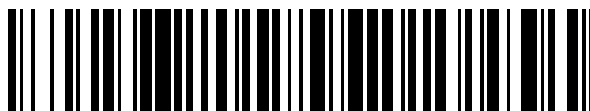


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 849**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4155	(2006.01)	C07D 249/08	(2006.01)
A61P 25/24	(2006.01)	C07D 401/04	(2006.01)
C07D 213/82	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
C07D 231/12	(2006.01)	C07D 401/14	(2006.01)
C07D 231/14	(2006.01)	C07D 405/04	(2006.01)
C07D 231/16	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
C07D 231/20	(2006.01)	C07D 473/00	(2006.01)
C07D 231/38	(2006.01)	C07D 491/052	(2006.01)
C07D 231/54	(2006.01)	C07C 233/79	(2006.01)
C07D 231/56	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2011** **E 11701824 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.10.2014** **EP 2531490**

54 Título: **Derivados de ciclohexilamida como antagonistas del receptor de CRF**

30 Prioridad:

17.12.2010 US 424258 P
02.02.2010 US 300576 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.01.2015

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

BEATTIE, DAVID;
BRUCE, IAN;
COLSON, ANNY-ODILE;
CULSHAW, ANDREW JAMES y
SHARP, THOMAS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 527 849 T3

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

DESCRIPCIÓN

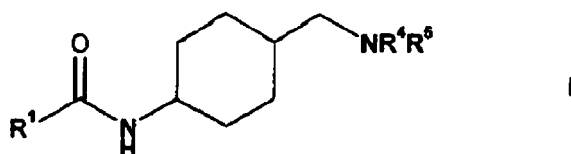
Derivados de ciclohexilamida como antagonistas del receptor de CRF

Campo de la invención

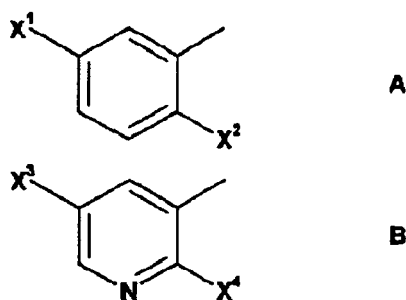
La presente invención se refiere a derivados de ciclohexilamida, a su preparación, a su uso como productos farmacéuticos y a composiciones farmacéuticas que los contienen. Más particularmente la presente invención se refiere a dichos compuestos para su uso como antagonistas del receptor de factor de liberación de corticotropina (CRF).

Sumario de la invención

En un primer aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula I;



en la que R¹ es un grupo A o B:



en el que X¹ es haloalquilo C1 a 10;

X² es halógeno;

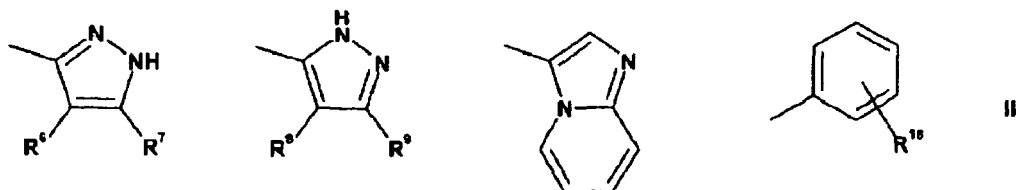
15 X³ es halógeno o haloalquilo;

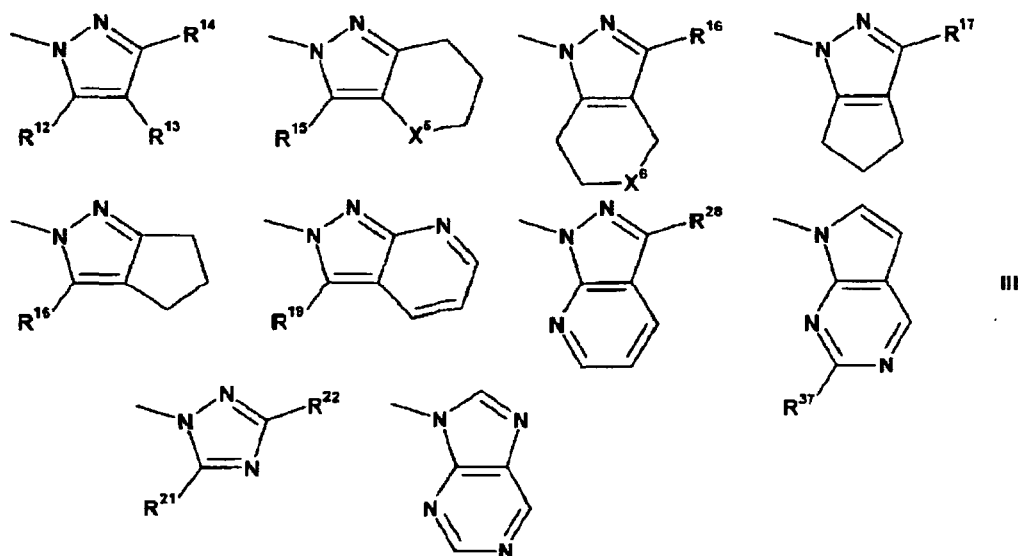
X⁴ es alquilo C1 a 10;

y

(1) cuando R¹ es un grupo A

R⁴ es un grupo de fórmula II o R⁴ junto con R⁵ y el nitrógeno al que están unidos forma un grupo de fórmula III;





R⁵ es hidrógeno o junto con R⁴ y el nitrógeno al que están unidos forma un grupo de fórmula III;

X⁵ es O o -CH₂-;

X⁶ es O o -CH₂-;

5 R⁶ es halofenilo, opcionalmente sustituido con alcoxilo C1 a 6;

R⁷ es alquilo C1 a 6;

R⁸ es hidrógeno o piridin-3-ilo;

R⁹ es hidrógeno o metilo;

R¹⁰ es -COOH o -CHR³⁶COOH;

10 R¹² es hidrógeno, alquilo C1 a 6, alcoxilo C1 a 6, hidroxialquilo C1 a 6, -COR¹¹ o fenilo opcionalmente sustituido con flúor;

R¹¹ es alquilo C1 a 6;

R¹³ es hidrógeno, deuterio, alquilo C1 a 6 o cloro;

15 R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C1 a 6, metoxilo, hidroxialquilo C1 a 6, etoxicarbonilo, piridilo, benzo[1,3]dioxo-5-ilo o fenilo, opcionalmente sustituido con flúor, alcoxilo C1 a 6;

R¹⁵ es hidrógeno o metilo;

R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno hidrógeno o alquilo C1 a 6;

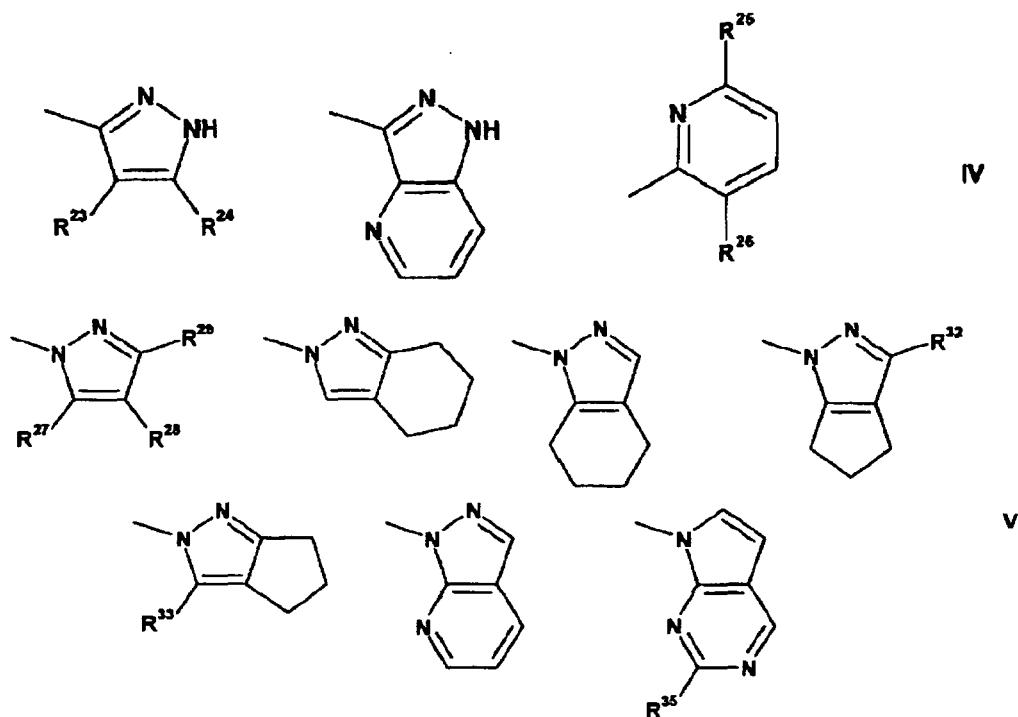
R²¹ es alquilo C1 a 6;

R²² es haloalquilo C1 a 6;

20 R³⁶ y R³⁷, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno hidrógeno o alquilo C1 a 6;

(2) cuando R¹ es un grupo B:

R⁴ es un grupo de fórmula IV o R⁴ junto con R⁵ y el nitrógeno al que están unidos forma un grupo de fórmula V;



R^{23} y R^{24} , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno alquilo C1 a 6;

R^{25} es alcoxilo C1 a 6;

5 R^{26} es hidrógeno o halógeno;

R^{27} es hidrógeno, alquilo C1 a 3, metoxilo o hidroximetilo o haloalquilo;

R^{28} es hidrógeno, alquilo C1 a 6 o halógeno;

R^{29} es hidrógeno, alquilo C1 a 3, alcoxilo C1 a 6, hidroxialquilo C1 a 6, haloalquilo C1 a 6, piridilo o fenilo opcionalmente sustituido con flúor;

10 R^{32} y R^{33} , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno hidrógeno o alquilo C1 a 6;

R^{35} es halógeno;

en forma libre o en forma de sal;

siempre que el compuesto de fórmula I no sea:

trans-2-cloro-N-[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;

15 trans-2-cloro-N-[4-(3,5-di-(d3)-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;

trans-2-cloro-N-[4-(5-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;

trans-2-cloro-N-[4-(3-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;

trans-2-cloro-N-[4-[3-(4-metoxi-fenil)-pirazol-1-ilmetil]-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;

trans-5-cloro-N-[4-(4-cloro-3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;

20 trans-5-cloro-2-metil-N-[4-(3,4,5-trimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-nicotinamida;

trans-2-cloro-N-(4-((4-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)metil)ciclohexil)-5-(trifluorometil)benzamida;

trans-2-cloro-N-[4-[(4-piridin-3-il-2H-pirazol-3-ilamino)-metil]-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;

trans-2-cloro-N-(4-{[4-(4-fluoro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino]-metil}-ciclohexil)-5-trifluorometilbenzamida;

2-cloro-N-[4-(4-cloro-3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;

2-cloro-5-trifluorometil-N-[4-(3,4,5-trimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-benzamida;

5 2-cloro-N-[4-(3-fenil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;

5-cloro-N-[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;

trans-5-cloro-2-metil-N-[4-(3-metil-5-trifluorometil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-nicotinamida; y

trans-5-cloro-2-metil-N-[4-(5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-nicotinamida.

El documento WO 2010/015655 es un documento intermedio que da a conocer antagonistas de CRF.

10 Para fines de interpretación de esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones y siempre que sea apropiado, los términos usados en singular también incluirán el plural y viceversa.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un resto hidrocarbonado completamente saturado, ramificado, no ramificado o cíclico, es decir alquilo primario, secundario o terciario o, cuando sea apropiado, cicloalquilo o alquilo sustituido con cicloalquilo, también pueden ser grupos alquilo saturados o insaturados. Cuando no se identifique lo contrario, preferiblemente el alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y similares.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un alquilo tal como se define en el presente documento, que está sustituido con uno o más grupos halo tal como se definen en el presente documento. Preferiblemente, el haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halo o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alquilo. Preferiblemente, el polihaloalquilo contiene hasta 12, o 10, u 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halo. Los ejemplos no limitativos de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados por átomos de halo.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término "alcoxilo" se refiere a alquil-O-, en el que alquilo se definió anteriormente en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, terc-butoxilo, pentiroxilo, hexiloxilo, ciclopropiloxilo, ciclohexiloxilo y similares. Preferiblemente, los grupos alcoxilo tienen aproximadamente 1-7, más preferiblemente aproximadamente 1-4 carbonos.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término "sulfonilo" se refiere a R-SO₂-, en el que R es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo, heteroaril-alquilo, alcoxilo, ariloxilo, cicloalquilo o heterociclilo. Tal como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un anillo o sistema de anillos no aromático opcionalmente sustituido, saturado o insaturado, por ejemplo, que es un sistema de anillos monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros o tricíclico de 10, 11, 12, 13, 14 ó 15 miembros y contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, en el que el N y S también pueden estar oxidados opcionalmente en diversos estados de oxidación. El grupo heterocíclico puede unirse en un heteroátomo o un átomo de carbono. El heterociclilo puede incluir anillos condensados o con puente así como anillos espirocíclicos. Los ejemplos de heterociclos incluyen tetrahydrofurano (THF), dihydrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina, y similares.

El término "heterociclilo" se refiere además a grupos heterocíclicos tal como se definen en el presente documento sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de los grupos que consisten en los siguientes:

(a) alquilo;

- (b) hidroxilo (o hidroxilo protegido);
- (c) halo;
- (d) haloalquilo;
- (e) oxo, es decir, =O;
- 5 (f) amino, alquilamino o dialquilamino;
- (g) alcoxilo;
- (h) cicloalquilo;
- (i) carboxilo;
- (j) heterociclooxilo, en el que heterociclooxilo indica un grupo heterocíclico unido a través de un puente de oxígeno;
- 10 (k) alquil-O-C(O)-;
- (l) mercapto;
- (m) nitro;
- (n) ciano;
- (o) sulfamoilo o sulfonamida;
- 15 (p) arilo;
- (q) alquil-C(O)-O-;
- (r) aril-C(O)-O-;
- (s) aril-S-;
- (t) ariloxilo;
- 20 (u) alquil-S-;
- (v) formilo, es decir, HC(O)-;
- (w) carbamoilo;
- (x) aril-alquil-; y
- 25 (y) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquilamino, dialquilamino o halógeno.

Tal como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados saturados o insaturados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos de 3-12 átomos de carbono, preferiblemente 3-9, o 3-7 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno, o dos, o tres, o más sustituyentes, tales como alquilo, halo, oxo, hidroxilo, alcoxilo, alquil-C(O)-, acilamino, carbamoilo, alquil-NH-, (alquil)₂N-, tiol, alquil-S-, nitro, ciano, carboxilo, alquil-O-C(O)-, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, heterociclo y similares. Los grupos hidrocarbonados monocíclicos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo y similares. Los grupos hidrocarbonados bicíclicos a modo de ejemplo incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo y similares. Los grupos hidrocarbonados tricíclicos a modo de ejemplo incluyen adamantilo y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un sistema de anillos carbocíclico

aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono de anillo, que puede estar no sustituido o sustituido tal como se define.

Tal como se usa en el presente documento, el término “ariloxilo” se refiere a un grupo tanto -O-arilo como --O-heteroarilo, en los que arilo y heteroarilo se definen en el presente documento.

- 5 Tal como se usa en el presente documento, el término “heteroarilo” se refiere a un sistema de anillos aromático monocíclico o bicíclico o policíclico de 5-14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados de N, O o S. Preferiblemente, el heteroarilo es un sistema de anillos de 5-10 ó 5-7 miembros. Los grupos heteroarilo típicos incluyen 2 ó 3-tienilo, 2 ó 3-furilo, 2 ó 3-pirrolilo, 2, 4 ó 5-imidazolilo, 3, 4 ó 5-pirazolilo, 2, 4 ó 5-tiazolilo, 3, 4 ó 5-isotiazolilo, 2, 4 ó 5-oxazolilo, 3, 4 ó 5-isoxazolilo, 3 ó 5-1,2,4-triazolilo, 4 ó 5-1,2, 3-triazolilo, tetrazolilo, 2, 3 ó 4-piridilo, 3 ó 4-piridazinilo, 3, 4 ó 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, 2, 4 ó 5-pirimidinilo.

El término “heteroarilo” también se refiere a un grupo en el que se condensa un anillo heteroaromático con uno o más anillos de arilo, cicloalifáticos o de heterociclilo, en el que el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitativos incluyen, pero no se limitan a, 1, 2, 3, 5, 6, 7 u 8-indolizínilo, 1, 3, 4, 5, 6 ó 7-isindolilo, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7-indolilo, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7-indazolilo, 2, 4, 5, 6, 7 u 8-purinilo, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8 ó 9-quinolizínilo, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8-quinolinilo, 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8-isoquinolinilo, 1, 4, 5, 6, 7 u 8-ftalazinilo, 2, 3, 4, 5 ó 6-naftiridinilo, 2, 3, 5, 6, 7 u 8-quinazolinilo, 3, 4, 5, 6, 7 u 8-cinolinilo, 2, 4, 6 ó 7-pteridinilo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8-4aH-carbazolilo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8-carbazolilo, 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9-carbolinilo, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9 ó 10-fenantridinilo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9-acridinilo, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9-perimidinilo, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9 ó 10-fenantrolinilo, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8 ó 9-fenazinilo, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9 ó 10-fenotiazinilo, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9 ó 10-fenoxazinilo, 2, 3, 4, 5, 6, o 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10-bencisoquinolinilo, 2, 3, 4 o tieno[2,3-b]furanilo, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11-7H-pirazino[2,3-c]carbazolilo, 2, 3, 5, 6 ó 7-2H-furo[3,2-b]piranilo, 2, 3, 4, 5, 7 u 8-5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1, 3 ó 5-1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 2, 4 ó 5-4H-imidazo[4,5-d]tiazolilo, 3, 5 u 8-pirazino[2,3-d]piridazinilo, 2, 3, 5 ó 6-imidazo[2,1-b]tiazolilo, 1, 3, 6, 7, 8 ó 9-furo[3,4-c]cinolinilo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 u 11-4H-pirido[2,3-c]carbazolilo, 2, 3, 6 ó 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo, 7-benzo[b]tienilo, 2, 4, 5, 6 ó 7-benzoxazolilo, 2, 4, 5, 6 ó 7-bencimidazolilo, 2, 4, 4, 5, 6 ó 7-benzotiazolilo, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9-benzoxapinilo, 2, 4, 5, 6, 7 u 8-benzoxazinilo, 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11-1H-pirrol[1,2-b][2]benzazapinilo. Los grupos heteroarilo condensados típicos incluyen, pero no se limitan a 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8-quinolinilo, 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8-isoquinolinilo, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7-indolilo, 2, 3, 4, 5, 6, 7-benzofuranilo, 2, 4, 5, 6 ó 7-benzo[b]tienilo, 2, 4, 5, 6 ó 7-benzoxazolilo, 2, 4, 5, 6 ó 7-bencimidazolilo, 2, 4, 5, 6 ó 7-benzotiazolilo.

Un grupo heteroarilo puede ser mono, bi, tri o policíclico, preferiblemente mono, bi o tricíclico, más preferiblemente mono o bicíclico.

Tal como se usa en el presente documento, el término “halógeno” o “halo” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

Se prefiere la disposición trans de los sustituyentes de 1,4-ciclohexilo -NHC(O)R¹ y -CH₂NR⁴R⁵.

Los compuestos específicos de fórmula I que pueden mencionarse incluyen:

- trans-5-cloro-N-[4-(4-cloro-3,5-d6-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
- 35 trans-5-cloro-N-[4-(3,5-dietil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
- trans-5-cloro-2-metil-N-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-nicotinamida;
- trans-5-cloro-2-metil-N-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-indazol-2-ilmetil)-ciclohexil]-nicotinamida;
- trans-5-cloro-2-metil-N-[4-(5-metil-3-fenil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-nicotinamida;
- trans-5-cloro-N-[4-(4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
- 40 trans-5-cloro-N-[4-(4-cloro-3-metil-5-trifluorometil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
- trans-2-cloro-N-[4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-pirazol-1-ilmetil]-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-5-cloro-N-[4-(5-metoxi-3-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(4-cloro-3-metoxi-5-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-cloro-N-[4-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;

- trans-2-cloro-N-[4-(4-cloro-5-metoxi-3-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(3,4-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(4,5-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(5,6-dihidro-4H-ciclopentapirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- 5 trans-2-cloro-N-[4-(5,6-dihidro-4H-ciclopentapirazol-2-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-5-cloro-N-{4-[(5-etil-4-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-metil]-ciclohexil}-2-metil-nicotinamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilaminometil)-ciclohexil]-6-trifluorometil-benzamida;
- ácido trans-4-{[4-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoilamino)-ciclohexilmetil]-amino}-benzoico;
- ácido trans-(4-{[4-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoilamino)-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-acético;
- 10 trans-5-cloro-2-metil-N-{4-[(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-ilamino)-metil]-ciclohexil}-nicotinamida;
- trans-2-cloro-N-{4-[(5-metil-4-piridin-3-il-2H-pirazol-3-ilamino)-metil]-ciclohexil}-5-trifluorometil-benzamida;
- ácido trans-(3-{[4-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoilamino)-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-acético;
- trans-5-cloro-N-{4-[(3-cloro-6-metoxi-piridin-2-ilamino)-metil]-ciclohexil}-2-metil-nicotinamida;
- 15 trans-2-cloro-N-(4-{[4-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino]-metil}-ciclohexil)-5-trifluorometil-benzamida;
- ácido trans-2-(4-{[4-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoilamino)-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-propiónico;
- trans-5-cloro-N-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-pirazol-1-ilmetil]-ciclohexil}-2-metil-nicotinamida;
- trans-5-cloro-2-metil-N-[4-(3-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-nicotinamida;
- trans-5-cloro-2-metil-N-[4-(5-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-nicotinamida;
- 20 trans-5-cloro-2-metil-N-[4-(5-metil-3-piridin-3-il-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-nicotinamida;
- trans-5-cloro-N-[4-(4-cloro-5-metoxi-3-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
- trans-5-cloro-N-[4-(4-cloro-3-metoxi-5-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
- trans-5-cloro-2-metil-N-[4-(3-metil-5,6-dihidro-4H-ciclopentapirazol-2-ilmetil)-ciclohexil]-nicotinamida;
- trans-5-cloro-2-metil-N-[4-(3-metil-5,6-dihidro-4H-ciclopentapirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-nicotinamida;
- 25 trans-5-cloro-N-[4-(3,4-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
- trans-5-cloro-N-[4-(4,5-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
- trans-5-cloro-N-[4-(5,6-dihidro-4H-ciclopentapirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
- trans-5-cloro-N-[4-(5,6-dihidro-4H-ciclopentapirazol-2-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
- trans-N-[4-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-cloro-5-trifluorometil-benzamida;
- 30 trans-2-cloro-N-{4-[3-(4-metoxi-fenil)-5-metil-pirazol-1-ilmetil]-ciclohexil}-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-5-cloro-N-[4-(3,5-d6-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;

- trans-2-cloro-N-(4-pirazolo[3,4-b]piridin-2-ilmetil-ciclohexil)-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-(4-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilmetil-ciclohexil)-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(3,5-dietil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(4-cloro-3,5-dietil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- 5 trans-2-cloro-N-[4-(3-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-2-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(3-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(3-piridin-4-il-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(3-metil-5-fenil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- 10 trans-2-cloro-N-[4-(5-metil-3-fenil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(5-metoxi-3-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(5-metil-3-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-(4-purin-9-ilmetil-ciclohexil)-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(3-metil-5,6-dihidro-1H-ciclopentapirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- 15 trans-2-cloro-N-[4-(3-metil-5,6-dihidro-4H-ciclopentapirazol-2-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(4-cloro-3,5-d6-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-(4-pirazol-1-ilmetil-ciclohexil)-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- 20 trans-2-cloro-N-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-indazol-2-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(4-cloro-3-hidroximetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- éster etílico del ácido trans-4-cloro-1-[4-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoilamino)-ciclohexilmetil]-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 25 éster etílico del ácido trans-1-[4-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoilamino)-ciclohexilmetil]-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- éster etílico del ácido trans-4-cloro-2-[4-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoilamino)-ciclohexilmetil]-2H-pirazol-3-carboxílico;
- éster etílico del ácido trans-2-[4-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoilamino)-ciclohexilmetil]-4-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- 30 trans-2-cloro-N-[4-(5-etil-3-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(3-etil-5-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(4-cloro-5-etil-3-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(4-cloro-3-etil-5-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;

- trans-2-cloro-N-[4-(4-cloro-5-hidroximetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
éster etílico del ácido trans-1-[4-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoilamino)-ciclohexilmetil]-1H-pirazol-3-carboxílico;
éster etílico del ácido trans-2-[4-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoilamino)-ciclohexilmetil]-2H-pirazol-3-carboxílico;
trans-N-[4-(3,5-bis-hidroximetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-cloro-5-trifluorometil-benzamida;
- 5 trans-2-cloro-N-[4-(3-hidroximetil-5-isopropil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
trans-2-cloro-N-[4-(3,5-diisopropil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
trans-2-cloro-N-[4-(3-metil-6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-c]pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
trans-2-cloro-N-[4-(3-metil-6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-c]pirazol-2-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
trans-2-cloro-N-[4-(3-etil-4-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- 10 trans-2-cloro-N-[4-(5-etil-4-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
trans-5-cloro-N-[4-(3-etil-4-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
trans-5-cloro-N-[4-(5-etil-4-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
trans-2-cloro-N-[4-(5-isopropil-4-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
trans-2-cloro-N-[4-(3-isopropil-4-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- 15 trans-5-cloro-N-[4-(3-isopropil-4-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
trans-N-[4-(3-terc-butil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-cloro-5-trifluorometil-benzamida;
trans-2-cloro-N-[4-(2-cloro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
trans-5-cloro-N-[4-(2-cloro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
trans-5-cloro-N-[4-(3-hidroximetil-5-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
- 20 trans-5-cloro-N-[4-(5-hidroximetil-3-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
trans-5-cloro-N-[4-(5-isopropil-3-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
trans-5-cloro-N-[4-(3-isopropil-5-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
trans-N-[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-5-trifluorometil-nicotinamida; y
trans-5-cloro-N-[4-(4-deutero-3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
- 25 en forma libre o en forma de sal.

Por tanto, según un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula I tal como se describió anteriormente en el presente documento como medicamento. Más particularmente, se proporciona un compuesto de fórmula I tal como se describió anteriormente en el presente documento como antagonista del receptor de factor de liberación de corticotropina (CRF).

- 30 Según un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I tal como se describió anteriormente en el presente documento en la fabricación de un medicamento. Más particularmente, se proporciona el uso tal como se describió anteriormente en el presente documento en la fabricación de un medicamento para un antagonista del receptor de factor de liberación de corticotropina (CRF). Además se ha mostrado ahora que los compuestos de fórmula I, o una sal de los mismos, se comportan como antagonistas del
- 35 receptor de CRF. Los compuestos representativos de la invención no tienen actividad agonista o antagonista significativa en el receptor de hormona concentradora de melanina 1 (MCH-1) o MCH-2.

Determinados compuestos de fórmula I muestran actividad antagonista tanto en el receptor 1 (CRF-1) como en el 2 (CRF-2) de factor de liberación de corticotropina y son por tanto antagonistas de CRF-1 y CRF-2 dobles.

La actividad de un compuesto según la presente invención puede evaluarse mediante los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo*.

- 5 La actividad antagonista sobre receptor CRF-1 y CRF-2 de los agentes de la invención se ha determinado *in vitro* en el siguiente ensayo:

Se propagan células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan o bien el CRF-1 recombinante humano o de rata o bien CRF-2 α humano (Chen *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 90, 8967-8971, 1993; Liaw *et al.*, Endocrinology 137, 72-77, 1996) en medio de Eagle modificado por Dulbecco con suero de ternero fetal al 10%, aminoácidos no esenciales, penicilina 100 U/ml, estreptomycin 100 mg/l y geneticina 1 g/l. Se propagan células CHO que expresan el receptor de CRF-2 β de rata (Wu *et al.*, Endocrinology 148, 1675-1687, 2007) en F12 de HAM, Glutamax, complementado con suero de ternero fetal al 10%, penicilina 100 UI/ml, estreptomycin 100 mg/l, higromicina 600 μ g/ml, blasticidina 10 μ g/ml y se indujeron con 1 μ g/ml de tetraciclina durante 24 horas antes de la experimentación. Para las determinaciones de AMP cíclico, se usó el kit dinámico 2 de AMPc de fluorescencia de resolución temporal homogénea (HTRF) (Cisbio International, Francia) según las instrucciones de los fabricantes. Se descongelaron células CHO, criopreservadas anteriormente a 3X10⁶ células viables por ml de medios de recuperación celular (n.º de cat. 12648-010, Invitrogen), se centrifugaron durante 7 min a 1200 rpm y se resuspendieron en medios libres de suero para dar una concentración de 0,5X10⁶ células/ml. Entonces se añadieron compuestos de la invención, preparados en DMSO, y diluidos posteriormente 50 veces en tampón de ensayo (1 x solución salina equilibrada de Hank, albúmina sérica bovina al 0,2% (p/v), isobutylmetilxantina 1,7 mM y Hepes 10 mM, pH 7,4) sobre la placa de ensayo de color negro de volumen bajo de 384 pocillos (Corning Inc, EE.UU., cat. 3676). Entonces se añadieron a la placa de ensayo 2000 células/pocillo diluyendo adicionalmente el compuesto 2 veces y entonces se incubó la placa durante 15 min a temperatura ambiente. Tras la incubación, se añade a la placa tampón que contiene una concentración final de 5 veces de agonista, normalmente CRF r/h, y se incuba durante 30 min a temperatura ambiente. Finalmente, se añaden a la placa AMPc marcado con colorante d2 y anticuerpo anti-AMPc marcado con criptato, ambos preparados en tampón de lisis, seguido por un periodo de reposo de 1 hora a temperatura ambiente. Durante el periodo de reposo el AMPc producido por las células compete con el AMPc marcado con d2 por el anticuerpo anti-AMPc marcado con criptato. Se lee la placa en el instrumento Pherastar (BMG, Alemania). Pueden seguirse los niveles crecientes de AMPc endógeno producido por las células mediante la disminución de la señal fluorescente de FRET y viceversa. Se convierten los valores representados por un cambio en las unidades de fluorescencia arbitrarias en concentraciones de AMPc mediante el uso de una curva patrón, los reactivos para lo cual se suministran con el kit. Se construyen curvas de respuesta a la dosis de antagonista (1 nM-31,6 μ M) y se someten a prueba en presencia de una concentración CE₅₀ de CRF relevante para el receptor (hCRF-1 = 3 nM, hCRF-2 α = 2 nM, rCRF-1 = 1 nM y rCRF-2 β = 0,1 nM). Se calculan los valores de CI₅₀ de antagonistas ajustando el porcentaje de inhibición de la respuesta de AMPc inducida por CRF mediante las concentraciones crecientes de los antagonistas. El ajuste se realiza usando la función logística no lineal del paquete de software Activitybase v 5.4.5.27 (IDBS, RU).

En esta prueba, los agentes de la invención muestran actividad antagonista de CRF con valores de CI₅₀ de CRF de aproximadamente 1 nM a 10 μ M, preferiblemente de aproximadamente 1 a 500 nM. Se proporcionan datos específicos en la tabla de datos biológicos en el presente documento.

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de cualquier estado con niveles endógenos aumentados de CRF (factor de liberación de corticotropina) o en los que el HPA (eje hipotalámico-hipofisario) está desregulado, o de diversas enfermedades inducidas o facilitadas por CRF.

Los compuestos de la invención son en particular útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos gastrointestinales incluyendo síndrome del intestino irritable con o sin diarrea, enfermedades inflamatorias del intestino, íleo posoperatorio, enfermedad por reflujo y diarrea infecciosa.

Los compuestos de la invención también son útiles en particular para el tratamiento o la prevención de trastornos depresivos mayores incluyendo depresión bipolar, depresión unipolar, episodios depresivos mayores únicos o recurrentes con o sin características psicóticas, características catatónicas, características melancólicas, características atípicas o de aparición posparto, el tratamiento de ansiedad y el tratamiento de trastornos de pánico. Otros trastornos del estado de ánimo abarcados dentro del término trastornos depresivos mayores incluyen síndrome de fatiga y trastorno distímico con aparición temprana o tardía y con o sin características atípicas, depresión neurótica, trastornos de estrés posttraumático, estrés posoperatorio y fobia social; demencia del tipo de Alzheimer, con aparición temprana o tardía, con estado del ánimo deprimido; demencia vascular con estado del ánimo deprimido; trastornos del estado del ánimo inducidos por alcohol, anfetaminas, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y otras sustancias; trastorno esquizoafectivo del tipo deprimido; y trastorno de ajuste con estado del ánimo deprimido. Los trastornos depresivos mayores también

pueden resultar de un estado médico general incluyendo, pero no se limita a, infarto de miocardio, diabetes, aborto espontáneo o aborto provocado, etc.

5 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos esquizofrénicos incluyendo esquizofrenia paranoide, esquizofrenia desorganizada, esquizofrenia catatónica, esquizofrenia indiferenciada, esquizofrenia residual.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, demencia senil del tipo de Alzheimer y demencia multiinfarto.

10 Los compuestos de la invención son útiles como analgésicos. En particular son útiles en el tratamiento de dolor traumático tal como dolor posoperatorio; dolor por avulsión traumática tal como plexo braquial; dolor crónico tal como dolor artrítico tal como el que se produce en osteoartritis, artritis reumatoide o artritis psoriásica; dolor neuropático tal como neuralgia posherpética, neuralgia trigeminal, neuralgia segmentaria o intercostal, fibromialgia, causalgia, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía relacionada con SIDA, neuralgia occipital, neuralgia geniculada, neuralgia glossofaríngea, distrofia simpática refleja, dolor de extremidad fantasma; diversas formas de cefalea tales como migraña, cefalea tensional aguda o crónica, dolor temporomandibular, dolor del seno maxilar, cefalea en brotes; odontalgia; dolor por cáncer; dolor de origen visceral; dolor gastrointestinal; dolor por atrapamiento de nervios; dolor por lesión deportiva; dismenorrea; dolor menstrual; meningitis; aracnoiditis; dolor musculoesquelético; dolor de la parte inferior de la espalda por ejemplo estenosis espinal; disco prolapsado; ciática; angina de pecho; espondilitis anquilosante; gota; quemaduras; dolor cicatricial; picazón; y dolor talámico tal como dolor talámico tras ictus.

Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento de disfunción del apetito e ingesta de alimentos y en circunstancias tales como anorexia, anorexia nerviosa, bulimia, obesidad y síndrome metabólico.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos del sueño incluyendo disomnia, insomnio, apnea del sueño, narcolepsia y trastornos de los ritmos circadianos

25 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos cognitivos. Los trastornos cognitivos incluyen demencia, trastornos amnésicos y trastornos cognitivos no especificados de otro modo.

Además los compuestos de la invención también son útiles como potenciadores de la memoria y/o cognición en seres humanos sanos sin déficit cognitivo y/o de memoria.

30 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de tolerancia a y dependencia de varias sustancias. Por ejemplo, son útiles en el tratamiento de dependencia de nicotina, alcohol, cafeína, fenciclidina (compuestos similares a fenciclidina) o en el tratamiento de tolerancia a y dependencia de opiáceos (por ejemplo cannabis, heroína, morfina) o benzodiazepinas; en el tratamiento de adicción a cocaína, sedantes hipnóticos, anfetamina o drogas relacionadas con anfetamina (por ejemplo dextroanfetamina, metilanfetamina) o una combinación de los mismos.

35 Los compuestos de la invención también son útiles como agentes antiinflamatorios. En particular son útiles en el tratamiento de inflamación en asma, gripe, bronquitis crónica y artritis reumatoide; en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, íleo gástrico posoperatorio (POI), enfermedad inflamatoria del intestino (EII) y daño inducido por fármacos antiinflamatorios no esteroideos; enfermedades inflamatorias de la piel tales como herpes y eccema; enfermedades inflamatorias de la vejiga tales como cistitis e incontinencia imperiosa; e inflamación ocular y dental.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de problemas de fertilidad, disfunciones sexuales y parto prematuro y trastornos urogenitales no inflamatorios tales como vejiga sobreactiva e incontinencia urinaria relacionada.

45 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos alérgicos, en particular trastornos alérgicos de la piel tales como urticaria, y trastornos alérgicos de las vías respiratorias tales como rinitis.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos de activación de mastocitos tales como mastocitosis.

50 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de síndrome de Cushing inducido por fármacos tales como esteroides o cáncer tal como adenoma hipofisario.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de emesis, es decir náuseas, arcadas y vómitos. La emesis incluye emesis aguda, emesis retardada y emesis anticipatoria. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de emesis independientemente de cómo se induzca. Por ejemplo, la emesis puede inducirse por fármacos tales como agentes quimioterápicos contra el cáncer tales como agentes alquilantes, por ejemplo ciclofosfamida, carmustina, lomustina y clorambucilo; antibióticos citotóxicos, por ejemplo dactinomomicina, doxorubicina, mitomicina-C y bleomicina; antimetabolitos, por ejemplo citarabina, metotrexato y 5-fluorouracilo; alcaloides de la vinca, por ejemplo etopósido, vinblastina y vincristina; y otros tales como cisplatino, dacarbazina, procarbazona e hidroxiurea; y combinaciones de los mismos; enfermedad por radiación; radioterapia, por ejemplo irradiación del tórax o abdomen, tal como en el tratamiento de cáncer; venenos; toxinas tales como toxinas provocadas por trastornos metabólicos o por infección, por ejemplo gastritis, o liberadas durante infección gastrointestinal bacteriana o viral; embarazo; trastornos vestibulares, tales como cinetosis, vértigo, mareo y enfermedad de Meniere; malestar posoperatorio; obstrucción gastrointestinal; motilidad gastrointestinal reducida; dolor visceral, por ejemplo infarto de miocardio o peritonitis; migraña; presión intracraneal aumentada; presión intracraneal disminuida (por ejemplo mal de altura); analgésicos opioides, tales como morfina; y enfermedad por reflujo gastroesofágico, indigestión ácida, exceso de alimento o bebida, estómago ácido, estómago agrio, regurgitación, ardor de estómago, tal como ardor de estómago episódico, ardor de estómago nocturno y ardor de estómago inducido por la comida y dispepsia.

Los compuestos de la invención son de uso particular en el tratamiento de trastornos gastrointestinales tales como síndrome del intestino irritable; trastornos cutáneos tales como psoriasis, prurito y quemaduras solares; enfermedades vasoespásticas tales como angina de pecho, cefalea vascular y enfermedad de Reynaud; isquemia cerebral tal como vasoespasmo cerebral tras hemorragia subaracnoidea; enfermedades fibrosantes y del colágeno tales como esclerodermia y fasciitis eosinofílica; trastornos relacionados con supresión o potenciación inmunitaria tales como lupus eritematoso sistémico y enfermedades reumáticas tales como fibrositis; y tos.

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de lesión neurotóxica que sigue a ictus cerebral, ictus tromboembólico, ictus hemorrágico, isquemia cerebral, vasoespasmo cerebral, hipoglucemia, hipoxia, anoxia, paro cardíaco por asfisia perinatal.

La utilidad de los agentes de la invención en las enfermedades indicadas anteriormente puede confirmarse en una gama de pruebas convencionales. (1) La actividad ansiolítica de los agentes de la invención puede confirmarse en el laberinto en cruz elevado de ratón [véase por ejemplo Rodgers R. J., *Behavioural Pharmacology* 8: 477-496 (1997)] en el que la relevancia del laberinto en cruz elevado se comenta en la pág. 486; para el método, véase Rodgers R. J. *et al.* *Etology and Psychopharmacology* (Eds SJ Cooper y CA Hendrie), págs. 9-44 (1994), J. Wiley, Chichester]. (2) La actividad analgésica de los agentes de la invención puede confirmarse en modelos de hiperalgesia visceral de rata tras distensión colorrectal [véase por ejemplo Schwetz I, *Am J Physiology* 286: G683-G691 (2004); para el método, véase Ness T. J., *Brain Research* 450:153-169 (1988)]. (3) La actividad antidiarreica de los agentes de la invención puede confirmarse en modelos de defecación de rata durante estrés o exposición a CRF [véase por ejemplo Maillot C., *Gastroenterology* 119:1569-1579 (2002)].

En estas pruebas, los agentes de la invención muestran efectos de tipo ansiolítico, analgésicos viscerales y antidiarreicos tras la administración oral de 0,1 a 30 mg/kg.

Además, se ha encontrado sorprendentemente que la disfunción de la barrera intestinal inducida por CRF *in vivo* puede revertirse satisfactoriamente usando un antagonista del receptor 1 y 2 de CRF doble.

Por tanto, en un aspecto adicional, se proporciona un antagonista del receptor 1 (CRF-1) y 2 (CRF-2) del factor de liberación de corticotropina doble para su uso en el tratamiento, el alivio o la profilaxis de un estado caracterizado por una disfunción de la barrera de los epitelios mucosos, la epidermis o los endotelios.

En otro aspecto, se da a conocer un método de tratamiento, alivio o profilaxis de un estado caracterizado por una disfunción de la barrera de los epitelios mucosos, la epidermis o los endotelios que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor 1 (CRF-1) y 2 (CRF-2) del factor de liberación de corticotropina doble.

Según otro aspecto, se proporciona el uso de un antagonista del receptor 1 (CRF-1) y 2 (CRF-2) del factor de liberación de corticotropina doble en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, el alivio o la profilaxis de un estado caracterizado por una disfunción de la barrera de los epitelios mucosos, la epidermis o los endotelios.

En una realización, el estado se caracteriza por una disfunción de la barrera de los epitelios mucosos.

En una realización particular, el estado se caracteriza por una disfunción de la barrera de los epitelios mucosos gastrointestinales. Las disfunciones de la barrera de los epitelios mucosos gastrointestinales pueden inducirse por radioterapia y por fármacos tales como fármacos antiinflamatorios no esteroideos, agentes quimioterápicos contra el

cáncer, antibióticos citotóxicos, antimetabolitos, alcaloides de la vinca y otros tales como cisplatino, dacarbazina, procarbazona e hidroxiurea y combinaciones de los mismos. Las disfunciones de la barrera de los epitelios mucosos gastrointestinales también pueden inducirse por malnutrición, nutrición parenteral total, toxinas o alérgenos alimentarios tales como toxinas provocadas por trastornos metabólicos o enfermedades hepáticas o por infección o liberadas durante infección bacteriana o viral. Más particularmente, estados caracterizados por una disfunción de la barrera de epitelios mucosos gastrointestinales para los que los antagonistas del receptor 1 (CRF-1) y 2 (CRF-2) del factor de liberación de corticotropina dobles pueden ser útiles incluyen, pero no se limitan a, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable con o sin diarrea, síndrome del intestino corto, enteropatía crónica tal como enfermedad celíaca, íleo posoperatorio, fibrosis quística, enfermedad por reflujo, ardor de estómago, diarrea infecciosa, neoplasias intestinales, adenocarcinomas intestinales, diabetes, septicemia, insuficiencia cardíaca crónica y SIDA.

En una realización particular, el estado se caracteriza por una disfunción de la barrera de los epitelios mucosos respiratorios. Las disfunciones de la barrera de los epitelios mucosos respiratorios pueden inducirse por alérgenos, o toxinas tales como toxinas provocadas por infección o liberadas durante la infección bacteriana o viral. Más particularmente, los estados caracterizados por una disfunción de la barrera de los epitelios mucosos respiratorios para los que los antagonistas del receptor 1 (CRF-1) y 2 (CRF-2) del factor de liberación de corticotropina dobles pueden ser útiles incluyen, pero no se limitan a, asma, bronquitis crónica, rinitis, rinosinusitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, neumonía, septicemia, insuficiencia cardíaca crónica y SIDA.

En una realización, el estado se caracteriza por una disfunción de la barrera de la epidermis. Las disfunciones de la barrera de la epidermis pueden inducirse por alérgenos, o toxinas tales como toxinas provocadas por infección o liberadas durante infección bacteriana o viral. Más particularmente, los estados caracterizados por una disfunción de la barrera de la epidermis para los que los antagonistas del receptor 1 (CRF-1) y 2 (CRF-2) del factor de liberación de corticotropina dobles pueden ser útiles incluyen, pero no se limitan a, dermatitis, ictiosis y psoriasis.

En una realización, el estado se caracteriza por una disfunción de la barrera de los endotelios. Las disfunciones de la barrera de los endotelios pueden inducirse por alérgenos o toxinas tales como toxinas provocadas por trastornos metabólicos o enfermedades hepáticas o por infección o liberadas durante infección bacteriana o viral. Más particularmente, los estados caracterizados por una disfunción de la barrera de los endotelios para los que los antagonistas del receptor 1 (CRF-1) y 2 (CRF-2) del factor de liberación de corticotropina dobles pueden ser útiles incluyen, pero no se limitan a, lesión isquémica, hipoxia, diabetes, septicemia, insuficiencia cardíaca crónica, edema, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria agudo, trombosis y cáncer.

En una realización particular, el estado se caracteriza por una disfunción de la barrera de la barrera hematoencefálica. Más particularmente, los estados caracterizados por una disfunción de la barrera de la barrera hematoencefálica para los que los antagonistas del receptor 1 (CRF-1) y 2 (CRF-2) del factor de liberación de corticotropina dobles pueden ser útiles incluyen, pero no se limitan a, ictus isquémico, migraña, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, metástasis cerebrales del cáncer y encefalopatía.

Los estados caracterizados por una disfunción de la barrera de los epitelios mucosos, la epidermis o los endotelios para los que los antagonistas del receptor 1 (CRF-1) y 2 (CRF-2) del factor de liberación de corticotropina dobles pueden ser útiles incluyen, pero no se limitan a, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, síndrome del intestino corto, íleo posoperatorio, alergia, dermatitis, septicemia, lesión isquémica, esclerosis múltiple y encefalopatía (Elias y Schmutz, *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 9, 437-446, 2009; Lindsberg *et al.*, *J Cerebral Blood Flow & Metabolism* 30, 689-702, 2010; Marchiando *et al.*, *Annu Rev Pathol Mech Dis* 5, 119-144, 2010; Öhman y Simrén, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7, 163-173, 2010).

Para las indicaciones mencionadas anteriormente, la dosificación apropiada variará por supuesto dependiendo, por ejemplo, del compuesto empleado, el huésped, el modo de administración y la naturaleza y gravedad del estado que está tratándose. Sin embargo, en general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales a una dosificación diaria de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 100 mg/kg, preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal del animal. En mamíferos más grandes, por ejemplo seres humanos, una dosificación diaria indicada está en el intervalo de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 500 mg, preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 mg de un agente de la invención, administrado convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta tres veces al día o en forma de liberación sostenida.

Los agentes de la invención pueden administrarse por cualquier vía convencional, en particular por vía enteral, preferiblemente por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos o cápsulas, o por vía parenteral, por ejemplo en forma de disoluciones o suspensiones inyectables.

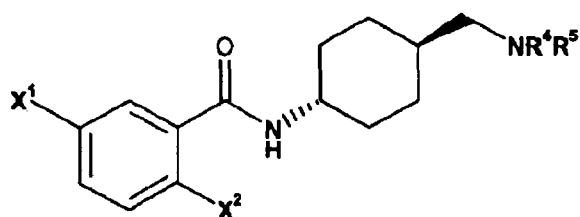
Según lo anterior, la presente invención también proporciona un agente de la invención para su uso como producto farmacéutico, por ejemplo para el tratamiento de enfermedades inducidas o facilitadas por CRF, tales como las indicadas anteriormente.

Por tanto, según un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo, para el tratamiento o alivio de tratamiento de cualquier estado con un nivel endógeno aumentado de CRF o en el que el HPA (eje hipotalámico-hipofisario) está desregulado, o de diversas enfermedades inducidas o facilitadas por CRF.

- 5 Los agentes de la invención pueden administrarse *in vivo* o bien solos o bien en combinación con otros agentes farmacéuticos, por ejemplo agentes eficaces en el tratamiento de enfermedades y estados en los que desempeña un papel o está implicado un nivel endógeno aumentado de CRF. Una combinación consiste en un compuesto de la presente invención con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en antagonistas del receptor de dopamina D2, antagonistas del receptor 5-HT4 de serotonina, agonistas del receptor 5-HT3 de serotonina, antagonistas del receptor 5-HT3 de serotonina, antagonistas del receptor de CCK1, agonistas del receptor de motilina, antagonistas del receptor opioide μ , opiáceos y agonistas de receptores opioides, otros antagonistas del receptor de CRF, antagonistas del receptor de glutamato, antagonistas del receptor de neurocinina, antagonistas del receptor de histamina H2, antagonistas del receptor de histamina H4, inhibidores de la bomba de protones, activadores de canales de cloruro, activadores de guanilato ciclasa-c, antagonistas de receptores muscarínicos, antiespasmódicos, laxantes estimulantes, laxantes osmóticos, ablandadores fecales, absorbentes y complementos de fibra, antiácidos, relajantes GI, compuestos de bismuto, antagonistas del receptor vanilloide, anticonvulsivantes, AINE, inhibidores de COX-2, moduladores del receptor de GABA_B, ligandos de receptores de CB, bloqueantes de canales de calcio, bloqueantes de canales de sodio, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, benzodiazepinas, agonistas del receptor alfa-2 y agonistas del receptor de ghrelina.
- 10 Más específicamente, un compuesto de la presente invención puede administrarse como una combinación con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en antagonistas del receptor de dopamina D2, tales como, clorpromazina, proclorperazina, haloperidol, alizaprida, domperidona, metoclopramida e itoprida; agonistas del receptor 5-HT4 de serotonina, tales como, cisaprida, cinitaprida, mosaprida, renzaprida, prucaloprida, tegaserod, veiusetrag, ATI-7505 y compuestos descritos en los documentos WO 2005068461, US 2005228014, WO 2005080389, US 2006100426, US 2006100236, US 2006135764, US 2005277671, WO 2005092882, WO 2005073222, JP 2005104896, JP 2005082508, WO 2005021539, JP 2004277319, JP 2004277318, WO 2004026869, EP 1362857, WO 2006108127, US 20060183901, WO 2006127815, US 20060276482, WO 2007005951, WO 2007010390, WO 2007005951, WO 2007048643, WO 2007096352, WO 2007068739 y WO 20070117796; agonistas del receptor 5-HT3 de serotonina, tales como, pumesotrag y compuestos descritos en el documento WO 2007004041; antagonistas del receptor 5-HT3 de serotonina, tales como, alosetrón, cilansetrón, ramosetrón, azasetrón, ondansetrón, granisetrón, tropisetrón, DDP225 y compuestos descritos en los documentos WO 2006183769, WO 2006105117 y WO 2007004041; antagonistas del receptor de CCK1, tales como, JNJ-17156516, devazepida, loxiglumida y dexioxiglumida; agonistas del receptor de motilina, tales como, motilina, atilmotina, eritromicina, alemcinal, mitemcinal, KOS-2187, 1-[4-(3-fluorofenilamino)-piperidin-1-il]-2-[4-((S)-3-metilpiperazin-1-ilmetil)-fenil]-etanona y compuestos descritos en los documentos WO 2005060693, WO 2006127252, WO 2007007018, WO 2007012479 y WO 2008000729; antagonistas del receptor opioide μ , tales como, naxolona, alvimopán, metilnaltrexona y compuestos descritos en los documentos US 20050203123, US 2006063792, WO 2007050802, US 2007103187, WO 2009029252, WO 2009029256, WO 2009029257 y WO 2009029253; opiáceos y agonistas de receptores opioides, tales como, morfina, buprenorfina, diamorfina, dihidrocodeína, fentanilo, petidina, asimadolina, loperamida y codeína; antagonistas del receptor de CRF, tales como, GSK876008, pexacerfont y compuestos descritos en los documentos WO 2004069257, WO 9940089, US 6844351, WO 2005013997, WO 2005014557, WO 2005023806, WO 2005026126, WO 2005028480, WO 005044793, WO 2005051954, WO 2005051954, WO 2005115399, WO 2005028480, WO 2005023806, WO 2006044958, WO 2006044821 y US 20060211710; antagonistas del receptor de glutamato, tales como, AZD9272, AZD2066, AFQ056, ADX-48621 y compuestos descritos en los documentos WO 9902497, WO 2000020001, WO 200304758 y WO 2005030723, WO 2005077345, US 2006009443, EP 1716152, WO 2005080397, US 2006019997, WO 2005066155, WO 2005082884, WO 2005044266, WO 2005077373, EP 1713791, EP 1720860, WO 2005080379, EP 1716130, US 2006235024, WO 2005080363, WO 2006114264, WO 2006114260, WO 2006089700, WO 2006114262, WO 2006123257, US 2005272779, WO 2006048771, WO 2006123249, US 2006009477, WO 2006014185, EP 1723144, US 2006025414, US 2006004021, US 2006160857, WO 2006074884, WO 2006129199, WO 2006123244, WO 2006123255, WO 2007040982, WO 2007023290, WO 2007023242, WO 2007050050, WO 2007039781, WO 2007039782 y WO 2007023245; antagonistas del receptor de neurocinina, tales como, taletant, osanetant, casopitant, nepadutrent, saredutant, DNK-333, SLV-317, SLV321, SLV317 y compuestos descritos en los documentos EP 96-810237, WO 2006137790, WO 2006137791, WO 2006094934, WO 2007037742 y WO 2007037743; antagonistas del receptor de histamina H2, tales como, famotidina, cimetidina, ranitidina y nizatidina; antagonistas del receptor de histamina H4, tales como, JNJ7777120, JNJ10191584 y compuestos descritos en los documentos US 2006111416, WO 2006050965, WO 2005092066, WO 2005054239 US 2005070550, US 2005070527, EP 1505064, WO 2007090852, WO 2007090853, WO 2007090854, US 20070232616, US 20070238771, WO 2007117399, WO 2007031529 y WO2007072163; inhibidores de la bomba de protones, tales como, omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol, esomeprazol, revaprazan, soraprazan y AGN201904; activadores de canales de cloruro, tales como, lubiprostona; activadores de guanilato ciclasa-2c, tales como, linaclotida, guanilib, guanilina, uroguanilina y compuestos descritos en los documentos WO 2005087797, WO 2005016244, WO 2007022531, WO 2007101158, WO 2007101161 y US 7041786; antagonistas de receptores muscarínicos, tales como, darifenacina, solifenacina,
- 60

atropina, dicicloverina, butilbromuro de hioscina, propantelina, oxibutinina, bromuro de cimetropro y bromuro de pinaverio; antiespasmódicos, tales como, mebeverina, bromuro de octilonio, trimebutina, tiropiramida, alverina y aceite de menta; laxantes estimulantes, tales como, bisacodilo; laxantes osmóticos, tales como, carbón activado con sorbitol, lactulosa, hidróxido de magnesio y solución salina tamponada con fosfato; ablandadores fecales, tales como, concentrado de senna, parafina líquida y aceite de maní; absorbentes y complementos de fibra; laxantes de fibra a granel tales como salvado, metilcelulosa, cáscara de ispaghula y *Sterculia*; antiácidos, tales como, antiácidos de aluminio, magnesio y calcio, preparaciones que contienen simeticona y alginato; relajantes GI, tales como, resina de colestiramina; compuestos de bismuto, tales como, subsalicilato de bismuto; antagonistas del receptor vaniloide, tales como, SB-705498, ABT-102, AZD1386, GRC-6211, MK-2295 y compuestos descritos en los documentos WO 2002076946, WO 2004033435, WO 2005121116, WO 2005120510, WO 2006006740, WO 2006006741, WO 2006010445, WO 2006016218, US 2006058308, WO 2006033620, WO 2006038B71, US 2006084640, US 2006089360, WO 2006058338, WO 2006063178, US 2006128689, WO 20060629B1, WO 2006065646, WO 2006068618, WO 2006068592, WO 2006068593, WO 2006076646, US 2006160872, WO 200608082, US 2006183745, WO 2006095263, WO 2006102645, WO 2006100520, US 2006241296, WO 2006122200, WO 2006120481, WO 2006122250, DE 102005044814, WO 2006122772, WO 2006122777, WO 2006124753, WO 2006122799, WO 2006122770, WO 2006122769, WO 2006136245, WO 2007030761, US 20070088072, US 20070088073, US 20070105920, WO 2007042906, WO 2007045462, WO 2007050732; anticonvulsivantes, tales como, carbamazepina, oxcarbamazepina, lamotrigina, gabapentina y pregabalina; AINE, tales como, aspirina, acetometafeno, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, flurbiprofeno, indometacina, piroxicam, ketoprofeno, sulindaco y diflunisal; inhibidores de COX-2, tales como, celecoxib, rofecoxib, lumiracoxib, valdecoxib, etoricoxib y compuestos descritos en el documento WO 2004048314; moduladores del receptor de GABA_B, tales como, (R)-baclofeno y racémico, AZD3355, XP19986 y compuestos descritos en los documentos WO 2006001750 y WO 2004000856; ligandos de receptores de CB, tales como, drorabinol, nabilona, cannabidiol, rimonabant y compuestos descritos en los documentos WO 2002042248 y WO 2003066603; bloqueantes de canales de calcio, tales como, ziconotida, AG10-003, PD-217014 y compuestos descritos en los documentos WO 2006038594, WO 2006030211 y WO 2005088448; bloqueantes de canales de sodio, tales como, lamotrigina y compuestos descritos en los documentos WO 2006023757, WO 2005097136, JP 2005206590 y WO 2005047270; antidepresivos tricíclicos, tales como, clomipramina, amoxapina, nortriptilina, amitriptilina, imipramina, desipramina, doxepina, trimipramina y protriipilina; inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, tales como, milnaciprán, desvenlafaxina, sibutramina, duloxetine, fluoxetine, paroxetine, citalopram, sertralina y fluvoxamina; benzodiazepinas, tales como, levotofisopam, diazepam, lorazepam, donazepam y alprazolam; agonistas del receptor alfa-2, tales como, clonidina, tizanidina y guanfacina; agonistas del receptor de ghrelin, tales como, ghrelin, ibutamoren, capromorelina, tabimorelina, ipamorelina, 2-metilalanil-N-[1(R)-formamido-2-(1H-indol-3-il)etil]-D-triptofanamida, TZP-101, TZP-102, LY-444711, EX-1314 y compuestos descritos en los documentos US 6525203, US 20050154043, WO 2005097788, WO2006036932, WO 2006135860, US 20060079562, WO 2006010629, WO 2006009674, WO 2006009645, US 20070021331, WO 2007020013, US 20070037857, WO 2007014258, WO 2007113202, WO 2007118852, US 20080194672, US 20080051383 y US 20080051383; corticosteroides, tales como, hidrocortisona, cortisona, dexametasona, betametasona, beclometasona, prednisolona, 6-metilprednisolona, budesonida, furoato de mometasona, ciclesonida, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona; aminosalicilatos, tales como, mesalazina, ipsalazida, olsalazina y balsalazida; inmunomoduladores, tales como, azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato, micofenolato de mofetilo, ciclosporina y tacrolimus; inhibidores de PDE4, tales como, tetomilast, cilomilast, roflumilast y arofilina; antibióticos, tales como, metronidazol, omidazol y ciprofloxacino; agentes de moléculas anti-adhesión, tales como, natalizumab y MLN02; agentes anti-IL-2, tales como, daclizumab y basilixumab; agentes anti-CD-3, tales como, visilizumab; y agentes anti-TNF, tales como, infliximab, adalimumab, fontolizumab y certolizumab pegol; medicamentos psiquiátricos que comprenden compuestos seleccionados del grupo que consiste en agomelatina, azapironas, alprazolam, amitriptilina, aniracetam, acetil-L-carnitina, aripiprazol, acetofenazina, benzodiazepinas, barbiturato, buspirona, bupropión, clordiazepóxido, clorazepato, clonazepam, clorpromazina, clozapina, CX614, CX516, clorprotixeno, difenhidramina de hidroxizina, demoxepam, diazepam, droperidol, duloxetine, donezepil, doxepina, desipramina, flurazepam, flufenazina, fluoxetine, flupentixol, gabapentina, melatonina, compuestos derivados del ginkgo, galantamina, haloperidol, hidergina (mesilatos ergoloides), huperzina, isocarboxazida, imipramina, lorazepam, loxapina, meprobamato, medazepam, modobemida, molindona, maprotilina, modafinilo, memantina, metilfenicato, mesoridazina, metotrimetrazina, nortriptilina, naproxeno, oxazepam, oxiracetam, olanzapina, prazepam, paroxetina, fenelzina, pipotiazina, perfenazina, promazina, pimozida, inhibidores de PDE4, quazepam, quetiapina, reboxetina, rivastigmina, proclorperazina, risperidona, sertralina, sertindol, temazepam, triazolam, tranilcipromina, tomoxetina, tiotixeno, trifluoperazina, tioridazina, zolpidem y ziprasidona.

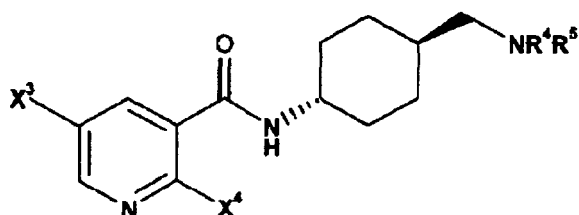
Un grupo de compuestos que pueden mencionarse son los compuestos de fórmula VI;



VI

en la que R^4 , R^5 , X^1 y X^2 son cada uno tal como se describió anteriormente en el presente documento;
en forma libre o en forma de sal.

Un grupo alternativo de compuestos que pueden mencionarse son los compuestos de fórmula VII;

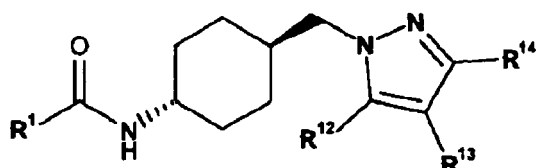


VII

5

en la que R^4 , R^5 , X^3 y X^4 son cada uno tal como se describió anteriormente en el presente documento;
en forma libre o en forma de sal.

Un grupo alternativo de compuestos que pueden mencionarse son los compuestos de fórmula VIII;

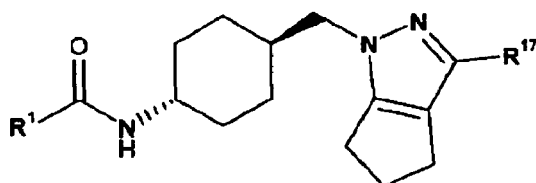


VIII

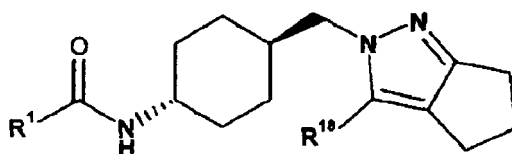
10

en la que R^1 , R^{12} , R^{13} y R^{14} son cada uno tal como se describió anteriormente en el presente documento;
en forma libre o en forma de sal.

Un grupo alternativo de compuestos que pueden mencionarse son los compuestos de fórmula IX o X;



IX

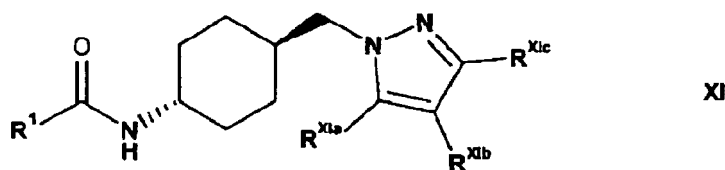


X

15

en la que R^1 , R^{17} y R^{18} son cada uno tal como se describió anteriormente en el presente documento;
en forma libre o en forma de sal.

Un grupo alternativo de compuestos que pueden mencionarse son los compuestos de fórmula XI;



en la que R¹ es tal como se describió anteriormente en el presente documento;

R^{Xia} es hidrógeno, alquilo C1 a 6, alcoxilo C1 a 6, hidroxialquilo C1 a 6, -CO₂R¹¹ o fenilo opcionalmente sustituido con flúor;

5 R¹¹ es alquilo C1 a 6;

R^{Xib} es hidrógeno, deuterio, alquilo C1 a 6 o cloro;

R^{Xic} es hidrógeno, alquilo C1 a 6, metoxilo, hidroxialquilo C1 a 6, etoxicarbonilo, piridilo, benzo[1,3]dioxo-5-ilo o fenilo, opcionalmente sustituido con flúor, alcoxilo C1 a 6;

siempre que al menos uno de R^{Xia}, R^{Xib} y R^{Xic} comprenda uno o más restos de deuterio;

10 en forma libre o en forma de sal.

Pueden producirse sales de adición de ácido a partir de las bases libres de manera conocida, y viceversa. Una sal farmacéuticamente aceptable es cualquier sal del compuesto original que es adecuada para su administración a un animal o ser humano. Una sal farmacéuticamente aceptable también se refiere a cualquier sal que puede formarse *in vivo* como resultado de la administración de un ácido, otra sal o un profármaco que se convierte en un ácido o una sal. Una sal comprende una o más formas iónicas del compuesto, tal como un ácido o una base conjugado, asociadas con uno o más contraiones correspondientes. Pueden formarse sales a partir de, o incorporar, uno o más grupos ácidos desprotonados (por ejemplo ácidos carboxílicos), uno o más grupos básicos protonados (por ejemplo aminas) o ambos (por ejemplo zwitteriones).

Tal como se usa en el presente documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y que no son indeseables biológicamente ni de otra forma. En muchos casos, los compuestos de la presente invención pueden formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Pueden formarse sales de adición de ácido aceptables farmacéuticas con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzoato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato. Los ácidos inorgánicos a partir de los que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Pueden formarse sales de adición de base farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas a partir de las que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares; se prefieren particularmente las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas a partir de las que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares, específicamente tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un compuesto original, un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg o K, o similar), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo normalmente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, cuando sea posible. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Un profármaco es un compuesto que se convierte en un compuesto terapéuticamente activo tras su administración. Por ejemplo, la conversión puede producirse mediante hidrólisis de un grupo éster o algún otro grupo biológicamente lábil. La preparación de profármacos se conoce bien en la técnica. Por ejemplo "Prodrugs and Drug Delivery Systems", que es un capítulo en Richard B. Silverman, Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, 2ª ed., Elsevier Academic Press: Ámsterdam, 2004, págs. 496-557, proporciona detalles adicionales sobre el asunto.

Tal como se usa en el presente documento, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en cuanto a la disposición y configuración de los átomos. Además, tal como se usa en el presente documento, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que puede unirse un sustituyente en un centro quiral de un átomo de carbono, azufre o fósforo. Por tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se usa para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. "Diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica según el sistema de R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse mediante o bien R o bien S. Compuestos absolutos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse (+) o (-) dependiendo del sentido (dextrógiro o levógiro) en el que rotan la luz polarizada plana a la longitud de onda de la línea D de sodio. Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y por tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en cuanto a estereoquímica absoluta, como (R) o (S). La presente invención pretende incluir todos de tales posibles isómeros, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Pueden prepararse isómeros (R) y (S) ópticamente activos usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

Pueden obtenerse compuestos de fórmula (I) en forma ópticamente pura, cuando sea apropiado, a partir de los racematos correspondientes según procedimientos bien conocidos, por ejemplo, HPLC con matriz quiral. Alternativamente, pueden usarse materiales de partida ópticamente puros.

Pueden separarse mezclas estereoisoméricas, por ejemplo, mezclas de diastereómeros, en sus correspondientes isómeros de una manera conocida en sí misma por medio de métodos de separación adecuados. Pueden separarse mezclas diastereoméricas, por ejemplo, en sus diastereómeros individuales por medio de cristalización fraccionada, cromatografía, distribución en disolvente y procedimientos similares. Esta separación puede tener lugar o bien al nivel de un compuesto de partida o bien en el propio compuesto de fórmula (I). Pueden separarse enantiómeros a través de la formación de sales diastereoméricas, por ejemplo, mediante formación de sal con un ácido quiral de enantiómero puro, o por medio de cromatografía, por ejemplo, mediante HPLC, usando sustratos cromatográficos con ligandos quirales.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del/de los compuesto(s) de la presente invención puede estar presente en forma racémica o enriquecido enantioméricamente, por ejemplo la configuración (R), (S) o (R,S). En determinadas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene un exceso enantiomérico de al menos el 50%, un exceso enantiomérico de al menos el 60%, un exceso enantiomérico de al menos el 70%, un exceso enantiomérico de al menos el 80%, un exceso enantiomérico de al menos el 90%, un exceso enantiomérico de al menos el 95% o un exceso enantiomérico de al menos el 99% en la configuración (R) o (S). Pueden estar presentes sustituyentes en átomos con enlaces insaturados, si es posible, en forma cis (Z) o trans (E). Por consiguiente, tal como se usa en el presente documento un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (cis o trans), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos) sustancialmente puros, racematos o mezclas de los mismos.

Puede separarse cualquier mezcla resultante de isómeros basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros ópticos o geométricos, diastereómeros puros o sustancialmente puros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Puede resolverse cualquier racemato resultante de productos finales o productos intermedios en los antípodos ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o una base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, puede emplearse por tanto un resto básico para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticos, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácido di-O,p-toluoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. También pueden resolverse productos racémicos mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC)

usando un adsorbente quiral.

Según un aspecto adicional se da a conocer un método de tratamiento o alivio de cualquier estado con nivel endógeno aumentado de CRF o en el que el HPA (eje hipotalámico-hipofisario) está desregulado, o de diversas enfermedades inducidas o facilitadas por CRF que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I tal como se describió anteriormente en el presente documento, o una sal del mismo.

Se proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I tal como se describió anteriormente en el presente documento, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas para la administración separada de las parejas de combinación y para la administración en una combinación fijada, es decir, una única composición galénica que comprende al menos dos parejas de combinación, según la invención pueden prepararse de una manera conocida en sí misma y son las adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos, incluyendo el ser humano, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una pareja de combinación farmacológicamente activa sola o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para aplicación enteral o parenteral.

Las composiciones farmacéuticas contienen, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 99,9%, preferiblemente desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 60%, de los principios activos. Preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en forma farmacéutica unitaria, tales como comprimidos incluyendo comprimidos recubiertos con azúcar, cápsulas, supositorios y ampollas. Estos se preparan de una manera conocida en sí misma, por ejemplo, por medio de procedimientos convencionales de mezclado, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución o liofilización. Se apreciará que no es necesario que el contenido unitario de una pareja de combinación contenida en una dosis individual de cada forma farmacéutica constituya en sí mismo una cantidad eficaz puesto que la cantidad eficaz necesaria puede alcanzarse mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

La composición farmacéutica puede formularse para vías de administración particulares tales como administración oral, administración parenteral y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden constituirse en forma sólida incluyendo cápsulas, comprimidos, pastillas, gránulos, polvos o supositorios, o en una forma líquida incluyendo disoluciones, suspensiones o emulsiones. Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes o agentes tamponantes convencionales, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes y tampones, etc.

Normalmente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) disgregantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, aromas y edulcorantes.

Los comprimidos pueden o bien estar recubiertos con película o bien tener recubrimiento entérico según métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones previstas para su uso oral se preparan según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticas agradables y aceptables. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos

excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos no están recubiertos o están recubiertos 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 largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura 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 blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Determinadas composiciones inyectables son disoluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan según métodos convencionales de mezclado, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente el 0,1-75%, o contienen aproximadamente el 1-50%, del principio activo.

Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con portador. Los portadores incluyen disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en forma de un vendaje que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera de control de la velocidad para administrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, y medios para fijar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, incluyen disoluciones acuosas, suspensiones, pomadas, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para la administración mediante aerosol o similar. Tales sistemas de administración tópica serán apropiados en particular para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para el uso profiláctico en cremas solares, lociones, pulverizadores y similares. Por tanto son particularmente adecuados para su uso en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, bien conocidas en la técnica. Pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

Tal como se usa en el presente documento, una aplicación tópica también puede referirse a una inhalación o a una aplicación intranasal. Se administran convenientemente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo una combinación seca con lactosa, o una partícula de componentes mixtos, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverizador de aerosol a partir de un recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de principio(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0,5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de principios activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de las mismas, depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y el estado individual, el trastorno o la enfermedad o la gravedad de la misma que está tratándose. Un doctor, médico o veterinario de experiencia habitual puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los principios activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir la progresión del trastorno o la enfermedad.

Las propiedades de dosificación mencionadas anteriormente pueden demostrarse en pruebas *in vitro* e *in vivo* usando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención pueden aplicarse *in vitro* en forma de disoluciones, por ejemplo, preferiblemente disoluciones acuosas, e *in vivo* ya sea por vía enteral, parenteral, ventajosamente intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en disolución acuosa. La dosificación *in vitro* puede oscilar entre concentraciones aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede oscilar, dependiendo de la vía de administración, entre aproximadamente 0,1-500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

Tal como se usa en el presente documento, el término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardadores de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes disgregantes, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, materiales similares y combinaciones de los

misimos, tal como conocerá un experto habitual en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289-1329). Excepto en tanto que cualquier portador convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

5 El término “una cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una enzima o una actividad de proteína, o mejorará los síntomas, aliviará estados, ralentizará o retrasará la progresión de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitativa, el término “una cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar al menos parcialmente un estado, o un trastorno o una enfermedad (i) mediado por CRF, o (ii) asociado con actividad de CRF, o (iii) caracterizado por actividad anómala de CRF; o (2) reducir o inhibir la actividad de CRF; o (3) reducir o inhibir la expresión de CRF. En otra realización no limitativa, el término “una cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad de CRF; o reducir o inhibir al menos parcialmente la expresión de CRF. El significado del término “una cantidad terapéuticamente eficaz” tal como se ilustró en la realización anterior para CRF también se aplica por los mismos medios a cualquier otra proteína/péptido/enzima relevante.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término “sujeto” se refiere a un animal. Preferiblemente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En una realización preferida, el sujeto es un ser humano.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término “inhibición” o “inhibir” se refiere a la reducción o supresión de un estado, síntoma, o trastorno, o enfermedad dado o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término “tratar” o “tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización “tratar” o “tratamiento” se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico, incluyendo aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En aún otra realización, “tratar” o “tratamiento” se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos. En aún otra realización, “tratar” o “tratamiento” se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o la progresión de la enfermedad o el trastorno.

35 Tal como se usa en el presente documento, debe interpretarse que el término “un”, “una”, “el/la” y términos similares usados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) cubren tanto el singular como el plural a menos que se indique lo contrario en el presente documento o quede claramente contraindicado por el contexto.

40 Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o quede claramente contraindicado por el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o términos de ejemplo (por ejemplo “tal como”), proporcionados en el presente documento está previsto únicamente para ilustrar mejor la invención y no plantea una limitación del alcance de la invención reivindicada de otro modo.

Los compuestos de la presente invención se obtienen o bien en forma libre, como una sal de los mismos, o como derivados de profármaco de los mismos.

45 Cuando están presentes tanto un grupo básico como un grupo ácido en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitteriónicas.

50 Además se dan a conocer profármacos de los compuestos de la presente invención que se convierten *in vivo* en los compuestos de la presente invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, en un compuesto de esta invención tras la administración del profármaco a un sujeto. Los expertos en la técnica conocen bien la idoneidad y las técnicas implicadas en la preparación y el uso de profármacos. Los profármacos pueden dividirse conceptualmente en dos categorías no exclusivas, profármacos bioprecusores y profármacos portadores. Véase The Practice of Medicinal Chemistry, capítulos 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Generalmente, los profármacos bioprecusores son compuestos, que son inactivos o tienen baja actividad en comparación con el compuesto farmacológico activo correspondiente, que contienen uno o más grupos protectores y

se convierten en una forma activa mediante metabolismo o solvólisis. Tanto la forma de fármaco activo como cualquier producto metabólico liberado deben tener una toxicidad aceptablemente baja.

Los profármacos portadores son compuestos farmacológicos que contienen un resto de transporte, por ejemplo, que mejoran la captación y/o administración localizada a un(os) sitio(s) de acción. De manera deseable para un profármaco portador de este tipo, la unión entre el resto de fármaco y el resto de transporte es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto farmacológico, y cualquier resto de transporte liberado es aceptablemente no tóxico. Para profármacos en los que se pretende que el resto de transporte potencie la captación, normalmente la liberación del resto de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable usar un resto que proporciona una liberación lenta, por ejemplo, determinados polímeros u otros restos, tales como ciclodextrinas. Los profármacos portadores pueden usarse, por ejemplo, para mejorar una o más de las siguientes propiedades: aumento de la lipofilicidad, aumento de la duración de efectos farmacológicos, aumento de la especificidad de sitio, disminución de la toxicidad y reacciones adversas, y/o mejora de la formulación del fármaco (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o fisicoquímica no deseada). Por ejemplo, la lipofilicidad puede aumentarse mediante esterificación de (a) grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipófilos (por ejemplo, un ácido carboxílico que tiene al menos un resto lipófilo), o (b) grupos ácido carboxílico con alcoholes lipófilos (por ejemplo, un alcohol que tiene al menos un resto lipófilo, por ejemplo alcoholes alifáticos).

Profármacos a modo de ejemplo son, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados de S-acilo de tioles y derivados de O-acilo de alcoholes o fenoles, en los que acilo tiene un significado tal como se define en el presente documento. Se prefieren derivados de éster farmacéuticamente aceptables que pueden convertirse mediante solvólisis en condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico original, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alquenilo inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono o disustituido, tales como los ésteres de α -(amino, mono o di-alquilamino inferior, carboxi, alcocicarboxil inferior)-alquilo inferior, los ésteres de α -(alcanoiolo inferior, alcocicarboxil inferior o di-(alquil inferior)aminocarbonil)-alquilo inferior, tales como el éster de pivaloiloximetilo y similares usados convencionalmente en la técnica. Además, se han enmascarado aminas como derivados sustituidos con arilcarboniloximetilo que se escinden mediante esterasas *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989)). Además, se han enmascarado fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol y similares, con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Se han enmascarado grupos hidroxilo como ésteres y éteres. El documento EP 039.051 (Sloan y Little) da a conocer profármacos de ácido hidroxámico con base de Mannich, su preparación y uso.

Además, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes usados para su cristalización.

La presente invención incluye todos los compuestos de la invención isotópicamente marcados, farmacéuticamente aceptables, es decir compuestos de fórmula (I), en los que (1) uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza, y/o (2) la razón isotópica de uno o más átomos es diferente de la razón que se produce de manera natural.

Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención comprenden isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{121}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P , y azufre, tales como ^{35}S .

Determinados compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de fármaco y/o sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H , y carbono 14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y fáciles medios de detección.

La sustitución por isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación, y por tanto pueden preferirse en algunas circunstancias, y se incluyen análogos de deuterio dentro del alcance de los compuestos de la presente invención.

La sustitución por isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{13}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor por el sustrato.

Generalmente pueden prepararse compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados mediante técnicas convencional conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntos usando reactivos isotópicamente marcados apropiados en vez del reactivo no

marcado anteriormente empleado.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo D₂, d₆-acetona, d₆-DMSO.

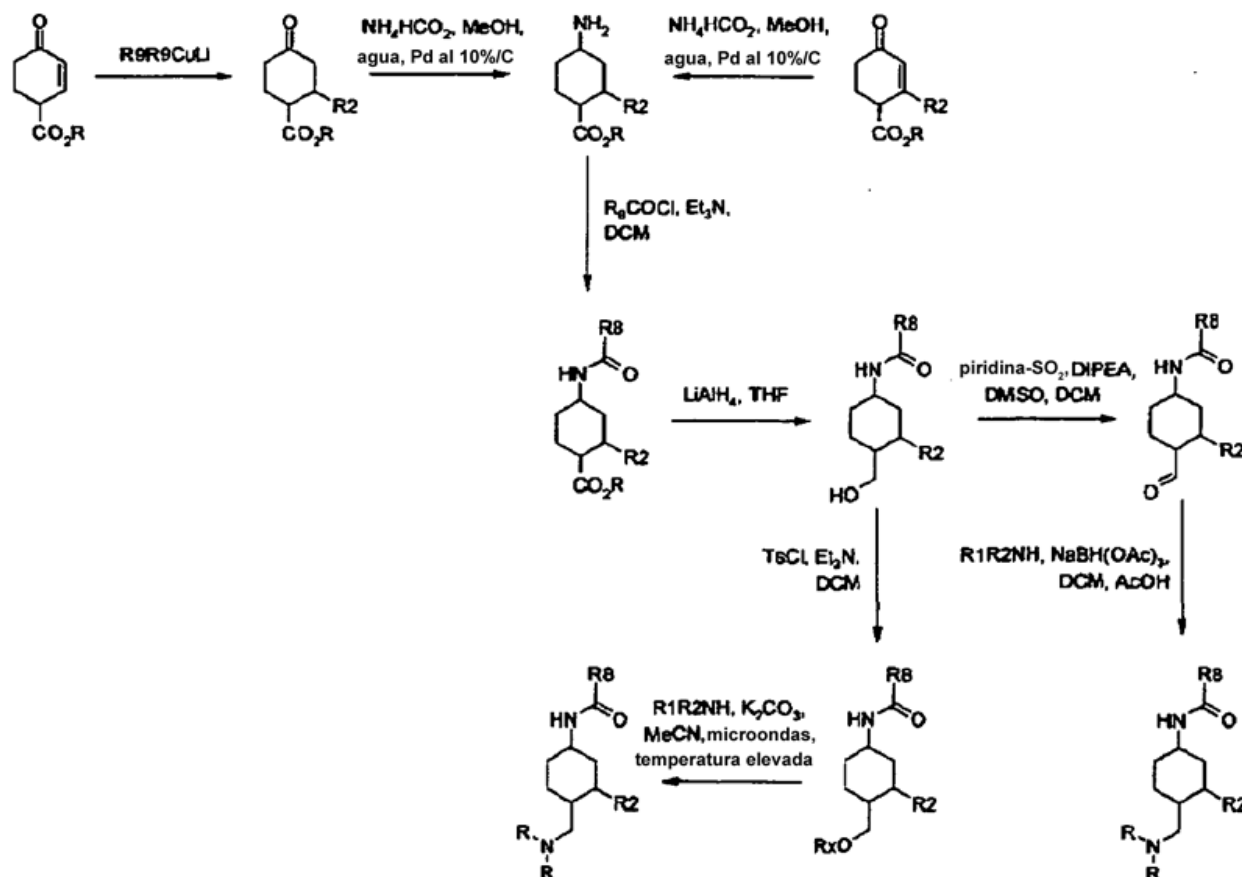
Los compuestos de la invención, es decir compuestos de fórmula I que contienen grupos que pueden actuar como donadores y/o aceptores para enlaces de hidrógeno, puede que puedan formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula I mediante procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Tales procedimientos incluyen trituración, calentamiento, co-sublimación, co-fusión o contacto en disolución de compuestos de fórmula con el formador de co-cristales en condiciones de cristalización y aislamiento de co-cristales formados de ese modo. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por tanto, la invención proporciona además co-cristales que comprenden un compuesto de fórmula I.

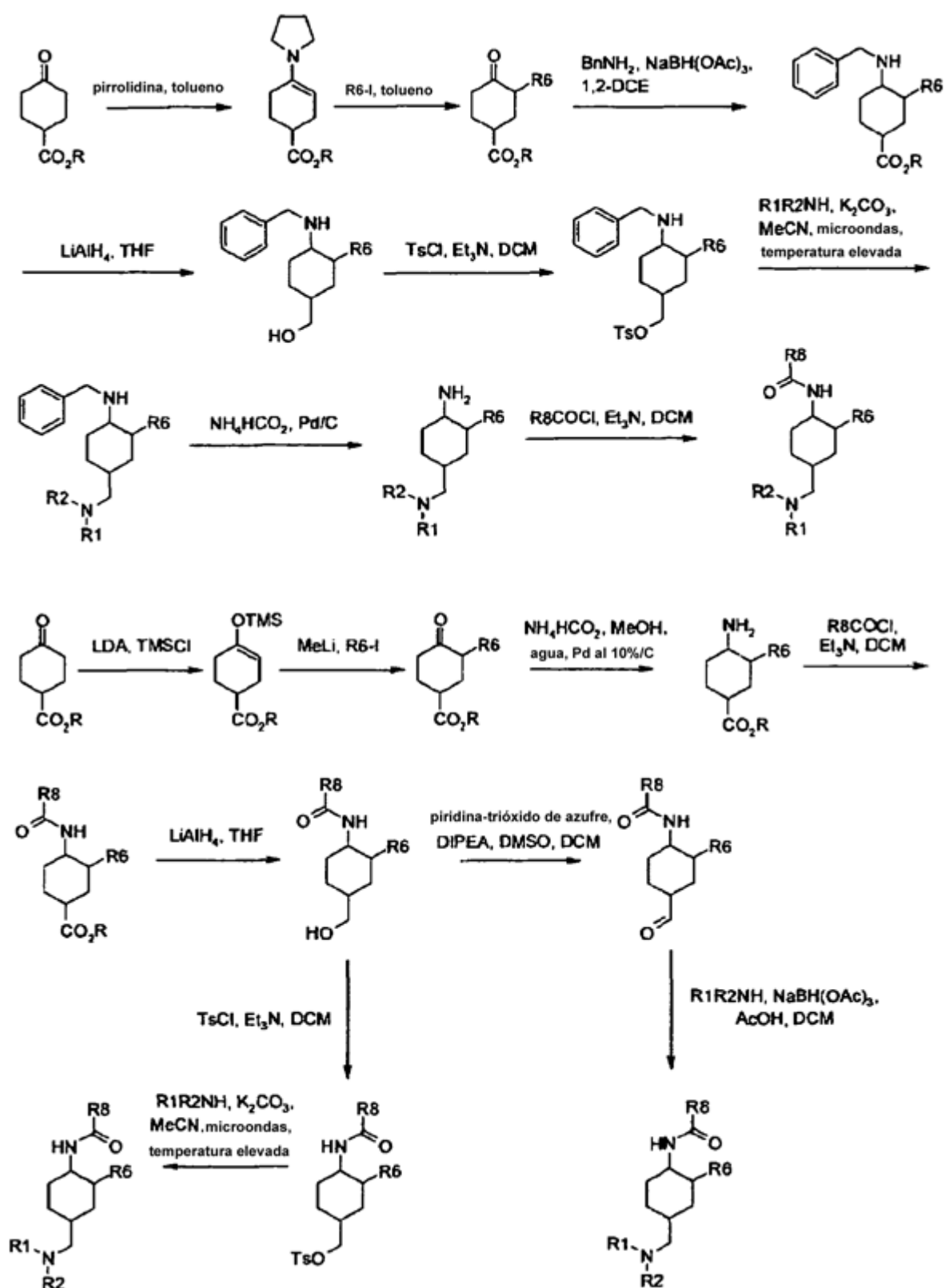
La invención incluye además cualquier variante de los presentes procedimientos, en la que se usa un producto intermedio que puede obtenerse en cualquier fase de los mismos como material de partida y se llevan a cabo las etapas restantes, o en la que los materiales de partida se forman *in situ* en las condiciones de reacción, o en la que los componentes de reacción se usan en forma de sus sales o antípodas ópticamente puros.

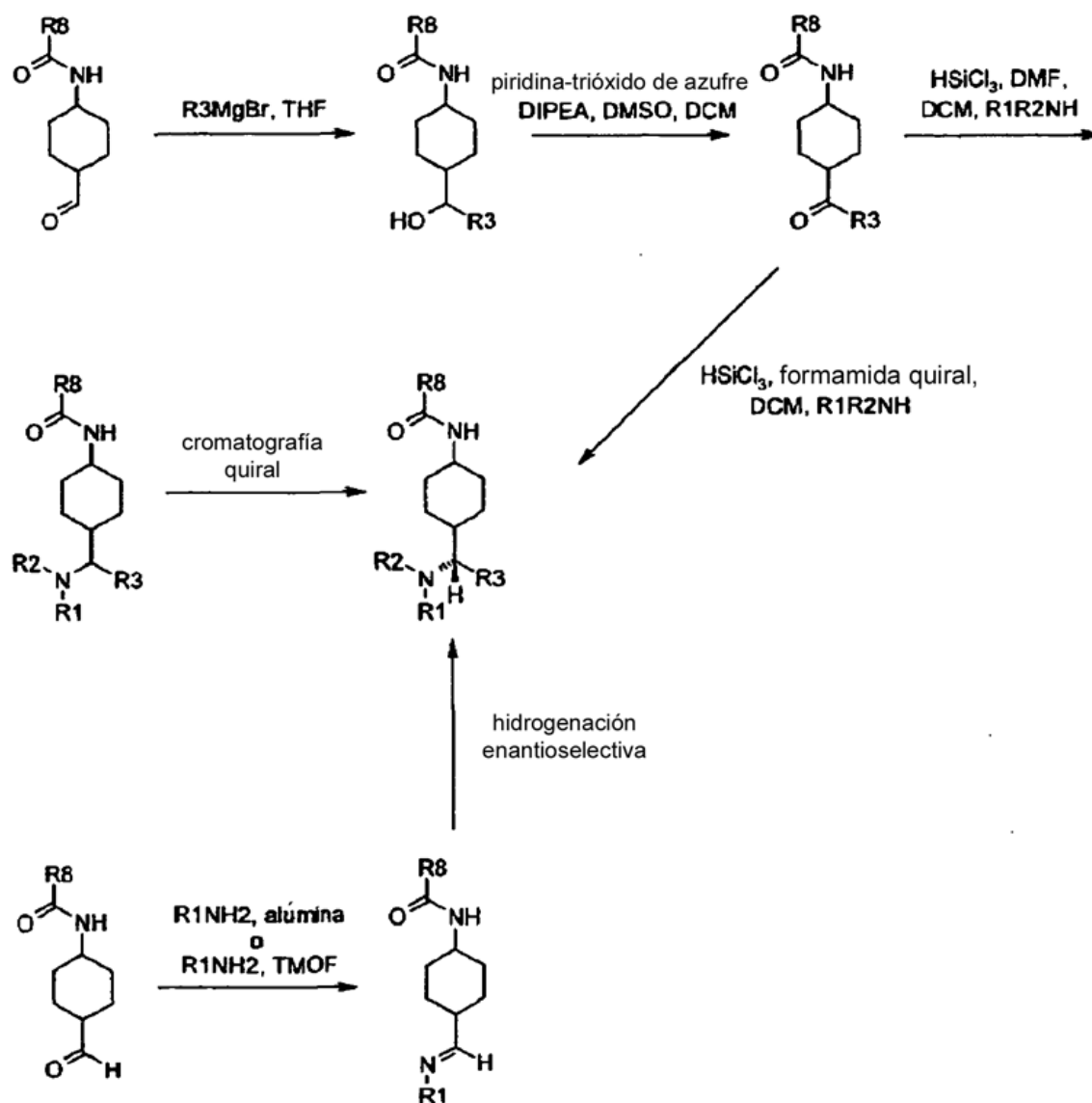
También pueden convertirse compuestos de la invención y productos intermedios entre sí según métodos generalmente conocidos en sí mismos.

Otros esquemas de procedimiento que pueden usarse incluyen:

(debe indicarse que los grupos R numerados a los que se hace referencia en las secuencias de reacción a continuación son únicamente con fines ilustrativos y no corresponden con precisión a los grupos R definidos anteriormente en el presente documento):







El grupo saliente R^y puede ser cualquier grupo saliente convencionalmente conocido, ejemplos de los cuales incluyen, -Ts (tosilato), -Tf (triflato) o Ms (mesilato).

5 Dentro del alcance de este texto, sólo un grupo fácilmente eliminable que no es un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa "grupo protector", a menos que el contexto indique lo contrario. La protección de grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los propios grupos protectores y sus reacciones de escisión se describen, por ejemplo, en obras de referencia, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; volumen 3 (editores: E. Gross and J. Meienhofer). Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de química orgánica), Houben Weyl, 4ª edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de hidratos de carbono: monosacáridos y derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que pueden eliminarse fácilmente (es decir sin la aparición de reacciones secundarias no deseadas) por ejemplo mediante solvolisis, reducción, fotólisis o alternativamente en condiciones fisiológicas (por ejemplo mediante escisión enzimática).

20 Pueden prepararse sales de compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo formador de sal de una manera conocida en sí misma. Por ejemplo, pueden formarse sales de compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos, por ejemplo, tratando los compuestos con compuestos de metales, tales como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo la sal de sodio de ácido 2-etilhexanoico,

con compuestos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos orgánicos, tales como los hidróxidos, carbonatos o hidrogenocarbonatos correspondientes, tales como hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o potasio, con compuestos de calcio correspondientes o con amoníaco o una amina orgánica adecuada, usándose preferiblemente cantidades estequiométricas o sólo un pequeño exceso del agente formador de sal. Se obtienen sales de adición de ácido de compuestos de la presente invención de manera habitual, por ejemplo tratando los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Pueden formarse sales internas de compuestos de la presente invención que contienen grupos formadores de sal ácidos y básicos, por ejemplo un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, por ejemplo mediante la neutralización de sales, tales como sales de adición de ácido, hasta el punto isoeléctrico, por ejemplo con bases débiles, o mediante tratamiento con intercambiadores iónicos.

Pueden convertirse sales, de manera habitual, en los compuestos libres; pueden convertirse sales de metal y amonio, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos adecuados, y sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente básico adecuado.

Pueden separarse mezclas de isómeros que pueden obtenerse según la invención, de una manera conocida en sí misma, en los isómeros individuales; pueden separarse diastereoisómeros, por ejemplo, mediante reparto entre mezclas de disolventes polifásicas, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre gel de sílice o por ejemplo mediante cromatografía de líquidos a presión media sobre una columna de fase inversa, y pueden separarse racematos, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos de formación de sales ópticamente puros y separación de la mezcla de diastereoisómeros que puede obtenerse de este modo, por ejemplo por medio de cristalización fraccionada, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Pueden someterse productos intermedios y productos finales a tratamiento final y/o purificarse según métodos convencionales, por ejemplo usando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re)cristalización, y similares.

Lo siguiente se aplica en general a todos los procedimientos mencionados anteriormente en el presente documento y a continuación en el presente documento.

Todas las etapas de procedimiento mencionadas anteriormente pueden llevarse a cabo en condiciones de reacción que se conocen en sí mismas, incluyendo las mencionadas específicamente, en ausencia o, de manera habitual, en presencia de disolventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, disolventes o diluyentes que son inertes frente a los reactivos usados y los disuelven, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralización, por ejemplo intercambiadores iónicos, tales como intercambiadores catiónicos, por ejemplo en forma de H^+ , dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un intervalo de temperatura de desde aproximadamente $-100^{\circ}C$ hasta aproximadamente $190^{\circ}C$, incluyendo, por ejemplo, desde aproximadamente $-80^{\circ}C$ hasta aproximadamente $150^{\circ}C$, por ejemplo a desde -80 hasta $-60^{\circ}C$, a temperatura ambiente, a desde -20 hasta $40^{\circ}C$ o a temperatura de reflujo, a presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea apropiado a presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

En todas las fases de las reacciones, pueden separarse mezclas de isómeros que se forman en los isómeros individuales, por ejemplo diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualquier mezcla de isómeros deseada, por ejemplo racematos o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo de manera análoga a los métodos descritos en "Etapas de procedimiento adicionales".

Los disolventes de los que pueden seleccionarse aquellos disolventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen los mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietil éter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1 o 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanoico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metilciclohexano, o mezclas de esos disolventes, por ejemplo disoluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción de los procedimientos. Tales mezclas de disolventes también pueden usarse en el tratamiento final, por ejemplo mediante cromatografía o reparto.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, el disolvente usado para la cristalización. Pueden estar presentes diferentes formas cristalinas.

La invención también se refiere a las formas del procedimiento en las que se usa un compuesto que puede

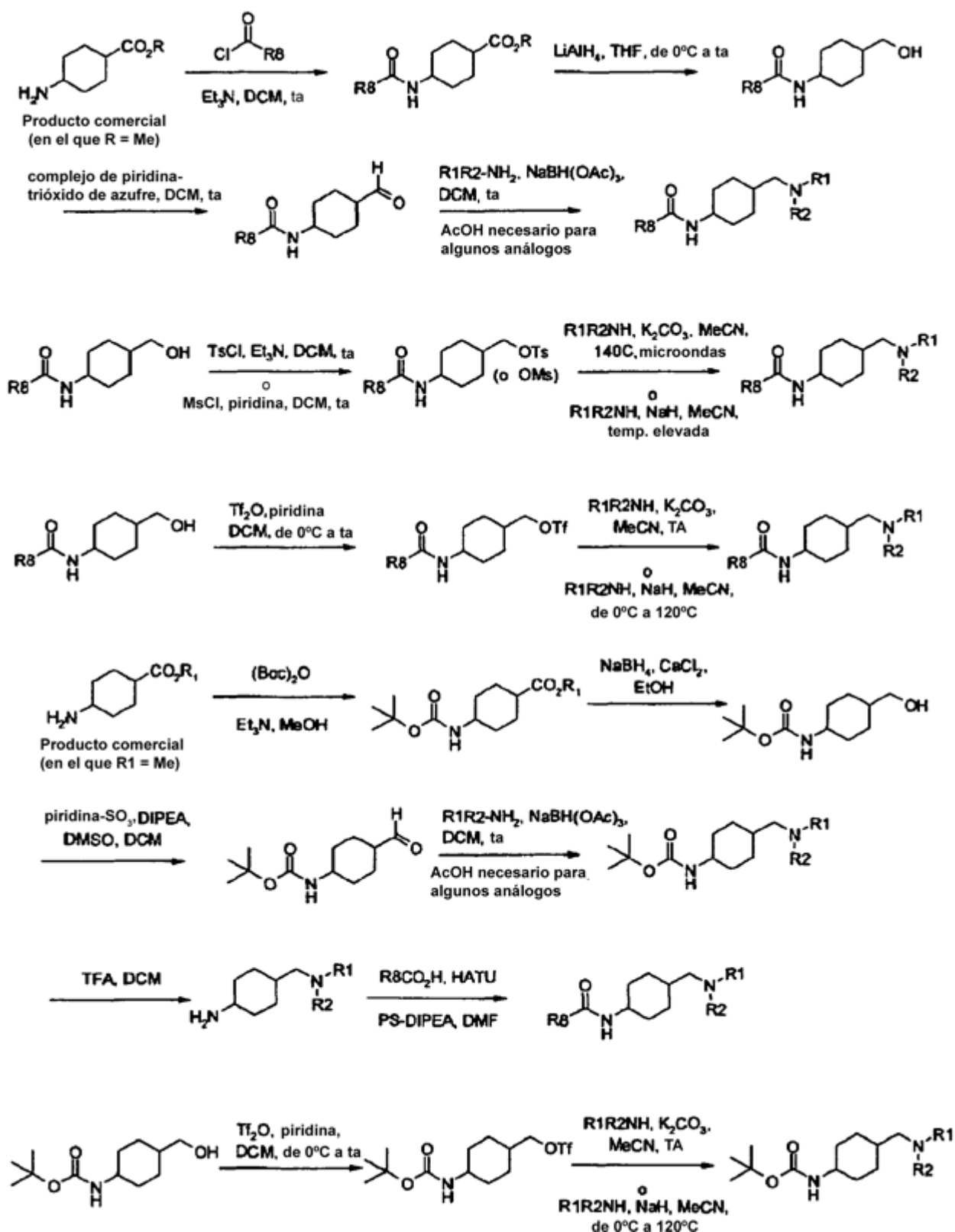
obtenerse como producto intermedio en cualquier fase del procedimiento como material de partida y se llevan a cabo las etapas de procedimiento restantes, o en las que se forma un material de partida en las condiciones de reacción o se usa en forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en forma de una sal, o se produce un compuesto que puede obtenerse mediante el procedimiento según la invención en las condiciones de procedimiento y se procesa adicionalmente *in situ*.

5

Todos los materiales de partida, elementos estructurales, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores usados para sintetizar los compuestos de la presente invención o bien están disponibles comercialmente o bien pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto habitual en la técnica (Houben-Weyl 4^a ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, volumen 21).

10

Pueden prepararse compuestos de fórmula I mediante las reacciones generales (debe indicarse que los grupos R numerados a los que se hace referencia en las secuencias de reacción a continuación son únicamente con fines ilustrativos y no corresponden con precisión a los grupos R definidos anteriormente en el presente documento):



Haciendo referencia a los siguientes ejemplos, los compuestos de las realizaciones preferidas se sintetizan usando los métodos descritos en el presente documento, u otros métodos que se conocen en la técnica.

5 Debe entenderse que los compuestos orgánicos según las realizaciones preferidas pueden mostrar el fenómeno de tautomerismo. Dado que las estructuras químicas en esta memoria descriptiva sólo pueden representar una de las posibles formas tautoméricas, debe entenderse que las realizaciones preferidas abarcan cualquier forma

tautomérica de la estructura dibujada.

Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren la invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma. Las temperaturas se facilitan en grados centígrados. Si no se menciona otra cosa, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, preferiblemente a entre aproximadamente 15 mm de Hg y 100 mm de Hg (= 20-133 mbar). La estructura de productos finales, productos intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, EM, IR, RMN. Las abreviaturas usadas son las convencionales en la técnica.

Todos los materiales de partida, elementos estructurales, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores usados para sintetizar los compuestos de la presente invención o bien están disponibles comercialmente o bien pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto habitual en la técnica (Houben-Weyl 4ª ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto habitual en la técnica tal como se muestra en los siguientes ejemplos.

Además, se han usado diversos reactivos y materiales comerciales disponibles de. Tales reactivos y materiales incluyen cartuchos IST PE-AX/SCX-2 y SCX-2 y pueden obtenerse de los proveedores indicados.

Condiciones generales:

¹H-RMN: Se ejecutan espectros o bien en un espectrómetro Bruker AVANCE 400 (400 MHz) o bien en un espectrómetro de RMN Bruker AVANCE 500 (500 MHz) usando ICON-RMN. Se miden los espectros a 298K y se usa como referencia el pico de disolvente, los desplazamientos químicos (valores de δ) se notifican en ppm, cuando se incluyen, las constantes de acoplamiento (J) se facilitan en Hz, el patrón de división de los espectros se designa como singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuádruplete (q), multiplete o más señales solapantes (m), señal ancha (a), el disolvente se facilita entre paréntesis.

EM: Son o bien combinaciones de HPLC de Agilent 1100/espectrómetro de masas de Micromass Platform o bien UPLC de Waters Acquity con espectrómetro de masas de SQD o sistema de HPLC de Waters Alliance HT equipado con un sistema de detector de EM Waters MicromassZQ o Waters Micromass Platform LCZ. Se ejecutan espectros de masas en sistemas de CL-EM usando ionización por electropulverización. $[M+H]^+$ se refiere a pesos moleculares mono-isotópicos.

Los diversos materiales de partida, productos intermedios y compuestos de las realizaciones preferidas pueden aislarse y purificarse, cuando sea apropiado, usando técnicas convencionales tales como precipitación, filtración, cristalización, evaporación, destilación, captura y liberación, y cromatografía. A menos que se mencione lo contrario, todos los materiales de partida se obtienen a partir de proveedores comerciales y se usan sin purificación adicional. Pueden prepararse sales a partir de compuestos mediante procedimientos de formación de sales conocidos.

Cuando se obtuvo una mezcla de productos, éstos se separaron usando cromatografía de fluidos supercríticos (SFC). Las condiciones generales para el examen y las separaciones quirales preparativas mediante SFC fueron las siguientes:

Se disuelven aproximadamente 1,0 mg de muestra en 1,0 ml de etanol y se examinan en un sistema Thar Minigram SFC usando las siguientes condiciones cromatográficas:

Columnas:

Chiralpak AD-H, 250 x 10 mm de d.i., 5 μ m

Chiralpak AS-H, 250 x 10 mm de d.i., 5 μ m

Chiralpak IC, 250 x 10 mm de d.i., 5 μ m

Chiralcel OD-H, 250 x 10 mm de d.i., 5 μ m

Chiralcel OJ-H, 250 x 10 mm de d.i., 5 μ m

Fase móvil A:

Metanol (con la adición del 0,1% v/v de DEA o TFA dependiendo del compuesto)

Fase móvil B:

2-Propanol (con la adición del 0,1% v/v de DEA o TFA dependiendo del compuesto)

Fase móvil C: CO₂

Condiciones de examen 1:

Gradiente:	Tiempo 0 - 3 min	el 10% de A	el 90% de C
	Tiempo 3 - 10 min	el 10 - 50% de A	el 90 - 50% de C
	Tiempo 10 - 13 min	el 50% de A	el 50% de C
	Tiempo 13 - 14 min	el 50 - 10% de A	el 50 - 90% de C
	Tiempo 14 - 15 min	el 10% de A	el 90% de C

5

Condiciones de examen 2:

Como el examen 1 pero sustituyendo la fase móvil B a la fase móvil A.

Detección: UV a 220 nm

Velocidad de flujo: 10 ml/min

10 Concentración de muestra: 1,0 mg en 1 ml de etanol

Volumen de inyección: 30 µl

Se examinan los cromatogramas resultantes para determinar la mejor resolución de la muestra. Se identifican la columna y el modificador óptimos.

15 Entonces se lleva a cabo la optimización de un método isocrático para encontrar un método adecuado para la separación preparativa.

Se lleva a cabo la separación preparativa en una de las cinco columnas indicadas anteriormente y o bien con metanol o bien con 2-propanol (con la adición de DEA o TFA si es necesario para una separación óptima) y CO₂.

20 Se disuelve la cantidad total de muestra en etanol, y se llevan a cabo múltiples inyecciones hasta que se usa toda la disolución de muestra. Los volúmenes de inyección oscilan entre 50 µl y 200 µl dependiendo de la concentración de muestra y el límite de carga en la columna.

Para los siguientes ejemplos así como a lo largo de toda la solicitud, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se definen, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.

Abreviaturas:

DCM	diclorometano
DIEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo
HATU	hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
min	minuto
PS-DIEA	Diisopropiletilamina soportada en polímero
PS-NCO	Isocianato soportado en polímero
Rt	Tiempo de retención
TA	temperatura ambiente
^t BuOH	terc-butanol
THF	tetrahidrofurano

Si no se indica lo contrario, las condiciones de HPLC analítica son las siguientes:

Método LowpH_v002.olp

Columna	Phenomenex Gemini C18 50X4,6 mm, 3,0 µm
Temperatura de columna	50°C
Eluyentes	A: H ₂ O, B: metanol, conteniendo ambos el 0,1% de TFA
Velocidad de flujo	1,0 ml/min
Gradiente	del 5% al 95% de B en 2,0 min, 0,2 min el 95% de B

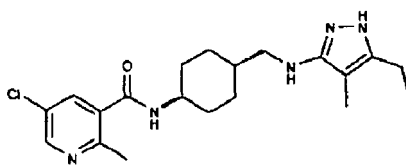
5 Método 2minLC_v002

Columna	Waters BEH C18 50X2,1 mm, 1,7 µm
Temperatura de columna	50°C
Eluyentes	A: H ₂ O, B: metanol, conteniendo ambos el 0,1% de TFA
Velocidad de flujo	0,8 ml/min
Gradiente	0,20 min el 5% de B; del 5% al 95% de B en 1,30 min, 0,25 min el 95% de B

Preparación de compuestos finales

Ejemplo 1.1

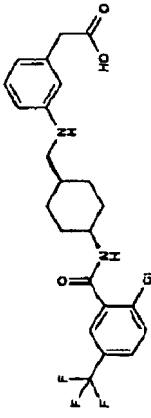
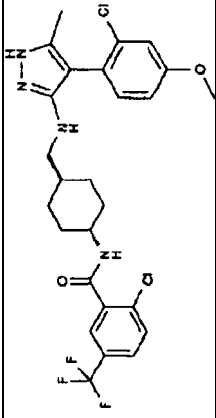
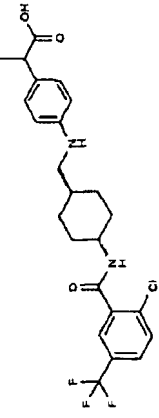
Trans-5-cloro-N-{4-[(5-etil-4-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-metil]-ciclohexil}-2-metil-nicotinamida



- 5 Se trató una mezcla que comprendía trans-5-cloro-N-(4-formil-ciclohexil)-2-metil-nicotinamida (producto intermedio E) (100 mg, 0,30 mmol) y 5-etil-4-metil-1H-pirazol-3-amina (37,5 mg, 0,30 mmol) en DCM (5 ml) con triacetoxiborohidruro de sodio (95 mg, 0,45 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 18 horas y después se repartió entre DCM y NaHCO₃ sat. Se hizo pasar la fase orgánica a través de un separador de fases y se eliminó el disolvente a vacío. Se trituro el producto bruto resultante en EtOAc, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título; ¹H-RMN (d6-DMSO, 400 MHz) δ 10,87 (1H, s), 8,53 (1H, m), 8,40 (1H, m), 7,80 (1H, m), 4,43 (1H, m), 3,69 (1 H, m), 2,90 (2H, t), 2,50 (3H, s), 2,40 (2H, q), 1,88 (4H, m), 1,73 (3H, s), 1,53 (1H, m), 1,21 (2H, m), 1,09 (3H, t), 1,00 (2H, m); CL-EM Rt = 2,06 min, [M+H]⁺ 390 Método LowpH_v002.
- 10 Los compuestos de los siguientes ejemplos presentados en tabla (tabla 1) se prepararon mediante un método similar al del ejemplo 1.1 usando los materiales de partida de benzamida o nicotinamida apropiados (cuyas preparaciones se describen en la sección de “Preparación de productos intermedios”) y la amina apropiada.

Tabla 1

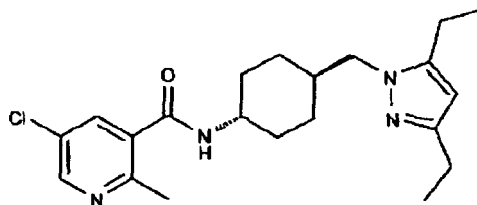
Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min), [M+H] ⁺ (Método LowpH_v002) (A menos que se especifique lo contrario)	¹ H-RMN
1.2		Trans-2-cloro-N-{4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilaminometil)-ciclohexil}5-trifluorometil-benzamida	Rt 2,16 min [M+H] ⁺ 451,3	(400 MHz, MeOD) δ 8,1 (1H, d), 7,7 (4H, m), 7,4 (1H, d), 7,2 (1H, t), 6,9 (1H, t), 3,9 (1H, m), 3,1 (2H, d), 2,1 (4H, m), 1,7 (1H, m), 1,3 (4H, m).
1.3*		Ácido trans-4-{[4-(2-cloro-5-trifluorometilbenzoilamino)-ciclohexilmetil]-amino)-benzoico	Rt 2,57 min [M+H] ⁺ 455,4	(d6-DMSO, 400 MHz) δ 8,5 (1H, d), 7,8 (3H, m), 7,6 (2H, d), 6,6 (2H, d), 3,7 (1H, m), 2,9 (2H, d), 1,9 (4H, dd), 1,5 (1H, m), 1,3 (2H, q), 1,1 (2H, q).
1.4*		Ácido trans-(4-{[4-(2-cloro-5-trifluorometilbenzoilamino)-ciclohexilmetil]-amino)-fenil)-acético	Rt 2,18 min [M+H] ⁺ 469,3	(400 MHz, MeOD) δ 8,6 (~05, d – intercambio lento de protón de amida), 7,7 (3H, m), 7,3 (2H, d), 7,0 (2H, m), 3,9 (1H, m), 3,6 (2H, s), 3,1 (2H, d), 2,2 (2H, d), 2,0 (2H, d), 1,7 (1H, m), 1,4 (2H, q), 1,2 (2H, q).
1.5		Trans-5-cloro-2-metil-N-{4-{[1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-ilamino)-metil]-ciclohexil}-nicotinamida	Rt 2,16 min [M+H] ⁺ 399,3	(400 MHz, MeOD) δ 8,5 (2H, m), 8,1 (1H, d), 7,8 (1H, s), 7,7 (1H, m), 3,9 (1H, m), 3,4 (2H, d), 2,6 (3H, s), 2,1 (2H, d), 2,0 (2H, d), 1,8 (1H, m), 1,3 (4H, m).
1.6		Trans-2-cloro-N-{4-{[5-metil-4-piridin-3-il-2H-pirazol-3-ilamino)-metil]-ciclohexil}-5-trifluorometil-benzamida	Rt 2,02 min [M+H] ⁺ 492,28	(d6-DMSO, 400 MHz) δ 11,50 (1H, s), 8,57 (1H, m), 8,49 (1H, d), 8,39 (1H, m), 7,81 (1H, m), 7,71 (3H, m), 7,39 (1H, m), 3,70 (1H, m), 2,92 (2H, t), 2,16 (3H, s), 1,91 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,59 (1H, m), 1,20 (2H, m), 1,00 (2H, m).

Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min), [M+H] ⁺ (Método LowpH_v002) (A menos que se especifique lo contrario)	¹ H-RMN
1.7*		Ácido trans-(3-[[4-(2-cloro-5-trifluorometilbenzoi amino)-ciclohexilmetil]-amino]-fenil)-acético	Rt 2,20 min [M+H] ⁺ 469,4	(d6-DMSO, 400 MHz) δ 8,5 (1H, d), 7,8 (1H, d), 7,7 (2H, d), 7,2 (1H, s), 6,8 (3H, m), 3,7 (1H, m), 3,5 (2H, s), 3,0 (2H, s), 1,9 (4H, t), 1,6 (1H, m), 1,2 (2H, q), 1,1 (2H, q).
1.8		Trans-2-cloro-N-(4-[[4-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il amino]-metil]-ciclohexil)-5-trifluorometil-benzamida	1,43 min [M+H] ⁺ 555,3 (Método 2minLC_v002)	(400 MHz, MeOD) δ 7,79 (1H, s), 7,52 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,10 (1H, d), 6,98 (1H, s), 6,80 (1H, d), 5,88 (1H, d), 3,88 (1H, m), 3,75 (3H, m), 3,05 (2H, m), 2,07 (2H, m), 2,05 (3H, s), 1,83 (2H, m), 1,55 (1H, m), 1,0-1,2 (4H, m).
1.9*		Ácido trans-2-(4-[[4-(2-cloro-5-trifluorometilbenzoi amino)-ciclohexilmetil]-amino]-fenil)-propiónico	Rt 2,22 min [M+H] ⁺ 483,4	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8,5 (1H, d), 7,8 (1H, d), 7,7 (2H, d), 7,1 (2H, s), 6,8 (2H, s), 3,8 (2H, m), 3,5 (1H, m), 3,0 (2H, d), 1,9 (4H, q), 1,5 (1H, m), 1,3 (3H, d), 1,2 (2H, m), 1,1 (2H, q).

*preparado a partir de ésteres metílicos correspondientes mediante hidrólisis usando NaOH en MeOH/THF.

Ejemplo 2.0

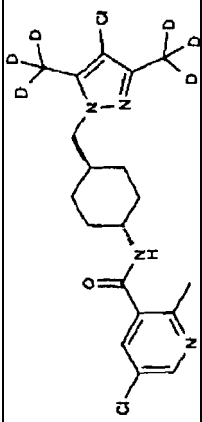
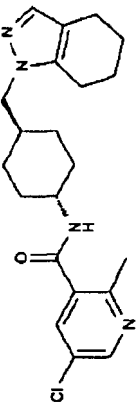
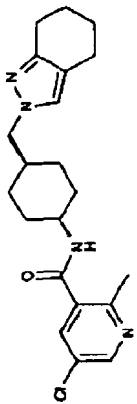
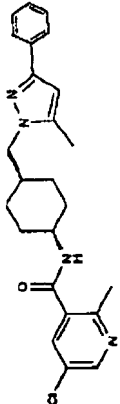
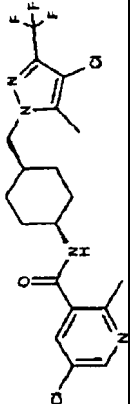
Trans-5-cloro-N-[4-(3,5-dietil-pirazol-1-ilmetil)ciclohexil]-2-metil-nicotinamida



5 Se colocó clorhidrato de trans-4-(3,5-dietil-pirazol-ilmetil)-ciclohexilamina (producto intermedio B) (65 mg, 0,238 mmol) en un matraz con DCM (5 ml) y trietilamina (72 mg, 0,714 mmol). Se añadió en porciones cloruro de 5-cloro-2-metilnicotinoilo (producto intermedio C) (54 mg, 0,238 mmol). Tras la adición del cloruro de ácido, se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 hora y se repartió entre DCM y NaHCO₃ sat. Se hizo pasar la fase orgánica a través de un separador de fases y se eliminó el disolvente a vacío. Se trituró el producto bruto en EtOAc:iso-hexano - 1:1, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título; ¹H-RMN (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 8,52 (1H, d), 8,39 (1H, d), 7,79 (1H, d), 5,82 (1H, s), 3,76 (2H, d), 3,67 (1H, m), 2,57 (2H, q), 2,47 (5H, m), 1,89 (2H, m), 1,72 (1H, m), 1,57 (2H, m), 1,23 (10H, m); CL-EM Rt 2,35 min, [M+H]⁺ 389; Método LowpH_v002.

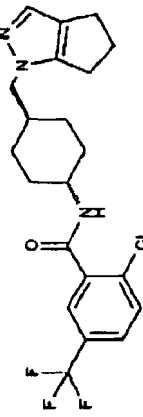
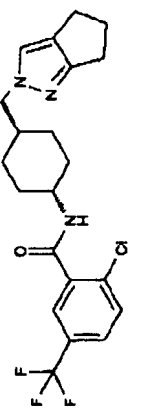
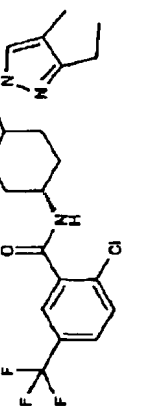
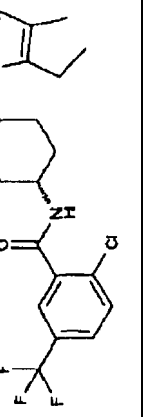
15 Los compuestos de los siguientes ejemplos presentados en tabla (tabla 2) se preparan mediante un método similar al del ejemplo 2.0 a partir de cloruro de 5-cloro-2-metilnicotinoilo (producto intermedio C) o cloruro de 2-cloro-5-trifluorometil-benzoilo y la pirazoloamina apropiada (cuyas preparaciones se describen en la sección de "Preparación de productos intermedios"). Cuando se obtuvo una mezcla de regioisómeros, se separaron usando las condiciones descritas en la sección de "Condiciones generales".

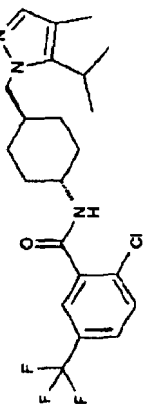
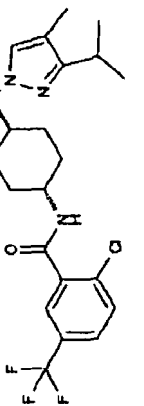
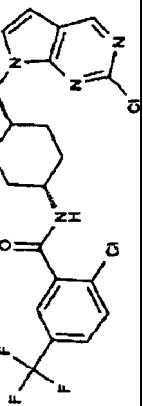
Tabla 2

Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min), [M+H] ⁺ (Método LowpH_v002)	¹ H-RMN
2.1		Trans-5-cloro-N-[4-(4-cloro-3,5-d6-dimetilpirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metilnicotinamida	Rt 2,58 min; [M+H] ⁺ 401,51	(d6-DMSO, 400 MHz) δ 8,52 (1H, d), 8,39 (1H, d), 7,79 (1H, d), 3,81 (2H, d), 3,67 (1H, m), 2,47 (3H, s), 1,89 (2H, m), 1,72 (1H, m), 1,56 (2H, m), 1,17 (4H, m).
2.2		Trans-5-cloro-2-metil-N-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-nicotinamida	Rt 2,39 min; [M+H] ⁺ 387,5	(400 MHz, CDCl3) δ 8,48 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,03 (1H, s), 5,84 (1H, d a), 3,92 (1H, m), 3,86 (2H, d), 2,66 (2H, t), 2,60 (3H, s), 2,53 (2H, t), 2,12 (2H, m), 1,89 (1H, m), 1,85-1,70 (6H, m), 1,19 (4H, m).
2.3		Trans-5-cloro-2-metil-N-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-indazol-2-ilmetil)-ciclohexil]-nicotinamida	Rt 2,38 min; [M+H] ⁺ 387,5	(400 MHz, CDCl3) δ 8,48 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,25 (1H, s), 5,86 (1H, d a), 3,93 (1H, m), 3,80 (2H, d), 2,60 (3H, s), 2,55 (2H, t), 2,51 (2H, t), 2,12 (2H, m), 1,94 (1H, m), 1,87-1,69 (6H, m), 1,20 (4H, m).
2.4		Trans-5-cloro-2-metil-N-[4-(5-metil-3-fenil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-nicotinamida	Rt 2,58 min; [M+H] ⁺ 423,65	(d6-DMSO, 400 MHz) δ 8,52 (1H, d), 8,40 (1H, d), 7,79 (1H, d), 7,72 (2H, d), 7,38 (2H, t), 7,27 (1H, t), 6,45 (1H, s), 3,91 (2H, d), 3,70 (1H, m), 2,47 (3H, s), 2,30 (3H, s), 1,90 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,62 (2H, m), 1,20 (4H, m).
2.5		Trans-5-cloro-N-[4-(4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metilnicotinamida	Rt 2,63 min; [M+H] ⁺ 449,5	(d6-DMSO, 400 MHz) δ 8,52 (1H, d), 8,40 (1H, d), 7,80 (1H, d), 4,03 (2H, d), 3,69 (1H, m), 2,48 (3H, s), 2,21 (3H, s), 1,90 (2H, m), 1,80 (1H, m), 1,49 (2H, m), 1,20 (4H, m).

Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min), [M+H] ⁺ (Método LowpH_v002)	¹ H-RMN
2.6		Trans-5-cloro-N-[4-(4-cloro-3-metil-5-trifluorometil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metilnicotinamida	Rt 2.69 min; [M+H] ⁺ 449,53	(d6-DMSO, 400 MHz) δ 8,52 (1H, d), 8,40 (1H, d), 7,79 (1H, d), 4,03 (2H, d), 3,69 (1H, m), 2,48 (3H, s), 2,20 (3H, s), 1,90 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,57 (2H, m), 1,18 (4H, m).
2.7		Trans-2-cloro-N-[4-[3-(4-fluorofenil)-5-metil-pirazol-1-ilmetil]-ciclohexil]-5-trifluorometilbenzamida	Rt 2.69 min; [M+H] ⁺ 494,48	(d6-DMSO, 400 MHz) δ 8,50 (1H, d), 7,78 (5H, m), 7,20 (2H, m), 6,45 (1H, s), 3,91 (2H, d), 3,70 (1H, m), 2,29 (3H, s), 1,92 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,61 (2H, m), 1,19 (4H, m).
2.8		Trans-5-cloro-2-metil-N-[4-(3,4,5-trimetilpirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-nicotinamida	Rt 1,97 min; [M+H] ⁺ 375,3	(d6-DMSO, 400 MHz) δ 8,54 (1H, d), 8,39 (1H, d), 7,79 (1H, d), 3,74 (2H, d), 3,67 (1H, m), 2,47 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,02 (3H, s), 1,88 (2H, m), 1,83 (3H, m), 1,70 (1H, m), 1,57 (2H, m), 1,14 (4H, m).
2.9		Trans-5-cloro-N-[4-(5-metoxi-3-metilpirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metilnicotinamida	Rt 2,08 min; [M+H] ⁺ 377,44	(CDCl3, 400 MHz) δ 8,50 (1H, d), 7,61 (1H, d), 5,61 (1H, d), 5,32 (1H, s), 3,92 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,73 (2H, d), 2,61 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,11 (2H, m), 1,89 (1H, m), 1,72 (2H, m), 1,20 (4H, m).
2.10		Trans-2-cloro-N-[4-(4-cloro-3-metoxi-5-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometilbenzamida	Rt 2,60 min; [M+H] ⁺ 464,41	(CDCl3, 400 MHz) δ 7,81 (1H, d), 7,52 (1H, m), 7,44 (1H, m), 5,89 (1H, d), 3,90 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,68 (2H, d), 2,12 (3H, s), 2,10 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,65 (2H, m), 1,13 (4H, m).

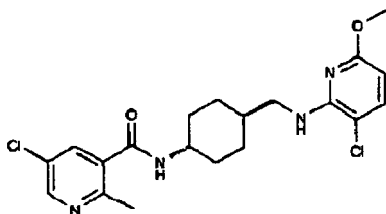
Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min), [M+H] ⁺ (Método LowpH_v002)	¹ H-RMN
2.11		Trans-5-cloro-N-[4-(3-metoxi-5-metilpirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metilnicotinamida	Rt 2,31 min; [M+H] ⁺ 377,45	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,40 (1H, d), 7,52 (1H, d), 5,65 (1H, d), 5,32 (1H, s), 3,83 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,61 (2H, d), 2,52 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,02 (2H, m), 1,87 (1H, m), 1,66 (2H, m), 1,10 (4H, m).
2.12		Trans-2-cloro-N-[4-(4-cloro-5-metoxi-3-metilpirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometilbenzamida	Rt 2,63 min; [M+H] ⁺ 464,4	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,90 (1H, d), 7,61 (1H, m), 7,51 (1H, m), 5,97 (1H, d), 4,09 (3H, s), 3,98 (1H, m), 3,75 (2H, d), 2,20 (3H, s), 2,18 (2H, m), 1,89 (1H, m), 1,71 (2H, m), 1,21 (4H, m).
2.13		Trans-2-cloro-N-[4-(3,4-dimetilpirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometilbenzamida	Rt 2,40 min; [M+H] ⁺ 414,45	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,90 (1H, d), 7,62 (1H, m), 7,53 (1H, m), 5,98 (1H, d), 3,99 (1H, m), 3,88 (2H, d), 2,21 (3H, s), 2,18 (2H, m), 2,00 (3H, s), 1,92 (1H, m), 1,74 (2H, m), 1,21 (4H, m).
2.14		Trans-2-cloro-N-[4-(4,5-dimetilpirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-6-trifluorometilbenzamida	Rt 2,40 min; [M+H] ⁺ 414,45	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7,90 (1H, d), 7,61 (1H, m), 7,53 (1H, m), 5,97 (1H, d), 3,99 (1H, m), 3,90 (2H, d), 2,20 (3H, s), 2,16 (2H, m), 2,02 (3H, s), 1,99 (1H, m), 1,75 (2H, m), 1,22 (4H, m).

Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min), [M+H] ⁺ (Método LowpH_v002)	¹ H-RMN
2.15		Trans-2-cloro-N-[4-(5,6-dihidro-4H-ciclopentapirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometilbenzamida	Rt 2,49 min; [M+H] ⁺ 426,49	(500 MHz, DMSO) δ 8,49 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,62 (2H, m), 7,05 (1H, s), 3,80 (2H, d) 3,68 (1H, m), 2,66 (2H, m), 2,48 (2H, m), 1,91 (2H, m), 1,73 (1H, m), 1,59 (2H, m), 1,21 (2H, m), 1,08 (2H, m).
2.16		Trans-2-cloro-N-[4-(5,6-dihidro-4H-ciclopentapirazol-2-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometilbenzamida	Rt 2,49 min; [M+H] ⁺ 426,49	(500 MHz, DMSO) δ 8,49 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,62 (2H, m), 7,26 (1H, s), 3,83 (2H, d) 3,68 (1H, m), 2,53 (2H, m), 2,30 (2H, m), 1,92 (2H, m), 1,72 (1H, m), 1,56 (2H, m), 1,20 (2H, m), 1,06 (2H, m).
2.17		Trans-2-cloro-N-[4-(3-etil-4-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometilbenzamida	Rt 2,45 min; [M+H] ⁺ 428,43	(400 MHz, DMSO) δ 8,48 (1H, d), 7,81 (1H, m), 7,73 (2H, m), 7,31 (1H, s), 3,78 (2H, d), 3,67 (1H, m), 2,46 (2H, q), 1,94 (3H, s), 1,90 (2H, m), 1,70 (1H, m), 1,55 (2H, m), 1,20 (2H, m), 1,11 (3H, t), 1,04 (2H, m).
2.18		Trans-2-cloro-N-[4-(5-etil-4-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometilbenzamida	Rt 2,45 min; [M+H] ⁺ 428,43	(400 MHz, DMSO) δ 8,48 (1H, d), 7,82 (1H, m), 7,73 (2H, m), 7,13 (1H, s), 3,82 (2H, d), 3,70 (1H, m), 2,60 (2H, q), 1,95 (3H, s), 1,90 (2H, m), 1,77 (1H, m), 1,55 (2H, m), 1,17 (2H, m), 1,06 (3H, t).

Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min), [M+H] ⁺ (Método LowpH_v002)	¹ H-RMN
2.19		Trans-2-cloro-N-[4-(5-isopropil-4-metilpirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometilbenzamida	Rt 2.50 min; [M+H] ⁺ 442,39	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7,91 (1H, d), 7,62 (1H, m), 7,53 (1H, m), 7,26 (1H, s), 5,98 (1H, d), 4,00 (1H, m), 3,92 (2H, d), 3,08 (1H, sept), 2,19 (2H, m), 2,13 (3H, s), 1,97 (1H, m), 1,72 (2H, m), 1,32 (6H, d), 1,22 (4H, m).
2.20		Trans-2-cloro-N-[4-(3-isopropil-4-metilpirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometilbenzamida	Rt 2.50 min; [M+H] ⁺ 442,39	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7,90 (1H, d), 7,61 (1H, m), 7,52 (1H, m), 7,05 (1H, s), 5,96 (1H, d), 3,96 (1H, m), 3,87 (2H, d), 3,01 (1H, sept), 2,17 (2H, m), 2,15 (3H, s), 1,90 (1H, m), 1,73 (2H, m), 1,30 (6H, d), 1,19 (4H, m).
2.21		Trans-2-cloro-N-[4-(2-cloro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometilbenzamida	Rt 2.57 min; [M+H] ⁺ 471,17	(400 MHz, DMSO) δ 8,95 (1H, s), 8,45 (1H, d), 7,8 (1H, d), 7,7 (3H, m), 6,7 (1H, s), 4,1 (2H, d), 3,7 (1H, m), 1,9 (3H, m), 1,55 (2H, m), 1,2 (4H, m).

Ejemplo 2.22

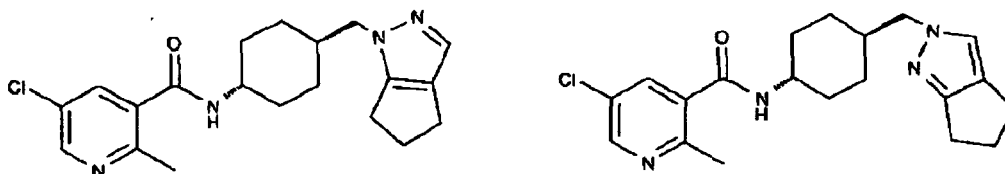
Trans-5-cloro-N-{4-[(3-cloro-6-metoxi-piridin-2-ilamino)-metil]-ciclohexil}-2-metil-nicotinamida



- Se prepara el compuesto del título a partir de cloruro de 5-cloro-2-metilnicotinoilo (producto intermedio C) y trans-(4-aminociclohexilmetil)-(3-cloro-6-metoxi-piridin-2-il)-amina (producto intermedio BB) de manera análoga al ejemplo 2.0; $^1\text{H-RMN}$ (d6-DMSO, 400 MHz) δ 8,52 (1H, d), 8,39 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,42 (1H, d), 6,45 (1H, t), 5,90 (1H, d), 3,79 (3H, s), 3,69 (1H, m), 3,22 (2H, t), 2,48 (3H, s), 1,91 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,60 (1 H, m), 1,21 (2H, m), 1,07 (2H, m); CL-EM Rt 2,70 min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 423,55; Método LowpH_v002.

Ejemplo 3.1 y 3.2

- 10 Trans-5-cloro-N-[4-(5,6-dihidro-4H-ciclopentapirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida y trans-5-cloro-N-[4-(5,6-dihidro-4H-ciclopentapirazol-2-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida



- Se suspendió trans-4-(5,6-dihidro-4H-ciclopentapirazol-1-ilmetil)-ciclohexilamina (producto intermedio H) (118 mg, 0,461 mmol) en DMF (2 ml) y se trató con ácido 5-cloro-2-metil-nicotínico (96 mg, 0,461 mmol) y HATU (210 mg, 0,554 mmol). Se añadió DIPEA (0,321 ml, 1,845 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 hora. Se repartió la mezcla entre DCM y agua y se separó la fase orgánica y se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO_4) y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre alúmina básica, eluyendo con iso-hexano/EtOAc para proporcionar una mezcla ~1:1 de regioisómeros. CL-EM Rt = 2,15 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 373. Método LowpH_v002. Se separó la mezcla usando SFC usando condiciones descritas en la sección de "Condiciones generales".

Ej. 3.1: Trans-5-cloro-N-[4-(5,6-dihidro-4H-ciclopentapirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida:

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO) δ 8,52 (1H, d), 8,40 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,06 (1H, s), 3,80 (2H, d), 3,66 (1H, m), 2,66 (2H, m), 2,51 (2H, m), 2,47 (3H, s), 1,91 (2H, m), 1,73 (1H, m), 1,59 (2H, m), 1,21 (2H, m), 1,08 (2H, m).

Ej. 3.2: Trans-5-cloro-N-[4-(5,6-dihidro-4H-ciclopentapirazol-2-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida:

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO) δ 8,52 (1H, d), 8,40 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,27 (1H, s), 3,83 (2H, d), 3,65 (1H, m), 2,53 (2H, m), 2,48 (3H, s), 2,30 (2H, m), 1,89 (2H, m), 1,71 (1H, m), 1,58 (2H, m), 1,20 (2H, m), 1,05 (2H, m).

Los compuestos de los siguientes ejemplos presentados en tabla (tabla 3) se prepararon a partir de ácido 5-cloro-2-metil-nicotínico mediante un método similar al del ejemplo 3.1 y 3.2 usando la amina apropiada cuya preparación se describe en la sección de "Preparación de productos intermedios".

Tabla 3

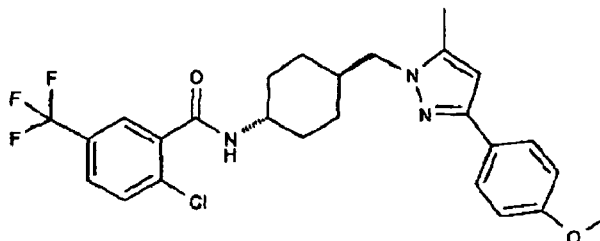
Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo retención (min), [M+H] ⁺ (Método LowpH_v002)	¹ H-RMN
3.3		Trans-5-cloro-N-[4-{3-(4-fluorofenil)-5-metil-pirazol-1-ilmetil]-ciclohexil]-2-metilnicotinamida	Rt 2,62 min; [M+H] ⁺ 441,54	(400 MHz, DMSO) δ 8,52 (1H, d), 8,40 (1H, d), 7,78 (3H, m), 7,20 (2H, m), 6,47 (1H, s), 3,90 (2H, d), 3,69 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,29 (3H, s), 1,90 (2H, m), 1,82 (1H, m), 1,61 (2H, m), 1,20 (4H, m).
3.4		Trans-5-cloro-2-metil-N-[4-(3-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-nicotinamida	Rt 2,20 min; [M+H] ⁺ 347,3	(400 MHz, DMSO) δ 8,53 (1H, d), 8,39 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,53 (1H, d), 5,97 (1H, d), 3,85 (2H, d), 3,66 (1H, m), 2,47 (3H, s), 2,14 (3H, 1,88 (2H, m), 1,73 (1H, m), 1,56 (2H, m), 1,21 (2H, m), 1,06 (2H, m).
3.5		Trans-5-cloro-2-metil-N-[4-(5-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-nicotinamida	Rt 2,19 min; [M+H] ⁺ 347,3	(400 MHz, DMSO) δ 8,53 (1H, d), 8,37 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,29 (1H, d), 5,99 (1H, m), 3,86 (2H, d), 3,68 (1H, m), 2,47 (3H, s), 2,25 (3H, s), 1,89 (2H, m), 1,76 (1H, m), 1,56 (2H, m), 1,16 (4H, m).
3.6		Trans-5-cloro-2-metil-N-[4-(5-metil-3-piridin-3-il-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-nicotinamida	Rt 1,96 min; [M+H] ⁺ 424,52	(400 MHz, DMSO) δ 8,95 (1H, d), 8,55 (1H, d), 8,48 (1H, d), 8,40 (1H, d), 8,09 (1H, m), 7,69 (1H, d), 7,50 (1H, m), 6,58 (1H, d), 3,93 (2H, d), 3,70 (1H, m), 2,46 (3H, s), 2,41 (3H, s), 1,90 (4H, m), 1,82 (1H, m), 1,62 (4H, m).
3.7		Trans-5-cloro-N-[4-(4-cloro-5-metoxi-3-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metilnicotinamida	Rt 2,53 min; [M+H] ⁺ 411,49	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,50 (1H, d), 7,61 (1H, d), 5,63 (1H, d), 4,10 (3H, s), 3,92 (1H, m), 3,73 (2H, d), 2,62 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,12 (2H, m), 1,86 (1H, m), 1,72 (2H, m), 1,21 (4H, m).

Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo retención (min), [M+H] ⁺ (Método LowpH_v002)	¹ H-RMN
3.8		Trans-5-cloro-N-[4-(4-cloro-3-metoxi-5-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metilnicotinamida	Rt 2,49 min; [M+H] ⁺	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,50 (1H, d), 7,68 (1H, d), 5,69 (1H, d), 3,97 (4H, m), 3,75 (2H, d), 2,65 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,16 (2H, m), 1,90 (1H, m), 1,74 (2H, m), 1,21 (4H, m).
3.9		Trans-5-cloro-2-metil-N-[4-(3-metil-5,6-dihidro-4H-ciclopentapirazol-2-ilmetil)-ciclohexil]-nicotinamida	Rt 2,14 min; [M+H] ⁺ 387,46	(400 MHz, DMSO) δ 8,52 (1H, d), 8,39 (1H, d), 7,78 (1H, d), 3,75 (2H, d), 3,66 (1H, m), 2,47 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,88 (2H, m), 1,71 (1H, m), 1,59 (2H, m), 1,21 (2H, m), 1,09 (2H, m).
3.10		Trans-5-cloro-2-metil-N-[4-(3-metil-5,6-dihidro-4H-ciclopentapirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-nicotinamida	Rt 2,14 min; [M+H] ⁺ 387,46	(400 MHz, DMSO) δ 8,52 (1H, d), 8,39 (1H, d), 7,78 (1H, d), 3,60 (2H, d), 3,65 (1H, m), 2,60 (2H, m), 2,48 (3H, s), 2,02 (3H, s), 1,89 (2H, m), 1,70 (1H, m), 1,60 (2H, m), 1,21 (2H, m), 1,05 (2H, m).
3.11		Trans-5-cloro-N-[4-(3,4-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida	Rt 2,16 min; [M+H] ⁺ 361,36	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,50 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,08 (1H, s), 5,61 (1H, d), 3,92 (1H, m), 3,85 (2H, d), 2,61 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,12 (2H, m), 2,00 (3H, s), 1,91 (1H, m), 1,73 (2H, m), 1,20 (4H, m).
3.12		Trans-5-cloro-N-[4-(4,5-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida	Rt 2,16 min; [M+H] ⁺ 361,36	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,48 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,25 (1H, s), 5,81 (1H, d), 3,92 (1H, m), 3,85 (2H, d), 2,60 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,11 (2H, m), 1,99 (3H, s), 1,90 (1H, m), 1,72 (2H, m), 1,20 (4H, m).
3.13		Trans-5-cloro-N-[4-(3-etil-4-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida	Rt 2,27 min; [M+H] ⁺ 375,36	(400 MHz, DMSO) δ 8,54 (1H, d), 8,49 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,32 (1H, s), 3,80 (2H, d), 3,66 (1H, m), 2,48 (3H, s), 2,44 (2H, m), 1,92 (3H, s), 1,88 (2H, m), 1,70 (1H, m), 1,56 (2H, m), 1,21 (2H, m), 1,11 (3H, t), 1,05 (2H, m).

Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo retención (min), [M+H] ⁺ (Método LowpH_v002)	¹ H-RMN
3.14		Trans-5-cloro-N-[4-(5-etil-4-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida	Rt 2,27 min; [M+H] ⁺ 375,36	(400 MHz, DMSO) δ 8,53 (1H, d), 8,39 (1H, d), 7,79 (1H, d), 7,13 (1H, s), 3,81 (2H, d), 3,68 (1H, m), 2,59 (2H, q), 2,47 (3H, s), 1,93 (3H, s), 1,89 (2H, m), 1,77 (1H, m), 1,56 (2H, m), 1,16 (4H, m), 1,06 (3H, t).
3.15		Trans-5-cloro-N-[4-(3-isopropil-4-metilpirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metilnicotinamida	Rt 2,32 min; [M+H] ⁺ 389,41	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,50 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,04 (1H, s), 5,62 (1H, d), 3,93 (1H, m), 3,88 (2H, d), 3,00 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,12 (2H, m), 2,05 (3H, s), 1,89 (1H, m), 1,72 (2H, m), 1,30 (6H, d), 1,12 (4H, m).
3.16		Trans-5-cloro-N-[4-(2-cloropirrol[2,3-d]pirimidin-7-ilmetil)-ciclohexil]-2-metilnicotinamida	Rt 2,41 min; [M+H] ⁺ 418,3	(400 MHz, DMSO) δ 8,95 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,4 (1H, d), 7,8 (1H, s), 7,7 (1H, d), 6,7 (1H, d), 4,1 (2H, d), 3,65 (1 H, m), 2,45 (3H, s), 1,85 (3H, m), 1,55 (2H, m), 1,15 (4H, m).
3.17		Trans-N-[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-5-trifluorometilnicotinamida	Rt 2,14 min; [M+H] ⁺ 395,34	(400 MHz, DMSO) δ 8,89 (1H, d), 8,49 (1H, d), 8,01 (1H, d), 5,78 (1H, s), 3,78 (2H, d), 3,70 (1H, m), 2,59 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,08 (3H, s), 1,91 (2H, m), 1,72 (1H, m), 1,59 (2H, m), 1,16 (4H, m).

Ejemplo 4.1

Trans-2-cloro-N-{4-[3-(4-metoxi-fenil)-5-metil-pirazol-1-ilmetil]-ciclohexil}-5-trifluorometil-benzamida

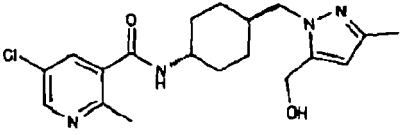
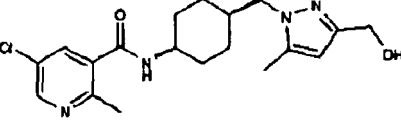
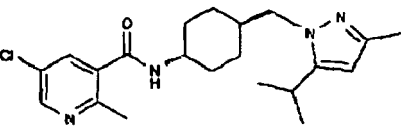
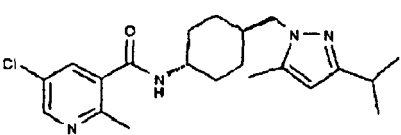
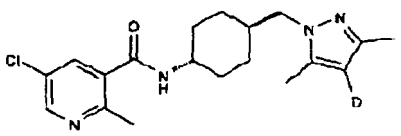


Se disolvió 5-(4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol (91 mg, 0,483 mmol) en DMF seca (2 ml). Se purgó el matraz con N₂ y se trató la disolución con NaH (al 60% en aceite mineral) (19,33 mg, 0,483 mmol) y se agitó a TA durante - 10 min. Se añadió éster 4-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoilamino)-ciclohexilmetílico del ácido trans-metanosulfónico (producto intermedio G) (100 mg, 0,242 mmol) y se calentó la mezcla hasta 50°C durante 4 horas. Tras enfriar hasta TA, se diluyó la mezcla con EtOAc/H₂O (20 ml) y se transfirió a un embudo de decantación. Se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para dar un aceite marrón. La purificación del producto bruto mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc/isoHexano proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco; CL-EM Rt = 1,39 min, [M+H]⁺ 506,3; Método 2minLC_30_v002. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,9 (1H, s), 7,7 (1H, d), 7,6 (1H, d), 7,55 (1H, d), 6,95 (2H, d), 6,25 (1H, s), 5,95 (1H, d), 4,0 (1H, m), 3,95 (2H, d), 3,85 (3H, s), 2,3 (3H, s), 2,2 (2H, d), 2,1 (1H, m), 1,8 (2H, d), 1,25 (4H, m).

Los compuestos de los siguientes ejemplos presentados en tabla (tabla 4) se prepararon mediante un método similar al del ejemplo 4.1 a partir de éster 4-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoilamino)-ciclohexilmetílico del ácido trans-metanosulfónico (producto intermedio G) o éster 4-[(5-cloro-2-metil-piridin-3-carbonil)-amino]-ciclohexil-metílico del ácido trans-metanosulfónico (producto intermedio F) (cuyas preparaciones se describen en la sección de "Preparación de productos intermedios") y el pirazol apropiado.

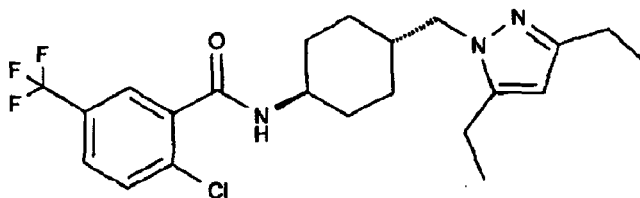
Tabla 4

Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min), [M+H] ⁺ (Método LowpH_v002) (A menos que se especifique lo contrario)	¹ H-RMN
4.2		Trans-N-[4-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-cloro-5-trifluorometil-benzamida	Rt 1,39 min [M+H] ⁺ 520,3 (Método 2minLC_v002)	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7,9 (1H, s), 7,7 (1H, d), 7,6 (1H, d), 7,55 (1H, d), 6,95 (2H, d), 6,25 (1H, s), 5,95 (1H, d), 4,0 (1H, m), 3,95 (2H, d), 3,85 (3H, s), 2,3 (3H, s), 2,2 (2H, d), 2,1 (1H, m), 1,8 (2H, d), 1,25 (4H, m).
4.3		Trans-5-cloro-N-[4-(3,5-d6-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metilnicotinamida	Rt 1,99 min [M+H] ⁺ 367,4	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7,9 (1H, s), 7,6 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,3 (2H, m), 6,85 (1H, d), 6,25 (1H, s), 5,95 (3H, m), 4,0 (1H, m), 3,95 (2H, d), 2,3 (3H, s), 2,2 (2H, a), 2,1 (1H, m), 1,8 (2H, a), 1,25 (4H, m).

Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min), $[M+H]^+$ (Método LowpH_v002) (A menos que se especifique lo contrario)	^1H -RMN
4.4		Trans-5-cloro-N-[4-(5-hidroxi-3-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metilnicotinamida	Rt 1,99 min $[M+H]^+$ 377,2 7	(400 MHz, DMSO) δ 8,54 (1H, d), 8,39 (1H, d a), 7,79 (1H, d), 5,76 (1H, s), 3,75 (2H, d), 3,68 (1H, m), 2,47 (3H, s), 1,89 (2H, m), 1,73 (1H, m), 1,58 (2H, m), 1,15 (4H, m).
4.5		Trans-5-cloro-N-[4-(3-hidroxi-5-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metilnicotinamida	Rt 2,06 min $[M+H]^+$ 377,2 8	(400 MHz, DMSO) δ 8,52 (1H, d), 8,40 (1H, d), 7,80 (1H, d), 5,90 (1H, s), 5,18 (1H, t), 4,41 (2H, d), 3,82 (2H, d), 3,67 (1H, m), 2,47 (3H, s), 2,10 (3H, s), 1,89 (2H, m), 1,80 (1H, m), 1,59 (2H, m), 1,13 (4H, m).
4.6		Trans-5-cloro-N-[4-(5-isopropil-3-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metilnicotinamida	Rt 2,24 min $[M+H]^+$ 389,31	(400 MHz, DMSO) δ 8,53 (1H, d), 8,38 (1H, d), 7,79 (1H, d), 5,79 (1H, s), 3,78 (2H, d), 3,68 (1H, m), 2,95 (1H, sept), 2,47 (3H, s), 2,08 (3H, s), 1,89 (2H, m), 1,77 (1H, m), 1,58 (2H, m), 1,17 (4H, m) 1,16 (6H, d),
4.7		Trans-5-cloro-N-(4-(3-isopropil-5-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Rt 2,29 min $[M+H]^+$ 389,32	(400 MHz, DMSO) δ 8,53 (1H, d), 8,38 (1H, d), 7,79 (1H, d), 5,80 (1H, s), 3,76 (2H, d), 3,67 (1H, m), 2,78 (1H, sept), 2,47 (3H, s), 2,19 (3H, s), 1,89 (2H, m), 1,73 (1H, m), 1,58 (2H, m), 1,19 (4H, m) 1,14 (6H, d),
4.8		Trans-5-cloro-N-[4-(4-deutero-3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metilnicotinamida	Rt 2,14 min $[M+H]^+$ 362,26	(400 MHz, DMSO) δ 8,52 (1H, d), 8,40 (1H, d), 7,79 (1H, d), 3,75 (2H, d), 3,68 (1H, m), 2,47 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,08 (3H, s), 1,89 (2H, m), 1,72 (1H, m), 1,58 (2H, m), 1,20 (2H, m), 1,10 (2H, m).

Ejemplo 6.1

Trans-2-cloro-N-[4-(3,5-dietil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida



5 Se trató 3,5-dietil-1H-pirazol (26,5 mg, 0,20 mmol) en acetonitrilo (2 ml) con NaH (al 60% en aceite) (9 mg, 0,22 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 10 minutos. Se añadió metanosulfonato de trifluoruro de trans-(4-(2-cloro-5-(trifluorometil)benzamido)ciclohexil)metilo (producto intermedio I) (100 mg, 0,20 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 1 hora. Se eliminó el disolvente a vacío y se repartió la mezcla de reacción entre DCM y NaHCO₃ sat. Se hizo pasar la fase orgánica a través de un separador de fases y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el producto mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano -> EtOAc para proporcionar el
10 compuesto del título; CL-EM Rt = 2,59 min; [M+H]⁺ 442,51. Método LowpH_v002 ¹H-RMN (d6-DMSO, 400 MHz) δ 8,48 (1H, d), 7,80 (1H, m), 7,72 (2H, m), 3,75 (2H, d), 3,69 (1 H, m), 2,10 (3H, s), 2,01 (3H, s), 1,90 (2H, m), 1,82 (3H, s), 1,70 (1H, m), 1,58 (2H, m), 1,20 (2H, m), 1,10 (2H, m).

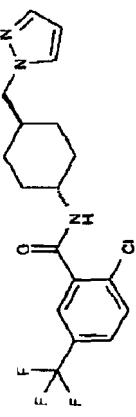
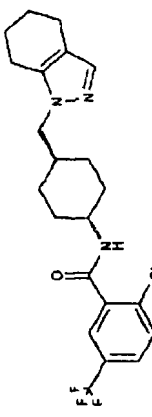
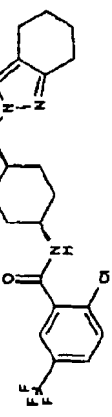
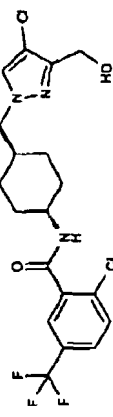
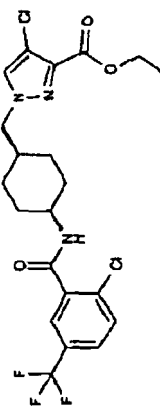
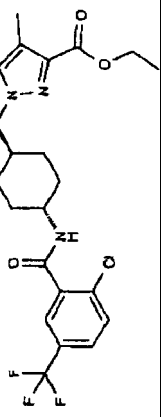
Los compuestos de los siguientes ejemplos presentados en tabla (tabla 5) se prepararon mediante un método similar al del ejemplo 5.1 a partir de metanosulfonato de trifluoruro de trans-(4-(2-cloro-5-(trifluorometil)benzamido)ciclohexil)metilo (producto intermedio I) y el pirazol apropiado.
15

Tabla 5

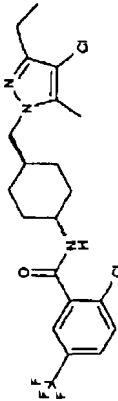
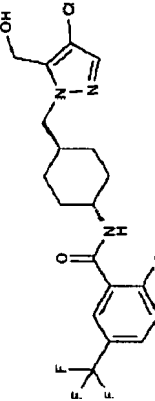
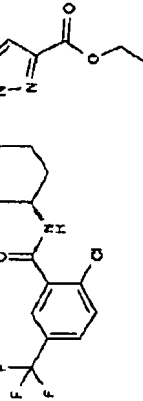
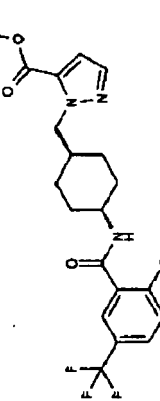
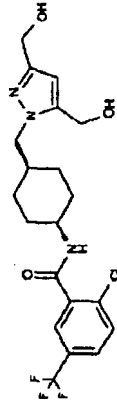
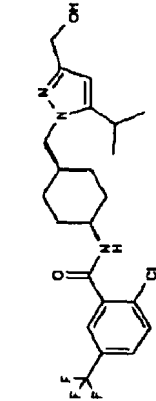
Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min), [M+H] ⁺ (Método LowpH_v002) (A menos que se especifique lo contrario)	¹ H-RMN
5.2		Trans-2-cloro-N-[4-(3,4-b)piridin-2-ilmetil-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida	Rt 1,26 min [M+H] ⁺ 437,3 Método 2minLC_v002	(400 MHz, CDCl ₃): δ 1,2-1,4 (4H, m), 1,7-2,4 (m) 4,00 (1H, m), 4,38 (2H, d), 6,02 (2H, d), 7,23 (1H, dd), 7,53 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,88 (1H, s), 7,93 (1H, s), 8,10 (1 H, d), 8,85 (1H, dd)
5.3		Trans-2-cloro-N-[4-(3,4-b)piridin-1-ilmetil-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida	Rt 1,61 min [M+H] ⁺ Método 2minLC_v002	(400 MHz, CDCl ₃): δ 1,2-1,4 (4H, m), 1,75 (2H, m), 2,15 (3H, m), 4,0 (1H, m), 4,50 (2H, d), 5,95 (2H, d), 7,22 (1H, dd), 7,55 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,90 (1H, s), 8,08 (1 H, s), 8,19 (1H, d), 8,59 (1H, dd)
5.4		Trans-2-cloro-N-[4-(4-cloro-3,5-dietilpirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida	Rt 2,80 min [M+H] ⁺ 476,52	(d6-DMSO, 400 MHz) δ 8,49 (1H, d), 7,81 (1H, m), 7,72 (2H, m), 3,83 (2H, d), 3,69 (1H, m), 2,63 (2H, q), 2,50 (2H, m), 1,90 (2H, m), 1,77 (1H, m), 1,56 (2H, m), 1,17 (10H, m).
5.5		Trans-2-cloro-N-[4-(3-metilpirazol[3,4-b]piridin-2-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometilbenzamida	Rt 1,23 min [M+H] ⁺ 451,3 Método 2minLC_v002	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,52 (1H, s), 7,94 (1H, d), 7,83 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,48 (1H, d), 6,95 (1H, m), 6,67 (1H, a), 4,22 (2H, d), 4,00 (1H, m), 2,63 (3H, s), 2,29 (1H, m), 2,15 (2H, d), 1,75 (2H, d), 1,31 (4H, m)
5.6		Trans-2-cloro-N-[4-(3-metilpirazol[3,4-b]piridin-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometilbenzamida	Rt 1,50 min [M+H] ⁺ 451,2 Método 2minLC_v002	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,56 (1H, m), 8,13 (1H, d), 7,90 (1H, s), 7,61 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,19 (1H, m), 5,93 (1H, d), 4,46 (2H, d), 3,99 (1H, m), 2,63 (3H, s), 2,16 (3H, m), 1,78 (2H, d), 1,28 (4H, m)

Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min), [M+H] ⁺ (Método LowpH_v002) (A menos que se especifique lo contrario)	¹ H-RMN
5.7		Trans-2-cloro-N-[4-(3-piridin-4-ilpirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida	Rt 1,23 min [M+H] ⁺ 463,3 Método 2minLC_v002	(d6-DMSO, 400 MHz) δ 8,78 (2H, d), 8,18 (2H, d), 7,91 (1H, s), 7,64 (1H, d), 7,55 (2H, m), 6,85 (1H, s), 6,02 (1H, d), 4,11(2H, d), 4,01 (1 H, m), 2,22 (2H, m), 2,04 (1H, m) 1,80 (2H, m), 1,28 (4H, m)
5.8		Trans-2-cloro-N-[4-(3-metoxi-5-metilpirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida	Rt 2,55 min [M+H] ⁺ 430,61	(d6-DMSO, 400 MHz) δ 8,49 (1H, d), 7,80 (1H, m), 7,72 (2H, m), 5,42 (1H, s), 3,70 (6H, m), 2,18 (3H, s), 1,91 (2H, m), 1,62 (1H, m), 1,59 (2H, m), 1,20 (2H, m), 1,11 (2H, m).
5.9		Trans-2-cloro-N-[4-(3-metil-5-fenilpirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida	Rt 2,72 min [M+H] ⁺ 476,58	(d6-DMSO, 400 MHz) δ 8,43 (1H, d), 7,80 (1H, m), 7,71 (2H, m), 7,50 (2H, m), 7,42 (3H, m), 6,11 (1H, s), 3,89 (2H, d), 3,59 (1H, m), 2,20 (3H, s), 1,82 (2H, m), 1,71 (1H, m), 1,50 (2H, m), 1,13 (2H, m), 0,90 (2H, m).
5.10		Trans-2-cloro-N-[4-(5-metil-3-fenilpirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida	Rt 2,72 min [M+H] ⁺ 476,59	(d6-DMSO, 400 MHz) δ 8,50 (1H, d), 7,80 (1H, m), 7,72 (4H, m), 7,38 (2H, m), 7,27 (1H, m), 6,45 (1H, s), 3,91 (2H, d), 3,70 (1H, m), 2,30 (3H, s), 1,92 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,63 (2H, m), 1,20 (4H, m).
5.11		Trans-2-cloro-N-[4-(5-metoxi-3-metilpirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida	Rt 2,43 min [M+H] ⁺ 430,62	(d6-DMSO, 400 MHz) δ 8,49 (1H, d), 7,80 (1H, m), 7,72 (2H, m), 5,44 (1H, s), 3,80 (3H, s), 3,68 (1H, m), 3,62 (2H, d), 2,07 (3H, s), 1,90 (2H, m), 1,67 (1H, m), 1,58 (2H, m), 1,20 (2H, m), 1,09 (2H, m).

Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min), [M+H] ⁺ (Método LowpH_v002) (A menos que se especifique lo contrario)	¹ H-RMN
5.12		Trans-2-cloro-N-[4-(5-metil-3-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometilbenzamida	Rt 2,54 min [M+H] ⁺ 469,5	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7,86 (1H, d), 7,59 (1H, dd), 7,51 (1H, d), 6,06 (1H, d a), 3,96 (3H, d que solapa m), 2,50 (3H, s), 2,18 (2H, m), 2,00 (1H, m), 1,75 (2H, m), 1,25 (4H, m).
5.13		Trans-2-cloro-N-[4-(3-purin-9-ilmetilciclohexil)-5-trifluorometilbenzamida	Rt 1,30 min [M+H] ⁺ 438,3 Método 2minLC_v002	(400 MHz, CDCl ₃) δ 9,21 (1H, s), 9,05 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,62 (1H, d), 7,54 (1H, d), 5,99 (1H, d), 4,22 (2H, d), 4,01 (1H, m), 2,22 (2H, d), 2,07 (1H, m), 1,81 (2H, d), 1,32 (4H, m)
5.14		Trans-2-cloro-N-[4-(3-metil-5,6-dihidro-4H-ciclopentapirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometilbenzamida	Rt 2,28 min [M+H] ⁺ 440,51	(d6-DMSO, 400 MHz) δ 8,50 (1H, d), 7,80 (1H, m), 7,72 (2H, m), 3,79 (2H, d), 3,68 (1H, m), 2,67 (2H, m), 2,47 (4H, m), 2,09 (3H, s), 1,90 (2H, m), 1,71 (1H, m), 1,60 (2H, m), 1,21 (2H, m), 1,09 (2H, m).
5.15		Trans-2-cloro-N-[4-(3-metil-5,6-dihidro-4H-ciclopentapirazol-2-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometilbenzamida	Rt 2,44 min [M+H] ⁺ 440,52	(d6-DMSO, 400 MHz) δ 8,50 (1H, d), 7,80 (1H, m), 7,72 (2H, m), 3,79 (2H, d), 3,70 (1H, m), 2,53 (2H, m), 2,48 (2H, m), 2,30 (2H, m), 2,15 (3H, s), 1,91 (2H, m), 1,72 (1H, m), 1,60 (2H, m), 1,21 (2H, m), 1,11 (2H, m).
5.16		Trans-2-cloro-N-[4-(4-cloro-3,5-d6-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometilbenzamida	Rt 2,69 min [M+H] ⁺ 454,44	(d6-DMSO, 400 MHz) δ 8,50 (1H, d), 7,80 (1H, m), 7,72 (2H, m), 3,82 (2H, d), 3,70 (1H, m), 1,91 (2H, m), 1,72 (1H, m), 1,58 (2H, m), 1,18 (4H, m).
5.17		Trans-2-cloro-N-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometilbenzamida	Rt 2,53 min [M+H] ⁺ 400,4	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8,5 (1H, d), 7,8 (1H, d), 7,7 (2H, d), 7, (1H, s), 7,2 (1H, s), 3,9 (2H, d), 3,7 (1H, m), 2,0 (3H, s), 1,9 (2H, d), 1,7 (1H, m), 1,5 (2H, d), 1,2 (2H, m), 1,1 (2H, m).

Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min), [M+H] ⁺ (Método LowpH_v002) (A menos que se especifique lo contrario)	¹ H-RMN
5.18		Trans-2-cloro-N-[4-(4.5.6.7-ilmetilciclohexil)-5-trifluorometil-benzamida	Rt 2,48 min [M+H] ⁺ 386,3	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7,9 (1H, s), 7,6 (2H, d), 7,5 (1H, d), 6,3 (1H, s), 6,0 (1H, d), 4,1 (2H, d), 4,0 (1H, m), 2,2 (2H, d), 2,0 (1H, m), 1,7 (2H, d), 1,2 (4H, m).
5.19		Trans-2-cloro-N-[4-(4.5.6.7-tetrahidroindazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida	Rt 2,55 min [M+H] ⁺ 440,5	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7,86 (1H, d), 7,59 (1H, dd), 7,51 (1H, d), 7,01 (1H, s), 5,98 (1H, d), 3,96 (1H, m), 3,86 (2H, d), 2,66 (2H, t), 2,52 (2H, t), 2,15 (2H, m), 1,89 (1H, m), 1,85-1,68 (6H, m), 1,20 (4H, m).
5.20		Trans-2-cloro-N-[4-(4.5.6.7-tetrahidroindazol-2-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida	Rt 2,56 min [M+H] ⁺ 440,5	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7,87 (1H, d), 7,57 (1H, dd), 7,51 (1H, d), 7,25 (1H, s), 6,00 (1H, d), 3,96 (1H, m), 3,81 (2H, d), 2,54 (2H, t), 2,50 (2H, t), 2,15 (2H, m), 1,95 (1H, m), 1,82 (2H, m), 1,72 (4H, m), 1,21 (4H, m).
5.21		Trans-2-cloro-N-[4-(4-cloro-3-hidroximetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometilbenzamida	Rt 2,47 min [M+H] ⁺ 450,5	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,5 (1H, d), 7,9 (1H, s), 7,8 (1H, d), 7,7 (2H, d), 5,0 (1H, s), 4,4 (2H, s), 3,9 (2H, d), 3,7 (1H, m), 1,9 (2H, d), 1,7 (1H, m), 1,6 (2H, d), 1,2 (2H, m), 1,1 (2H, m).
5.22		Éster etílico del ácido trans-4-cloro-1-[4-(2-cloro-5-trifluorometilbenzoi amino)-ciclohexilmetil]-1H-pirazol-3-carboxílico	Rt 2,59 min [M+H] ⁺ 492,4	(400 MHz, MeOD) δ 7,9 (1H, s), 7,7 (3H, m), 4,4 (2H, q), 4,1 (2H, d), 3,8 (1H, m), 2,1 (2H, d), 1,9 (1H, m), 1,7 (2H, d), 1,4 (5H, m), 1,2 (2H, m).
5.23		Éster etílico del ácido trans-1-[4-(2-cloro-5-trifluorometilbenzoi amino)-ciclohexilmetil]-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	Rt 2,59 min [M+H] ⁺ 472,51	(400 MHz, MeOD) δ 7,7 (3H, m), 7,5 (1H, s), 4,4 (2H, q), 4,0 (2H, d), 3,8 (1H, m), 2,3 (3H, s), 2,1 (2H, d), 1,9 (1H, m), 1,7 (2H, d), 1,4 (5H, m), 1,2 (2H, m).

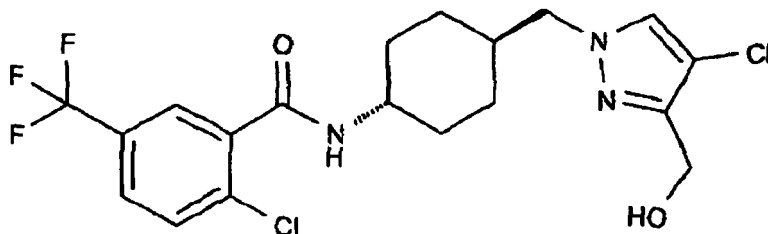
Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min), [M+H] ⁺ (Método LowpH_v002) (A menos que se especifique lo contrario)	¹ H-RMN
5.24		Éster etílico del ácido trans-2-cloro-2-[4-(2-cloro-5-trifluorometilbenzoylamino)-ciclohexilmetil]-2H-pirazol-3-carboxílico	Rt 2,67 min [M+H] ⁺ 472,5	(400 MHz, MeOD) δ 7,9 (1H, s), 7,7 (3H, m), 4,4 (2H, q), 4,1 (2H, d), 3,8 (1H, m), 2,1 (2H, d), 1,9 (1H, m), 1,7 (2H, d), 1,4 (5H, m), 1,2 (2H, m).
5.25		Éster etílico del ácido trans-2-[4-(2-cloro-5-trifluorometilbenzoylamino)-ciclohexilmetil]-4-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	Rt 2,71 min [M+H] ⁺ 492,3	(400 MHz, MeOD) δ 7,7 (3H, m), 7,4 (1H, s), 6,9 (1H, s), 4,4 (4H, m), 3,7 (1H, m), 2,3 (3H, s), 2,1 (2H, d), 1,9 (1H, m), 1,6 (2H, d), 1,4 (3H, t), 1,2 (4H, m).
5.26		Trans-2-cloro-N-[4-(5-etil-3-metilpirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida	Rt 2,44 min [M+H] ⁺ 428,61	(d6-DMSO, 400 MHz) δ 8,49 (1H, d), 7,80 (1H, m), 7,72 (2H, m), 5,80 (1H, s), 3,75 (2H, d), 3,70 (1H, m), 2,53 (2H, q), 2,09 (3H, s), 1,90 (2H, m), 1,73 (1H, m), 1,56 (2H, m), 1,13 (7H, m).
5.27		Trans-2-cloro-N-[4-(3-etil-5-metilpirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida	Rt 2,43 min [M+H] ⁺ 428,61	(d6-DMSO, 400 MHz) δ 8,49 (1H, d), 7,80 (1H, m), 7,72 (2H, m), 5,80 (1H, s), 3,75 (2H, d), 3,68 (1H, m), 2,45 (2H, q), 2,19 (3H, s), 1,90 (2H, m), 1,72 (1H, m), 1,57 (2H, m), 1,20 (2H, m), 1,10 (5H, m).
5.28		Trans-2-cloro-N-[4-(4-cloro-5-etil-3-metilpirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida	Rt 2,69 min [M+H] ⁺ 462,53	(d6-DMSO, 400 MHz) δ 8,49 (1H, d), 7,80 (1H, m), 7,72 (2H, m), 3,82 (2H, d), 3,69 (1H, m), 2,62 (2H, q), 2,09 (3H, s), 1,90 (2H, m), 1,77 (1H, m), 1,55 (2H, m), 1,18 (2H, m), 1,10 (5H, m).

Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min), [M+H] ⁺ (Método LowpH_v002) (A menos que se especifique lo contrario)	¹ H-RMN
5.29		Trans-2-cloro-N-[4-(4-cloro-3-etil-5-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida	Rt 2,69 min [M+H] ⁺ 462,52	(d6-DMSO, 400 MHz) δ 8,49 (1H, d), 7,80 (1H, m), 7,72 (2H, m), 3,82 (2H, d), 3,68 (1H, m), 2,50 (2H, q), 2,20 (3H, s), 1,90 (2H, m), 1,72 (1H, m), 1,56 (2H, m), 1,20 (2H, m), 1,12 (5H, m).
5.30		Trans-2-cloro-N-[4-(4-cloro-5-hidroxi-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida	Rt 250 min [M+H] ⁺ 450,4	(400 MHz, MeOD) δ 7,7 (3H, m), 7,4 (1H, s), 4,6 (2H, s), 4,1 (2H, d), 3,8 (1H, m), 2,1 (2H, d), 2,0 (1H, m), 1,7 (2H, d), 1,3 (4H, m).
5.31		Éster etílico del ácido trans-1-[4-(2-cloro-5-trifluorometilbenzozilamino)-ciclohexilmetil]-1H-pirazol-3-carboxílico	Rt 2,48 min [M+H] ⁺ 458,3	(400 MHz, MeOD) δ 7,6 (4H, m), 6,7 (1H, s), 4,2 (2H, q), 4,0 (2H, d), 3,7 (1H, m), 2,0 (2H, d), 1,3 (1H, m), 1,6 (2H, d), 1,3 (3H, t), 1,2 (2H, m), 1,1 (2H, m).
5.32		Éster etílico del ácido trans-2-[4-(2-cloro-5-trifluorometilbenzozilamino)-ciclohexilmetil]-2H-pirazol-3-carboxílico	Rt 2,63 min [M+H] ⁺ 458,5	(400 MHz, MeOD) δ 7,7 (3H, m), 7,5 (1H, s), 6,9 (1H, s), 4,5 (2H, d), 4,4 (2H, q), 3,8 (1H, m), 2,1 (2H, d), 1,9 (1H, m), 1,6 (2H, d), 1,4 (3H, t), 1,2 (4H, m).
5.33		Trans-N-[4-(3,5-bis-hidroxi-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-cloro-5-trifluorometil-benzamida	Rt 2,22 min [M+H] ⁺ 446,42	(d6-DMSO, 400 MHz) δ 8,49 (1H, d), 7,80 (1H, m), 7,72 (2H, m), 6,10 (1H, s), 5,21 (1H, t), 4,91 (1H, t), 4,48 (2H, d), 4,33 (2H, d), 3,88 (2H, d), 3,69 (1H, m), 1,90 (2H, m), 1,80 (1H, m), 1,60 (2H, m), 1,15 (4H, m).
5.34		Trans-2-cloro-N-[4-(3-hidroxi-metil-5-isopropil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida	Rt 2,64 min [M+H] ⁺ 458,48	(d6-DMSO, 400 MHz) δ 8,49 (1H, d), 7,80 (1H, m), 7,72 (2H, m), 5,98 (1H, s), 4,88 (1H, t), 4,32 (2H, d), 3,81 (2H, d), 3,69 (1H, m), 1,91 (2H, m), 1,79 (1H, m), 1,59 (2H, m), 1,19 (6H, d), 1,12 (4H, m).

Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min), [M+H] ⁺ (Método LowpH_v002) (A menos que se especifique lo contrario)	¹ H-RMN
5.35		Trans-2-cloro-N-[4-(3,5-diisopropilpirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometilbenzamida	Rt 2,55 min [M+H] ⁺ 470,48	(d6-DMSO, 400 MHz) δ 8,48 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,75 (1H, s), 7,71 (1H, d), 5,83 (1H, s), 3,79 (2H, d), 2,95 (1H, m), 2,78 (1H, m), 1,90 (4H, m), 1,78 (1H, m), 1,58 (4H, m), 1,17 (12H, m)
5.36		Trans-2-cloro-N-[4-(3-metil-6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-c]pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometilbenzamida	Rt 2,39 min [M+H] ⁺ 456,58	(d6-DMSO, 400 MHz) δ 8,50 (1H, d), 7,81 (2H, d), 7,64 (1H, d), 4,49 (2H, s), 3,79 (2H, t), 3,72 (2H, d), 3,58 (1H, m), 2,63 (2H, m), 2,01 (3H, s), 1,90 (2H, m), 1,72 (1H, m), 1,59 (2H, m), 1,21 (2H, m), 1,09 (2H, m)
5.37		Trans-2-cloro-N-[4-(3-metil-6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-c]pirazol-2-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometilbenzamida	Rt 2,39 min [M+H] ⁺ 456,58	(d6-DMSO, 400 MHz) δ 8,50 (1H, d), 7,81 (2H, d), 7,64 (1H, d), 4,50 (2H, s), 3,80 (2H, t), 3,79 (2H, d), 3,69 (1H, m), 2,57 (2H, m), 2,10 (3H, s), 1,91 (2H, m), 1,72 (1H, m), 1,60 (2H, m), 1,20 (2H, m), 1,10 (2H, m)
5.38		Trans-N-[4-(3-terc-butil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-cloro-5-trifluorometilbenzamida	Rt 1,34 min [M+H] ⁺ 442,4	(400 MHz, MeOD) δ 7,7 (3H, m), 7,4 (1H, s), 6,1 (1H, s), 3,9 (2H, d), 2,1 (2H, d), 1,9 (1H, m), 1,7 (2H, d), 1,3 (11H, m), 1,2 (2H, m)

Ejemplo 5.21

Trans-2-cloro-N-[4-(4-cloro-3-hidroximetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida



Etapla 1: 4-Cloro-1-((trans-4-(2-cloro-5-(trifluorometil)benzamido)ciclohexil)metil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

- 5 Se prepara el compuesto del título a partir de metanosulfonato de trifluoruro de trans-(4-(2-cloro-5-(trifluorometil)benzamido)ciclohexil)metilo (producto intermedio I) y éster etílico del ácido 4-cloro-1H-pirazol-3-carboxílico (preparado según el documento WO 2009123714, páginas 52-53) de manera análoga al ejemplo 5.1; ^1H -RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,9 (1 H, s), 7,7 (3H, m), 4,4 (2H, q), 4,1 (2H, d), 3,8 (1 H, m), 2,1 (2H, d), 1,9 (1 H, m), 1,7 (2H, d), 1,4 (5H, m), 1,2 (2H, m).

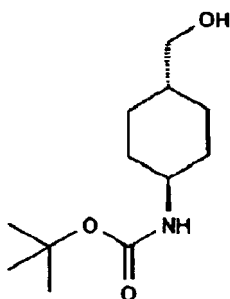
- 10 **Etapla 2:** Trans-2-cloro-N-[4-(4-cloro-3-hidroximetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida

- 15 Se trató una disolución enfriada (0°C) de 4-cloro-1-((trans-4-(2-cloro-5-(trifluorometil) benzamido)ciclohexil)metil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (etapa 1) (40 mg, 0,081 mmol) en THF (1 ml) con LiAlH_4 (6,1 mg, 0,162 mmol) y se agitó a 0°C. Tras 3 h se formó una suspensión gris. Se extinguió la reacción mediante adición gota a gota de agua (0,1 ml en 5 ml de THF), seguido por NaOH 1 M (0,1 ml) y agua (0,3 ml). Se agitó la mezcla de reacción y se dejó calentar hasta TA durante la noche. Se filtró la mezcla resultante y se concentró el filtrado a vacío. Se trituró el producto bruto con Et_2O para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco; ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,5 (1H, d), 7,9 (1H, s), 7,8 (1H, d), 7,7 (2H, d), 5,0 (1 H, s), 4,4 (2H, s), 3,9 (2H, d), 3,7 (1H, m), 1,9 (2H, d), 1,7 (1H, m), 1,6 (2H, d), 1,2 (2H, m), 1,1 (2H, m). CL-EM: Rt 2,47 min; EM m/z 450,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Método lowpH_v002.

- 20 Preparación de productos intermedios

Producto intermedio A

Trans-4-(hidroximetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo



Etapla 1: Trans-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxilato de metilo:

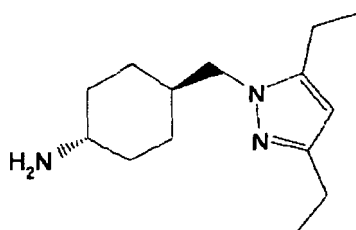
- 25 Se añadió trans-4-aminociclohexanocarboxilato de metilo (43 g, 222 mmol) a MeOH (500 ml) para dar una disolución incolora. Se enfrió la disolución hasta 10°C y se añadió trietilamina (46,4 ml, 333 mmol) gota a gota, seguido por una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (53,3 g, 244 mmol) en MeOH (400 ml) a lo largo de 20 minutos. Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó la mezcla hasta sequedad a presión reducida. Se disolvió el sólido incoloro resultante en EtOAc (1000 ml) y se lavó la
- 30 disolución obtenida sucesivamente con disolución de ácido cítrico al 10% (100 ml), disolución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 ml) y salmuera saturada (100 ml), se secó (MgSO_4) y se evaporó a presión reducida para dar un sólido incoloro.

Etapla 2: Trans-4-(hidroximetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo

Se suspendió trans-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxilato de metilo (55,5 g, 216 mmol) en etanol (900 ml) y THF (100 ml) y se enfrió la mezcla hasta 5°C. Se añadió cloruro de calcio granular (47,9 g, 431 mmol) en porciones para dar una suspensión lechosa. Se añadió borohidruro de sodio (32,6 g, 863 mmol) en porciones a lo largo de 25 min a 5°C. Se agitó la mezcla de reacción (emulsión blanca) a 5°C durante 1 hora, se retiró el baño de agua y después se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 10°C y se añadió carbonato de potasio al 5% (200 ml) gota a gota hasta que el pH de la disolución era de pH 11. Se formó un precipitado incoloro que se retiró por filtración. Se agitó el sólido con acetato de etilo (2000 ml) y agua (500 ml). Se separó la fase orgánica y se lavó con HCl 0,5 M (200 ml), después se lavó con agua (2 x 200 ml) y salmuera saturada (100 ml). Se secó la disolución orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un sólido blanco. Se secó el sólido a alto vacío durante la noche hasta obtener peso constante; [M+H]⁺ 230.

Producto intermedio B

Trans-4-(3,5-dietil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexilamina



15 Etapa 1: Éster 4-terc-butoxicarbonilamino-ciclohexilmetílico del ácido trans-trifluoro-metanosulfónico

Se colocó trans-4-(hidroximetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (producto intermedio A) (1,00 g, 4,36 mmol) en un matraz con DCM (50 ml) y piridina (0,41 g, 5,23 mmol). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y después se añadió anhídrido triflico (1,35 g, 4,80 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 hora y después se repartió entre DCM y cloruro de amonio sat. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío sobre un baño de agua enfriado con hielo para dar un sólido beis. Se purificó el producto mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano/EtOAc para proporcionar el compuesto del título; ¹H-RMN (d6-DMSO, 400 MHz) δ 6,72 (1H, d), 4,09 (2H, d), 3,03 (1H, m), 1,80 (2H, m), 1,70 (2H, m), 1,59 (1H, m), 1,38 (9H, s), 1,12 (2H, m), 1,01 (2H, m).

Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido trans-[4-(3,5-dietil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-carbámico

Se colocó 3,5-dietil-1H-pirazol (34,4 mg, 0,28 mmol) en un vial con MeCN (2 ml). Se añadió NaH (al 60% en aceite) (12,2 mg, 0,30 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 10 minutos. Se añadió éster 4-terc-butoxi-carbonil-amino-ciclohexilmetílico del ácido trans-trifluoro-metanosulfónico (100 mg, 0,28 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 1 hora. Se eliminó el disolvente a vacío y se repartió la mezcla de reacción entre DCM y agua. Se hizo pasar la fase orgánica a través de un separador de fases y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el producto mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano/EtOAc para proporcionar el compuesto del título; ¹H-RMN (d6-DMSO, 400 MHz) δ 6,65 (1H, d), 5,80 (1H, s), 3,71 (2H, d), 3,13 (1H, m), 2,50 (4H, m), 1,74 (2H, m), 1,64 (1H, m), 1,50 (2H, m), 1,35 (9H, s), 1,11 (6H, m), 1,02 (4H, m).

Etapa 3: Clorhidrato de trans-4-(3,5-dietil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexilamina

Se disolvió éster terc-butílico del ácido trans-[4-(3,5-dietil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-carbámico (80 mg, 0,24 mmol) en MeOH (1 ml). Se añadió HCl 4 M/dioxano (1 ml) y se agitó la MR a TA durante 2 horas. Se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar el producto del título que se usó sin purificación adicional; CL-EM Rt 1,59 min [M+H]⁺ 236.

Producto intermedio BB

Trans-(4-amino-ciclohexilmetil)-(3-cloro-6-metoxi-piridin-2-il)-amina

Etapa 1: N-(3-cloro-6-metoxipiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

Se trató 3-cloro-6-metoxi-piridin-2-ilamina (comercial) (500 mg, 3,15 mmol) en THF seco (20 ml) y piridina (374 mg, 4,73 mmol) enfriada hasta 0°C con anhídrido trifluoroacético gota a gota (728 mg, 3,47 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 hora y se concentró a vacío. Se repartió la mezcla entre DCM y agua. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación

mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc/iso-hexano proporcionó el compuesto del título; ^1H -RMN (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11,84 (1H, s), 7,98 (1H, d), 6,94 (1H, d), 3,87 (3H, s).

Etapas 2: (4-Amino-ciclohexilmetil)-(3-cloro-6-metoxi-piridin-2-il)-amina

- 5 Se preparó este compuesto a partir de N-(3-cloro-6-metoxipiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (producto intermedio BB, etapa 1) y éster 4-terc-butoxicarbonilamino-ciclohexilmetílico del ácido trans-trifluoro-metanosulfónico (producto intermedio B, etapa 1) de manera análoga al producto intermedio B, etapas 2 y 3; ^1H -RMN (d6-DMSO, 400 MHz) δ 7,86 (3H, a), 7,42 (1H, d), 6,48 (1H, t), 5,91 (1H, d), 3,77 (3H, s), 3,21 (2H, t), 2,92 (1H, m), 1,94 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,59 (1H, m), 1,28 (2H, m), 1,01 (2H, m).

Pirazolo-metilciclohexilaminas

- 10 Se prepararon pirazolo-metilciclohexilaminas usadas para la síntesis de compuestos finales de manera análoga al producto intermedio B reemplazando 3,5-dietil-1H-pirazol (etapa 2) por el pirazol apropiado. Los pirazoles o bien estaban disponibles comercialmente o bien se prepararon según, o una combinación de, los siguientes métodos a partir de los materiales de partida disponibles comercialmente apropiados:

Pirazol A

- 15 4-Cloro-3,5-d₆-dimetil-1H-pirazol

Etapas 1: d₈-Pentano-2,4-diona

- 20 Se colocaron pentano-2,4-diona (10,00 g, 100 mmol) y carbonato de potasio (1,00 g, 7,25 mmol) en un matraz con óxido de deuterio (50 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 120°C durante 18 horas. Se extrajo el producto en Et₂O, se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a vacío (sin calor, 300 mbar). Se deuteró de nuevo el producto resultante usando el mismo conjunto de condiciones anterior para proporcionar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 2: 3,5-d₆-Dimetil-1H-pirazol

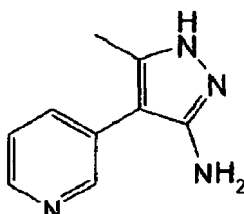
- 25 Se disolvió d₈-pentano-2,4-diona (1,50 g, 13,9 mmol) en MeOH (10 ml). Se añadió monohidrato de hidrazina (1,04 g, 20,8 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 hora. Se eliminó el disolvente a vacío y se disolvió el producto bruto en DCM, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título; ^1H -RMN (d6-DMSO, 400 MHz) 12,00 (1H, a), 5,72 (1H, s).

Etapas 3: 4-Cloro-3,5-d₆-dimetil-1H-pirazol

- 30 Se disolvió 3,5-d₆-dimetil-1H-pirazol (500 mg, 4,89 mmol) en cloroformo (10 ml). Se añadió N-clorosuccinimida (653 mg, 4,89 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 hora. Se repartió la mezcla entre cloroformo y agua. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional.

Pirazol B

5-Metil-4-piridin-3-il-1H-pirazol-3-ilamina



- 35 Etapas 1: 3-Oxo-2-piridin-3-il-butironitrilo

Se disolvió 2-(piridin-3-il)acetronitrilo (7,00 g, 59,3 mmol) en THF (100 ml). Se añadió lentamente NaH (al 60% en aceite) (5,93 g, 148 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 hora (desprendimiento de gas suave continuo). Se añadió EtOAc (1 ml) y se agitó la mezcla hasta que se produjo una reacción exotérmica. Entonces se añadió lentamente EtOAc (7 ml) para mantener el calentamiento suave. Se agitó la reacción a TA durante 2 horas y

después se eliminó aproximadamente el 75% del THF a vacío. Se repartió la mezcla resultante entre Et₂O y agua y se lavó la fase acuosa con Et₂O (2 x 50 ml). Después se acidificó la fase acuosa con HCl 1 M y se extrajo el producto en EtOAc. Gradualmente se formó una cantidad significativa de sólido entre las dos fases. Se separó este material por filtración y se secó.

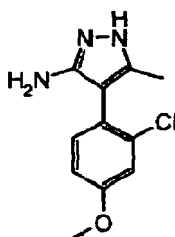
- 5 Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se eliminó el disolvente a vacío. Se combinó el material filtrado y extraído para proporcionar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; ¹H-RMN (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 13,00 (1H, a), 9,03 (1H, s), 8,30 (1H, m), 8,03 (1H, m), 7,49 (1H, m), 2,29 (3H, s). CL-EM Rt = 0,81 min; [M+H]⁺ 161 Método LowpH_v002.

Etapa 2: 5-Metil-4-piridin-3-il-1H-pirazol-3-ilamina

- 10 Se disolvió 3-oxo-2-piridin-3-il-butironitrilo (etapa 1) (1,00 g, 6,49 mmol) en EtOH (10 ml) y agua (2 ml). Se añadió bromhidrato de hidrazina (2,82 g, 24,97 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 1 hora. Se eliminó el disolvente a vacío y se repartió el residuo entre EtOAc y NaHCO₃ sat. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional; ¹H-RMN (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 11,51 (1H, a), 8,60 (1H, m), 8,40 (1H, m), 7,72 (1H, m), 7,39 (1H, m), 4,60 (2H, a), 2,19 (3H, s).
- 15

Pirazol C

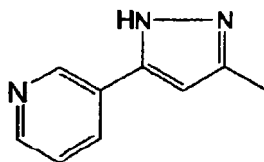
4-(2-Cloro-4-metoxi-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilamina



- 20 Se añadió ácido acético (1,3 ml, 22,36 mmol) a una suspensión con agitación de 2-(2-cloro-4-metoxifenil)-3-oxobutanonitrilo (2,0 g, 8,94 mmol) e hidrato de hidrazina (0,65 ml, 13,41 mmol) en tolueno seco (25 ml). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 20 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se repartió el residuo entre HCl 2 M y EtOAc. Se extrajo el extracto orgánico varias veces con HCl 2 M, después se descartó. Se neutralizó el extracto ácido con NaHCO₃, después volvió a extraerse 3 veces con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄) y se eliminó el disolvente para dar el compuesto del título como una goma viscosa. No se llevó a cabo ninguna purificación adicional; CL-EM: Rt 1,19 min. [M+H]⁺ 238,1 ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 1,95 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,1 (2H, m a), 6,92 (1H, s), 7,10 (1H, s), 7,20 (1H, d).
- 25

Pirazol D

3-(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-piridina



- 30 Etapa 1:1-Piridin-3-il-butano-1,3-diona

- Se trató una disolución enfriada (0°C) de nicotinato de etilo (3,00 g, 2,71 ml, 19,65 mmol) en THF (10 ml) con hidruro de sodio (al 60%, 1,572 g, 39,3 mmol) seguido por la adición gota a gota de una disolución de acetona (2,282 g, 39,3 mmol, 2,89 ml) en THF (10 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante 3 horas y después se dejó enfriar hasta TA. Se acidificó la mezcla hasta ~pH 5 con HCl 2 M y se repartió entre EtOAc y agua. Se separó la fase orgánica y se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano/EtOAc proporcionó el compuesto del título; ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 15,97 (1 H, s), 9,10 (1H, s), 8,78 (1H, d), 8,22 (1H, d), 7,49 (1 H, t), 6,21 (1H, s), 2,25 (3H, s). CL-EM Rt = 1,13 min; [M+H]⁺ 164,21 Método LowpH_v002.
- 35

Etapa 2: 3-(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-piridina

- Se disolvió 1-piridin-3-il-butano-1,3-diona (etapa 1) (500 mg, 3,06 mmol) en MeOH (20 ml). Se añadió monohidrato de hidrazina (230 mg, 223 μ l, 4,60 mmol) y se agitó la mezcla resultante a TA durante 1 hora. Tras enfriar hasta TA, se eliminó el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo bruto en DCM, se secó sobre (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 12,70 (1H, s), 9,96 (1H, s), 8,48 (1H, t), 8,09 (1H, t), 7,39 (1H, s), 6,56 (1H, s), 2,25 (3H, s); CL-EM Rt = 0,98 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 161,13 Método LowpH_v002.

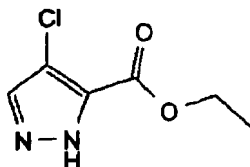
Pirazol E

4-Deutero-3,5-dimetil-1H-pirazol

- Se colocaron 4-bromo-3,5-dimetil-1H-pirazol (500 mg, 2,86 mmol) y polvo de zinc (373 mg, 5,71 mmol) en un vial para microondas con NaOD al 20% en D_2O (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 2 horas y después se vertió en DCl 2 M en D_2O (25 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se eliminó el disolvente a vacío. Se realizó la purificación del producto mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano $\rightarrow$ EtOAc, lo que proporcionó el producto del título; ^1H -RMN (d_6 -DMSO, 400 MHz) 11,97 (1H, s), 2,11 (6H, s).

Pirazol F

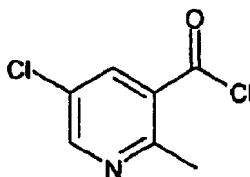
Éster etílico del ácido 4-cloro-2H-pirazol-3-carboxílico



Se preparó este compuesto según el documento WO 2009123714, páginas 52-53.

- Producto intermedio C

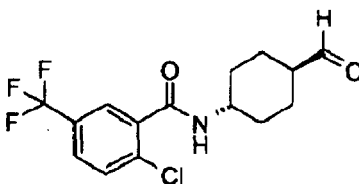
Cloruro de 5-cloro-2-metilnicotinoílo



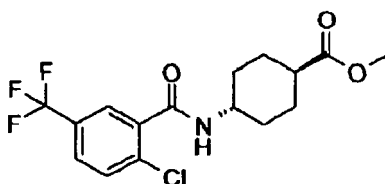
- Se colocó ácido 5-cloro-2-metil-nicotínico (4,15 g, 24,2 mmol) en un matraz con DCM (100 ml) y cloruro de oxalilo (3,68 g, 29 mmol). Se añadió DMF (200 μ l) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 hora (desprendimiento de gas). Se filtró la mezcla y se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar el producto del título que se usó sin purificación adicional.

Producto intermedio D

Trans-2-cloro-N-(4-formil-ciclohexil)-5-trifluorometil-benzamida

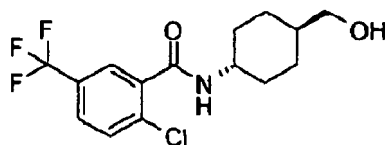


- Etapa 1: Éster metílico del ácido trans-4-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoilamino)-ciclohexano-carboxílico



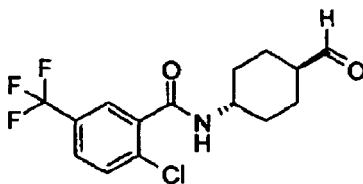
A una suspensión con agitación de clorhidrato de éster metílico del ácido trans-4-amino-ciclohexilcarboxílico (6,7 g, 34,7 mmol) en THF seco (90 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se le añadió trietilamina (12 ml, 86,8 mmol). Se enfrió la suspensión hasta 0°C y se añadió cloruro de 2-cloro-5-(trifluorometil)benzoilo (8,85 g, 36,4 mmol) en THF seco (40 ml) gota a gota a lo largo de 20 minutos. Se agitó la suspensión espesa, incolora, resultante a 0-5°C durante 30 minutos y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se extinguió la reacción mediante la adición gota a gota de agua (5 ml) en THF (45 ml) para dar una disolución transparente. Se diluyó esto con agua (100 ml) y acetato de etilo (300 ml). Se agitó la mezcla bifásica durante 5 minutos, después se separó la fase orgánica y se lavó sucesivamente con agua (100 ml), bicarbonato de sodio saturado (100 ml) y salmuera saturada (100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar un sólido incoloro; [M+H]⁺ 364.

Etapas 2: Trans-2-cloro-N-(4-hidroximetil-ciclohexil)-5-trifluorometil-benzamida



A una disolución de éster metílico del ácido trans-4-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoilamino)-ciclohexano-carboxílico (etapa 1) (95,2 g, 0,26 mol) en THF seco (1000 ml) bajo nitrógeno a 0°C se le añadieron gránulos de hidruro de aluminio y litio (20 g, 0,53 mol) en porciones a lo largo de 3 horas. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 2 horas adicionales y después se extinguió cuidadosamente a 0°C mediante la adición de agua (40 ml) en THF (60 ml) seguido por THF adicional (500 ml) para mantener una suspensión móvil. Finalmente, se añadió disolución de hidróxido de sodio 1 M (80 ml) a 0°C dando como resultado una disolución amarilla que contenía una suspensión incolora. Se filtró la reacción a través de un lecho de Celite® (material de filtro) para eliminar las sales inorgánicas. Se lavó el lecho de Celite®/sales con EtOAc (500 ml), después con EtOAc:THF (1:1; 300 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se diluyeron con EtOAc adicional (600 ml) y después se lavaron con salmuera saturada (600 ml). Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida hasta que se obtuvo una suspensión. Se añadió Et₂O a la suspensión, que después se agitó durante 5 minutos antes de filtrarse para recuperar un sólido incoloro. Se lavó el sólido con isohexano y después se secó a 35°C a vacío para dar el producto requerido.

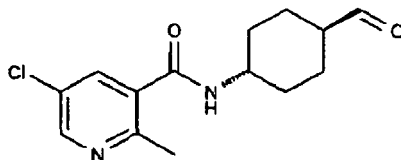
Etapas 3: Trans-2-cloro-N-(4-formil-ciclohexil)-5-trifluorometil-benzamida



A una suspensión con agitación de trans-2-cloro-N-(4-hidroximetil-ciclohexil)-5-trifluorometil-benzamida (etapa 2) (24 g, 71,5 mmol) en DCM (72 ml) bajo N₂ a TA, se le añadió trietilamina (29,7 ml, 214 mmol) seguido por DMSO (24 ml), dando una disolución casi homogénea. Se enfrió la mezcla hasta 0°C (baño de hielo/sal), y a esto se le añadió gota a gota una disolución/suspensión de complejo de trióxido de azufre-piridina (34,1 g, 214 mmol) en DMSO (30 ml):DCM (20 ml) a lo largo de un periodo de -90 min. Se agitó la mezcla a 0-5°C a lo largo de un periodo de 1 h, después se dejó calentar hasta TA a lo largo de 2 h. Se enfrió la mezcla hasta 0°C en un baño de hielo y se extinguió mediante la adición de HCl 1 M (ac.) (40 ml) gota a gota a lo largo de 30 min. Entonces se diluyó la mezcla con agua (60 ml) y DCM (150 ml). Se añadió HCl 2 M para dar pH -1-2. Se separó la fase orgánica, se lavó de nuevo con HCl 2 M (100 ml), seguido por NaHCO₃ sat. (100 ml). Se diluyó la fase orgánica con EtOAc (800 ml) y se agitó vigorosamente a TA. Después se filtró la mezcla retirando parte del material insoluble en el proceso. Se separó la mezcla de dos fases, ahora transparente, se secó la fase orgánica (EtOAc) (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar un sólido blanquecino. Se suspendió el sólido bruto en dietil éter (500 ml) y se trituró, eliminando parte del color marrón/amarillo. Se dejó sedimentar el sólido, y se separaron por decantación las aguas madre. Entonces se trituró el sólido en iso-hexano (300 ml), usando el mismo procedimiento dos veces, después se transfirió el sólido a un pequeño matraz en una suspensión de iso-hexano y se secó a vacío para dar un sólido blanquecino; [M+H]⁺ 334

Producto intermedio E

Trans-5-cloro-N-(4-formil-ciclohexil)-2-metil-nicotinamida



Etapa 1: Éster metílico del ácido trans-4-[(5-cloro-2-metil-piridin-3-carbonil)-amino]-ciclohexano-carboxílico

- 5 Se suspendió éster metílico del ácido trans-4-amino-ciclohexanocarboxílico (2,14 g, 11,05 mmol) en THF (50 ml) y Et₃N (2,79 g, 27,6 mmol) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente cloruro de 5-cloro-2-metilnicotinoilo (producto intermedio C) (2,20 g, 11,05 mmol) en porciones y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 horas. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y HCl 1 M. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar el producto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (1H, d), 7,42 (1H, s), 7,60 (1H, d), 3,70 (1H, m), 3,60 (3H, s), 2,49 (3H, s), 2,29 (1H, m), 1,95 (4H, m), 1,42 (2H, m), 1,29 (2H, m); [M+H]⁺ 311,26.
- 10

Etapa 2: Trans-5-cloro-N-(4-hidroximetil-ciclohexil)-2-metil-nicotinamida

- Se colocó éster metílico del ácido trans-4-[(5-cloro-2-metil-piridin-3-carbonil)-amino]-ciclohexanocarboxílico (etapa 1) (2,20 g, 7,08 mmol) en un matraz con THF seco (100 ml). Se enfrió esto hasta 0°C y se añadió hidruro de aluminio y litio (0,537 g, 14,16 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 horas y después se extinguió con agua (0,5 ml), NaOH 2 M (0,5 ml) y después agua de nuevo (1,5 ml). Se separaron los sólidos por filtración a través de Celite® (material de filtro) y se repartió el filtrado entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar el producto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (1 H, d), 8,38 (1 H, d), 7,79 (1 H, d), 4,40 (1 H, t), 3,66 (1 H, m), 3,21 (2H, t), 2,47 (3H, s), 1,92 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,31 (1 H, m), 1,22 (2H, m), 0,98 (2H, m). [M+H]⁺ 283,30.
- 15
- 20

Etapa 3: Trans-5-cloro-N-(4-formil-ciclohexil)-2-metil-nicotinamida

- Se preparó este compuesto a partir de trans-5-cloro-N-(4-hidroximetil-ciclohexil)-2-metil-nicotinamida de manera análoga al producto intermedio D; ¹H-RMN (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 9,60 (1H, s), 8,56 (1H, d), 8,45 (1H, d), 7,81 (1H, d), 3,70 (1H, m), 2,50 (3H, s), 2,23 (1H, m), 1,98 (4H, m), 1,31 (4H, m); CL-EM Rt = 1,92 min, [M+H]⁺ 281,28; Método LowpH_v002.
- 25

Producto intermedio F

Éster 4-[(5-cloro-2-metil-piridin-3-carbonil)-amino]-ciclohexilmetílico del ácido trans-metanosulfónico

- Se enfrió una disolución de trans-5-cloro-N-(4-hidroximetil-ciclohexil)-2-metil-nicotinamida (producto intermedio E, etapa 2) (100 mg, 0,354 mmol) y piridina (3,6 ml) en DCM seco (3,5 ml) bajo nitrógeno hasta aproximadamente 0°C usando un baño de hielo-agua. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,030 ml, 0,389 mmol) gota a gota. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 4 horas. Se extinguió la reacción mediante la adición de NH₄Cl sat. a temperatura ambiente y después se extrajo con dietil éter (3X20 ml). Se combinaron los extractos de Et₂O, se lavaron con salmuera sat. (20 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. CL-EM 361,2/363,2 [M+H]⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (1H, d), 7,65 (1H, d), 5,68 (1H, d), 4,09 (2H, d), 3,96 (1H, m), 3,04 (3H, s), 2,65 (3H, s), 2,21 (2H, m), 1,96 (2H, m), 1,79 (1H, m), 1,27 (4H, m).
- 30
- 35

Producto intermedio G

Éster 4-(2-cloro-6-trifluorometil-benzoilamino)-ciclohexilmetílico del ácido trans-metanosulfónico

- Se suspendió trans-2-cloro-N-(4-hidroximetil-ciclohexil)-5-trifluorometil-benzamida (producto intermedio D, etapa 2) (1 g, 2,98 mmol) en DCM. Se añadió THF (6 ml) para solubilizar el alcohol. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se trató con trietilamina (0,623 ml, 4,47 mmol) seguido por adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (0,255 ml, 3,28 mmol). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta TA con agitación durante la noche y después se diluyó con DCM (50 ml). Se lavó la mezcla con agua, HCl 1 M y salmuera. Se secó la porción orgánica (MgSO₄) y se redujo a
- 40

vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (1H, s), 7,53 (1H, d), 7,45 (1H, d), 5,91 (1H, d), 4,00 (2H, d), 3,90 (1H, m), 2,94 (3H, s), 2,14 (2H, m), 1,86 (2H, m), 1,71 (1 H, m), 1,19 (4H, m).

Producto intermedio H

5 Trans-4-(5,6-dihidro-4H-ciclopentapirazol-1-ilmetil)-ciclohexilamina

Se preparó este compuesto de manera análoga al producto intermedio B sustituyendo 3,5-dietil-1H-pirazol por 2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol; CL-EM Rt = 1,39 min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 234,29; Método LowpH_v002.

Producto intermedio I

Metanosulfonato de trifluoruro de trans-(4-(2-cloro-5-(trifluorometil)benzamido)ciclohexil)metilo

- 10 Se trató trans-2-cloro-N-(4-hidroximetil-ciclohexil)-5-trifluorometil-benzamida (producto intermedio D, etapa 2) (1,00 g, 2,98 mmol) en DCM (25 ml) con piridina (0,28 g, 3,57 mmol) y se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C. Se añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (0,92 g, 3,28 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 hora. Se extinguió la reacción mediante la adición de NH_4Cl sat. a 0°C y se extrajo con DCM (3X10 ml). Se combinaron los extractos de DCM, se lavaron con salmuera sat. (10 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido; ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (1H, d), 7,80 (1H, m), 7,72 (2H, m), 4,11 (2H, d), 3,68 (1H, m), 1,95 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,65 (1 H, m), 1,25 (2H, m), 1,11 (2H, m).

Producto intermedio J

4-Metil-bencenosulfonato de trans-(4-(2-cloro-5-(trifluorometil)benzamido)ciclohexil)metilo

- 20 Se disolvió trans-2-cloro-N-(4-hidroximetil-ciclohexil)-5-trifluorometil-benzamida (producto intermedio D, etapa 2) (1,00 g, 2,98 mmol) en DCM (40 ml) y piridina (10 ml). Se añadió cloruro de tosilo (0,85 g, 4,47 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche. Se repartió la mezcla entre DCM y HCl 1 M. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a vacío. La trituración del sólido resultante con iso-hexano: EtOAc - 4:1 proporcionó el compuesto del título; ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (1H, d), 7,80 (3H; m), 7,72 (2H, d), 7,49 (2H, d), 3,85 (2H, d), 3,60 (1H, m), 2,41 (3H, s), 1,89 (2H, m), 1,68 (2H, m), 1,53 (1H, m), 1,20 (2H, m), 1,00 (2H, m).

Datos biológicos:

Tabla 1:

Ejemplo	CI50 de CRF-1 (micromolar)
1.4	0,948
2.0	0,160
2.1	0,256
2.13	0,167
2.14	0,214
2.15	0,170
2.16	0,147
2.3	0,318

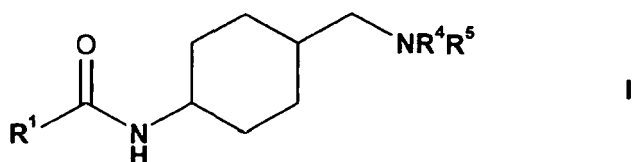
Ejemplo	CI50 de CRF-1 (micromolar)
3.17	0,634
4.1	0,082
4.2	0,059
4.3	0,088
4.4	6,956
4.5	0,665
4.6	0,040
4.8	0,262
5.1	0,021
5.11	0,067
5.17	0,132
5.26	0,022
5.29	0,049
5.8	0,126

Tabla 2:

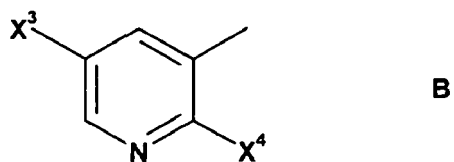
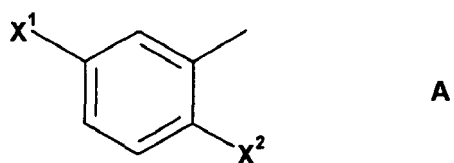
Ejemplo	CI50 de CRF-1 (micromolar)	CI50 de CRF-2 (micromolar)
1.1	0,134	4,878
1.8	0,035	0,727
2.4	0,131	4,943
5.21	0,095	4,847
5.27	0,013	2,026
3.3	0,180	4,630
3.6	0,142	3,737

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I;



en la que R¹ es un grupo A o B:



en el que X¹ es haloalquilo C1 a 10;

X² es halógeno;

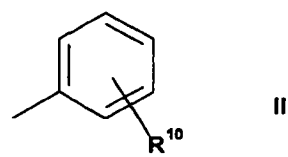
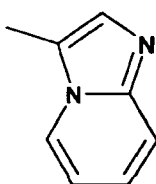
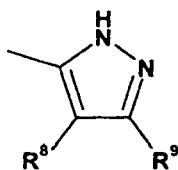
X³ es halógeno o haloalquilo;

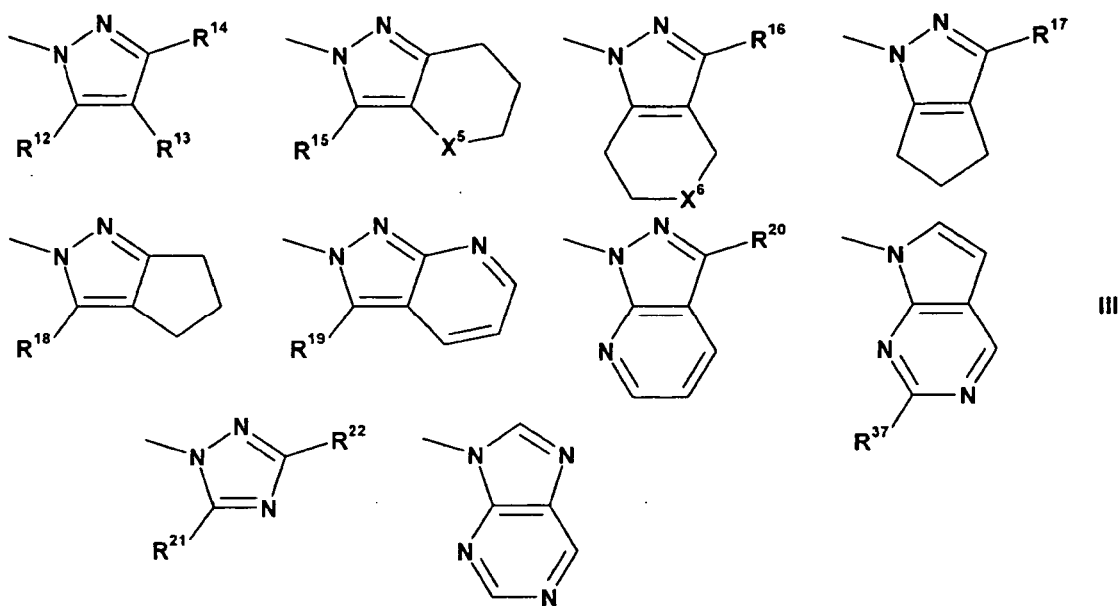
10 X⁴ es alquilo C1 a 10;

y

(1) cuando R¹ es un grupo A

R⁴ es un grupo de fórmula II o R⁴ junto con R⁵ y el nitrógeno al que están unidos forma un grupo de fórmula III;





R^5 es hidrógeno o junto con R^4 y el nitrógeno al que están unidos forma un grupo de fórmula III;

X^5 es O o $-CH_2-$;

X^6 es O o $-CH_2-$;

5 R^6 es halofenilo, opcionalmente sustituido con alcoxilo C1 a 6;

R^7 es alquilo C1 a 6;

R^8 es hidrógeno o piridin-3-ilo;

R^9 es hidrógeno o metilo;

R^{10} es $-COOH$ o $-CHR^{36}COOH$;

10 R^{12} es hidrógeno, alquilo C1 a 6, alcoxilo C1 a 6, hidroxialquilo C1 a 6, $-CO_2R^{11}$ o fenilo opcionalmente sustituido con flúor;

R^{11} es alquilo C1 a 6;

R^{13} es hidrógeno, alquilo C1 a 6 o cloro;

15 R^{14} es hidrógeno, alquilo C1 a 6, metoxilo, hidroxialquilo C1 a 6, etoxicarbonilo, piridilo, benzo[1,3]dioxo-5-ilo o fenilo, opcionalmente sustituido con flúor, alcoxilo C1 a 6;

R^{15} es hidrógeno o metilo;

R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno hidrógeno o alquilo C1 a 6;

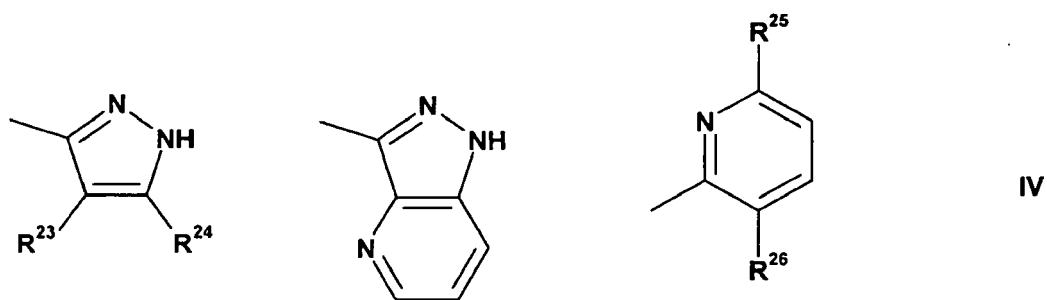
R^{21} es alquilo C1 a 6;

R^{22} es haloalquilo C1 a 6;

20 R^{36} y R^{37} , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno hidrógeno o alquilo C1 a 6;

(2) cuando R^1 es un grupo B:

R^4 es un grupo de fórmula IV o R^4 junto con R^5 y el nitrógeno al que están unidos forma un grupo de fórmula V;



R^{23} y R^{24} , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno alquilo C1 a 6;

5 R^{25} es alcoxilo C1 a 6;

R^{26} es hidrógeno o halógeno;

R^{27} es hidrógeno, alquilo C1 a 3, metoxilo o hidroximetilo o haloalquilo;

R^{28} es hidrógeno, alquilo C1 a 6 o halógeno;

10 R^{29} es hidrógeno, alquilo C1 a 3, alcoxilo C1 a 6, hidroxialquilo C1 a 6, haloalquilo C1 a 6, piridilo o fenilo opcionalmente sustituido con flúor;

R^{32} y R^{33} , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno hidrógeno o alquilo C1 a 6;

R^{35} es halógeno;

en forma libre o en forma de sal;

siempre que el compuesto de fórmula I no sea:

15 trans-2-cloro-N-[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;

trans-2-cloro-N-[4-(3,5-di-(d3)-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;

trans-2-cloro-N-[4-(5-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;

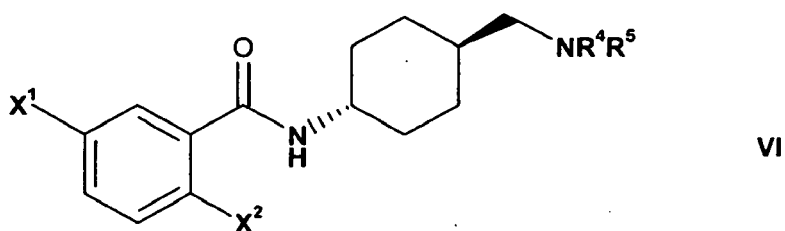
trans-2-cloro-N-[4-(3-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;

trans-2-cloro-N-[4-[3-(4-metoxi-fenil)-pirazol-1-ilmetil]-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;

20 trans-5-cloro-N-[4-(4-cloro-3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;

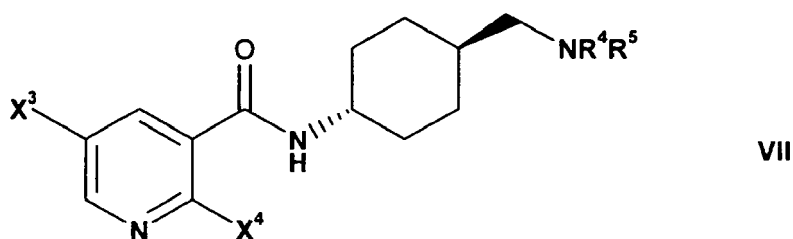
trans-5-cloro-2-metil-N-[4-(3,4,5-trimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-nicotinamida;
 trans-2-cloro-N-(4-((4-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)metil)ciclohexil)-5-(trifluorometil)benzamida;
 trans-2-cloro-N-{4-[(4-piridin-3-il-2H-pirazol-3-ilamino)-metil]-ciclohexil}-5-trifluorometil-benzamida;
 trans-2-cloro-N-(4-{[4-(4-fluoro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino]-metil}-ciclohexil)-5-trifluorometil-benzamida;
 5 2-cloro-N-[4-(4-cloro-3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
 2-cloro-5-trifluorometil-N-[4-(3,4,5-trimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-benzamida;
 2-cloro-N-[4-(3-fenil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
 5-cloro-N-[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
 trans-5-cloro-2-metil-N-[4-(3-metil-5-trifluorometil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-nicotinamida; y
 10 trans-5-cloro-2-metil-N-[4-(5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-nicotinamida.

2. Compuesto según la reivindicación 1 que se selecciona del grupo que consiste en compuestos de fórmula VI;



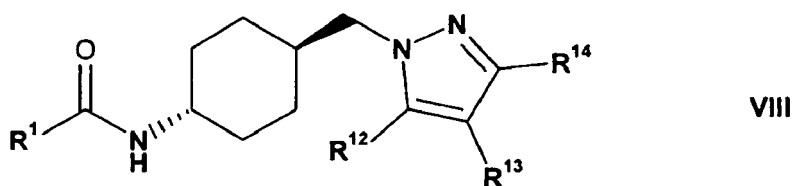
en la que R⁴, R⁵, X¹ y X² son cada uno tal como se definen en la reivindicación 1;
 en forma libre o en forma de sal.

3. Compuesto según la reivindicación 1 que se selecciona del grupo que consiste en compuestos de fórmula VII;



en la que R⁴, R⁵, X³ y X⁴ son cada uno tal como se definen en la reivindicación 1;
 en forma libre o en forma de sal.

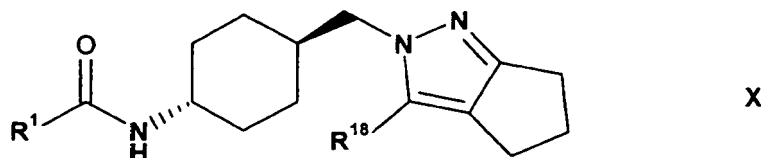
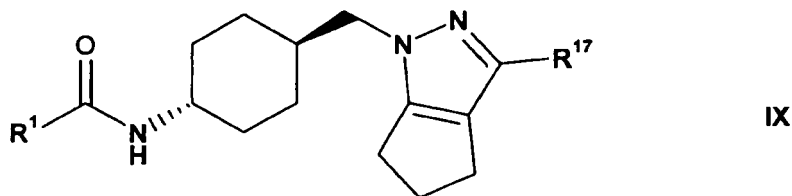
4. Compuesto según la reivindicación 1 que se selecciona del grupo que consiste en compuestos de fórmula VIII;



en la que R¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son cada uno tal como se definen en la reivindicación 1;

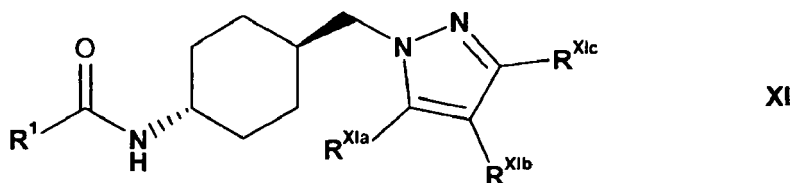
en forma libre o en forma de sal.

5. Compuesto según la reivindicación 1 que se selecciona del grupo que consiste en compuestos de fórmula IX o X;



5 en las que R¹, R¹⁷ y R¹⁸ son cada uno tal como se definen en la reivindicación 1;
en forma libre o en forma de sal.

6. Compuesto según la reivindicación 1 que se selecciona del grupo que consiste en compuestos de fórmula XI;



en la que R¹ es tal como se define en la reivindicación 1;

10 Rˣᵃ es hidrógeno, alquilo C1 a 6, alcoxilo C1 a 6, hidroxialquilo C1 a 6, -CO₂R¹¹ o fenilo opcionalmente sustituido con flúor;

R¹¹ es alquilo C1 a 6;

Rˣᵇ es hidrógeno, deuterio, alquilo C1 a 6 o cloro;

15 Rˣᶜ es hidrógeno, alquilo C1 a 6, metoxilo, hidroxialquilo C1 a 6, etoxicarbonilo, piridilo, benzo[1,3]dioxo-5-ilo o fenilo, opcionalmente sustituido con flúor, alcoxilo C1 a 6;

siempre que al menos uno de Rˣᵃ, Rˣᵇ y Rˣᶜ comprenda uno o más restos de deuterio;

en forma libre o en forma de sal.

7. Compuesto según la reivindicación 1 que se selecciona del grupo que consiste en:

trans-5-cloro-N-[4-(4-cloro-3,5-d6-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;

20 trans-5-cloro-N-[4-(3,5-dietil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;

trans-5-cloro-2-metil-N-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-nicotinamida;

trans-5-cloro-2-metil-N-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-indazol-2-ilmetil)-ciclohexil]-nicotinamida;

trans-5-cloro-2-metil-N-[4-(5-metil-3-fenil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-nicotinamida;

- trans-5-cloro-N-[4-(4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
- trans-5-cloro-N-[4-(4-cloro-3-metil-5-trifluorometil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-5-cloro-N-[4-(5-metoxi-3-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
- 5 trans-2-cloro-N-[4-(4-cloro-3-metoxi-5-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-5-cloro-N-[4-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(4-cloro-5-metoxi-3-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(3,4-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(4,5-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- 10 trans-2-cloro-N-[4-(5,6-dihidro-4H-ciclopentapirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(5,6-dihidro-4H-ciclopentapirazol-2-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-5-cloro-N-[4-[(5-etil-4-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-metil]-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilaminometil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- ácido trans-4-{[4-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoilamino)-ciclohexilmetil]-amino}-benzoico;
- 15 ácido trans-(4-{[4-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoilamino)-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-acético;
- trans-5-cloro-2-metil-N-[4-[(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-ilamino)-metil]-ciclohexil]-nicotinamida;
- trans-2-cloro-N-[4-[(5-metil-4-piridin-3-il-2H-pirazol-3-ilamino)-metil]-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- ácido trans-(3-{(4-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoilamino)-ciclohexilmetil)-amino}-fenil)-acético;
- trans-5-cloro-N-[4-[(3-cloro-6-metoxi-piridin-2-ilamino)-metil]-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
- 20 trans-2-cloro-N-(4-{[4-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino]-metil}-ciclohexil)-5-trifluorometil-benzamida;
- ácido trans-2-(4-{[4-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoilamino)-ciclohexilmetil]-amino}-fenil)-propiónico;
- trans-5-cloro-N-[4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-pirazol-1-ilmetil]-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
- trans-5-cloro-2-metil-N-[4-(3-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-nicotinamida;
- 25 trans-5-cloro-2-metil-N-[4-(5-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-nicotinamida;
- trans-5-cloro-2-metil-N-[4-(5-metil-3-piridin-3-il-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-nicotinamida;
- trans-5-cloro-N-[4-(4-cloro-5-metoxi-3-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
- trans-5-cloro-N-[4-(4-cloro-3-metoxi-5-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
- trans-5-cloro-2-metil-N-[4-(3-metil-5,6-dihidro-4H-ciclopentapirazol-2-ilmetil)-ciclohexil]-nicotinamida;
- 30 trans-5-cloro-2-metil-N-[4-(3-metil-5,6-dihidro-4H-ciclopentapirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-nicotinamida;
- trans-5-cloro-N-[4-(3,4-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;

- trans-5-cloro-N-[4-(4,5-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
- trans-5-cloro-N-[4-(5,6-dihidro-4H-ciclopentapirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
- trans-5-cloro-N-[4-(5,6-dihidro-4H-ciclopentapirazol-2-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
- trans-N-[4-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-cloro-5-trifluorometil-benzamida;
- 5 trans-2-cloro-N-[4-[3-(4-metoxi-fenil)-5-metil-pirazol-1-ilmetil]-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-5-cloro-N-[4-(3,5-d6-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;
- trans-2-cloro-N-(4-pirazolo[3,4-b]piridin-2-ilmetil-ciclohexil)-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-(4-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilmetil-ciclohexil)-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(3,5-dietil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- 10 trans-2-cloro-N-[4-(4-cloro-3,5-dietil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(3-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-2-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(3-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(3-piridin-4-il-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- 15 trans-2-cloro-N-[4-(3-metil-5-fenil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(5-metil-3-fenil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(5-metoxi-3-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(5-metil-3-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-(4-purin-9-ilmetil-ciclohexil)-5-trifluorometil-benzamida;
- 20 trans-2-cloro-N-[4-(3-metil-5,6-dihidro-4H-ciclopentapirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometilbenzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(3-metil-5,6-dihidro-4H-ciclopentapirazol-2-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometilbenzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(4-cloro-3, 5-d6-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-(4-pirazol-1-ilmetil-ciclohexil)-5-trifluorometil-benzamida;
- 25 trans-2-cloro-N-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-indazol-2-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- trans-2-cloro-N-[4-(4-cloro-3-hidroximetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;
- éster etílico del ácido trans-4-cloro-1-[4-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoilamino)-ciclohexilmetil]-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 30 éster etílico del ácido trans-1-[4-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoilamino)-ciclohexilmetil]-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- éster etílico del ácido trans-4-cloro-2-[4-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoilamino)-ciclohexilmetil]-2H-pirazol-3-

carboxílico;

éster etílico del ácido trans-2-[4-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoilamino)-ciclohexilmetil]-4-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;

trans-2-cloro-N-[4-(5-etil-3-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;

5 trans-2-cloro-N-[4-(3-etil-5-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;

trans-2-cloro-N-[4-(4-cloro-5-etil-3-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;

trans-2-cloro-N-[4-(4-cloro-3-etil-5-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;

trans-2-cloro-N-[4-(4-cloro-5-hidroximetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;

éster etílico del ácido trans-1-[4-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoilamino)-ciclohexilmetil]-1H-pirazol-3-carboxílico;

10 éster etílico del ácido trans-2-[4-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoilamino)-ciclohexilmetil]-2H-pirazol-3-carboxílico;

trans-N-[4-(3,5-bis-hidroximetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-cloro-5-trifluorometil-benzamida;

trans-2-cloro-N-[4-(3-hidroximetil-5-isopropil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;

trans-2-cloro-N-[4-(3,5-diisopropil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;

trans-2-cloro-N-[4-(3-metil-6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-c]pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometilbenzamida;

15 trans-2-cloro-N-[4-(3-metil-6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-c]pirazol-2-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometilbenzamida;

trans-2-cloro-N-[4-(3-etil-4-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;

trans-2-cloro-N-[4-(5-etil-4-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;

trans-5-cloro-N-[4-(3-etil-4-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;

trans-5-cloro-N-[4-(5-etil-4-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;

20 trans-2-cloro-N-[4-(5-isopropil-4-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;

trans-2-cloro-N-[4-(3-isopropil-4-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;

trans-5-cloro-N-[4-(3-isopropil-4-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;

trans-N-[4-(3-terc-butil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-cloro-5-trifluorometil-benzamida;

trans-2-cloro-N-[4-(2-cloro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-ilmetil)-ciclohexil]-5-trifluorometil-benzamida;

25 trans-5-cloro-N-[4-(2-cloro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;

trans-5-cloro-N-[4-(3-hidroximetil-5-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;

trans-5-cloro-N-[4-(5-hidroximetil-3-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;

trans-5-cloro-N-[4-(5-isopropil-3-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;

trans-5-cloro-N-[4-(3-isopropil-5-metil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;

30 trans-N-[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-5-trifluorometil-nicotinamida; y

trans-5-cloro-N-[4-(4-deutero-3,5-dimetil-pirazol-1-ilmetil)-ciclohexil]-2-metil-nicotinamida;

en forma libre o en forma de sal.

8. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, para su uso como medicamento.

9. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, para su uso como antagonista del receptor de factor de liberación de corticotropina (CRF).

5 10. Uso de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento.

11. Uso de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para un antagonista del receptor de factor de liberación de corticotropina (CRF).

10 12. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, para su uso en un método de tratamiento o alivio de cualquier estado con nivel endógeno aumentado de CRF o en el que el HPA (eje hipotalámico-hipofisario) está desregulado, o de diversas enfermedades inducidas o facilitadas por CRF que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto.

13. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

15 14. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en combinación con otro principio terapéuticamente activo, opcionalmente en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.