-il)etil)-5-butyl-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	2,9	10
5-Butil-N-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida	8,5	10
N-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-5-(metoximetil)-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida	4,4	10
5-Butil-N-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	4,3	10
5-Butil-N-(1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil)-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	6,4	10
2-(5-((5-Butil-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamido)metil)-1H-imidazol-1-il)acetato de metilo	4,3	10
Ácido 2-(5-((5-butyl-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamido)metil)-1H-imidazol-1-il)acético	3,8	10
5-Butil-N-(2-hidroxi-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil)-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	5,2	10
5-Butil-N-(isoquinolin-5-il)-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	7,7	10
5-Butil-N-(2-hidroxi-1-(piridin-4-il)etil)-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	4,3	10
5-Butil-N-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-e]imidazol-7-il)-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	2,2	10
N-(2-Hidroxi-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil)-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-5-propil-1H-pirazol-4-carboxamida	3,1	10
5-Butil-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-N-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-8-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	1,4	3
5-Butil-N-(isoquinolin-5-il)-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	3,4	10
1-[5-Bromo-4-(ciclobutilamino)pirimidin-2-il]-5-butyl-N-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida	7,2	10
Ácido 2-(5-((5-butyl-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamido)metil)-4-metil-1H-imidazol-1-il)acético	3,9	10
N-((1-(2-Amino-2-oxoetil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-5-butyl-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	4	10
N-((1-(Metilcarbamoil)metil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-5-butyl-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	9	10
5-Butil-N-((1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	4,7	10
Ácido 2-(5-butyl-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamido)-3-(1H-imidazol-4-il)propanoico	4,5	10
1-(2-(5-Butyl-N-metil-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamido)etil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo	6,6	10
Ácido 1-(2-(5-butyl-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamido)etil)-1H-imidazol-5-carboxílico	6,1	10

Ácido 2-(5-((1-(5-bromo-4-(ciclobutilamino)pirimidin-2-il)-5-butil-1H-pirazol-4-carboxamido)metil)-4-metil-1H-imidazol-1-il)acético	1,7	10
---	-----	----

Se sometieron a prueba más de 100 compuestos a modo de ejemplo tal como se proporcionan en el presente documento en un ensayo *in vitro* relevante para la secreción de insulina y se encontró que tienen actividad. Véase la solicitud provisional estadounidense n.º 60/851.083, presentada el 10 de octubre de 2006, sección 6,43 incluyendo la tabla 1, que se incorpora como referencia en el presente documento en su totalidad para todos los fines.

5 Ejemplo 136

El siguiente ejemplo describe el efecto hipoglucemiante de los compuestos observado *in vivo*.

10 Se colocaron ratones C57B6 macho en grupos de tratamiento y control que tenían promedios similares de pesos corporales. Entonces, se les dosificó a los animales vehículo (grupo control) o artículo de prueba (5 ml/kg, por vía v.o.). Treinta minutos tras la dosificación, se administró glucosa (3 g/kg) por vía oral a cada animal. Se recogieron muestras de sangre justo antes, 20 minutos y 50 minutos después de la exposición a glucosa y se evaluaron las concentraciones de glucosa en las muestras. Los valores en la tabla 2 representan el % de reducción de AUC de la glucosa en sangre en los animales tratados en relación con el grupo control.

Tabla 2: Reducciones en los niveles de glucosa en ratones C57B6 tratados

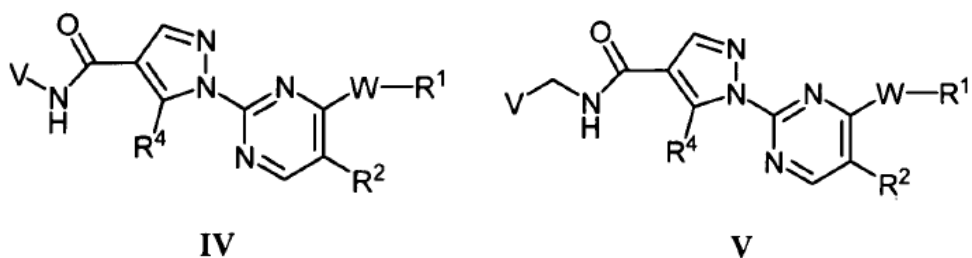
Ejemplo	% de reducción de AUC en los niveles de glucosa
Ácido 2-(5-((5-butil-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamido)metil)-1H-imidazol-1-il)acético	19
Ácido 2-(5-(((5-butil-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-il)carbonil)amino)metil)-4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-metilpropanoico	15
5-Butil-1-[5-cloro-4-(ciclopropilamino)pirimidin-2-il]-N-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-pirazol-4-carboxamida	7
5-Butil-1-[5-cloro-4-(ciclopropilamino)pirimidin-2-il]-N-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida	32
3-(((5-Butil-1-[5-cloro-4-(ciclopropilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-il)carbonil)amino)metil]imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato de metilo	24
5-Butil-N-[(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida	35
5-Butil-N-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-1-(5-metil-4-pirrolidin-1-ilpirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	34
5-(Etoximetil)-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1-(5-metil-4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	16
5-(2-Metoxietil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida	25
5-(Ethoximetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1-[5-metil-4-(3-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida	51
5-(Etoximetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1-(5-metil-4-fenilpirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	35
5-(Etoximetil)-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1-(5-metil-4-(piperidin-1-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	42
5-(Etoximetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1-[5-metil-4-(3,3,4,4-tetrafluorpirrolidin-1-il)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida	11
5-(Etoximetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1-(5-metil-4-pirrolidin-1-ilpirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	18
1-[4-(Ciclohexilamino)-5-metilpirimidin-2-il]-5-(etoximetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-pirazol-4-carboxamida	42
5-(Etoximetil)-N-[[4-(hidroximetil)-1-metil-1H-imidazol-5-il]metil]-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida	35
5-(Etoximetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1-[5-metil-4-(1,3-tiazol-2-il)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida	41
5-(Etoximetil)-1-[4-(2-furil)-5-metilpirimidin-2-il]-N-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-pirazol-4-carboxamida	51
1-[4-(3,4-Dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-metilpirimidin-2-il]-5-(etoximetil)-N-[[4-(hidroximetil)-1-metil-1H-imidazol-5-il]metil]-1H-pirazol-4-carboxamida	63
1-[5-Cloro-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-5-(etoximetil)-N-[[4-(hidroximetil)-1-metil-1H-imidazol-5-il]metil]-1H-pirazol-4-carboxamida	41
N-[[4-(Hidroximetil)-1-metil-1H-imidazol-5-il]metil]-1-[5-metil-4-(2-tienil)pirimidin-2-il]-5-propil-1H-pirazol-4-carboxamida	35
N-[[4-(Hidroximetil)-1-metil-1H-imidazol-5-il]metil]-5-(metoximetil)-1-[5-metil-4-	14

ES 2 430 821 T3

(2-tienil)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida	
N-[[4-(Hidroximetil)-1-metil-1H-imidazol-5-il]metil]-5-(metoximetil)-1-(5-metil-4-piperidin-1-ilpirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	14
N-[[4-(Hidroximetil)-1-metil-1H-imidazol-5-il]metil]-1-(5-metil-4-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)-5-propil-1H-pirazol-4-carboxamida	6
1-[4-(3-Furil)-5-metilpirimidin-2-il]-N-[[4-(hidroximetil)-1-metil-1H-imidazol-5-il]metil]-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-carboxamida	29
1-[4-(3-Furil)-5-metilpirimidin-2-il]-N-[[4-(hidroximetil)-1-metil-1H-imidazol-5-il]metil]-5-propil-1H-pirazol-4-carboxamida	19

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula IV o V:



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

- 5 V es cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo (C₃-C₇), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C₁-C₄) o heteroarilalquilo (C₁-C₄);
- W es un enlace sencillo, alquilenilo (C₁-C₅), alquenileno (C₂-C₅), -O-, -S(O)_k-, -C(O)-, -NR⁶- o -CH₂NR⁶-;
- R¹ es alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆), heteroalquilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo (C₃-C₇), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C₁-C₄) o heteroarilalquilo (C₁-C₄);
- 10 R² es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), -CN, haloalquilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆), haloalcoxilo (C₁-C₆) o alquenilo (C₂-C₆); opcionalmente, R² y W tomados juntos forman un anillo condensado de 5 ó 6 miembros que contiene 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de O, S, y N;
- R⁴ es alquilo (C₁-C₈), heteroalquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C₁-C₄) o heteroarilalquilo (C₁-C₄);
- 15 R⁶ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), fluoroalquilo (C₁-C₄), heteroalquilo (C₂-C₈), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C₁-C₄), -C(O)R', -CO₂R', -C(O)NR'R'', -S(O)_kR' o -S(O)_kNR'R'';
- cada R' y R'' es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), arilo o arilalquilo (C₁-C₄); y
- cada subíndice k es independientemente 0, 1 ó 2;
- 20 en la que cada alquilo, alquenilo, alquilenilo, heteroalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo puede sustituirse con de cero a tres grupos seleccionados independientemente de: -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)NR''R''', -NR''-SO₂NR''R''', -NR''CO₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR''C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR''R''', -NR''SO₂R''', -CN y -NO₂,
- 25 en los que R', R'' y R''' se refieren cada uno independientemente a hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) no sustituido y heteroalquilo, arilo no sustituido, arilo sustituido con de uno a tres halógenos, grupos alquilo, alcoxilo o tioalcoxilo no sustituidos o grupos aril-alquilo (C₁-C₄), y
- 30 en los que cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros; y en los que cada arilo y heteroarilo puede sustituirse con de cero a n, en el que n es el número de valencias abiertas en el arilo y heteroarilo, grupos seleccionados independientemente de: -halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)₂R', -NR''C(O)NR''R''', -NH-C(NH₂)=NH, -NR''C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR''R'', -N₃, -CH(Ph)₂, perfluoroalcoxilo (C₁-C₄) y perfluoroalquilo (C₁-C₄), en los que R', R'' y R''' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) y heteroalquilo, arilo y heteroarilo no sustituidos, (arilo no sustituido)-alquilo (C₁-C₄) y (arilo no sustituido)oxi-alquilo (C₁-C₄), y
- 35 en la que dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, en la que T y U son independientemente -NH-, -O-, -CH₂- o un enlace sencillo, y q es un número entero de desde 0 hasta 2, o dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de fórmula -A-(CH₂)_r-B-, en la que A y B son independientemente -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- o un enlace sencillo, y r es un número entero de desde 1 hasta 3, en el que uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede reemplazarse opcionalmente por un doble enlace, o en el que dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de fórmula -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, en la que s y t son
- 40
- 45

independientemente números enteros de desde 0 hasta 3, y X es -O-, -NR', -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -S(O)₂NR', en los que el sustituyente R' en -NR' y -S(O)₂NR' se selecciona de hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) no sustituido; y

- 5 en los que el término "alquenilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, o combinación del mismo, que puede estar mono o poliinsaturado, que tiene el número de átomos de carbono designado y uno o más dobles enlaces;
- en los que el término "alcoxilo" se refiere a los grupos alquilo unidos al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno; y
- 10 en los que el término "heteroalquilo", por sí mismo o en combinación con otro término, significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada estable, o combinaciones del mismo, que consiste en el número establecido de átomos de carbono y desde uno hasta tres heteroátomos seleccionados de O, N, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, en el que el/los heteroátomo(s) N y S puede(n) estar colocados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo, y en el que el/los heteroátomo(s) O y Si puede(n) estar colocados en cualquier posición del grupo heteroalquilo, incluyendo la posición en la que el grupo alquilo se une al resto de la molécula.
- 15 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R² es metilo, trifluorometilo, cloro o flúor, o en el que R⁴ es alquilo (C₄-C₆), heteroalquilo (C₄-C₆) o cicloalquilo (C₄-C₆).
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que W es un enlace sencillo.
- 20 4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que R¹ se selecciona de furilo, tiofenilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, tienilo, piperidinilo, ciclobutilo y ciclopentilo.
5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁴ es butilo o ciclopropilmetilo.
6. Composición farmacéutica que comprende un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5.
- 25 7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para su uso como medicamento.
8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado, o síntoma del mismo, en el que la enfermedad o estado se selecciona del grupo que consiste en diabetes tipo 2, cetoacidosis diabética, hiperglucemia, neuropatía diabética, obesidad, síndrome metabólico, inflamación, asma, psoriasis, artritis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer y trastorno neurológico en un sujeto que lo necesita.
- 30 9. Compuesto para su uso según la reivindicación 8, en el que la enfermedad o estado se selecciona del grupo que consiste en diabetes tipo 2, cetoacidosis diabética, hiperglucemia y neuropatía diabética.
10. Compuesto para su uso según la reivindicación 8 ó 9, en el que el sujeto es un ser humano.
- 35 11. Compuesto para su uso según la reivindicación 8 ó 9, preparándose el compuesto para administrarse por vía oral, por vía parenteral o por vía tópica.
12. Compuesto para su uso según la reivindicación 8, preparándose el compuesto para administrarse en combinación con un segundo agente terapéutico, opcionalmente en el que el segundo agente terapéutico es útil para tratar diabetes tipo 2, cetoacidosis diabética, hiperglucemia, neuropatía diabética o un síntoma de los mismos; opcionalmente en el que el segundo agente terapéutico es sulfonilurea, metformina, acarbosa, nateglinida, pioglitazona o rosiglitazona.
- 40 13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para su uso en la modulación de la secreción de insulina a partir de una célula beta pancreática, preparándose dicho compuesto para poner en contacto la célula beta con una cantidad de dicho compuesto en condiciones eficaces para modular la secreción de células beta pancreáticas.
- 45 14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para uso terapéutico en la modulación de la concentración de insulina en plasma en un sujeto.
15. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para su uso en la modulación de la concentración de insulina en plasma en un sujeto.
- 50 16. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o estado seleccionado del grupo que consiste en diabetes tipo 2, cetoacidosis diabética, hiperglucemia, neuropatía diabética, obesidad, síndrome metabólico, inflamación,

asma, psoriasis, artritis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer y trastorno neurológico.

FIGURA 1

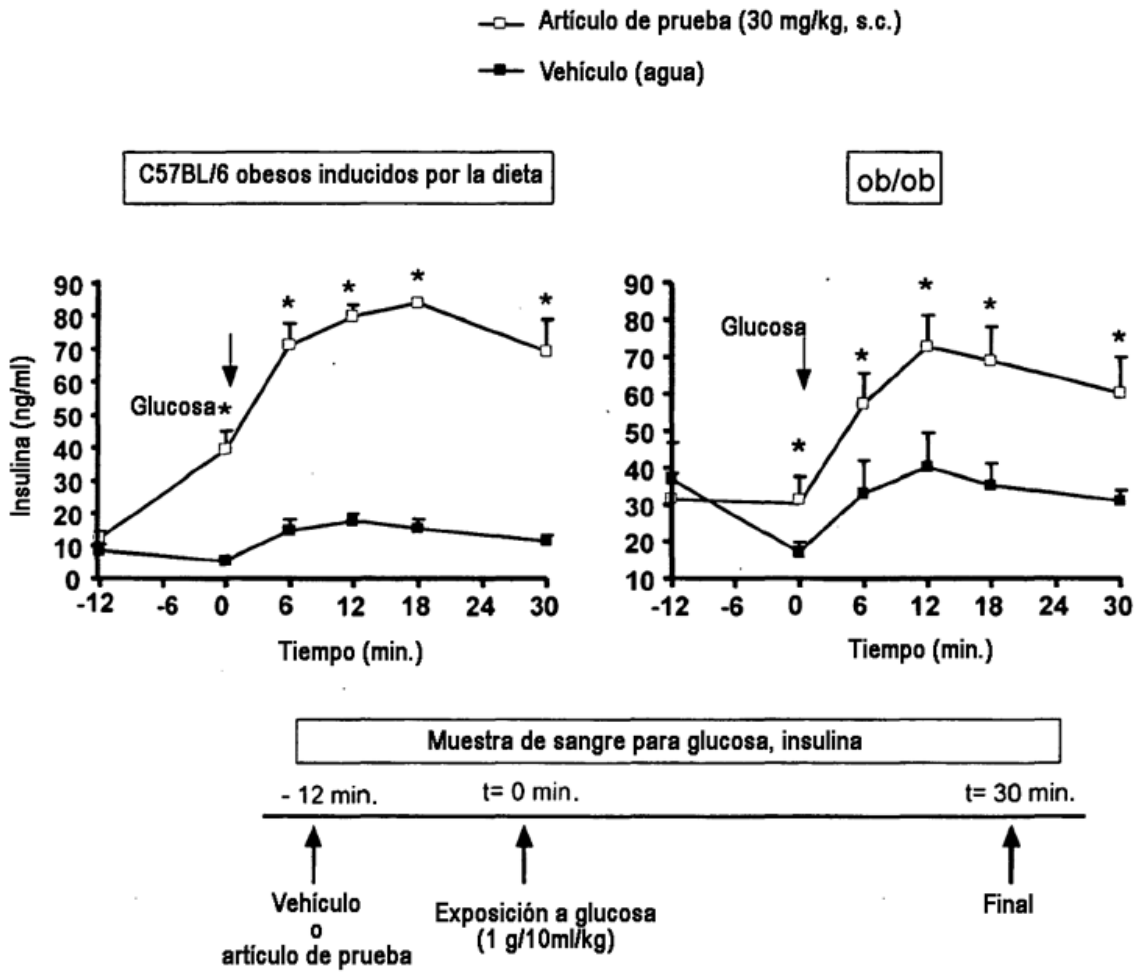


FIGURA 2

Datos de secreción de insulina

