

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 975**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01) C07D 453/02	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01) A61K 31/4155	(2006.01)
C07D 231/40	(2006.01) A61K 31/416	(2006.01)
C07D 231/54	(2006.01) A61K 31/4162	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
C07D 403/02	(2006.01)	
C07D 403/04	(2006.01)	
C07D 403/14	(2006.01)	
C07D 405/12	(2006.01)	
C07D 413/12	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.11.2013** **PCT/US2013/069951**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2014** **WO14078454**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2013** **E 13795960 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016** **EP 2920166**

54 Título: **Compuestos bicíclicos de urea, tiourea, guanidina y cianoguanidina útiles para el tratamiento del dolor**

30 Prioridad:

13.11.2012 US 201261725925 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.05.2017

73 Titular/es:

ARRAY BIOPHARMA, INC. (100.0%)
3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301, US

72 Inventor/es:

ALLEN, SHELLEY;
ANDREWS, STEVEN, WADE;
BLAKE, JAMES, F.;
BRANDHUBER, BARBARA, J.;
HAAS, JULIA;
JIANG, YUTONG;
KERCHER, TIMOTHY;
KOLAKOWSKI, GABRIELLE, R.;
THOMAS, ALLEN, A. y
WINSKI, SHANNON, L.

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 610 975 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos bicíclicos de urea, tiourea, guanidina y cianoguanidina útiles para el tratamiento del dolor

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a compuestos novedosos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a procesos para elaborar los compuestos y al uso de los compuestos en terapia. Más particularmente, se refiere a compuestos bicíclicos de urea, tiourea, guanidina y cianoguanidina que presentan inhibición de TrkA
10 quinasa y que son útiles en el tratamiento de dolor, cáncer, inflamación/enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, ciertas enfermedades infecciosas, síndrome de Sjogren, endometriosis, neuropatía periférica diabética, prostatitis y síndrome de dolor pélvico.

Los regímenes actuales de tratamiento para afecciones de dolor utilizan varias clases de compuestos. Los opioides
15 (tales como la morfina) tienen varias desventajas que incluyen efectos eméticos, de estreñimiento y respiratorios negativos así como potencial para generar adicciones. Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE, tales como los tipos COX-1 o COX-2) también tienen desventajas que incluyen una eficiencia insuficiente en el tratamiento de dolor grave. Además, los inhibidores de COX-1 pueden provocar úlceras de la mucosa. En consecuencia, existe una necesidad continuada de tratamientos nuevos y más eficaces para el alivio de dolor,
20 especialmente el dolor crónico.

Los Trk son los receptores de alta afinidad de tirosina quinasas activados por un grupo de factores de crecimiento solubles llamados neurotrofinas (NT). La familia del receptor de Trk tiene tres miembros: TrkA, TrkB y TrkC. Entre las neurotrofinas están (i) el factor de crecimiento nervioso (NGF, por sus siglas en inglés) que activa TrkA, (ii) el
25 factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) y NT4/5 que activan TrkB y (iii) NT3 que activa TrkC. Los Trk se expresan ampliamente en el tejido neuronal y están implicados en el mantenimiento, la señalización y la supervivencia de células neuronales (Patapoutian, A. et al., *Current Opinion in Neurobiology*, 2001, 11, 272-280).

Se ha demostrado que los inhibidores de la ruta de Trk/neurotrofina son eficaces en numerosos modelos animales preclínicos de dolor. Por ejemplo, se ha demostrado que los anticuerpos de NGF y TrkA antagonistas tales como RN-624 son eficientes en modelos animales de dolor inflamatorio y neuropático (Woolf, C.J. et al. (1994) *Neuroscience* 62, 327-331; Zahn, P.K. et al. (2004) *J. Pain* 5, 157-163; McMahon, S.B. et al., (1995) *Nat. Med.* 1, 774-780; Ma, Q. P. y Woolf, C. J. (1997) *NeuroReport* 8, 807-810; Shelton, D. L. et al. (2005) *Pain* 116, 8-16;
35 Delafoy, L. et al. (2003) *Pain* 105, 489-497; Lamb, K. et al. (2003) *Neurogastroenterol. Motil.* 15, 355-361; Jaggar, S. I. et al. (1999) *Br. J. Anaesth.* 83, 442-448) y modelos animales de dolor neuropático (Ramer, M. S. y Bisby, M. A. (1999) *Eur. J. Neurosci.* 11, 837-846; Ro, L. S. et al. (1999); Herzberg, U. et al., *Pain* 79, 265-274 (1997) *Neuroreport* 8, 1613-1618; Theodosiou, M. et al. (1999) *Pain* 81, 245-255; Li, L. et al. (2003) *Mol. Cell. Neurosci.* 23, 232-250; Gwak, Y. S. et al. (2003) *Neurosci. Lett.* 336, 117-120).

También se ha demostrado que el NGF secretado por células tumorales y macrófagos que invaden tumores estimula directamente la TrkA localizada en las fibras de dolor periférico. Usando diversos modelos tumorales tanto en ratones como en ratas, se demostró que neutralizar el NGF con un anticuerpo monoclonal inhibe el dolor relacionado con cáncer hasta un grado similar o superior a la dosis más alta tolerada de morfina. Debido a que la TrkA quinasa
45 puede servir como mediador de las respuestas biológicas dirigidas por NGF, los inhibidores de TrkA y/u otras Trk quinasas pueden proporcionar un tratamiento eficaz para estados de dolor crónico.

La bibliografía reciente también ha demostrado que la sobreexpresión, la activación, la amplificación y/o la mutación de las Trk quinasas se asocian a muchos cánceres incluyendo neuroblastoma (Brodeur, G. M., *Nat. Rev. Cancer* 2003, 3, 203-216), cáncer de ovario (Davidson, B., et al., *Clin. Cancer Res.* 2003, 9, 2248-2259), colorrectal (Bardelli, A., *Science* 2003, 300, 949), melanoma (Truzzi, F., et al., *Dermato-Endocrinology* 2008, 3 (1), p. 32-36), cáncer de cabeza y cuello (Yilmaz, T., et al., *Cancer Biology and Therapy* 2010, 10 (6), p. 644-653), carcinoma gástrico (Du, J. et al., *World Journal of Gastroenterology* 2003, 9 (7), p. 1431-1434), carcinoma de pulmón (Ricci A., et al., *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 25 (4), p. 439-446), cáncer de mama (Jin, W., et al., *Carcinogenesis* 2010, 31 (11), p. 1939-1947), glioblastoma (Wadhwa, S., et al., *Journal of Biosciences* 2003, 28 (2), p. 181-188), meduloblastoma (Gruber-Olipitz, M., et al., *Journal of Proteome Research* 2008, 7 (5), p. 1932-1944), cáncer de mama secretor (Euthus, D.M., et al., *Cancer Cell* 2002, 2 (5), p. 347-348), cáncer de las glándulas salivales (Li, Y.-G., et al., *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment* 2009, 16 (6), p. 428-430), carcinoma papilar tiroideo (Greco, A., et al., *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010, 321 (1), p. 44-49) y leucemia mieloide en adultos (Eguchi, M., et al., *Blood* 1999, 93 (4), p. 1355-1363). En modelos preclínicos de cáncer, los inhibidores no selectivos de moléculas pequeñas de TrkA, B y C fueron eficientes tanto inhibiendo el crecimiento tumoral como parando la metástasis tumoral (Nakagawara, A. (2001) *Cancer Letters* 169:107-114; Meyer, J. et al. (2007) *Leukemia*, 1-10; Pierottia, M.A. y Greco A., (2006) *Cancer Letters* 232:90-98; Eric Adriaenssens, E., et al. *Cancer Res* (2008) 68(2) 346-351).

Además, la inhibición de la ruta de neurotropina/Trk ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de modelos preclínicos de enfermedades inflamatorias con anticuerpos NGF o inhibidores no selectivos de moléculas pequeñas de TrkA. Por ejemplo, la inhibición de la ruta de neurotropina/Trk se ha visto implicada en modelos preclínicos de enfermedades inflamatorias del pulmón que incluyen el asma (Freund-Michel, V; Frossard, N., *Pharmacology & Therapeutics* (2008) 117(1), 52-76), cistitis intersticial (Hu Vivian Y; et. al. *The Journal of Urology* (2005), 173(3), 1016-21), síndrome de dolor de vejiga (Liu, H.-T., et al., (2010) *BJU International*, 106 (11), p. 1681-1685), enfermedades inflamatorias intestinales incluyendo colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn (Di Mola, F. F, et. al., *Gut* (2000) 46(5), 670-678) y enfermedades inflamatorias de la piel tales como dermatitis atópica (Dou, Y.-C., et. al. *Archives of Dermatological Research* (2006) 298(1), 31-37), eczema y psoriasis (Raychaudhuri, S. P., et al., *J. Investigative Dermatology* (2004) 122(3), 812-819).

También se piensa que el receptor TrkA es crítico para el proceso de la enfermedad de la infección parasítica de *Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas) en hospedadores humanos (de Melo-Jorge, M. et al., *Cell Host & Microbe* (2007) 1(4), 251-261).

Los inhibidores de Trk también pueden encontrar uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con un desequilibrio de la regulación de la remodelación ósea, tales como la osteoporosis, la artritis reumatoide y las metástasis óseas. Las metástasis óseas son una complicación frecuente del cáncer, que ocurren hasta en el 70 por ciento de pacientes con cáncer de mama o de próstata avanzado y en aproximadamente del 15 al 30 por ciento de pacientes con carcinoma de pulmón, colon, estómago, vejiga, útero, recto, tiroides o riñón. Las metástasis osteolíticas pueden provocar dolor grave, fracturas patológicas, hipercalcemia que amenaza la vida, compresión de la médula espinal y otros síndromes de compresión del nervio. Por estas razones, la metástasis ósea es una complicación grave y costosa del cáncer. Por lo tanto, los agentes que pueden inducir apoptosis de osteoblastos proliferativos serían altamente ventajosos. La expresión de los receptores TrkA se ha observado en el área que forma huesos en modelos de ratón de fractura ósea (K. Asaumi, et al., *Bone* (2000) 26(6) 625-633). Además, se observó la localización de NGF en casi todas las células de formación ósea (K. Asaumi, et al.). Recientemente, se demostró que el inhibidor de Trk inhibe la señalización activada por las neurotropinas que se unen a los tres receptores Trk en osteoblastos hFOB humanos (J. Pinski, et al., (2002) 62, 986-989). Estos datos respaldan la justificación para el uso de inhibidores de Trk para el tratamiento de enfermedades de remodelación ósea tales como metástasis óseas en pacientes con cáncer.

Los inhibidores de Trk también son útiles para tratar enfermedades y trastornos como el síndrome de Sjogren (Fauchais, A.L., et al., (2009) *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 38(1), p. 50-57), endometriosis (Barcena De Arellano, M.L., et al., (2011) *Reproductive Sciences*, 18(12), p. 1202-1210; Barcena De Arellano, et al., (2011) *Fertility and Sterility*, 95(3), p. 1123-1126; Cattaneo, A., (2010) *Current Opinion in Molecular Therapeutics*, 12(1), p. 94-106), neuropatía periférica diabética (Kim, H.C., et al., (2009) *Diabetic Medicine*, 26 (12), p. 1228-1234; Siniscalco, D., et al., (2011) *Current Neuropharmacology*, 9(4), p. 523-529; Ossipov, M.H., (2011) *Current Pain and Headache Reports*, 15(3), p. 185-192) y prostatitis y síndrome de dolor pélvico (Watanabe, T., et al., (2011) *BJU International*, 108(2), p. 248-251; y Miller, L.J., et al., (2002) *Urology*, 59(4), p. 603-608).

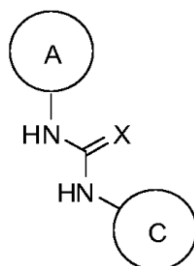
Se conocen varias clases de inhibidores de molécula pequeña de Trk quinasas que se ha dicho que son útiles para el tratamiento de dolor o cáncer (Expert Opin. Ther. Patents (2009) 19(3), 305-319).

Sumario de la invención

Ahora se ha descubierto que los compuestos de pirrolidinil urea, tiourea, guanidina y cianoguanidina son inhibidores de TrkA y son útiles para tratar trastornos y enfermedades tales como el dolor, incluido el dolor crónico y agudo. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de múltiples tipos de dolor incluyendo el dolor inflamatorio, el dolor neuropático y el dolor asociado al cáncer, a la cirugía o a la fractura ósea. Además, los compuestos de la invención son útiles para tratar el cáncer, la inflamación o enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, ciertas enfermedades infecciosas, el síndrome de Sjogren, la endometriosis, la neuropatía periférica diabética, la prostatitis o el síndrome de dolor pélvico y enfermedades relacionadas con un desequilibrio de la regulación de remodelación ósea, tales como la osteoporosis, la artritis reumatoide y las metástasis óseas.

Se descubrió que los compuestos representativos de la invención (véase la Tabla B a continuación) son altamente selectivos para TrkA en un panel de alrededor de 230 quinasas distintas a una concentración de 10 μ M. Además, se descubrió que los compuestos de la invención tales como aquellos que se muestran en la Tabla A a continuación, son al menos 1000 veces más selectivos para TrkA frente a p38 α .

Más específicamente, en el presente documento se proporcionan compuestos de fórmula I:

**I**

o estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en los que el Anillo A, el Anillo C y X son como se definen en el presente documento.

El presente documento también describe métodos para tratar una enfermedad o un trastorno modulado por TrkA, que comprende la administración a un mamífero que necesite tal tratamiento de una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la enfermedad y los trastornos incluyen dolor crónico y agudo, incluyendo pero no limitado a dolor inflamatorio, dolor neuropático y dolor asociado a cáncer, cirugía o fractura ósea. En otra realización, la enfermedad y los trastornos incluyen, pero no se limitan a, cáncer, inflamación o enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, ciertas enfermedades infecciosas, síndrome de Sjogren, endometriosis, neuropatía periférica diabética, prostatitis o síndrome de dolor pélvico y enfermedades relacionadas con un desequilibrio de la regulación de la remodelación ósea, tales como la osteoporosis, la artritis reumatoide y las metástasis óseas. En una realización, el tratamiento incluye tratar al mamífero con un compuesto de la presente invención junto con un agente terapéutico adicional.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención proporciona los compuestos de la presente invención para usar en terapia.

Otro aspecto de la presente invención proporciona los compuestos de la presente invención para usar en el tratamiento de enfermedades y trastornos tales como dolor crónico y agudo, incluyendo pero no limitado al dolor inflamatorio, el dolor neuropático y el dolor relacionado con cáncer, cirugía o fractura ósea. Otro aspecto de la presente invención proporciona los compuestos de la presente invención para usar en el tratamiento de enfermedades y trastornos seleccionados de cáncer, inflamación o enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, ciertas enfermedades infecciosas, síndrome de Sjogren, endometriosis, neuropatía periférica diabética, prostatitis o síndrome de dolor pélvico y enfermedades relacionadas con un desequilibrio de la regulación de remodelación ósea, tales como la osteoporosis, la artritis reumatoide y las metástasis óseas.

Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades y trastornos tales como el dolor crónico y agudo incluyendo, pero no limitado a, el dolor inflamatorio, el dolor neuropático y el dolor asociado a cáncer, cirugía o fractura ósea.

Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades y trastornos seleccionados de cáncer, inflamación o enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, ciertas enfermedades infecciosas, síndrome de Sjogren, endometriosis, neuropatía periférica diabética, prostatitis o síndrome de dolor pélvico y enfermedades relacionadas con un desequilibrio de la regulación de remodelación ósea, tales como la osteoporosis, la artritis reumatoide y las metástasis óseas.

Otro aspecto de la presente invención proporciona intermedios para preparar compuestos de Fórmula I.

Otro aspecto de la presente invención incluye métodos de preparación, métodos de separación y métodos de purificación de los compuestos de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

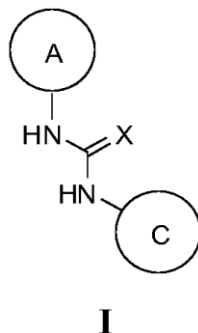
En el presente documento se proporcionan compuestos y formulaciones farmacéuticas de los mismos que son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por TrkA.

Se descubrió que los compuestos representativos de la invención (véase la Tabla B a continuación) son altamente selectivos para TrkA en un panel de alrededor de 230 quinasas distintas a una concentración de 10 μM . Además, se

descubrió que los compuestos de la invención tales como aquellos mostrados en la Tabla A a continuación, son al menos 1000 veces más selectivos para TrkA frente a p38α.

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula I:

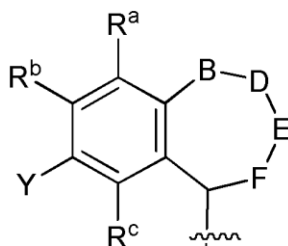
5



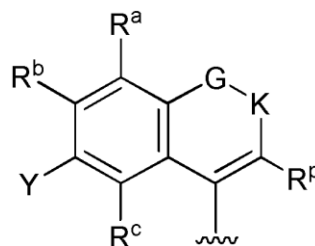
o estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos, en los que:

10

X es O, S, NH o N-CN;
El Anillo A es de fórmula A-1 o A-2



A-1



A-2

15

Y es H, halógeno, (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alquilo (1-6C) [opcionalmente sustituido con 1-5 fluoros], cianoalquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), dihidroxialquilo(2-6C), aminocarbonilalquilo(1-6C), alcoxi(1-6C) [opcionalmente sustituido con 1-5 fluoros], CN, aminocarbonilo o (alcoxi 1-4C)carbonilo;
R^a, R^b y R^c se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo(1-3C), alcoxi(1-3C) y CN;

20

B es NR¹, O, un enlace, CR^dR^e, S o SO₂;
D es NR¹, O, un enlace, CR^fR^g, S o SO₂;
E es NR¹, O, un enlace, CR^hRⁱ, S o SO₂;
F es CR^jR^k;

con la condición de que el anillo formado por B, D, E y F junto con los átomos a los que están unidos contenga al menos cinco átomos y ninguno o uno de B, D o E sea NR¹ u O;

25

G es CR^mRⁿ;
K es NR¹;

R¹ es alquilo(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], cicloalquilo(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], (alcoxi 1-3C)alquilo(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], alquil(1-6C)C(=O)- o (alcoxi 1-6C)C=O-;

30

R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ y R^k son independientemente H, OH, alquilo(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], cicloalquilo(3-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], (alcoxi 1-3C)alquilo(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], hidroxialquilo(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], cianoalquilo(2-6C), alcoxi(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros] o (alcoxi 1-3C)alcoxi(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros],

35

o uno de un par de R^d y R^e, o R^f y R^g, o R^h y Rⁱ, o R^j y R^k, junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo(3-6C), oxetanilo o acetidinilo,
o uno o un par de R^d y R^e, o R^f y R^g, o R^h y Rⁱ, o R^j y R^k forman un grupo oxo,
y en la que solo uno de R^d y R^e puede ser OH y ninguno es OH si B está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^f y R^g puede ser OH y ninguno es OH si D está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^h y Rⁱ puede ser OH y ninguno es OH si E está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^j y R^k puede ser OH y ninguno es OH si F está conectado a un heteroátomo;

40

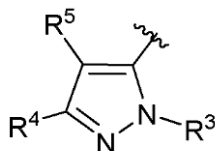
R^m es H, alquilo(1-3C) [opcionalmente sustituido con 1-5 fluoros], ciclopropilo o ciclobutilo, y
Rⁿ es H o alquilo(1-3C) [opcionalmente sustituido con 1-5 fluoros], o

R^m y Rⁿ forman juntos un grupo oxo;

R^p es H, alquilo(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], cicloalquilo(3-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], (alcoxi 1-3C)alquilo(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], hidroxialquilo(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros] o cianoalquilo (2-6C);

5

El Anillo C es de fórmula **C-1**



C-1 ;

10 R³ es alquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), Ar², hetCyc¹, cicloalquilo(3-7C) o hetAr²;
Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno y alquilo(1-6C);

hetCyc¹ es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N y O;

15 hetAr² es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C) y halógeno;

R⁴ es OH, alquilo(1-6C), monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C), pentafluoroalquilo(2-6C), cianoalquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), dihidroxialquilo(2-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), aminoalquilo(1-6C), aminocarbonilalquilo(1-6C), alquil(1-3C)sulfonamidoalquilo(1-6C), sulfamidoalquilo(1-6C), hidroxycarbonilalquilo(1-6C), hetAr³alquilo(1-6C), Ar³alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), monofluoroalcoxi(1-6C), difluoroalcoxi(1-6C), trifluoroalcoxi(1-6C), tetrafluoroalcoxi(2-6C), pentafluoroalcoxi(2-6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C), dihidroxialcoxi(2-6C), aminoalcoxi(2-6C), hidroxilcarbonilalcoxi(1-6C), hetCyc²alcoxi(1-6C), hetAr³alcoxi(1-6C), Ar³alcoxi(1-6C), (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C), (alquilsulfonil 1-3C)alcoxi(1-6C), cicloalquilo(3-6C) [opcionalmente sustituido con F, OH, (alquilo 1-6C), alcoxi(1-6C) o (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C)], hetAr⁴, hetAr⁴-O-, Ar⁴, hetCyc²(O)CH₂-, (alcoxycarbonil 1-4C)alcoxi(1-6C), hidroxycarbonilalcoxi(1-6C), aminocarbonilalcoxi(1-6C), hetCyc²C(=O)alcoxi(1-6C), hidroxi(alcoxi 1-3C)alcoxi(1-6C), hidroxitrifluoroalcoxi(1-6C), alquil(1-3C)sulfonamidoalcoxi(1-6C), alquilamido(1-3C)alcoxi(1-6C), di(alquil 1-3C)aminocarboxi, hetCyc²C(=O)O-, hidroxidifluoroalquilo(1-6C), (alquilcarboxi 1-4C)alquilo(1-6C), alcoxycarbonilo(1-6C), hidroxilcarbonilo, aminocarbonilo, (alcoxi 1-3C)aminocarbonilo, hetCyc³, halógeno, CN, trifluorometilsulfonil, N-(alquil 1-3C)oxadiazolonilo, hetAr⁵ o hetCyc⁴-O-;

hetCyc² es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N y O y está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), (alquilcarboxi 1-4C)alquilo(1-6C) y acilo(1-6C);

35 hetCyc³ es un heterociclo de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo que se seleccionan de N y O y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, CN, alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), acilo(1-6C)-, alquilsulfonilo(1-6C), trifluorometilsulfonilo y (alcoxi 1-4C)carbonilo;

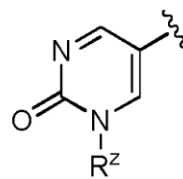
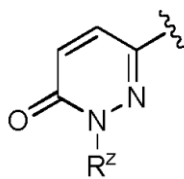
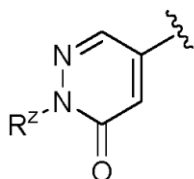
40 hetAr³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 átomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con alquilo(1-6C);

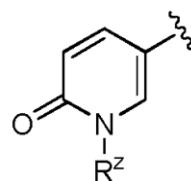
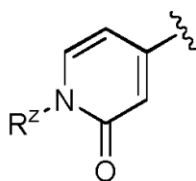
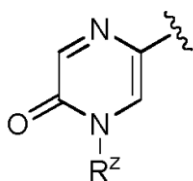
Ar³ es fenilo opcionalmente sustituido con alcoxi(1-4C);

hetAr⁴ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, S y O y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), halógeno, CN, hidroxialquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), fluoroalquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C), (cicloalquil 3-6C)CH₂- (cicloalquil 3-6C)C(=O)-, (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), alquilsulfonilo(1-6C), NH₂, (alquil 1-6C)amino, di(alquil 1-6C)amino, (trifluoroalcoxi 1-3C), fluoro(alquil 1-6C)amino, difluoro(alquil 1-6C)amino, trifluoro(alquil 1-6C)amino y (cicloalquil 3-4C)amino;

hetAr⁵ es un grupo que se selecciona de las estructuras:

50





donde R^Z es cicloalquilo(3-4C) o alquilo(1-3C) (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), en la que cada uno de dichos grupos $hetAr^5$ está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de F y alquilo(1-3C) opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros;

$hetCyc^4$ es un anillo heterocíclico puenteado de 7-8 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C) y halógeno;

Ar^4 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), halógeno, CN, CF_3 , CF_3O- , alcoxi(1-6C), (alquil 1-6C)OC(=O)-, aminocarbonilo, alquiltio(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), (alquil 1-6C)SO₂-, HOC(=O)- y (alcoxi 1-3C)(alquil 1-3C)OC(=O)-; y

R^5 es alquilo(1-6C), monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C), pentafluoroalquilo(2-6C), halógeno, CN, alcoxi(1-4C), hidroxialquilo(1-4C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-4C), (alquil 1-4C)OC(=O)-, alquiltio(1-6C), cicloalquilo(3-4C), amino, aminocarbonilo, trifluoro(alquil 1-3C)amido o fenilo [opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C); o

R^4 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o insaturado de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que se selecciona de N, O o S, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de (alquil 1-6C)C(=O)O-, acilo(1-6C), alquilo(1-6C) y oxo, y dicho átomo de azufre del anillo está opcionalmente oxidado a S(=O) o SO₂;

Se entenderá que en los casos en que se usan dos o más radicales en serie para definir un sustituyente unido a una estructura, se considera que el primer radical nombrado es terminal y se considera que el último radical nombrado se encuentra unido a la estructura en cuestión. Por lo tanto, por ejemplo, el radical "alcoxialquilo" está unido a la estructura en cuestión mediante el grupo alquilo.

Los términos "alquilo(1-6C)", "alquilo(1-4C)" y "alquilo(1-3C)" como se usan en el presente documento se refieren a radicales hidrocarburo monovalentes lineales saturados de uno a seis átomos de carbono, uno a cuatro átomos de carbono y uno a tres átomos de carbono, respectivamente, o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, tres a cuatro átomos de carbono o tres átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo y 3,3-dimetil-2-butilo.

"Alcoxi(1-4C)", "alcoxi(1-3C)", "alcoxi(1-6C)" y "alcoxi(2-6C)" se refieren a un radical -OR donde R es alquilo(1-4C), alquilo(1-3C), alquilo(1-6C) o alquilo(2-6C), respectivamente, como se define anteriormente. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi y similares.

"Acilo(1-6)" significa un radical RC(=O)- donde R es un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal de uno a cinco átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a cinco átomos de carbono, por ejemplo, metilcarbonilo y similares.

"(Alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C)" y "(alcoxi 1-3C)alquilo(1-4C)" significan un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o uno a cuatro átomos de carbono, o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono o tres a cuatro átomos de carbono, respectivamente, en el que uno de los átomos de carbono se sustituye con un grupo alcoxi(1-3C) como se define en el presente documento.

"(Alcoxi 1-3C)alcoxi(1-6C)" significa un grupo alcoxi(1-6C) como se define en el presente documento, en el que uno de los átomos de carbono se sustituye con un grupo alcoxi(1-3C) como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen metoximetoxi, metoxietoxi y similares.

"(Alcoxi 1-3C)aminocarbonilo" significa un grupo (alquilo 1-3C)-O-NH-C(=O)-.

"Alcoxycarbonilo(1-6C)" y "alcoxycarbonilo(1-4C)" significan un grupo (1-6C)-O-C(=O)- y (1-4C)-O-C(=O)-, respectivamente.

"(Alcoxycarbonilo 1-4C)(alcoxi 1-6C)" significa un grupo alcoxi (1-6C) como se define en el presente documento en el que uno de los átomos de carbono se sustituye con un grupo (alcoxi 1-4C)carbonilo, es decir, un grupo alquil-O-

C(=O)-.

"(Alcoxi 1-3C)hidroxicarbonilalquilo" significa un grupo hidroxicarbonilalquilo como se define en el presente documento en el que uno de los átomos de carbono se sustituye con un grupo alcoxi(1-3C).

"Amino" significa un grupo -NRR' donde R y R' se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo(1-3C) como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen H₂N-, CH₃NH-, (CH₃)₂N y similares. "Aminoalquilo(1-6C)" significa un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, en el que uno de los átomos de carbono se sustituye con un grupo -NRR donde R y R' se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo(1-3C) como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen aminometilo, metilaminoetilo, 2-etilamino-2-metiletilo y similares.

"Aminoalcoxi(2-6C)" significa un grupo alcoxi(2-6C) como se define en el presente documento, en el que uno de los átomos de carbono se sustituye con un grupo -NRR' donde R y R' son independientemente hidrógeno o alquilo(1-3C) como se define en el presente documento.

"Aminocarbonilo" significa un radical RR'NCO- donde R y R' son independientemente hidrógeno o alquilo(1-6C) como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen H₂NCO-, dimetilaminocarbonilo y similares.

"Aminocarbonilalquilo(1-6C)" significa un radical hidrocarburo saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis carbonos en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo aminocarbonilo como se describe en el presente documento; por ejemplo, 2-aminocarboniletilo, 1-, 2- o 3-dimetilaminocarbonilpropilo y similares.

"Aminocarbonilalcoxi(1-6C)" significa un alcoxi(1-6C) como se define en el presente documento, en el que uno de los átomos de carbono se sustituye con un grupo aminocarbonilo como se define en el presente documento.

"Alquilamido(1-3C)alcoxi(1-6C)" significa un grupo alcoxi(1-6C) como se define en el presente documento, en el que uno de los átomos de carbono se sustituye con un grupo alquilamido, es decir, se sustituye con un grupo (1-3C)C(=O)NH-.

"(Alquil 1-4C)carboxi" significa un grupo R'-C(=O)O- donde R' es alquilo(1-4C).

"(Alquilsiloxi 1-4C)alcoxi(1-6C)" significa un grupo alcoxi(1-6C) como se define en el presente documento en el que uno de los átomos de carbono se sustituye con un grupo (alquil 1-4C)siloxi, por ejemplo, un grupo (alquil 1-4C)Si-O-tal como un grupo terc-butililsiloxi.

"Alquilsulfonamido(1-3C)" significa un radical alquil(1-3C)SO₂NH- donde alquilo(1-3C) es como se define en el presente documento.

"(Alquilsulfonamido 1-3C)alquilo(1-6C)" significa un radical hidrocarburo saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono sustituido con un grupo alquilsulfonamido (1-3C) como se define en el presente documento.

"Alquilsulfonamido(1-3C)alcoxi(1-6C)" significa un grupo alcoxi(1-6C) como se define en el presente documento en el que uno de los átomos de carbono se sustituye con un grupo alquilsulfonamido(1-3C) como se define en el presente documento.

"Hidroxicarbonilo" significa HOC(=O)-.

"(Alquil 1-4C)carboxialquilo(1-6C)" significa un grupo alquilo(1-6C) como se define en el presente documento en el que uno de los átomos de carbono se sustituye con un grupo (alquil 1-4C)carboxi como se define en el presente documento.

"Cianoalquilo(1-6C)" significa un radical hidrocarburo saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis carbonos sustituido con un grupo ciano (CN).

"Cicloalquilo(3-6C)" significa un radical hidrocarburo monovalente saturado cíclico de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

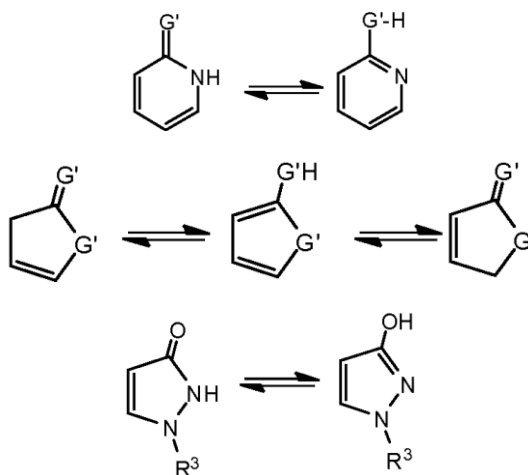
"Dihidroxicarbonilo(2-6C)" significa un radical hidrocarburo saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis carbonos sustituido con dos grupos hidroxilo (OH), con la condición de que los dos grupos hidroxilo no estén ambos en el mismo átomo de carbono.

"Dihidroxicarbonilalcoxi(2-6C)" significa un grupo alcoxi(2-6C) como se define en el presente documento, en el que dos de

los átomos de carbono están sustituidos con un grupo hidroxilo.

"Halógeno" como se usa en el presente documento significa F, Cl, Br o I.

- 5 "Heterociclo" se refiere a un sistema de anillos saturado o parcialmente insaturado que tiene uno o más heteroátomos del anillo como se describe para el grupo heterocíclico específico, en el que el heterociclo está opcionalmente sustituido con sustituyentes como se define para ese grupo heterocíclico en particular.
- 10 "Heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos insaturado de 5-6 miembros que tiene uno o más heteroátomos del anillo como se describe para el grupo heteroarilo específico, en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes como se define para ese grupo heteroarilo particular.
- 15 "hetCyc²C(=O)alcoxi(1-6C)" significa un grupo alcoxi(1-6C) como se define en el presente documento, en el que uno de los átomos de carbono se sustituye con un grupo hetCyc²C(=O), en el que hetCyc² es como se define en el presente documento.
- 20 "Hidroxiálquilo(1-6C)" e "hidroxiálquilo(1-4C)" significan un radical hidrocarburo saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o uno a cuatro átomos de carbono, respectivamente, o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono o tres a cuatro átomos de carbono, respectivamente, en los que uno de los átomos de carbono se sustituye con un grupo hidroxilo (OH).
- "Hidroxiálcoxi(1-6C)" significa un grupo alcoxi(1-6C) como se define en el presente documento, en el que uno de los átomos de carbono se sustituye con un grupo hidroxilo.
- 25 "Hidroxil(alcoxi 1-3C)alcoxi(1-6C)" significa un (alcoxi 1-3C)alcoxi(1-6C) como se define en el presente documento, en el que uno de los átomos de carbono se sustituye con un grupo hidroxilo.
- 30 "Hidroxidifluoroálquilo(1-6C)" significa un grupo difluoroálquilo(1-6C) como se define en el presente documento, en el que uno de los átomos de carbono se sustituye con un grupo hidroxilo.
- "Hidroxitrifluoroalcoxi(1-6C)" significa un grupo trifluoroalcoxi(1-6C) como se define en el presente documento, en el que uno de los átomos de carbono se sustituye con un grupo hidroxilo.
- 35 "Hidroxicarbonilálquilo" significa un radical hidrocarburo saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono sustituido con un grupo -COOH. Los ejemplos incluyen 2-hidroxicarboniletilo, 1-, 2- o 3-hidroxicarbonilpropilo y similares.
- 40 "Isoindolin-1,3-dionilalcoxi(1-6C)" significa un grupo alcoxi(1-6C) como se define en el presente documento, en el que uno de los átomos de carbono se sustituye con un grupo isoindolin-1,3-dionilo.
- "Monofluoroálquilo(1-6C)", "difluoroálquilo(1-6C)" y "trifluoroálquilo(1-6C)" se refieren a un grupo álquilo(1-6C) como se define en el presente documento en el que uno a tres átomos de hidrógeno, respectivamente, se reemplazan por un grupo fluoro.
- 45 "Tetrafluoroálquilo(2-6C)" y "pentafluoroálquilo(2-6C)" se refieren a un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono en el que cuatro a cinco átomos de hidrógeno, respectivamente, se reemplazan por un grupo fluoro.
- 50 "Trifluoro(alquil 1-3C)amido" significa un grupo (alquil 1-3C)C(=O)NH- en el que uno de los carbonos se sustituye con tres fluoros.
- "Trifluoroalcoxi(1-6C)" significa un grupo alcoxi(1-6C) como se define en el presente documento, en el que uno de los átomos de carbono se sustituye con tres fluoros.
- 55 "Sulfamidoálquilo(1-6C)" significa un radical hidrocarburo saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis carbonos sustituido con un grupo sulfamido (H₂NSO₂NH-).
- 60 Debe observarse que los compuestos de la invención pueden contener grupos que pueden existir en formas tautoméricas, tales como heteroarilo sustituido con heteroátomo o grupos heterocíclicos y similares, que se ilustran en los siguientes ejemplos generales y específicos:



5

donde $G' = O, S$ o NR , y aunque se nombre, se describa, se muestre y/o se reivindique una forma en el presente documento, se pretende que todas las formas tautoméricas estén incluidas inherentemente en tales nombre, descripción, demostración y/o reivindicación.

10

En una realización de Fórmula I, X es O.

En una realización de Fórmula I, X es S.

15

En una realización de Fórmula I, X es NH.

En una realización de Fórmula I, X es N-CN.

En una realización de Fórmula I, Y es H.

20

En una realización de Fórmula I, Y es halógeno. En una realización, Y es F, Cl o Br.

En una realización de Fórmula I, Y es (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C). En una realización, Y es CH_3OCH_2- .

25

En una realización de Fórmula I, Y es alquilo(1-6C) opcionalmente sustituido con 1-5 fluoros. En una realización, Y es metilo, etilo, propilo, isopropilo o trifluorometilo.

En una realización de Fórmula I, Y es cianoalquilo(1-6C). En una realización, Y es $CNCH_2-$.

30

En una realización de Fórmula I, Y es hidroxialquilo(1-6C). En una realización, Y es $HOCH_2-$.

En una realización de Fórmula I, Y es dihidroxialquilo(2-6C). En una realización, Y es $HOCH_2CH(OH)-$.

En una realización de Fórmula I, Y es aminocarboniloalquilo(1-6C). En una realización, Y es $H_2NC(=O)CH_2CH_2-$, $CH_3NHC(=O)CH_2CH_2-$ o $(CH_3)_2NC(=O)CH_2CH_2-$.

35

En una realización de Fórmula I, Y es alquilo(1-6C) opcionalmente sustituido con 1-5 fluoros. En una realización, Y es CH_3O- , CH_3CH_2O- , CF_3O- o CF_3CH_3O- .

40

En una realización de Fórmula I, Y es CN.

En una realización de Fórmula I, Y es aminocarbonilo. En una realización, Y es $H_2NC(=O)-$.

En una realización de Fórmula I, Y es (alcoxi1-4C)carbonilo. En una realización, Y es $CH_3OC(=O)-$.

45

En una realización de Fórmula I, Y es H, halógeno o (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C).

En una realización de Fórmula I, R^a , R^b y R^c son hidrógeno.

50

En una realización de Fórmula I, R^a , R^b y R^c se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-3C), alcoxi(1-3C) y CN.

En una realización de Fórmula I, uno de R^a , R^b y R^c se selecciona de halógeno, alquilo(1-3C), alcoxi(1-3C) y CN y los otros dos son hidrógeno.

En una realización de Fórmula I, uno de R^a, R^b y R^c se selecciona de halógeno y alcoxi(1-3C) y los otros dos son hidrógeno.

En una realización de Fórmula I, de cero a cuatro de R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j y R^k son independientemente H, OH, alquilo(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], cicloalquilo(3-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], (alcoxi 1-3C)alquilo(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], hidroxialquilo(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], cianoalquilo(2-6C), alcoxi(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros] o (alcoxi 1-3C)alcoxi(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], o uno de un par de R^d y R^e , o R^f y R^g , o R^h y R^i , o R^j y R^k , junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo(3-6C), oxetanilo o acetidinilo, o uno de un par de R^d y R^e , o R^f y R^g , o R^h y R^i , o R^j y R^k forman un grupo oxo, y los restantes son hidrógeno, en los que solo uno de R^d y R^e puede ser OH y ninguno es OH si B está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^f y R^g puede ser OH y ninguno es OH si D está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^h y R^i puede ser OH y ninguno es OH si E está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^j y R^k puede ser OH y ninguno es OH si F está conectado a un heteroátomo.

En una realización de Fórmula I, de cero a cuatro de R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j y R^k son independientemente OH, alquilo(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], cicloalquilo(3-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], (alcoxi 1-3C)alquilo(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], alcoxi(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros] o (alcoxi 1-3C)alcoxi(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros] o uno de un par de R^d y R^e, o R^f y R^g, o R^h y Rⁱ, o R^j y R^k, junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo(3-6C), oxetanilo o acetidinilo, o uno de un par de R^d y R^e, o R^f y R^g, o R^h y Rⁱ, o R^j y R^k forman un grupo oxo, y los restantes son hidrógeno, donde solo uno de R^d y R^e puede ser OH y ninguno es OH si B está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^f y R^g puede ser OH y ninguno es OH si D está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^h y Rⁱ puede ser OH y ninguno es OH si E está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^j y R^k puede ser OH y ninguno es OH si F está conectado a un heteroátomo

En una realización de Fórmula I, de cero a cuatro de R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j y R^k son independientemente OH, metilo, metoxi, ciclopropilo o 2-metoxietoxi, o uno de un par de R^d y R^e, o R^f y R^g, o R^h y Rⁱ, o R^j y R^k, junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo(3-6C), oxetanilo o acetidinilo, o uno de un par de R^d y R^e, o R^f y R^g, o R^h y Rⁱ, o R^j y R^k forman un grupo oxo, y los restantes son hidrógeno, donde solo uno de R^d y R^e puede ser OH y ninguno es OH si B está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^f y R^g puede ser OH y ninguno es OH si D está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^h y Rⁱ puede ser OH y ninguno es OH si E está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^j y R^k puede ser OH y ninguno es OH si F está conectado a un heteroátomo.

En una realización de Fórmula I, de cero a dos de R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j y R^k son independientemente OH, alquilo(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], cicloalquilo(3-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], (alcoxi 1-3C)alquilo(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], hidroxialquilo(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], cianoalquilo(2-6C), alcoxi(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros] o (alcoxi 1-3C)alcoxi(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros] o uno de un par de R^d y R^e, o R^f y R^g, o R^h y Rⁱ, o R^j y R^k, junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo(3-6C), oxetanilo o acetidinilo, o uno de un par de R^d y R^e, o R^f y R^g, o R^h y Rⁱ, o R^j y R^k forman un grupo oxo, y los restantes son hidrógeno, donde solo uno de R^d y R^e puede ser OH y ninguno es OH si B está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^f y R^g puede ser OH y ninguno es OH si D está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^h y Rⁱ puede ser OH y ninguno es OH si E está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^j y R^k puede ser OH y ninguno es OH si F está conectado a un heteroátomo

En una realización de Fórmula I, de cero a dos de R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j y R^k son independientemente OH, alquilo(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], cicloalquilo(3-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], (alcoxi 1-3C)alquilo(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], alcoxi(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros] o (alcoxi 1-3C)alcoxi(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros] o uno de un par de R^d y R^e, o R^f y R^g, o R^h y Rⁱ, o R^j y R^k, junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo(3-6C), oxetanilo o acetidinilo, o uno de un par de R^d y R^e, o R^f y R^g, o R^h y Rⁱ, o R^j y R^k forman un grupo oxo, y los restantes son hidrógeno, donde uno de un par de R^d y R^e, o R^f y R^g, o R^h y Rⁱ, o R^j y R^k forman un grupo oxo, y los restantes son hidrógeno, donde solo uno de R^d y R^e puede ser OH y ninguno es OH si B está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^f y R^g puede ser OH y ninguno es OH si D está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^h y Rⁱ puede ser OH y ninguno es OH si E está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^j y R^k puede ser OH y ninguno es OH si F está conectado a un heteroátomo.

En una realización de Fórmula I, de cero a dos de R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j y R^k son independientemente OH, metilo, metoxi, ciclopropilo, o 2-metoxietoxi, o uno de un par de R^d y R^e o R^f y R^g o R^h y R^i o R^j y R^k , junto con el átomo del carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo(3-6C), oxetanilo o acetidinilo, o uno de un par de R^d y R^e o R^j y R^g o R^h y R^i o R^j y R^k forman un grupo oxo y los demás son hidrógeno, donde solo uno de R^d y R^e puede ser OH y ninguno es OH si B se encuentra conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^f y R^g puede ser OH y ninguno es OH si D se encuentra conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^h y R^i puede ser OH y ninguno es OH si E se encuentra conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^j y R^k puede ser OH y ninguno es OH si F se encuentra

conectado a un heteroátomo.

En una realización de Fórmula I, uno de R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j y R^k es halógeno o alcoxi(1-3C) y los demás son hidrógeno.

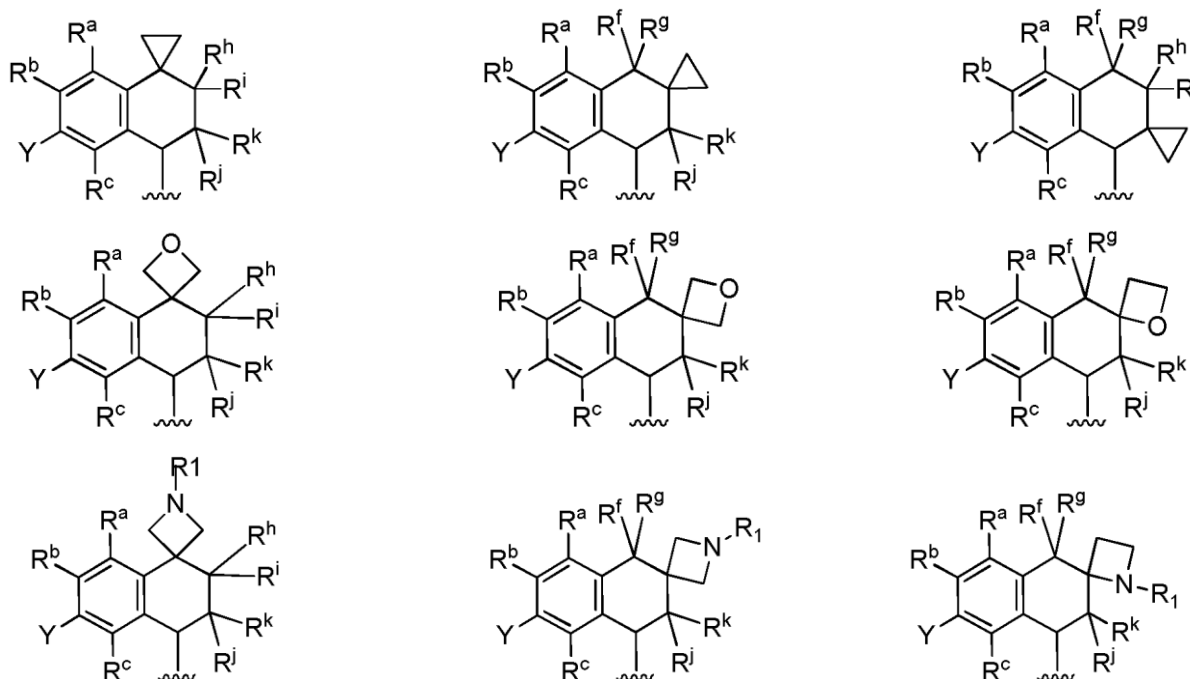
5

En una realización de Fórmula I, R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j y R^k son hidrógeno.

10

Como se usa en el presente documento, la frase "uno de un par de R^d y R^e , o R^f y R^g , o R^h y R^i , o R^j y R^k , junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilol(3-6C), oxetanilo o acetidinilo" se refiere a un anillo cicloalquilo(3-6C), oxetanilo o acetidinilo espirocíclico formado a partir de un par de dichos grupos R, en los que cada grupo R de dicho par se encuentra unido al mismo átomo de carbono. Los ejemplos de tales estructuras incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

15



20

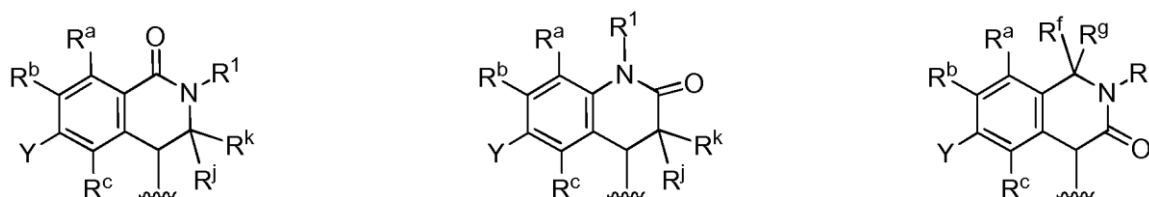
y similares, en los que los R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j y R^k restantes son independientemente H, OH, alquilo(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], cicloalquilo(3-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], (alcoxi 1-3C)alquilo(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], hidroxialquilo(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros] o cianoalquilo(2-6C) y R^1 es H, alquilo(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], cicloalquilo(3-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], (alcoxi 1-3C)alquilo(2-6C) [opcionalmente con por uno a cinco fluoros], hidroxialquilo(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros] o cianoalquilo(2-6C).

25

30

Como se usa en el presente documento, la frase "uno de un par de R^d y R^e , o R^f y R^g , o R^h y R^i , o R^j y R^k , junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo oxo" se refiere a un grupo oxo formado a partir de un par de dichos grupos R, en el que cada grupo R de dicho par se encuentra unido al mismo átomo de carbono. Los ejemplos de tales estructuras incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

35

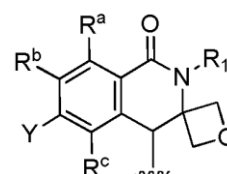
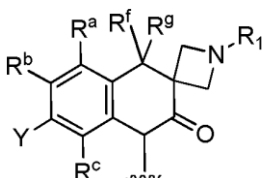
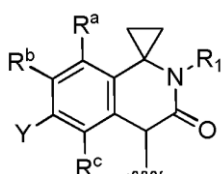


40

y similares, en los que los R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j y R^k restantes son independientemente H, OH, alquilo(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], cicloalquilo(3-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], (alcoxi 1-3C)alquilo(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], hidroxialquilo(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros] o cianoalquilo(2-6C) y R^1 es H, alquilo(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], cicloalquilo(3-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], (alcoxi 1-3C)alquilo(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], hidroxialquilo(2-6C) [opcionalmente sustituido

con uno a cinco fluoros] o cianoalquilo(2-6C).

La frase "R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j y R^k son independientemente H, OH, alquilo(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], cicloalquilo(3-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], (alcoxi 1-3C)alquilo(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], hidroxialquilo(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros] o cianoalquilo(2-6C), o uno de un par de R^d y R^e, o R^f y R^g, o R^h y Rⁱ, o R^j y R^k, junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo(3-6C), oxetanilo o acetidinilo, o más de un par de R^d y R^e, o R^f y R^g, o R^h y Rⁱ, o R^j y R^k forman un grupo oxo" se refiere a un compuesto que tiene un grupo espirocíclico que se forma a partir de un primer par de dichos grupos R, en el que cada grupo R de dicho primer par se une a un primer átomo de carbono y contiene además un grupo oxo formado a partir de un segundo par de dichos grupos R, en el que cada grupo R de dicho segundo par se une a un segundo átomo de carbono. Los ejemplos de tales estructuras incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

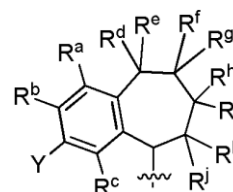
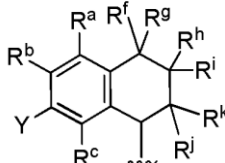
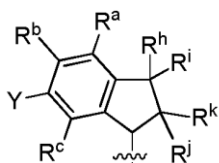


y similares, en los que los grupos restantes tales como R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j y R^k se seleccionan independientemente de H, OH, alquilo(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], cicloalquilo(3-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], (alcoxi 1-3C)alquilo(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], hidroxialquilo(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros] y cianoalquilo(2-6C) y R¹ es H, alquilo(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], cicloalquilo(3-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], (alcoxi 1-3C)alquilo(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], hidroxialquilo(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros] o cianoalquilo(2-6C).

En una realización de Fórmula I, el Anillo A es de Fórmula A-1.

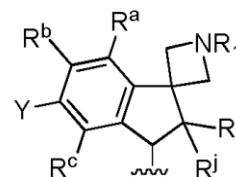
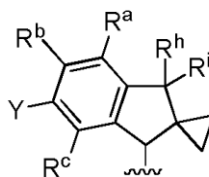
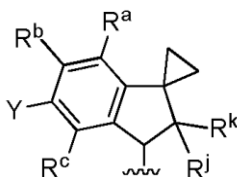
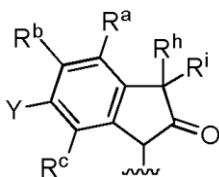
En una realización de Fórmula I, el Anillo A es de Fórmula A-1, en la que B es un enlace o CR^dR^e, D es un enlace o CR^fR^g, E es un enlace o CR^hRⁱ y F es CR^jR^k, con la condición de que el anillo formado por B, D, E y F junto con los átomos a los cuales están unidos contenga al menos cinco átomos, donde R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j y R^k son como se definen para la Fórmula I.

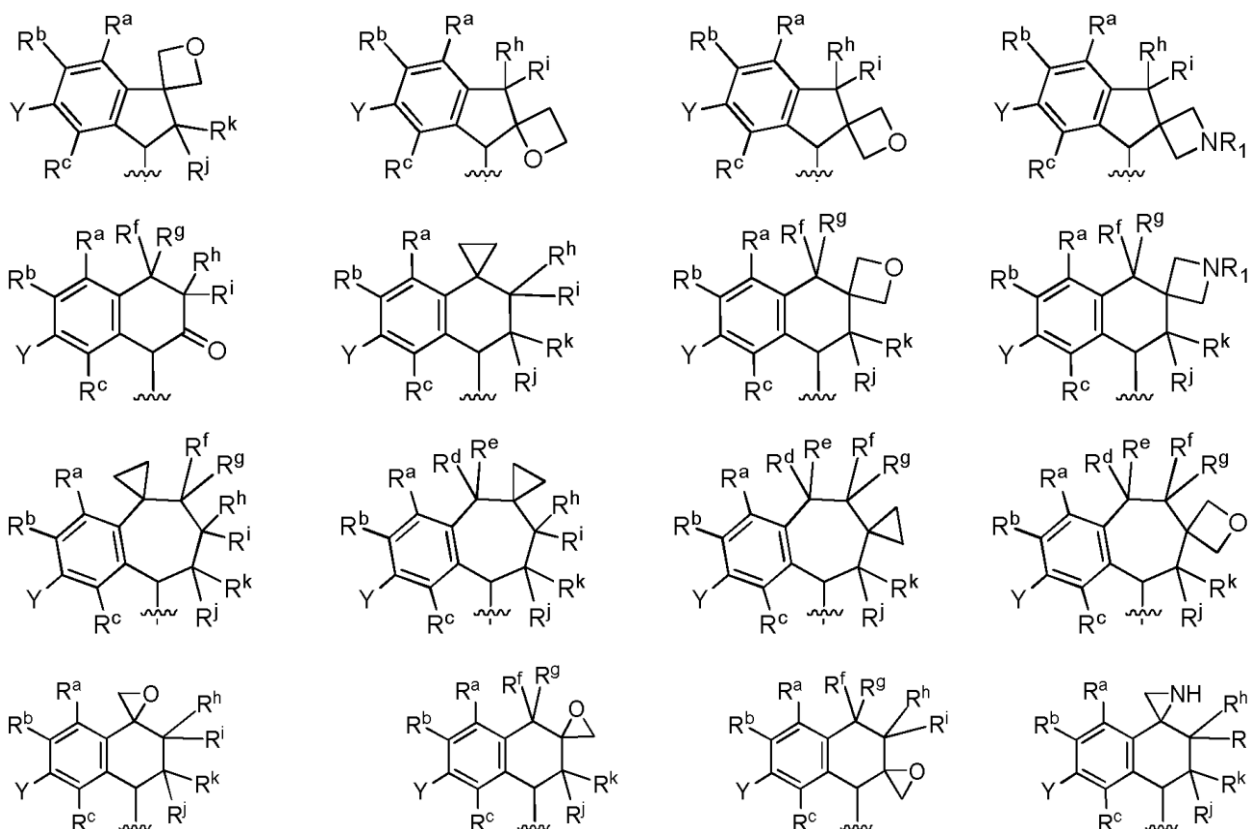
Los ejemplos de tales sistemas de anillos incluyen las estructuras:



donde R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j, R^k e Y son como se definen para la Fórmula I. En una realización de Fórmula I, el Anillo A es de Fórmula A-1, donde B es un enlace o CR^dR^e, D es un enlace o CR^fR^g, E es un enlace o CR^hRⁱ y F es CR^jR^k, con la condición de que el anillo formado por B, D, E y F junto con los átomos a los que se unen contenga 5-6 átomos.

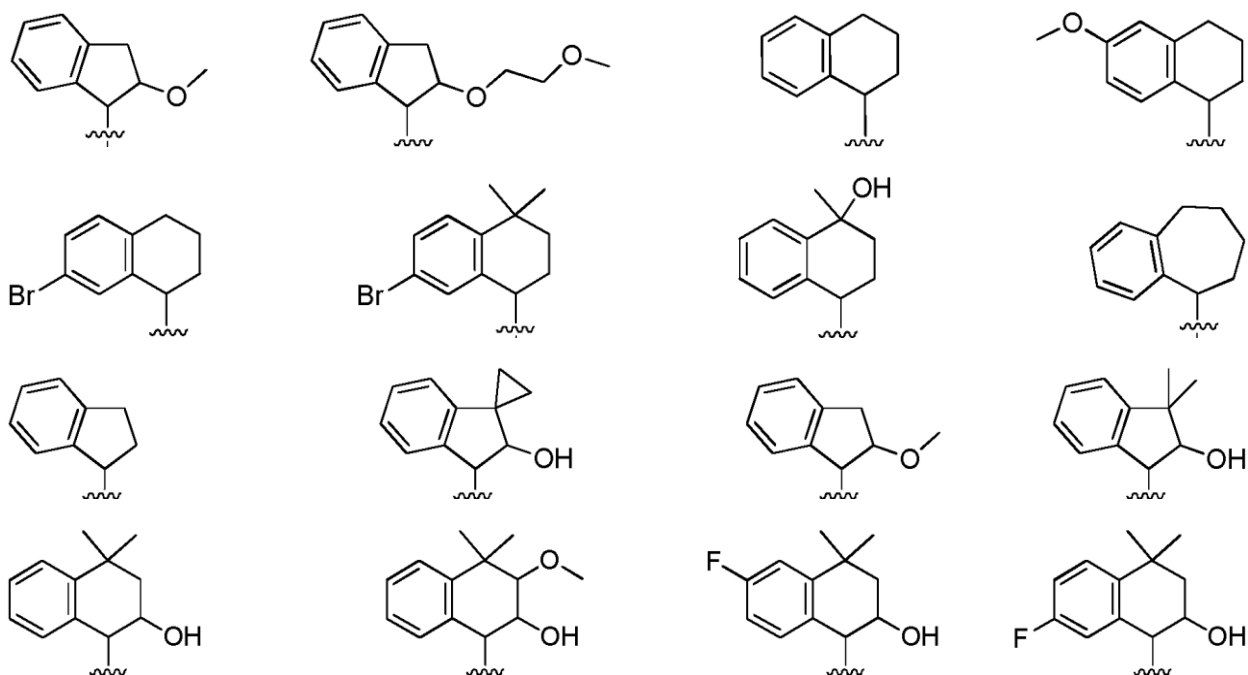
En una realización de Fórmula I, el Anillo A, cuando se encuentra representado por la Fórmula A-1, incluye, pero no se limita a, las siguientes estructuras:

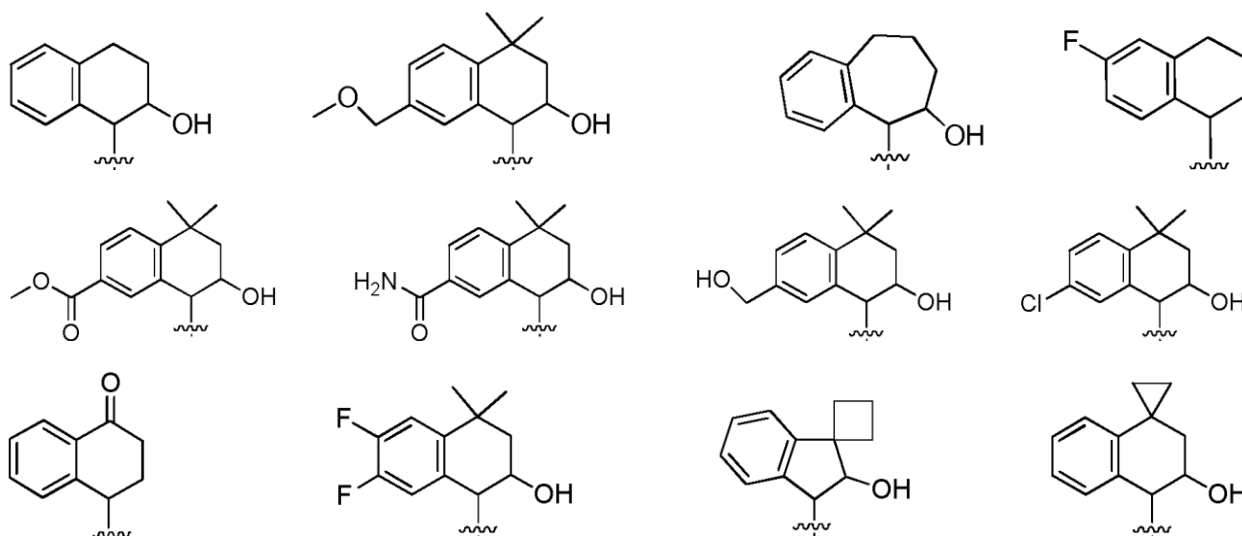




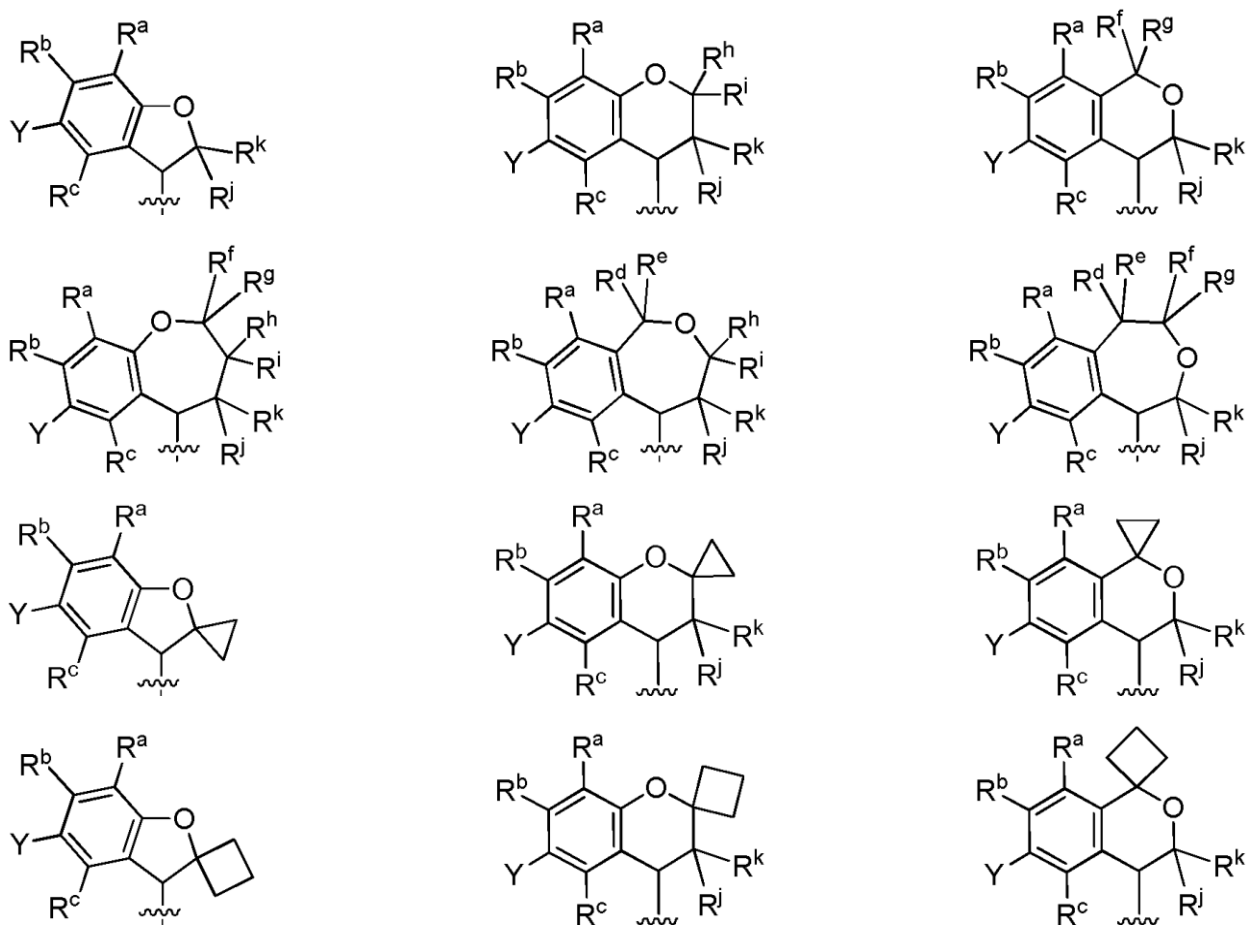
donde R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j , R^k e Y son como se definen para la Fórmula I. En una realización de las estructuras anteriores, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j , R^k e Y son como se definen para la Fórmula 1-2. En una realización de las estructuras anteriores y R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j , R^k e Y son como se definen para la Fórmula 1-2.

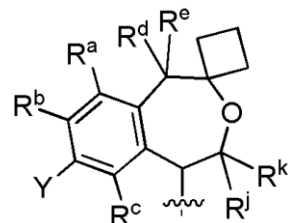
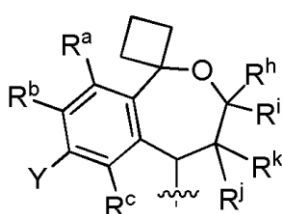
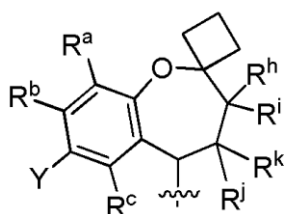
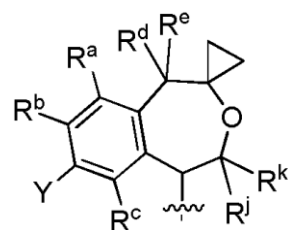
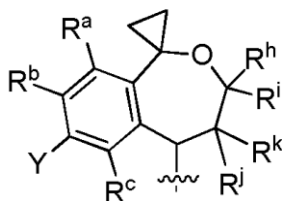
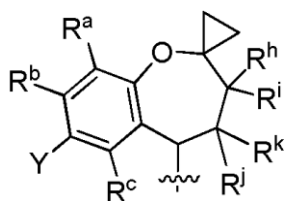
En una realización de Fórmula I, el Anillo A, cuando se encuentra representado por la Fórmula A-1, se selecciona de las estructuras:





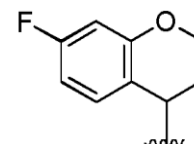
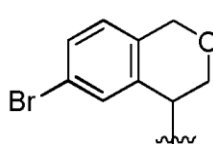
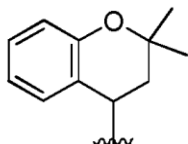
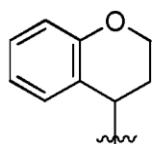
En una realización de Fórmula I, el Anillo A es A-1, en el que B es O, un enlace o CR^dR^e ; D es O, un enlace o CR^fR^g ; E es O, un enlace o CR^hR^i ; y F es CR^jR^k , con la condición de que el anillo formado por B, D, E y F junto con los átomos a los cuales están unidos contenga al menos cinco átomos y contenga un átomo de oxígeno, donde R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j y R^k son como se definen para la Fórmula I. Los ejemplos de tales sistemas de anillos incluyen, pero no se limitan a, las siguientes estructuras:



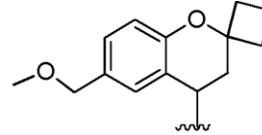
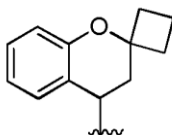
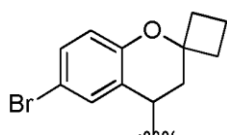
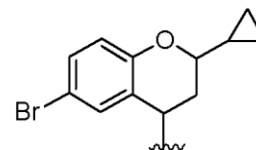
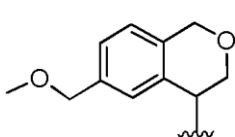
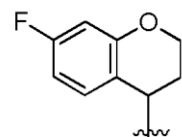
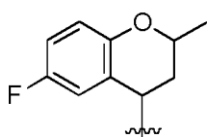


5 donde R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j , R^k e Y son como se definen para la Fórmula I.

En una realización de Fórmula I, el Anillo A cuando se representa por la Fórmula A-1 se selecciona de las estructuras:



10

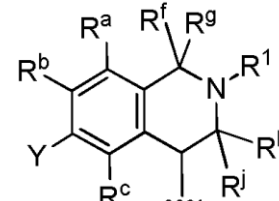
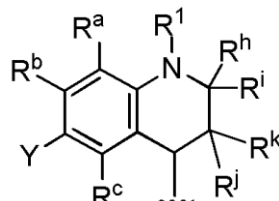
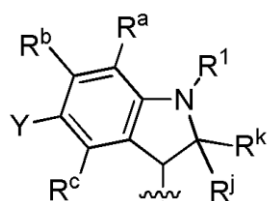


15

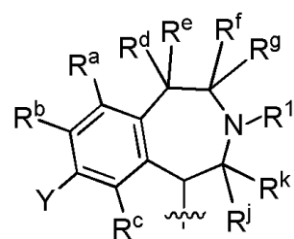
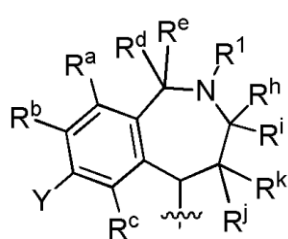
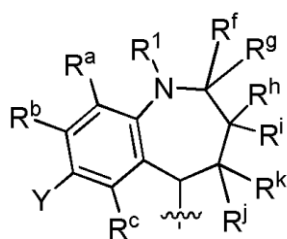
En una realización de Fórmula I, el Anillo A es A-1, en el que B es NR^1 , un enlace o CR^dR^e ; D es NR^1 , un enlace o CR^fR^g ; E es NR^1 , un enlace o CR^hR^i ; y F es CR^jR^k , con la condición de que el anillo formado por B, D, E y F junto con los átomos a los cuales se encuentran unidos contenga al menos cinco átomos y contenga un átomo de nitrógeno, donde R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j y R^k son como se definen para la Fórmula I.

20

En una realización de Fórmula I, el Anillo A, cuando se encuentra representado por la Fórmula A-1, incluye, pero no se limita a, las siguientes estructuras:

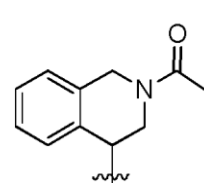
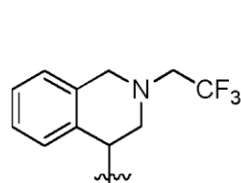
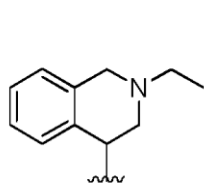
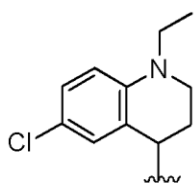
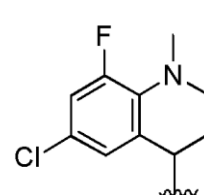
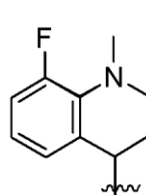
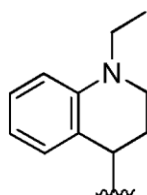
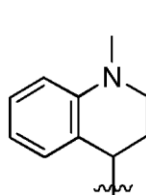


25

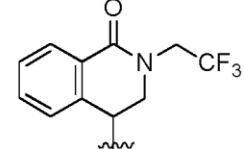
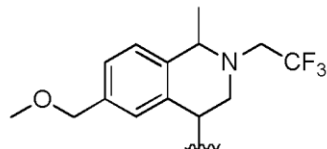
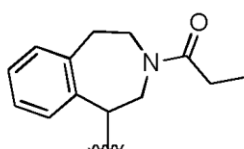
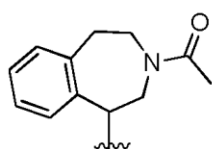
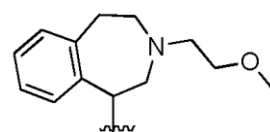
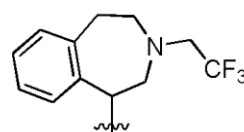
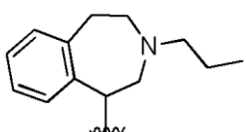
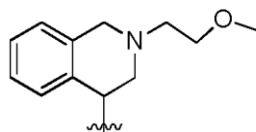


y similares, donde R^1 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j , R^k e Y son como se definen para la Fórmula I.

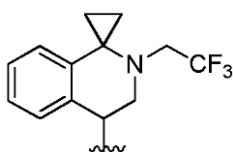
- 5 En una realización de la Fórmula I, el Anillo A, cuando se representa por la Fórmula A-1, se selecciona de las estructuras:



10

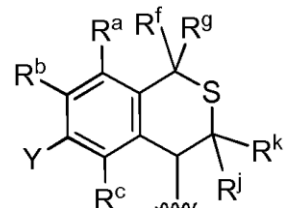
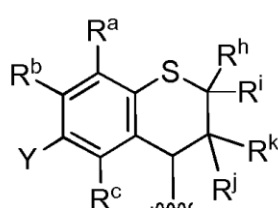
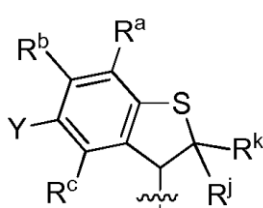


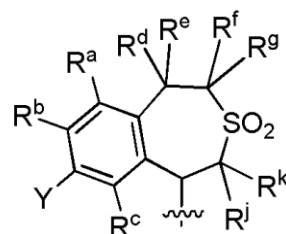
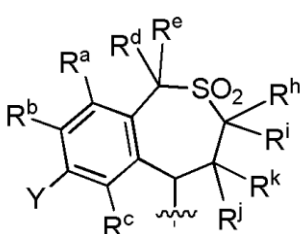
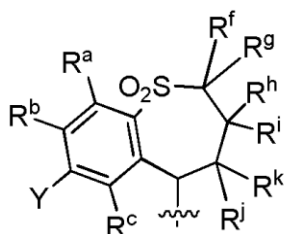
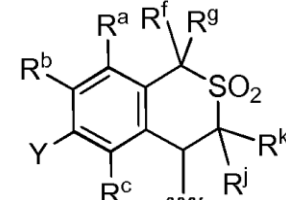
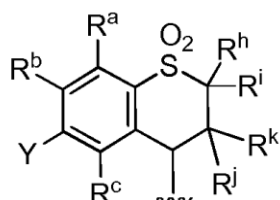
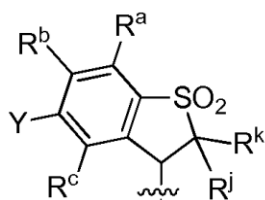
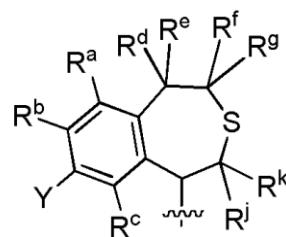
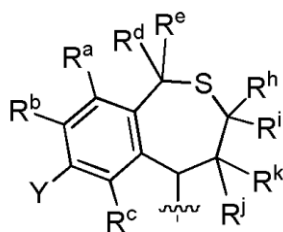
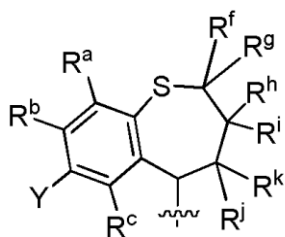
15



En una realización de la Fórmula I, el Anillo A cuando se representa por la Fórmula A-1 incluye, pero no se limita a, las siguientes estructuras:

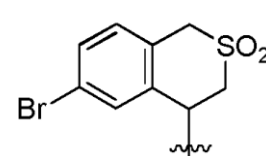
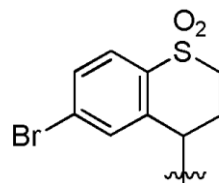
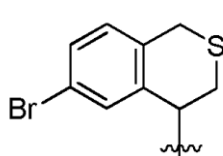
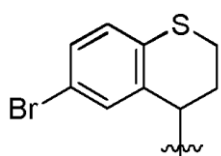
20





y similares, donde R^1 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j , R^k e Y son como se definen para la Fórmula I.

En una realización de la Fórmula I, el Anillo A cuando se representa por la Fórmula A-1, se selecciona de las estructuras:



En una realización de la Fórmula I, el Anillo A es de Fórmula A-1, en la que B es NR^1 u O; D es un enlace o CR^fR^g ; E es un enlace o CR^hR^i ; y F es CR^jR^k , con la condición de que el anillo formado por B, D, E y F junto con los átomos a los cuales se encuentran unidos contenga al menos cinco átomos, donde R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j y R^k son como se definen para la Fórmula I.

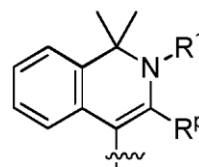
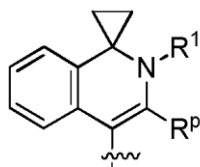
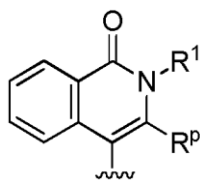
En una realización de la Fórmula I, el Anillo A es de Fórmula A-1, en la que B es un enlace o CR^dR^e ; D es NR^1 u O; E es un enlace o CR^hR^i ; y F es CR^jR^k , con la condición de que el anillo formado por B, D, E y F junto con los átomos a los cuales se encuentran unidos contenga al menos cinco átomos, donde R^d , R^e , R^h , R^i , R^j y R^k son como se definen para la Fórmula I.

En una realización de la Fórmula I, el Anillo A es de Fórmula A-2, donde G es CR^mR^n y K es NR^1 y R^m , R^n , R^p y R^1 son como se definen para la Fórmula I.

En una realización de la Fórmula I, el Anillo A es de Fórmula A-2, donde G es CR^mR^n y K es NR^1 ; R^m es H, alquilo(1-3C) [opcionalmente sustituido con 1-5 fluoros], ciclopropilo o ciclobutilo, R^n es H o alquilo(1-3C) [opcionalmente sustituido con 1-5 fluoros] y R^1 y R^p son como se definen para la Fórmula I.

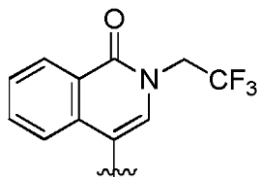
En una realización de la Fórmula I, el Anillo A es de Fórmula A-2, en el que G es CR^mR^n y K es NR^1 ; R^m y R^n forman juntos un grupo oxo; y R^1 y R^p son como se definen para la Fórmula I.

En una realización de la Fórmula I, el Anillo A cuando se representa por la Fórmula A-2 se selecciona de las estructuras:



y similares, donde R^1 y R^p son como se definen para la Fórmula I.

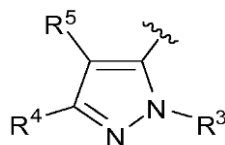
- 5 En una realización de la Fórmula I, el Anillo A cuando se representa por la Fórmula A-2



Ahora se hará referencia al Anillo C.

10

En una realización, el Anillo C es de Fórmula C-1:



C-1

- 15 donde R^3 , R^4 y R^5 son como se definen para la Fórmula I.

En una realización, R^3 es alquilo(1-6C). En una realización, R^3 es metilo o etilo.

20

En una realización, R^3 es hidroxialquilo(1-6C). Un ejemplo de R^3 es 2-hidroxietilo.

En una realización, R^3 es Ar^2 , donde Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno y alquilo(1-6C).

25

En una realización, R^3 cuando se representa por Ar^2 es fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3-clorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo o 3-cloro-2-fluorofenilo. En una realización, R^3 cuando se representa por Ar^2 es fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo o 4-metilfenilo. En una realización, R^3 es fenilo.

30

En una realización, R^3 es hetCyc¹, donde hetCyc¹ es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N y O. En una realización, R^3 es un anillo pirrolidinilo, tetrahidrofurano, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo o morfolinilo. En una realización, R^3 es tetrahydro-2H-piran-4-ilo.

35

En una realización, R^3 es cicloalquilo(3-7C). En una realización R^3 es ciclohexilo.

40

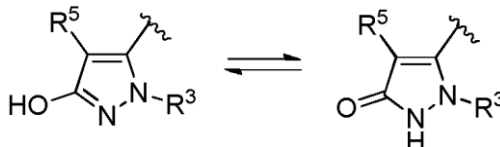
En una realización, R^3 es hetAr², donde hetAr² es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo que se seleccionan independientemente de N, O y S y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C) y halógeno. En una realización, R^3 es tienilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo o piridazinilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C) y halógeno. En una realización, R^3 es pirazolilo, piridilo o piridazinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C) y halógeno. En una realización, R^3 es pirazolilo, piridilo o piridazinilo opcionalmente sustituido con alquilo(1-6C) o halógeno. En una realización, R^3 cuando se representa por hetAr² es 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, piridazinilo y 3-cloropirid-5-ilo.

45

En una realización, R^3 se selecciona de Ar^2 y hetAr².

En una realización, R^3 es Ar^2 . En una realización, R^3 es fenilo.

En una realización, R^4 es OH. Un ejemplo de un anillo C-1 cuando R^4 es OH incluye las siguientes estructuras tautoméricas:



En una realización, R^4 es alquilo(1-6C). En una realización, R^4 es metilo, etilo, propilo, isopropilo o terc-butilo.

En una realización, R^4 es monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C) o pentafluoroalquilo(2-6C). En una realización, R^4 es fluorometilo, 2-fluoroetilo, difluorometilo y 2,2-difluoroetilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo o 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo.

En una realización, R^4 es trifluoro alquilo(1-6C). En una realización, R^4 es CF_3 .

En una realización, R^4 es cianoalquilo(1-6C). En una realización, R^4 es cianometilo o 2-cianopropan-2-ilo.

En una realización, R^4 es hidroxialquilo(1-6C). En una realización, R^4 es hidroximetilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo.

En una realización, R^4 es dihidroxialquilo(2-6C). En una realización, R^4 es 2,3-dihidroxi-2-metilpropilo.

En una realización, R^4 es (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C). En una realización, R^4 es metoximetilo, 2-metoxietilo o 3-metoxipropilo.

En una realización, R^4 es aminoalquilo(1-6C). En una realización, R^4 es aminometilo, 2-aminoetilo o 3-aminopropilo.

En una realización, R^4 es aminocarbonilalquilo(1-6C). En una realización, R^4 es aminocarbonilmetilo y 2-(aminocarbonil)etilo.

En una realización, R^4 es alquilsulfonamido(1-3C)alquilo(1-6C). En una realización, R^4 es $CH_3SO_2NHCH_2-$ o $CH_3SO_2NHCH_2CH_2-$.

En una realización, R^4 es hidroxycarbonilalquilo(1-6C). En una realización, R^4 es $HOC(=O)CH_2-$ y $HOC(=O)CH_2CH_2-$.

En una realización, R^4 es $hetAr^3$ alquilo (1-6C), donde $hetAr^3$ es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 átomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, S y O y está opcionalmente sustituido con alquilo(1-6C). En una realización, $hetAr^3$ es un tienilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo(1-6C). En una realización, R^4 , cuando se representa mediante $hetAr^3$ alquilo(1-6C) es (1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metilo y (5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilo.

En una realización, R^4 es Ar^3 alquilo(1-6C), donde fenilo está opcionalmente sustituido con alcoxi(1-4C) o hidroxialquilo(1-4C). En una realización, Ar^3 alquilo(1-6C) es bencilo.

En una realización, R^4 es alcoxi(1-6C). Los ejemplos incluyen metoxi y etoxi.

En una realización, R^4 es monofluoroalcoxi(1-6C), difluoroalcoxi(1-6C), trifluoroalcoxi(1-6C), tetrafluoroalcoxi(2-6C) o pentafluoroalcoxi(2-6C). En una realización, R^4 es fluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi o 2,2-difluoroetoxi. En una realización, R^4 es 2-fluoroetoxi.

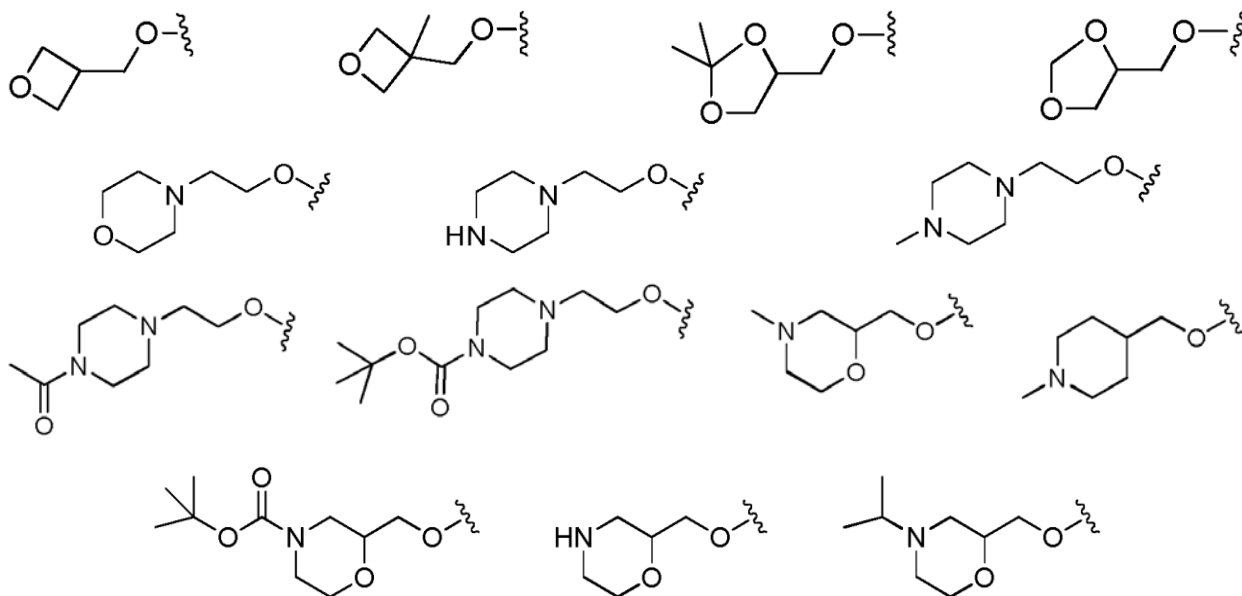
En una realización, R^4 es cianoalcoxi(1-6C). En una realización, R^4 es cianometoxi o 2-cianoetoxi.

En una realización, R^4 es hidroxialcoxi(1-6C). En una realización, R^4 es 2-hidroxi-2-metilpropoxi, 2-hidroxi-2-metilpropoxi, 2-hidroxi-2-metilpropoxi o 2-hidroxi-2-metilpropoxi.

En una realización, R^4 es dihidroxialcoxi(2-6C). En una realización, R^4 es 2,3-dihidroxi-2-metilpropoxi o 3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi.

En una realización, R^4 es aminoalcoxi(2-6C). En una realización, R^4 es $H_2NCH_2CH_2O-$ o $(CH_3)_3NCH_2CH_2O-$.

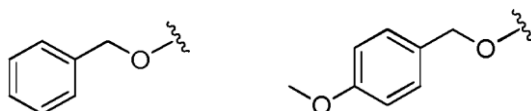
En una realización, R^4 es $\text{hetCyc}^2\text{alcoxi}(1-6\text{C})$ - donde hetCyc^2 es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N y O, en el que hetCyc^2 está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), (alcoxi 1-4C)carbonilo y acilo(1-6C). En una realización, hetCyc^2 es oxetainilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o 1,3-dioxolanilo opcionalmente sustituidos con 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), (alcoxi 1-4C)carbonilo y acilo(1-6C). En una realización, R^4 , cuando se representa por $\text{hetCyc}^2\text{alcoxi}(1-6\text{C})$ es oxetan-2-ilmetoxi, 2-(oxetan-2-il)propoxi, (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi, (1,3-dioxolan-4-il)metoxi, 2-morfolinoetoxi, 2-morfolinometoxi, piperaziniletioxi, piperidiniletioxi o piperidinilmetoxi opcionalmente sustituidos con 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), (alcoxi 1-4C)carbonilo y acilo(1-6C). En una realización, R^4 se representa por las estructuras:



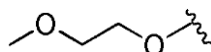
En una realización, R^4 es $\text{hetAr}^3\text{alcoxi}(1-6\text{C})$, donde hetAr^3 es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 átomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, S y O y está opcionalmente sustituido con alquilo(1-6C). En una realización, hetAr^3 es un anillo tienilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo(1-6C). En una realización, hetAr^3 es un anillo triazolilo o oxadiazolilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo(1-6C) tal como un grupo metilo. En una realización, R^4 , cuando se representa por $\text{hetAr}^3\text{alcoxi}(1-6\text{C})$, es (1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi o (5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi, que pueden representarse por las siguientes estructuras:



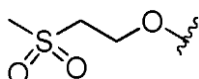
En una realización, R^4 es $\text{Ar}^3\text{alcoxi}(1-6\text{C})$, donde Ar^3 es fenilo opcionalmente sustituido con alcoxi(1-4C). En una realización, R^4 es fenilmetoxi o (4-metoxifenil)metoxi teniendo las estructuras:



En una realización, R^4 es (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C). En una realización, R^4 es (2-metoxi)etoxi teniendo la estructura:



En una realización, R^4 es (alquilsulfonyl 1-3C)alcoxi(1-6C). En una realización, R^4 es (2-metilsulfonyl)etoxi teniendo la estructura:



En una realización, R^4 es cicloalquilo(3-6C) opcionalmente sustituido con F, OH, (alquilo 1-6C), alcoxi(1-6C) o (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C). Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-hidroxiciclobutilo. En una realización, R^4 es ciclopropilo o 2-hidroxiciclobutilo. En una realización, R^4 es ciclopropilo.

- 5 En una realización, R^4 es hetAr^4 , donde hetAr^4 es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, S y O y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), halógeno, CN, hidroxialquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), fluoroalquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C), (cicloalquilo 3-6C)CH₂-(cicloalquilo 3-6C)C(=O)-, (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), alquilsulfonilo(1-6C), NH₂, (alquil 1-6C)amino, di(alquil 1-6C)amino, (trifluoroalcoxi 1-3C), fluoro(alquil 1-6C)amino, difluoro(alquil 1-6C)amino, trifluoro(alquil 1-6C)amino y (cicloalquil 3-4C)amino.

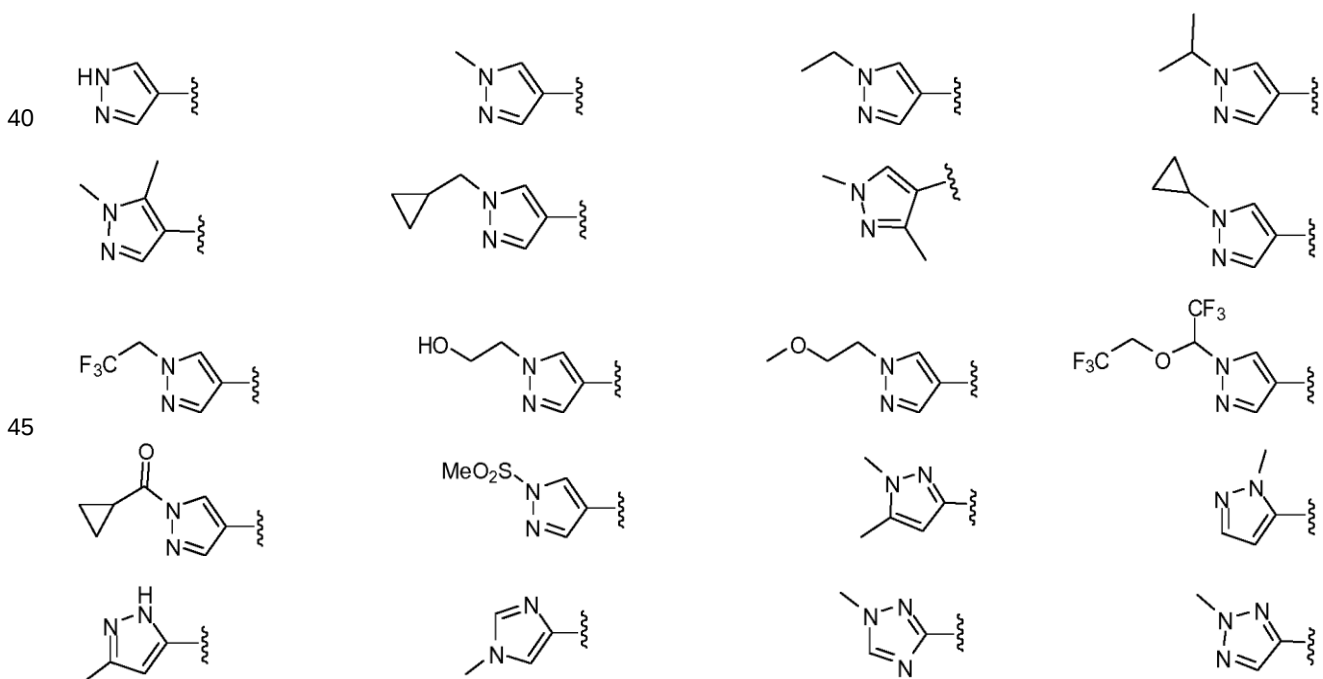
- 15 En una realización, R^4 es hetAr^4 , donde hetAr^4 es piridilo, pirimidinil piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo o 1,2,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), halógeno, CN, hidroxialquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), fluoroalquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C), (cicloalquilo 3-6C)CH₂-(cicloalquilo 3-6C)C(=O)-, (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), alquilsulfonilo(1-6C), NH₂, (alquil 1-6C)amino, di(alquil 1-6C)amino, (trifluoroalcoxi 1-3C), fluoro(alquil 1-6C)amino, difluoro(alquil 1-6C)amino, trifluoro(alquil 1-6C)amino y (cicloalquil 3-4C)amino.

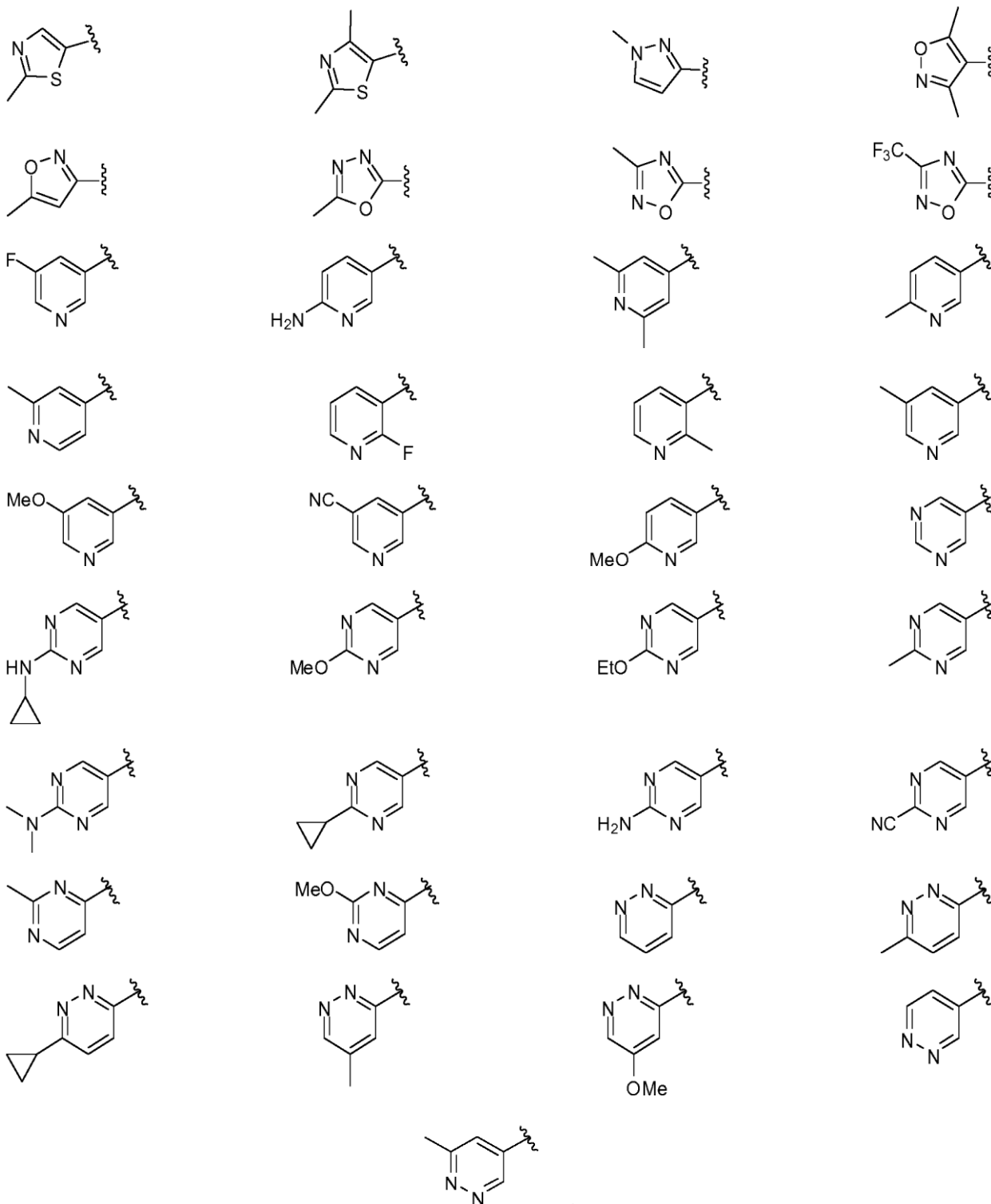
- 20 En una realización, R^4 es hetAr^4 donde hetAr^4 es piridilo, pirimidinil piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo o 1,2,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C), (cicloalquilo 3-6C)CH₂-(cicloalquilo 3-6C)C(=O)-, (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), alquilsulfonilo(1-6C), NH₂, (alquil 1-6C)amino, di(alquil 1-6C)amino, (trifluoroalcoxi 1-3C)trifluoroalquilo(1-3C) y ciclopropilNH-.

- 30 En una realización, R^4 es hetAr^4 , donde hetAr^4 es piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, oxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo o 1,2,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de fluoro, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, CN, H₂N-, (CH₃)₂N-, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 1-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2,2,2-trifluoroetilo, ciclopropilcarbonilo, metilsulfonilo y ciclopropilNH-.

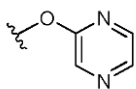
- 35 En una realización, R^4 es hetAr^4 , donde hetAr^4 es piridilo, pirimidinilo o pirdazinilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de fluoro, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, CN, H₂N-, CH₃NH-, (CH₃)₂N-, y ciclopropilNH-.

En una realización, R^4 cuando se representa por hetAr^4 se selecciona de las estructuras:



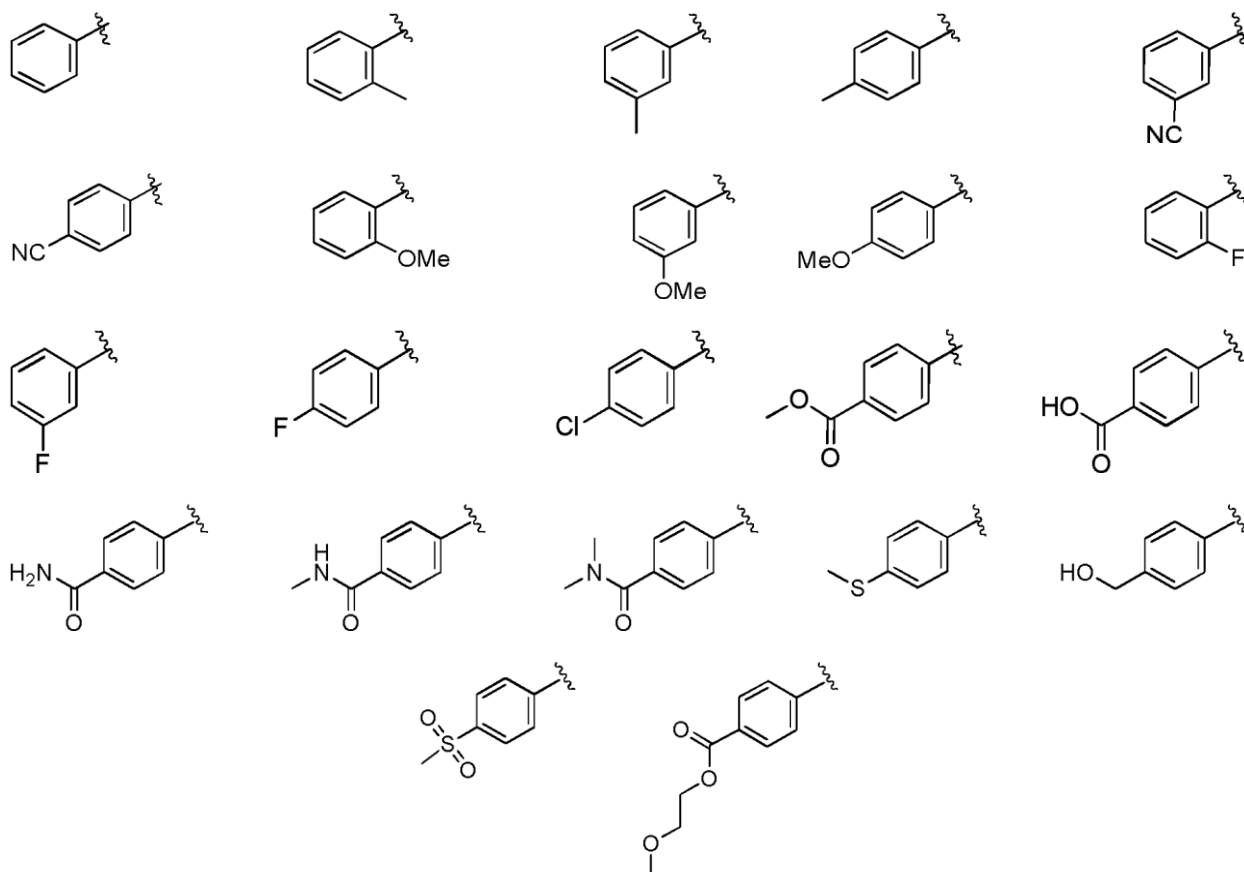


En una realización, R^4 es hetAr⁴-O-. En una realización, R^4 es la estructura:

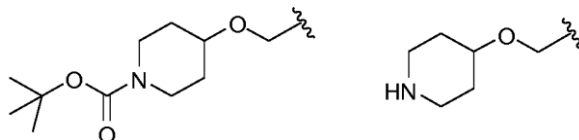


En una realización, R^4 es Ar⁴, donde Ar⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), halógeno, CN, CF₃, CF₃O-, alcoxi(1-6C), (alquilo 1-6C)OC(=O)-,

aminocarbonilo, alquiltio(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), (alquilo 1-6C)SO₂-, HOC(=O)- y (alcoxi 1-3C)(alquilo1-3C)OC(=O)-. En una realización, Ar⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de metilo, F, Cl, CN, metoxi, CH₃OC(=O)-, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metiltio, CH₃SO₂-, HOC(=O)- y CH₃OCH₂CH₂OC(=O)-. En una realización, Ar⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes. En una realización, R⁴ se selecciona de las estructuras:



En una realización, R⁴ es hetCyc²(O)CH₂-, donde hetCyc² es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N y O, en el que hetCyc² está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), (alcoxi 1-4C)carbonilo y acilo(1-6C). Los ejemplos de hetCyc² incluyen anillos oxetainilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y 1,3-dioxolanilo opcionalmente sustituidos con 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), (alcoxi 1-4C)carbonilo y acilo(1-6C). En una realización, R⁴ cuando se representa por hetCyc²(O)CH₂-, se selecciona de las estructuras:



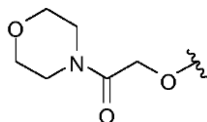
En una realización, R⁴ es (alcoxycarbonilo 1-4C)alcoxi(1-6C). En una realización, R⁴ es metoxycarbonilalcoxi(1-6C) o etilcarbonilalcoxi(1-6C). Un ejemplo particular es etoxycarbonilmetoxi.

En una realización, R⁴ es hidroxycarbonilalcoxi(1-6C). En una realización, R⁴ es hidroxycarbonilmetoxi.

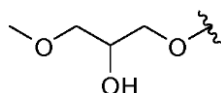
En una realización, R⁴ es aminocarbonilalcoxi(1-6C). En una realización, R⁴ es H₂NC(=O)alcoxi(1-6C), (alquilo 1-6C)NHC(=O)alcoxi(1-6C) o di(alquilo 1-6C)NC(=O)alcoxi(1-6C). En una realización, R⁴ es H₂NC(=O)CH₂O-, H₂NC(=O)CH₂CH₂O o CH₃CH₂NC(=O)CH₂O-.

En una realización, R⁴ es hetCyc²(=O)alcoxi(1-6C), donde hetCyc² es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N y O y está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), (alcoxi 1-4C)carbonilo y acilo(1-6C). En

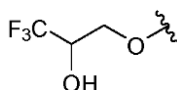
una realización, hetCyc^2 es oxetainilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o 1,3-dioxolanilo opcionalmente sustituidos con 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), (alcoxi 1-4C)carbonilo y acilo(1-6C). En una realización, hetCyc^2 es morfolinilo. En una realización, R^4 cuando lo representa $\text{hetCyc}^2\text{C}(=\text{O})\text{alcoxi}(1-6\text{C})$ es la estructura:



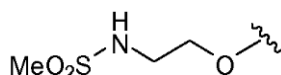
En una realización, R^4 es hidroxialcoxi(1-3C)alcoxi(1-6C). En una realización, R^4 es 2-hidroxio-3-metoxipropoxi, teniendo la estructura:



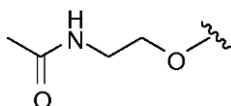
En una realización, R^4 es hidroxitrifluoroalcoxi(1-6C). En una realización, R^4 es 3,3,3-difluoro-2-hidroxipropoxi teniendo la estructura:



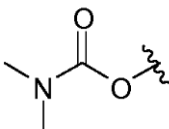
En una realización, R^4 es alquilsulfonamido(1-3C)alcoxi(1-6C). En una realización, R^4 es metansulfonamidoalcoxi(1-6C). En una realización, R^4 es 2-metansulfonamidoetoxi teniendo la estructura:



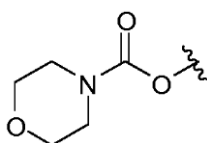
En una realización, R^4 es alquilamido(1-3C)alcoxi(1-6C). En una realización, R^4 es (2-metilamido)etoxi teniendo la estructura:



En una realización, R^4 es di(alquil 1-3C)aminocarboxi. En una realización, R^4 es dimetilaminocarboxi teniendo la estructura:



En una realización, R^4 es $\text{hetCyc}^2\text{C}(=\text{O})\text{O}^-$, donde hetCyc^2 es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N y O y está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), (alcoxi 1-4C)carbonilo y acilo(1-6C). En una realización, hetCyc^2 es oxetainilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o 1,3-dioxolanilo opcionalmente sustituidos con 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), (alcoxi 1-4C)carbonilo y acilo(1-6C). En una realización, hetCyc^2 es morfolinilo. En una realización, R^4 , cuando se representa por $\text{hetCyc}^2\text{C}(=\text{O})\text{O}^-$, es la estructura:



En una realización, R^4 es hidroxidifluoroalquilo(1-6C). En una realización, R^4 es 2,2-difluoro-2-hidroxietilo.

En una realización, R^4 es (alquilcarboxi 1-4C)alquilo(1-6C). En una realización, R^4 es metilcarboxialquilo(1-6C). En

una realización, R^4 es 2-(metilcarboxi)etilo.

En una realización, R^4 es alcóxicarbonilo(1-6C). En una realización, R^4 es metoxycarbonilo o etoxycarbonilo.

En una realización, R^4 es hidroxycarbonilo.

5

En una realización, R^4 es aminocarbonilo, esto es, un radical $RR'NCO'$ donde R y R' son independientemente hidrógeno o alquilo(1-6C) como se define en el presente documento. En una realización, R^4 es aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, etilcarbonilo o isopropilaminocarbonilo.

10 En una realización, R^4 es (alcoxi 1-3C)aminocarbonilo. En una realización, R^4 es metoxicaminocarbonilo.

En una realización, R^4 es $hetCyc^3$, donde es un heterociclo de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N y O y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, CN, CF_3 , alquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), acilo(1-6C)-, alquilsulfonilo(1-6C), trifluorometilsulfonilo y (alcoxi 1-4C)carbonilo. En una realización, $hetCyc^3$ es tetrahidropirano, piperidino, pirrolidino o acetidinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, CN, alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), acilo(1-6C)-, alquilsulfonilo(1-6C), trifluorometilsulfonilo y (alcoxi 1-4C)carbonilo. En una realización, $hetCyc^3$ está opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes. En una realización, $hetCyc^3$ es tetrahidropirano, piperidino, pirrolidino o acetidinilo opcionalmente sustituido con CN, Me, $CH_3C(=O)-$, $MeSO_2-$ o CF_3SO_2- . En una realización, R^4 cuando se representa por $hetAr^3$, se selecciona de las estructuras:

15

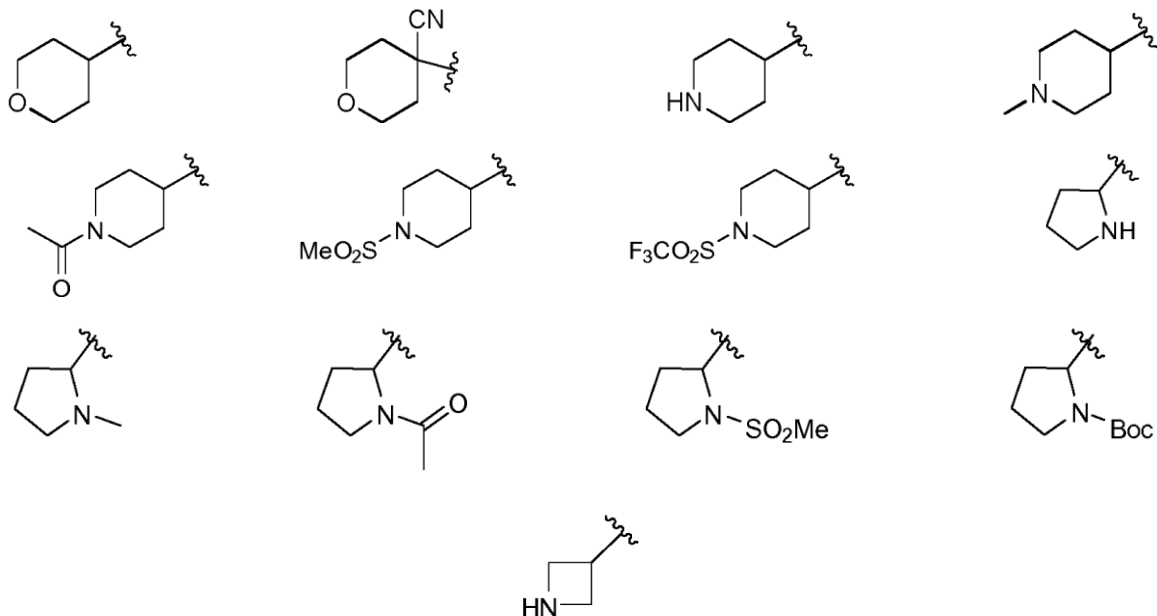
20

25

30

35

40

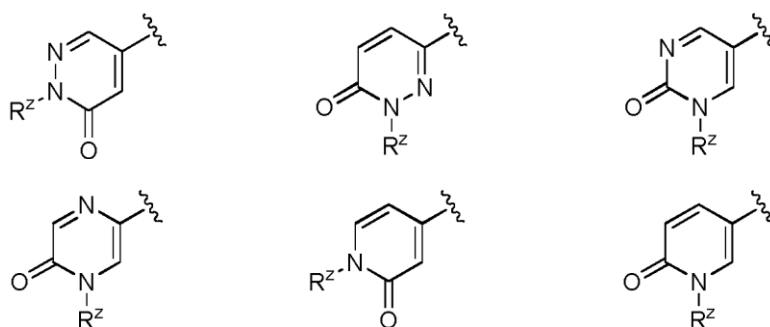


En una realización, R^4 es halógeno. En una realización, R^4 es Br.

En una realización, R^4 es CN

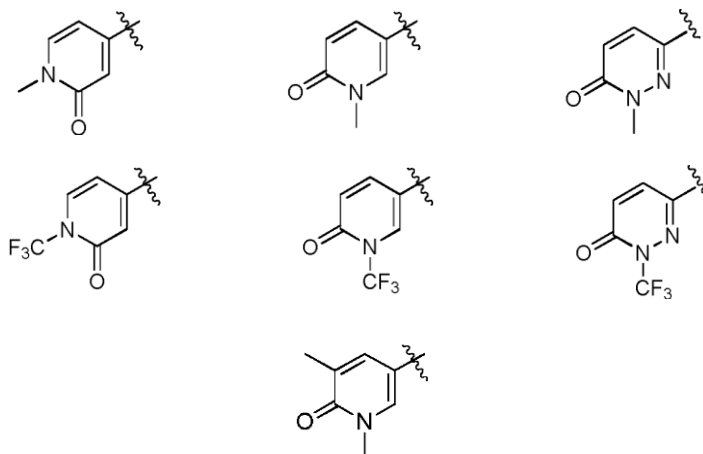
En una realización, R^4 es trifluorometilsulfonilo.

En una realización, R^4 es $hetAr^5$ donde $hetAr^5$ es un grupo que se selecciona de las estructuras:



donde R^2 es cicloalquilo(3-4C) o alquilo(1-3C) (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), en el que cada uno de dichos grupos $hetAr^5$ está opcionalmente sustituido además con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de F y alquilo(1-3C), sustituido opcionalmente con 1-3 fluoros.

- 5 En una realización, R^4 cuando se representa por $hetAr^5$ se selecciona de las estructuras:



10

En una realización, R^4 es N-(alquil 1-3C)oxadiazolonilo. En una realización, R^4 se representa por las estructuras:



15

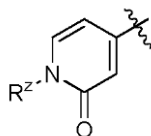
- 20 En una realización, R^4 se selecciona de H, alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), monofluoroalcoxi(1-6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C), dihidroxialcoxi(2-6C), $hetCyc^2$ alcoxi(1-6C), Ar^3 alcoxi(1-6C), (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C), (alquilsulfonil 1-3C)alcoxi(1-6C), cicloalquilo(3-6C), $hetAr^4$, $hetAr^4-O-$, Ar^4 y $hetAr^5$.

En una realización, R^4 es $hetAr^4$, Ar^4 o $hetAr^5$.

En una realización, R^4 es $hetAr^4$ o $hetAr^5$.

25

En una realización, R^4 es pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C) o un grupo $hetAr^5$ teniendo la estructura:



30

donde R^2 es cicloalquilo(3-4C) o alquilo(1-3C) (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), en el que dicho grupo $hetAr^5$ está opcionalmente sustituido además con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de F y alquilo(1-3C) sustituido opcionalmente con 1-3 fluoros.

- 35 En una realización, R^5 es alquilo(1-6C). En una realización, R^5 es metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo.

En una realización, R^5 es monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C) o pentafluoroalquilo(2-6C). En una realización, R^5 es fluorometilo, 2-fluoroetilo, difluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 1,3-difluoroprop-2-ilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 1,1,2,2-tetrafluoropropano o 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo.

40

En una realización, R^5 es halógeno. En una realización, R^5 es F. En una realización, R^5 es Cl. En una realización, R^5 es Br.

En una realización, R^5 es CN

En una realización, R^5 es alcoxi(1-4C). En una realización, R^5 es metoxi o etoxi.

5 En una realización, R^5 es hidroxialquilo(1-4C). En una realización, R^5 es hidroximetilo o 3-hidroxipropilo.

En una realización, R^5 es (alquil 1-4C)OC(=O)-. En una realización, R^5 es $CH_3CH_2OC(=O)-$.

En una realización, R^5 es alquiltio(1-6C). En una realización, R^5 es metiltio (MeS-).

10 En una realización, R^5 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C). En una realización, R^5 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de F, Cl, metilo, etilo, metoxi y etoxi. En una realización, R^5 es fenilo.

15 En una realización, R^5 es cicloalquilo(3-4C). En una realización, R^5 es ciclopropilo. En una realización, R^5 es ciclobutilo.

En una realización, R^5 es amino. En una realización, R^5 es NH_2 .

20 En una realización, R^5 es aminocarbonilo. En una realización, R^5 es $H_2NC(=O)-$.

En una realización, R^5 es trifluoro(alquil 1-3C)amido. En una realización, R^5 es $CF_3C(=O)NH-$.

25 En una realización, R^5 es halógeno, CN, alquilo(1-6C), alcoxi(1-4C), hidroxialquilo(1-4C) o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C).

En una realización, R^5 se selecciona de halógeno y alquilo(1-6C).

30 En una realización, R^5 se selecciona de metilo, Cl y Br.

En una realización de la Fórmula I, R^4 se selecciona de H, alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C), (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C), cicloalquilo(3-6C), $hetAr^4$, Ar^4 y $hetAr^5$; y R^5 se selecciona de halógeno, CN, alquilo(1-6C), alcoxi(1-4C), hidroxialquilo(1-4C), alquiltio(1-6C) y fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C).

En una realización de la Fórmula I, R^4 se selecciona de $hetAr^4$, Ar^4 y $hetAr^5$; y R^5 se selecciona de alquilo(1-6C).

40 En una realización de la Fórmula I, R^4 se selecciona de $hetAr^4$ y $hetAr^5$; y R^5 se selecciona de alquilo(1-6C).

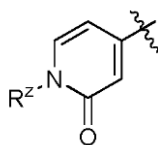
En una realización de la Fórmula I, R^4 es $hetAr^4$ y R^5 se selecciona de alquilo(1-6C).

En una realización de la Fórmula I, R^4 es pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo(1-6C); y R^5 se selecciona de alquilo(1-6C).

45 En una realización de la Fórmula I, R^4 es $hetAr^5$; y R^5 se selecciona de alquilo(1-6C).

En una realización de la Fórmula I, R^4 es un grupo $hetAr^5$ que tiene la estructura:

50



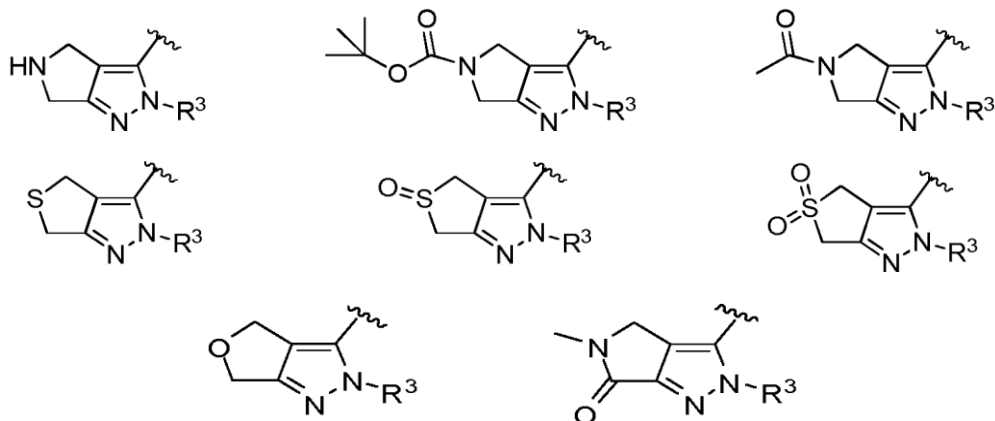
55 donde R^z es cicloalquilo(3-4C) o alquilo(1-3C) (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), en el que dicho grupo $hetAr^5$ está opcionalmente sustituido además con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de F y alquilo(1-3C), sustituido opcionalmente con 1-3 fluoros; y R^5 se selecciona de alquilo (1-6C).

En una realización, R^4 y R^5 junto con los átomos a los que se unen forman un anillo carbocíclico saturado, parcialmente insaturado o insaturado de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que se selecciona de N, O o S, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de (alquilo 1-6C)C(=O)O-, acilo(1-6), alquilo(1-6C) y oxo, y dicho átomo del anillo de azufre está opcionalmente oxidado en S(=O) o SO_2 .

60

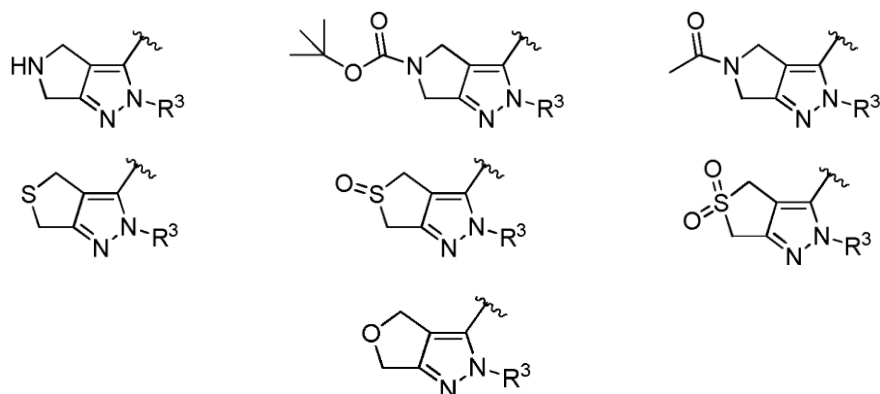
En una realización, R^4 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo seleccionado de N, O o S, en el que dicho átomo de nitrógeno del anillo está opcionalmente sustituido con (alquilo 1-6C)C(=O)O- o acilo(1-6) y dicho átomo del anillo de azufre está opcionalmente oxidado en S(=O) o SO_2 .

En una realización, R^4 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o insaturado de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que seleccionado de N, O o S, en el que dicho átomo de N está opcionalmente sustituido con (alquil 1-6C)C(=O)O-, (alquilo 1-6C)C(=O)-, alquilo(1-6C) u oxo, y dicho átomo S del anillo está opcionalmente oxidado en S(=O) o SO_2 . En una realización, el Anillo C, cuando R^4 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros, se selecciona de las estructuras:



donde R^3 es como se define para la Fórmula I. En una realización de dichas estructuras, R^3 es fenilo.

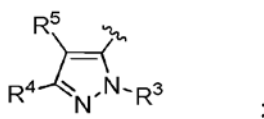
En una realización, R^4 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que se selecciona de N, O o S, en el que dicho anillo N está opcionalmente sustituido con (alquilo 1-6C)C(=O)O- o (alquilo 1-6C)C(=O)- y dicho átomo del anillo S está opcionalmente oxidado para formar S(=O) o SO_2 . En una realización, el Anillo C, cuando R^4 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros, se selecciona de las estructuras:



donde R^3 es como se define para la Fórmula I. En una realización de dichas estructuras, R^3 es fenilo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, que se designa como Fórmula I-a, en la que:

X es O;
El Anillo C es C-1



C-1

R³ es alquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), Ar², hetCyc¹, cicloalquilo(3-7C) o hetAr²;

R⁴ es H, OH, alquilo(1-6C), monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C), pentafluoroalquilo(2-6C), cianoalquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), dihidroxialquilo(2-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), aminoalquilo(1-6C), aminocarbonilalquilo(1-6C), alquil(1-3C)sulfonamidoalquilo(1-6C), sulfamidoalquilo(1-6C), hidroxycarbonilalquilo(1-6C), hetAr³alquilo(1-6C), Ar³alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), monofluoroalcoxi(1-6C), difluoroalcoxi(1-6C), trifluoroalcoxi(1-6C), tetrafluoroalcoxi(2-6C), pentafluoroalcoxi(2-6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C), dihidroxialcoxi(2-6C), aminoalcoxi(2-6C), hidroxilcarbonilalcoxi(1-6C), hetCyc²alcoxi(1-6C), hetAr³alcoxi(1-6C), Ar³alcoxi(1-6C), (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C), (alquilsulfonyl 1-3C)alcoxi(1-6C), cicloalquilo(3-6C) [opcionalmente sustituido con F, OH, (alquilo 1-6C), alcoxi(1-6C) o (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C)], hetAr⁴, hetAr⁴-O-, Ar⁴, hetCyc²(O)CH₂-, (alcoxicarbonilo 1-4C)alcoxi(1-6C), hidroxilcarbonilalcoxi(1-6C), aminocarbonilalcoxi(1-6C), hetCyc²C(=O)alcoxi(1-6C), hidroxil(alcoxi 1-3C)alcoxi(1-6C), hidroxitrifluoroalcoxi(1-6C), alquil(1-3C)sulfonamidoalcoxi(1-6C), alquilamido(1-3C)alcoxi(1-6C), di(alquil 1-3C)aminocarboxi, hetCyc²C(=O)O-, hidroxidifluoroalquilo(1-6C), (alquilcarboxi 1-4C)alquilo(1-6C), alcoxicarbonilo(1-6C), hidroxilcarbonilo, aminocarbonilo, (alcoxi 1-3C)aminocarbonilo, hetCyc³, halógeno, CN, trifluorometilsulfonyl, N-(alquil 1-3C)oxadiazolonilo o hetAr⁵;

R⁵ es alquilo(1-6C), monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C), pentafluoroalquilo(2-6C), halógeno, CN, alcoxi(1-4C), hidroxialquilo(1-4C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-4C), (alquilo 1-4C)OC(=O)- o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C); o

R⁴ y R⁵ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado o insaturado de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que se selecciona de N, O o S, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de (alquil 1-6C)C(=O)O-, acilo(1-6C), alquilo(1-6C) y oxo, y dicho átomo del anillo de azufre está opcionalmente oxidado en S(=O) o SO₂;

y el Anillo A, Y, R^a, R^b, R^c, B, D, E, F, G, K, R¹, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j, R^k, R^m, Rⁿ, R^p, Ar², hetCyc¹, hetCyc², hetCyc³, hetAr³, Ar³, hetAr⁴ y Ar⁴ son como se definen para la Fórmula I.

En una realización de la Fórmula I-a, R⁴ es alcoxi(1-6C), hetAr⁴, Ar⁴ o hetAr⁵; y el Anillo A, Y, R^a, R^b, R^c, B, D, E, F, G, K, R^p, R³, R⁵, Ar², hetAr⁴, Ar⁴ y hetAr⁵ son como se definen para la Fórmula I.

En una realización de la Fórmula I-a, el Anillo A es de fórmula **A-1**; B es un enlace o CR^dR^e, D es un enlace o CR^fR^g, E es un enlace o CR^hRⁱ y F es CR^jR^k, en la que el anillo formado por B, D, E y F junto con los átomos a los cuales se encuentran unidos contiene 5-6 átomos, e Y, R^a, R^b, R^c, R^p, R³, R⁴, R⁵, Ar², hetAr⁴, Ar⁴ y hetAr⁵ son como se definen para la Fórmula I.

En una realización de la Fórmula I-a, R³ es Ar²; R⁴ es alcoxi(1-6C), hetAr⁴, Ar⁴ o hetAr⁵; R⁵ es alquilo(1-6C); y el Anillo A, Y, R^a, R^b, R^c, B, D, E, F, G, K, R¹, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j, R^k, R^m, Rⁿ, R^p, Ar², hetAr⁴, Ar⁴ y hetAr⁵ son como se definen para la Fórmula I. En una realización, R³ es fenilo.

En una realización de la Fórmula I-a, R³ es Ar²; R⁴ es alcoxi(1-6C), hetAr⁴ o hetAr⁵; R⁵ es alquilo(1-6C); y el Anillo A, Y, R^a, R^b, R^c, B, D, E, F, G, K, R¹, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j, R^k, R^m, Rⁿ, R^p, Ar², hetAr⁴ y hetAr⁵ son como se definen para la Fórmula I. En una realización, R³ es fenilo.

En una realización de la Fórmula I-a, R³ es Ar²; R⁴ es alcoxi(1-6C) o hetAr⁵; R⁵ es alquilo(1-6C); y el Anillo A, Y, R^a, R^b, R^c, B, D, E, F, G, K, R¹, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j, R^k, R^m, Rⁿ, R^p, Ar², hetAr⁵ y Ar⁴ son como se definen para la Fórmula I. En una realización, R³ es fenilo.

En una realización de la Fórmula I-a, R³ es Ar²; R⁴ es alcoxi(1-6C) o hetAr⁴; R⁵ es alquilo(1-6C); el Anillo A es de fórmula **A-1**; e Y, R^a, R^b, R^c, B, D, E, F, R¹, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j, R^k, Ar², hetAr⁴ y Ar⁴ son como se definen para la Fórmula I. En una realización, R³ es fenilo.

En una realización de la Fórmula I-a, R³ es Ar²; R⁴ es alcoxi(1-6C) o hetAr⁴; R⁵ es alquilo(1-6C); Y es H; el Anillo A es de fórmula **A-1**; B es un enlace o CR^dR^e, D es un enlace o CR^fR^g, E es un enlace o CR^hRⁱ, y F es CR^jR^k, en el que el anillo formado por B, D, E y F junto con los átomos a los que está unido que contiene 5-6 átomos, y R^a, R^b, R^c, R¹, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j, R^k, Ar², hetAr⁴ y Ar⁴ son como se definen para la Fórmula I. En una realización, R³ es fenilo.

En una realización de la Fórmula I-a, R³ es Ar²; R⁴ es alcoxi(1-6C), hetAr⁴ o hetAr⁵; R⁵ es halógeno o alquilo(1-6C); el Anillo A es de fórmula **A-2**; e Y, R^a, R^b, R^c, G, K, R¹, R^m, Rⁿ, R^p, Ar², hetAr⁴ y hetAr⁵ son como se definen para la Fórmula I. En una realización, R³ es fenilo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, que se designa como Fórmula I-b, en la que:

X es O;

El Anillo A es de fórmula A-1:

B es un enlace o CR^dR^e ,

D es un enlace o CR^fR^g ,

E es un enlace o CR^hR^i , y

F es CR^jR^k ,

con la condición de que el anillo formado por B, D, E y F junto con los átomos a los que están unidos contenga al menos cinco átomos;

de cero a cuatro de R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j y R^k son independientemente OH, alquilo(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], cicloalquilo(3-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], (alcoxi 1-3C)alquilo(2-6C)[opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], alcoxi(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], o (alcoxi 1-3C)alcoxi(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros],

o uno de un par de R^d y R^e , o R^f y R^g , o R^h y R^i , o R^j y R^k , junto con el átomo de carbono al cual se unen forman un anillo de cicloalquilo(3-6C), oxetanilo o acetidinilo, o uno de un par de R^d y R^e , o R^f y R^g , o R^h y R^i , o R^j y R^k forman un grupo oxo, y los demás son hidrógeno,

y en la que solo uno de R^d y R^e puede ser OH y ninguno es OH si B está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^f y R^g puede ser OH y ninguno es OH si D está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^h y R^i puede ser OH y ninguno es OH si E está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^j y R^k puede ser OH y ninguno es OH si F está conectado a un heteroátomo;

y R^a , R^b , R^c , Y y el Anillo C son como se definen para la Fórmula I. En una realización adicional de la Fórmula I-b, el Anillo C es C-1. En una realización adicional de la Fórmula I-b, R^4 es alcoxi(1-6C), hetAr^4 o hetAr^5 . En una realización adicional de la Fórmula I-b, R^3 es Ar^2 . En una realización adicional de la Fórmula I-b, R^5 es halógeno o alquilo(1-6C). En una realización adicional de la Fórmula I-b, Y es H, halógeno o (alcoxi1-3C)alquilo(1-6C). En una realización adicional de la Fórmula I-b, R^3 es fenilo.

En otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I que se designa como Fórmula I-c, en la que:

X es O;

B es O, un enlace o CR^dR^e ,

D es O, un enlace o CR^fR^g ,

E es O, un enlace o CR^hR^i , y

F es CR^jR^k ,

con la condición de que el anillo formado por B, D, E y F junto con los átomos a los que están unidos contenga al menos un átomo de oxígeno;

de cero a cuatro de R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j y R^k son independientemente OH, alquilo(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], cicloalquilo(3-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], (alcoxi 1-3C)alquilo(2-6C)[opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], alcoxi(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], o (alcoxi 1-3C)alcoxi(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros],

o uno de un par de R^d y R^e , o R^f y R^g , o R^h y R^i , o R^j y R^k , junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de cicloalquilo(3-6C), oxetanilo o acetidinilo, o uno de un par de R^d y R^e , o R^f y R^g , o R^h y R^i , o R^j y R^k forman un grupo oxo, y los demás son hidrógeno.

y donde solo uno de R^d y R^e puede ser OH y ninguno es OH si B está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^f y R^g puede ser OH y ninguno es OH si D está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^h y R^i puede ser OH y ninguno es OH si E está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^j y R^k puede ser OH y ninguno es OH si F está conectado a un heteroátomo;

y R^a , R^b , R^c , Y y el Anillo C son como se definen para la Fórmula I. En una realización, B es O, D es un enlace o CR^dR^e y E es un enlace o CR^hR^i . En una realización, B es un enlace o CR^dR^e , D es O y E es un enlace o CR^hR^i . En una realización, B es un enlace o CR^dR^e , D es un enlace o CR^fR^g y E es O. En una realización adicional de la Fórmula I-c, R^4 es alcoxi(1-6C), hetAr^4 o hetAr^5 . En una realización adicional de la Fórmula I-c, R^3 es Ar^2 . En una realización adicional de la Fórmula I-c, R^5 es halógeno o alquilo(1-6C). En una realización adicional de la Fórmula I-c, Y es H, halógeno o (alcoxi1-3C)alquilo(1-6C). En una realización adicional de la Fórmula I-c, R^3 es fenilo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, que se designa como Fórmula I-d, en el que:

X es O;

B es NR^1 , un enlace o CR^dR^e ,

D es NR^1 , un enlace o CR^fR^g ,

E es NR^1 , un enlace o CR^hR^i ,

F es CR^jR^k ,

siempre y cuando el anillo formado por B, D, E y F junto con los átomos a los que están unidos contenga al menos cinco átomos y contenga al menos un átomo de nitrógeno;

de cero a cuatro de R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j y R^k son independientemente OH, alquilo(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], cicloalquilo(3-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], (alcoxi 1-3C)alquilo(2-6C)[opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], alcoxi(1-6C) [opcionalmente sustituido con

uno a cinco fluoros], o (alcoxi 1-3C)alcoxi(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], o uno de un par de R^d y R^e , o R^f y R^g , o R^h y R^i , o R^j y R^k , junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de cicloalquilo(3-6C), oxetanilo o acetidinilo, o uno de un par de R^d y R^e , o R^f y R^g , o R^h y R^i , o R^j y R^k forman un grupo oxo, y los demás son hidrógeno, y en el que solo uno de R^d y R^e puede ser OH y ninguno es OH si B está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^f y R^g puede ser OH y ninguno es OH si D está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^h y R^i puede ser OH y ninguno es OH si E está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^j y R^k puede ser OH y ninguno es OH si F está conectado a un heteroátomo; y R^1 , R^a , R^b , R^c , Y y el Anillo C son como se definen para la Fórmula I. En una realización, B es NR^1 , D es un enlace o CR^fR^g y E es un enlace o CR^hR^i . En una realización, B es un enlace o CR^dR^e , D es NR^1 y E es un enlace o CR^hR^i . En una realización, B es un enlace o CR^dR^e , D es un enlace o CR^fR^g y E es NR^1 . En una realización adicional de la Fórmula I-d, R^4 es alcoxi(1-6C), $hetAr^4$ o $hetAr^5$. En una realización adicional de la Fórmula I-d, R^3 es Ar^2 . En una realización adicional de la Fórmula I-d, R^5 es halógeno o alquilo(1-6C). En una realización adicional de la Fórmula I-d, Y es H, halógeno o (alcoxi1-3C)alquilo(1-6C). En una realización adicional de la Fórmula I-d, R^3 es fenilo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, que se designa como Fórmula I-e, donde:

X es O;
El Anillo A es la fórmula A-2;
y G, K, Y, R^1 , R^m , R^n , R^p y el Anillo C son como se definen para la Fórmula I. En una realización adicional de la Fórmula I-e, el Anillo C es C-1. En una realización adicional de la Fórmula I-e, R^4 es alcoxi(1-6C), $hetAr^4$ o $hetAr^5$, y R^3 y R^5 son como se definen para la Fórmula I. En una realización adicional de la Fórmula I-e, R^3 es Ar^2 , y R^5 es como se define para la Fórmula I. En una realización adicional de la Fórmula I-e, R^5 es alquilo(1-6C). En una realización adicional de la Fórmula I-e, R^p es H. En una realización adicional de la Fórmula I-e, Y es H, halógeno o (alcoxi1-3C)alquilo(1-6C). En una realización adicional de la Fórmula I-e, R^3 es fenilo.

En otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula I que se designa como Fórmula I-f, donde:

X es O;
el Anillo A es la fórmula A-2;
B es NR^1 o O, D es un enlace o CR^fR^g , E es un enlace o CR^hR^i , y F es CR^jR^k , siempre y cuando el anillo formado por B, D, E y F junto con los átomos a los que están unidos contenga al menos cinco átomos; de cero a cuatro de R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j y R^k son independientemente OH, alquilo(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], cicloalquilo(3-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], (alcoxi 1-3C)alquilo(2-6C)[opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], alcoxi(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], o (alcoxi 1-3C)alcoxi(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], o uno de un par de R^d y R^e , o R^f y R^g , o R^h y R^i , o R^j y R^k , junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de cicloalquilo(3-6C), oxetanilo o acetidinilo, o uno de un par de R^d y R^e , o R^f y R^g , o R^h y R^i , o R^j y R^k forman un grupo oxo, y los demás son hidrógeno, y en el que solo uno de R^d y R^e puede ser OH y ninguno es OH si B está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^f y R^g puede ser OH y ninguno es OH si D está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^h y R^i puede ser OH y ninguno es OH si E está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^j y R^k puede ser OH y ninguno es OH si F está conectado a un heteroátomo; y R^1 , R^a , R^b , R^c , Y y el Anillo C son como se definen para la Fórmula I. En una realización adicional de la Fórmula I-f, R^4 es alcoxi(1-6C), $hetAr^4$ o $hetAr^5$. En una realización adicional de la Fórmula I-f, R^3 es Ar^2 . En una realización adicional de la Fórmula I-f, R^5 es halógeno o alquilo(1-6C). En una realización adicional de la Fórmula I-f, Y es H, halógeno o (alcoxi1-3C)alquilo(1-6C). En una realización adicional de la Fórmula I-f, R^3 es fenilo.

En otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula I que se designa como Fórmula I-g, donde:

X es O;
el Anillo A es la fórmula A-2;
B es un enlace o CR^dR^e , D es NR^1 u O, E es un enlace o CR^hR^i y F es CR^jR^k , siempre y cuando el anillo formado por B, D, E y F junto con los átomos a los cuales están unidos contenga al menos cinco átomos. de cero a cuatro de R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j y R^k son independientemente OH, alquilo(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], cicloalquilo(3-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], (alcoxi 1-3C)alquilo(2-6C)[opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], alcoxi(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], o (alcoxi 1-3C)alcoxi(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], o uno de un par de R^d y R^e , o R^f y R^g , o R^h y R^i , o R^j y R^k , junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de cicloalquilo(3-6C), oxetanilo o acetidinilo, o uno de un par de R^d y R^e , o R^f y R^g , o R^h y R^i , o R^j y R^k forman un grupo oxo, y los demás son hidrógeno, y en el que solo uno de R^d y R^e puede ser OH y ninguno es OH si B está conectado a un heteroátomo, y solo uno

de R^f y R^g puede ser OH y ninguno es OH si D está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^h y R^i puede ser OH y ninguno es OH si E está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^j y R^k puede ser OH y ninguno es OH si F está conectado a un heteroátomo;

y R^1 , R^a , R^b , R^c , Y y el Anillo C son como se definen para la Fórmula I. En una realización adicional de la Fórmula I-g, R^4 es alcoxi(1-6C), hetAr^4 o hetAr^5 . En una realización adicional de la Fórmula I-g, R^3 es Ar^2 . En una realización adicional de la Fórmula I-g, R^5 es halógeno o alquilo(1-6C). En una realización adicional de la Fórmula I-g, Y es H, halógeno o (alcoxi1-3C)alquilo(1-6C). En una realización adicional de la Fórmula I-g, R^3 es fenilo.

Se apreciará que algunos compuestos de acuerdo con la invención pueden contener uno o más centros de asimetría y pueden por lo tanto prepararse y aislarse como una mezcla de isómeros tales como una mezcla racémica, o en una forma enantioméricamente pura.

Se apreciará adicionalmente que los compuestos de Fórmula I o sus sales pueden aislarse en forma de solvatos y en consecuencia que cualquier solvato tal está incluido dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares.

Los compuestos de Fórmula I incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, los compuestos de Fórmula I incluyen también otras sales de tales compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables y que son útiles como intermedios para preparar y/o purificar compuestos de Fórmula I y/o para separar enantiómeros de compuestos de Fórmula I. Los ejemplos particulares de sales incluyen sales de clorhidrato y sales de trifluoroacetato.

En una realización, los compuestos de Fórmula I incluyen la forma de base libre de compuestos de los Ejemplos 1-160 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

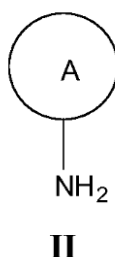
En una realización, los compuestos de Fórmula I incluyen las sales de clorhidrato de compuestos de los Ejemplos 1-160.

En una realización, los compuestos de Fórmula I incluyen las sales de trifluoroacetato de compuestos de los Ejemplos 1-160.

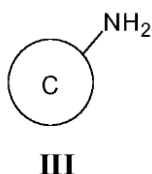
La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición es química y/o toxicológicamente compatible con los otros ingredientes que comprenden una formulación y/o con el mamífero tratado con ella.

La presente invención también proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo como se define en el presente documento, que comprende:

(a) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula II

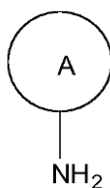


con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula III



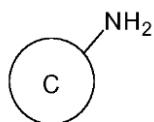
en presencia de carbonildiimidazol o trifosgeno y una base; o

(b) para un compuesto de Fórmula I donde X es S, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula II



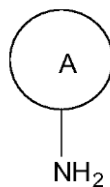
II

con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula **III**



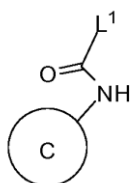
III

- 5 en presencia de di(1H-imidazol-2-il)metanotiona y una base; o
(c) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula **II**



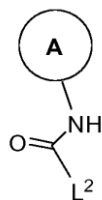
II

- 10 con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula **IV**



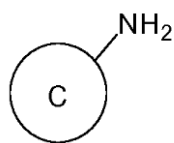
IV

- 15 donde L^1 es un grupo saliente, en presencia de una base; o
(d) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula **V**



V

- 20 donde L^2 es un grupo saliente, con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula **III**

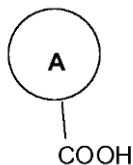


III

en presencia de una base; o

(e) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, activar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula **VI**

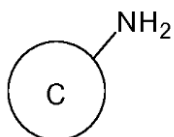
5



VI

con difenilfosforil azida seguido del acoplamiento del intermedio activado con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula **III**

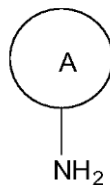
10



III

en presencia de una base; o

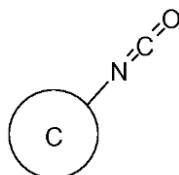
(f) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula **II**



II

15

con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula **VII**

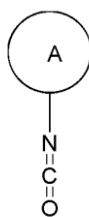


VII

20

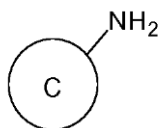
en presencia de una base; o

(g) para un compuesto de Fórmula I, donde X es O, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula **VIII**



VIII

con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula III



III

5

en presencia de una base; y
opcionalmente retirar los grupos protectores y preparar opcionalmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

En los métodos anteriores, el término "correspondiente" significa que las definiciones para el "compuesto correspondiente" son como se definen para la Fórmula I a menos que se establezca lo contrario.

15

Con respecto al método (a), la base puede ser una base amina, tal como trietilamina o diisopropiletilamina. Los disolventes adecuados incluyen diclorometano, dicloroetano, THF, DMA y DMF. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente.

20

Con respecto al método (b), la base puede ser una base amina, tal como trietilamina o diisopropiletilamina. Los disolventes adecuados incluyen diclorometano, dicloroetano, THF, DMA y DMF. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente.

25

Con respecto al método (c), el grupo saliente puede ser, por ejemplo, fenoxi o 4-nitrofenoxi. La base puede ser una base amina, tal como trietilamina o diisopropiletilamina. Los disolventes adecuados incluyen DMA, DMF y DCE. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente.

30

Con respecto al método (d), el grupo saliente puede ser, por ejemplo, fenoxi o 4-nitrofenoxi. La base puede ser una base amina, tal como trietilamina o diisopropiletilamina. Los disolventes adecuados incluyen DCE, DMA y DMF. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente.

35

Con respecto al método (e), la base puede ser una base amina, tal como trietilamina o diisopropiletilamina. Los disolventes adecuados incluyen tolueno y DMF. La reacción se realiza convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo a la temperatura de reflujo del disolvente.

Con respecto a los métodos (f) y (g), la base puede ser una base amina, tal como trietilamina o diisopropiletilamina. Los disolventes adecuados incluyen DCM, DCE, DMF y THF. La reacción se realiza convenientemente a temperaturas entre aproximadamente 0 °C y la temperatura ambiente.

40

Los grupos amina en compuestos descritos en cualquiera de los métodos anteriores pueden protegerse con cualquier grupo protector amina conveniente, por ejemplo como se describe en Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2a ed. Nueva York; John Wiley & Sons, Inc., 1991. Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen grupos acilos y alcóxicarbonilos, tales como t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (Cbz) y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM). Igualmente, los grupos carboxilo pueden protegerse con cualquier grupo protector carboxilo conveniente, por ejemplo como se describe en Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2a ed. Nueva York; John Wiley & Sons, Inc., 1991. Los ejemplos de grupos protectores carboxilo incluyen grupos alquilo(1-6C), tales como metilo, etilo y t-butilo. Los grupos de alcohol pueden protegerse con cualquier grupo protector alcohol conveniente, por ejemplo como se describe en Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2a ed. Nueva York; John Wiley & Sons, Inc., 1991. Los ejemplos de grupos protectores de alcohol incluyen acetilo, bencilo, tritilo, éteres de sililo y similares.

50

También se proporcionan los compuestos de fórmulas II, III, IV, V, VI, VII y VIII como aspectos adicionales de la invención. En una realización, los compuestos de fórmulas II, III, IV, V, VI, VII y VIII son útiles como intermedios para

la preparación de compuestos de Fórmula I.

Los compuestos de Fórmula I son útiles en el tratamiento del dolor, cáncer, inflamación/enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, ciertas enfermedades infecciosas, síndrome de Sjogren, endometriosis, neuropatía periférica diabética, prostatitis o síndrome de dolor pélvico.

En una realización, los compuestos de Fórmula I son útiles para tratar el dolor, incluyendo el dolor crónico y agudo. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I son útiles en el tratamiento de múltiples tipos de dolor, incluyendo el dolor inflamatorio, el dolor neuropático y el dolor relacionado con cáncer, cirugía o fractura ósea.

En una realización, los compuestos de Fórmula I son útiles para tratar dolor agudo. El dolor agudo, como se define por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, es el resultado de una enfermedad, inflamación o lesión a los tejidos. Este tipo de dolor, en general, comienza de repente, por ejemplo, después de un traumatismo o una cirugía, y puede estar acompañado de ansiedad o estrés, y se encuentra limitado a un período de tiempo y una gravedad determinados. En algunos casos, puede volverse crónico.

En una realización, los compuestos de Fórmula I son útiles para tratar dolor crónico. El dolor crónico, como se define por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, se considera que representa una enfermedad en sí misma. Puede empeorar debido a factores ambientales y psicológicos. El dolor crónico persiste durante un período más largo de tiempo que el dolor agudo y es resistente a la mayoría de los tratamientos médicos, en general en el transcurso de 3 meses o más. Puede y, por lo general, causa problemas graves para los pacientes.

Los compuestos de Fórmula I son útiles también para tratar cáncer. Los ejemplos particulares incluyen neuroblastoma, cáncer de ovarios, pancreático, colorrectal y de próstata.

Los compuestos de Fórmula I también son útiles para tratar inflamaciones y determinadas enfermedades infecciosas. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I pueden ser útiles para tratar la cistitis intersticial (IC, por sus siglas en inglés), el síndrome de vejiga dolorosa (PBS, por sus siglas en inglés), la incontinencia urinaria, el asma, la dermatitis atópica y la psoriasis.

Los compuestos de Fórmula I también son útiles para tratar una enfermedad neurodegenerativa en un mamífero, que comprende administrarle a dicho mamífero uno o más compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en una cantidad eficaz para tratar dicha enfermedad neurodegenerativa. En una realización, los compuestos de Fórmula I también pueden usarse para tratar la desmielinización y la dismielinización fomentando la mielinización, la supervivencia neuronal y la diferenciación de oligodendrocitos mediante el bloqueo de la interacción Sp35-TrkA. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es esclerosis múltiple. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Parkinson. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Alzheimer.

Los compuestos de Fórmula I también son útiles para tratar determinadas enfermedades infecciosas tales como la infección por *Trypanosoma cruzi* en un mamífero.

Los compuestos de Fórmula I también son útiles para tratar el síndrome de Sjogren en un mamífero.

Los compuestos de Fórmula I también son útiles para tratar la endometriosis en un mamífero.

Los compuestos de Fórmula I también son útiles para tratar la neuropatía periférica diabética en un mamífero.

Los compuestos de Fórmula I también son útiles para tratar la prostatitis en un mamífero.

Los compuestos de Fórmula I también son útiles para tratar el síndrome de dolor pélvico en un mamífero.

Los compuestos de Fórmula I también son útiles para tratar enfermedades relacionadas con un desequilibrio de la regulación de remodelación ósea, tales como la osteoporosis, la artritis reumatoide y las metástasis óseas.

Como se usan en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a medidas terapéuticas o paliativas. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, el alivio (total o parcial) de síntomas asociados con un trastorno o afección, la reducción del alcance de la enfermedad, el estado estabilizado (es decir, que no empeora) de la enfermedad, la demora o ralentización en el avance de la enfermedad, la mejora o mitigación del estado de la enfermedad y la remisión (parcial o total), ya sea detectable o no detectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada en caso de no recibir tratamiento.

En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula I son útiles para prevenir enfermedades y trastornos tal como se define en el presente documento. El término "prevenir", como se usa en el presente documento, se refiere a la prevención del inicio, la recurrencia o la propagación, total o parcial, de la enfermedad o afección tal como se

describe en la presente, o de un síntoma de esta, e incluye la administración de un compuesto de Fórmula I antes del comienzo de los síntomas.

5 En consecuencia, el presente documento describe un método para tratar el dolor en un mamífero, que comprende administrarle a dicho mamífero que lo necesita uno o más compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una cantidad eficaz para tratar dicho dolor. En una realización, el dolor es dolor crónico. En una realización, el dolor es dolor agudo. En una realización, el dolor es dolor inflamatorio, dolor neuropático o dolor asociado a cáncer, cirugía o fractura ósea.

10 El presente documento también describe un método para prevenir el dolor en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero que lo necesita uno o más compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en una cantidad eficaz para prevenir dicho dolor. En una realización, el dolor es dolor crónico. En una realización, el dolor es dolor agudo. En una realización, el dolor es dolor inflamatorio, dolor neuropático o dolor asociado con cáncer, cirugía o fractura ósea.

15 El presente documento también describe un método para tratar el cáncer en un mamífero, que comprende administrarle a dicho mamífero que lo necesita, uno o más compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en una cantidad eficaz para tratar dicho cáncer.

20 El presente documento también describe un método para tratar a un paciente diagnosticado con un cáncer que padece una desregulación de TrkA, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En una realización, la desregulación de TrkA comprende la sobreexpresión de TrkA de tipo silvestre (activación autócrina).

30 En una realización, la desregulación de TrkA comprende una o más translocaciones o inversiones cromosómicas dando como resultado fusiones génicas de TrkA. En una realización, la desregulación es un resultado de las translocaciones genéticas en las que la proteína expresada es una proteína de fusión que contiene residuos de proteínas TrkA y no TrkA y, como mínimo, el dominio TrkA quinasa. En una realización, la proteína de fusión TrkA es LMNA-TrkA, TFG-TrkA, TPM3-TrkA, CD74-TrkA, NFASC-TrkA, MPRIP-TrkA, BCAN-TrkA o TPR-TrkA, donde:

LMNA = Prelamina-A/C
TFG = proteína génica fusionada a TRK;
35 TPM3 = Tropomisina alfa-3
CD74 = Cadena gamma del antígeno de histocompatibilidad del HLA de Clase II;
NFASC = Neurofascina;
MPRIP = proteína MPRIP;
BCAN = Proteína de núcleo brevicano; y
40 TPR = Nucleoproteína TPR

En una realización, la desregulación de TrkA comprende una o más delecciones, inserciones o mutaciones en la proteína TrkA. En una realización, la desregulación comprende una delección de uno o más restos de la proteína TrkA, que genera actividad constitutiva de TrkA quinasa. En una realización, la delección incluye la eliminación de los
45 restos 303-377 en la isoforma 2 de TrkA.

En una realización, la desregulación de TrkA comprende una variación de corte y empalme en la que la proteína expresada es una variante de corte y empalme alternativamente de TrkA que tiene uno o más restos eliminados que generan actividad constitutiva de TrkA quinasa. En una realización, una forma empalmada alternativamente de TrkA
50 con actividad constitutiva tiene delecciones de los exones 8, 9 y 11 lo cual da como resultado una proteína expresada que carece de los restos 192-284 y 393-398 con respecto a la Isoforma 2 de TrkA.

Los cánceres que se ha identificado que presentan desregulación de TrkA (véanse las referencias bibliográficas; véase también www.cancer.gov y www.nccn.org) incluyen:

55 (A) Los cánceres en los que la desregulación de TrkA comprende una o más translocaciones o inversiones cromosómicas que generan fusiones génicas de TrkA, que incluyen:

Cáncer	Referencia o referencias bibliográficas	Tratamiento de referencia
Cáncer de pulmón no microcítico	Vaishnavi et al. 2013: Nature Medicine 19, 1469-1472	radioterapia (por ejemplo, terapia con radiyoduro, radiación de haces externos, terapia con radio 223), agentes quimioterapéuticos como monoterapia (por ejemplo, afatinib dimaleato, bevacizumab, carboplatino, cetuximab, cisplatino, crizotinib, erlotinib, gefitinib, gemcitabina, metotrexato, paclitaxel, pemetrexed) o combinaciones (por

Cáncer	Referencia o referencias bibliográficas	Tratamiento de referencia
		ejemplo, carboplatino-paclitaxel, gemcitabina-paclitaxel, quimiorradiación)
Carcinoma papilar de tiroides	Caria et al. 2010: Cancer Genetics and Cytogenetics 203:21-29	Radioterapias (por ejemplo, terapia con radioyoduro, radiación de haces externos) y agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, sorafenib, sunitinib, pazopanib)
Glioblastoma multiforme	Frattini et al. 2013: Nature Genet. 45(10):1141-9	Agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, bevacizumab, everolimus, lomustina, temozolomida)
Carcinoma colorrectal	Martin-Zanca et al. 1986: Nature 319:743	Agentes quimioterapéuticos como monoterapia (aflibercept, bevacizumab, capecitabina, cetuximab, fluorouracilo, irinotecano, leucovorina, oxaliplatino, panitumumab, regorafenib) o combinaciones (por ejemplo, folfox, folfiri, capox, folfiri-bevacizumab, folfiri-cetuximab, xelox)
Melanoma	WO 2013/059740 A1	Agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, aldesleukin, dabrafenib, dacarbazina, interferón alfa-2b, ipilimumab, peginterferón alfa-2b, trametinib, vemurafenib)

(B) Cánceres en los que la desregulación de TrkA comprende una o más deleciones, inserciones o mutaciones en la proteína TrkA, que incluyen:

Cáncer	Referencia o referencias bibliográficas	Tratamiento de referencia
Leucemia mieloide aguda	Meyer 2007: Leukemia 21: 2171–2180 Reuther et al. 2000: Mol Cell Biol 20:8655-8666	Agentes quimioterapéuticos como monoterapia (por ejemplo, trióxido de arsénico, ciclofosfamida, citarabina, daunorrubicina, doxorrubicina, vincristina) o combinaciones (por ejemplo, ADE)
Carcinoma neuroendócrino de células grandes	Marchetti et al 2008: Human Mutation 29(5): 609-616	Radioterapia (por ejemplo, terapia con radioyoduro, radiación de haces externos, terapia con radio 223) y/o agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, etopósido)
Neuroblastoma	Tacconelli et al. 2004: Cancer Cell 6: 347	Agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina)

5

(C) Cánceres provocados por la sobreexpresión de TrkA de tipo silvestre (activación autócrina), que incluyen:

Cáncer	Referencia o referencias bibliográficas	Tratamiento de referencia
Carcinoma de próstata	Walch et al.: Clinical & Experimental Metastasis 17: 307-314 Papatsoris et al. 2007: Expert Opinion on Investigational Drugs 16(3): 303-309	Radioterapia (por ejemplo, terapia con radio 223) o agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, abiraterona, cabazitaxel, degarelix, denosumab, docetaxel, enzalutamida, leuprolida, prednisona, sipuleucel-T)
Neuroblastoma	Van Noesel et al. 2004: Gene 325: 1-15	Agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina)
Carcinoma pancreático	Zhang et al. 2005: Oncology Reports 14: 161-171	Agentes quimioterapéuticos como monoterapia (por ejemplo, erlotinib, fluorouracilo, gemcitabina, mitomicina C) o combinaciones (por ejemplo, gemcitabina-oxaliplatino)
Melanoma	Truzzi et al. 2008: Journal of Investigative Dermatology 128(8): 2031	Agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, aldesleukin, dabrafenib, dacarbazina, interferón alfa-2b, ipilimumab, peginterferón alfa-2b, trametinib, vemurafenib)
Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello	Kolokythas et al. 2010: Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 68(6):1290-1295	Radioterapia y/o agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, bleomicina, cetuximab, cisplatino, docetaxel, fluorouracilo, metotrexato)
Carcinoma gástrico	Ni et al. 2012: Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 13: 1511	Agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, docetaxel, doxorrubicina, fluorouracilo, mitomicina C, trastuzumab)

El presente documento también describe un método para tratar a un paciente diagnosticado con un cáncer que tiene una desregulación de TrkA, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el cáncer se selecciona de

5 cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma papilar de tiroides, glioblastoma multiforme, leucemia mieloide aguda, carcinoma colorrectal, carcinoma neuroendócrino de células grandes, cáncer de próstata, neuroblastoma, carcinoma pancreático, melanoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y carcinoma gástrico.

En una realización, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar el cáncer junto con uno o más agentes terapéuticos o terapias adicionales que funcionan mediante el mismo mecanismo de acción o uno distinto.

10 En una realización, el agente o agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de los agentes terapéuticos dirigidos a tirosina quinasa receptora, que incluyen cabozantinib, crizotinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, pertuzumab, regorafenib, sunitinib y trastuzumab.

15 En una realización, el agente o agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de los inhibidores de la vía de transducción de señales, que incluyen los inhibidores de la vía Ras-Raf MEK-ERK (por ejemplo, sorafenib, trametinib, vemurafenib), inhibidores de la vía PI3K-Akt-mTOR-S6K (por ejemplo, everolimus, rapamicina, perifosina, temsirolimus) y moduladores de la vía de apoptosis (por ejemplo, obataclax).

20 En una realización, el agente o agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de agentes quimioterapéuticos citotóxicos, que incluyen trióxido de arsénico, bleomicina, cabazitaxel, capecitabina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, daunorubicina, docetaxel, doxorubicina, etopósido, fluorouracilo, gemcitabina, irinotecano, lomustina, metotrexato, mitomicina C, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, temozolomida y vincristina.

25 En una realización, el agente o agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de terapias dirigidas a angiogénesis, que incluyen aflibercept y bevacizumab.

30 En una realización, el agente o agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de agentes dirigidos al sistema inmunitario, que incluyen aldesleukin, ipilimumab, lambrolizumab, nivolumab, sipuleucel-T.

En una realización, el agente o agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de agentes activos contra la vía de TrkA, que incluyen los agentes biofarmacéuticos dirigidos a NGF, tales como anticuerpos NGF e inhibidores de panTrk.

35 En una realización, el agente terapéutico o la terapia adicional es radioterapia, que incluye terapia con radioyoduro, radiación de haces externos y terapia con radio 223.

40 En una realización, el agente o agentes terapéuticos adicionales incluyen cualquiera de las terapias o agentes terapéuticos enumerados anteriormente que son tratamientos de referencia en cánceres que presentan una desregulación de TrkA.

El presente documento también describe un método para tratar el cáncer en un paciente, que comprende administrarle a dicho paciente un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos una terapia o agente terapéutico adicional que se selecciona de radioterapia (por ejemplo, terapia con radioyoduro, radiación de haces externos, terapia con radio 223), agentes quimioterapéuticos citotóxicos (por ejemplo, trióxido de arsénico, bleomicina, cabazitaxel, capecitabina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, daunorubicina, docetaxel, doxorubicina, etopósido, fluorouracilo, gemcitabina, irinotecano, lomustina, metotrexato, mitomicina C, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, temozolomida, vincristina), agentes terapéuticos dirigidos a tirosina quinasa (por ejemplo, afatinib, cabozantinib, cetuximab, crizotinib, dabrafenib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, panitumumab, pertuzumab, regorafenib, sunitinib, trastuzumab), moduladores de la apoptosis e inhibidores de la transducción de señales (por ejemplo, everolimus, perifosina, rapamicina, sorafenib, temsirolimus, trametinib, vemurafenib), terapias dirigidas al sistema inmunitario (por ejemplo, aldesleukin, interferón alfa-2b, ipilimumab, lambrolizumab, nivolumab, prednisona, sipuleucel-T) y terapias dirigidas a angiogénesis (por ejemplo, aflibercept, bevacizumab), donde la cantidad del compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este es, en combinación con la terapia o agente terapéutico adicional, eficaz para tratar dicho cáncer. Estos agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse con uno o más compuestos de la invención como parte de formas de dosificación iguales o distintas, mediante vías de administración iguales o distintas, y en cronogramas de administración iguales o distintos de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional conocida por el experto en la técnica.

También se proporciona en el presente documento (i) una combinación farmacéutica para tratar el cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende (a) un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) un agente terapéutico adicional y (c) opcionalmente al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable para el uso simultáneo, por separado o secuencial para el tratamiento de una enfermedad tumoral, donde las cantidades del compuesto o de la sal del mismo y del agente terapéutico adicional son conjuntamente eficaces

para tratar dicho cáncer; (ii) una composición farmacéutica que comprende tal combinación; (iii) el uso de dicha combinación para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer; y (iv) un producto o envase comercial que comprende dicha combinación como una preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial; y a un método para el tratamiento del cáncer en un paciente que lo necesita.

En una realización, la terapia de combinación es para el tratamiento de un cáncer que se selecciona de cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma papilar de tiroides, glioblastoma multiforme, leucemia mieloide aguda, carcinoma colorrectal, carcinoma neuroendócrino de células grandes, cáncer de próstata, neuroblastoma, carcinoma pancreático, melanoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y carcinoma gástrico.

El presente documento también describe un método para tratar la inflamación o un trastorno o enfermedad inflamatorios en un mamífero, que comprende administrarle a dicho mamífero que lo necesita, uno o más compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una cantidad eficaz para tratar dicha inflamación. En una realización, la enfermedad inflamatoria es una enfermedad inflamatoria pulmonar (tal como el asma), cistitis intersticial, síndrome de vejiga dolorosa, enfermedad inflamatoria intestinal (incluida la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn) y enfermedad inflamatoria epitelial tal como la dermatitis atópica.

En una realización, el método para tratar la inflamación o un trastorno o enfermedad inflamatorios comprende la administración de un compuesto de la invención en combinación con uno o más agentes adicionales. Los ejemplos de agentes adicionales incluyen tratamientos anti-TNF (por ejemplo, el anticuerpo monoclonal como infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), certolizumab pegol (Cimzia) y golimumab (Simponi), o una proteína de fusión del receptor en circulación tal como etanercept (Enbrel)), fármaco antimetabolito y antifolato (por ejemplo, metotrexato), o inhibidores de quinasa dirigida (por ejemplo, inhibidores Ruxolitinib, Tofacitinib, CYT387, Lestauritinib, Pacritinib y TG101348 de la familia JAK).

El presente documento también describe un método para tratar la infección por *Trypanosoma cruzi* en un mamífero, que comprende administrarle a dicho mamífero que lo necesita uno o más compuestos de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una cantidad eficaz para tratar dicha infección por *Trypanosoma cruzi*.

El presente documento también describe un método para tratar el síndrome de Sjogren en un mamífero, que comprende administrarle a dicho mamífero que lo necesita, uno o más compuestos de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en una cantidad eficaz para tratar dicho síndrome.

El presente documento también describe un método para tratar la endometriosis en un mamífero, que comprende administrarle a dicho mamífero que lo necesita uno o más compuestos de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una cantidad eficaz para tratar dicha endometriosis.

El presente documento también describe un método para tratar la neuropatía periférica diabética en un mamífero, que comprende administrarle a dicho mamífero que lo necesita uno o más compuestos de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en una cantidad eficaz para tratar dicha neuropatía periférica diabética.

El presente documento también describe un método para tratar la prostatitis en un mamífero, que comprende administrarle a dicho mamífero que lo necesita uno o más compuestos de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en una cantidad eficaz para tratar dicha prostatitis.

El presente documento también describe un método para tratar el síndrome de dolor pélvico en un mamífero, que comprende administrarle a dicho mamífero que lo necesita uno o más compuestos de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en una cantidad eficaz para tratar dicho síndrome de dolor pélvico.

El presente documento también describe un método para tratar una enfermedad neurodegenerativa en un mamífero, que comprende administrarle a dicho mamífero que lo necesita uno o más compuestos de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en una cantidad eficaz para tratar dicha enfermedad neurodegenerativa.

Como se usa en el presente documento, una "cantidad eficaz" significa una cantidad del compuesto que, cuando se administra a un mamífero que necesita tal tratamiento, es suficiente para (i) tratar una enfermedad, afección o trastorno en particular que se puede tratar con un compuesto de la Fórmula I o (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular que se describe en la presente.

La cantidad de un compuesto de Fórmula I que se corresponde con dicha cantidad variará según factores tales como el compuesto de que se trate, el estado de la enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, el peso) del mamífero que necesita el tratamiento, pero puede, sin embargo, ser determinada de forma rutinaria por un experto en la materia.

Como se usa en el presente documento, el término "mamífero" se refiere a un animal de sangre caliente que sufre o tiene riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en la presente e incluye, pero no se limita a, cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, hámsters y primates, incluidos los seres humanos.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales que funcionan mediante el mismo mecanismo de acción o uno distinto. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen compuestos antiinflamatorios, esteroides (por ejemplo, dexametasona, cortisona y fluticasona), analgésicos tales como AINE (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, indometacina y ketoprofeno) y opioides (tales como la morfina) y agentes quimioterapéuticos.

También se proporciona en el presente documento una combinación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de: (a) al menos un compuesto de Fórmula I; y (b) al menos un agente terapéutico adicional que se selecciona de compuestos antiinflamatorios, esteroides, (por ejemplo, dexametasona, cortisona y fluticasona), analgésicos tales como AINE (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, indometacina y ketoprofeno) y opioides (tales como la morfina), para usar en el tratamiento del dolor en un mamífero, en la que (a) y (b) pueden encontrarse en formas de dosificación distintas o en la misma forma de dosificación.

El término "combinación farmacéutica", como se utiliza en el presente documento, se refiere a una terapia farmacéutica que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. La frase "combinación fija" significa que al menos uno de los compuestos de Fórmula I y al menos un agente terapéutico adicional se administran a un paciente simultáneamente en forma de una única entidad o dosificación. La frase "combinación no fija" significa que al menos uno de los compuestos de la Fórmula I y al menos un agente terapéutico adicional se administran a un paciente como unidades separadas de forma simultánea o secuencial con límites de tiempo intermedios variables, en la que dicha administración proporciona niveles eficaces de los dos o más compuestos en el cuerpo del paciente. Estos también se aplican a las terapias de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

También se describe en el presente documento un método para tratar el dolor en un mamífero, que comprende administrarle conjuntamente a un mamífero que lo necesita una cantidad eficaz de: (a) al menos un compuesto de la Fórmula I; y (b) al menos un agente terapéutico adicional que se selecciona de compuestos antiinflamatorios, esteroides (por ejemplo, dexametasona, cortisona y fluticasona), analgésicos tales como AINE (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, indometacina y ketoprofeno), opioides (tales como la morfina), antagonistas del receptor de péptidos relacionados con el gen de calcitonina, moduladores del canal de iones selectivos de subtipo, anticonvulsivos (por ejemplo Pregabalina y gabapentina), inhibidores de la reabsorción de serotonina-norepinefrina dual (por ejemplo, duloxetine, venlafaxina y milnacipran) y antidepresivos tricíclicos (tales como amitriptilina, nortriptilina y desipramina).

El presente documento también describe un método para tratar enfermedades relacionadas con un desequilibrio de la regulación de remodelación ósea en un mamífero, que comprende administrarle a dicho mamífero que lo necesita uno o más compuestos de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una cantidad eficaz para tratar dicha enfermedad. En una realización, la enfermedad es osteoporosis, artritis reumatoide y metástasis óseas.

En una realización, el método para tratar enfermedades relacionadas con un desequilibrio de la regulación de remodelación ósea en un mamífero comprende administrar un inhibidor de TrkA de la invención junto con uno o más agentes terapéuticos o terapias adicionales. Los ejemplos de agentes terapéuticos o terapias adicionales incluyen tratamientos anti-TNF (por ejemplo anticuerpos monoclonales como infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), certolizumab pegol (Cimzia) y golimumab (Simponi), o con una proteína de fusión del receptor en circulación tal como etanercept (Enbrel)), fármaco antimetabolito y antifolato (por ejemplo, metotrexato), o inhibidores de quinasa dirigida (por ejemplo, inhibidores Ruxolitinib, Tofacitinib, CYT387, Lestaurtinib, Pacritinib y TG101348 de la familia JAK).

El término "co-administrar" pretende abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un único paciente y pretende incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes se administran mediante la misma vía de administración u otra distinta o al mismo tiempo o en distintos momentos. Este término abarca la administración de dos o más agentes a un mamífero, de modo que ambos agentes y/o sus metabolitos se encuentren presentes en el mamífero al mismo tiempo. Incluye la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en momentos diferentes en composiciones separadas y/o la administración en una composición en la cual ambos agentes se encuentran presentes. En algunas realizaciones, el compuesto o compuestos de la invención y el otro agente o agentes terapéuticos se administran en una única composición. En algunas realizaciones, el compuesto o compuestos de la invención y el otro agente o agentes terapéuticos se mezclan en la composición.

También se proporciona en el presente documento un medicamento que contiene un compuesto de Fórmula I para el tratamiento del dolor en un mamífero en combinación con un agente terapéutico adicional que se selecciona de compuestos antiinflamatorios, esteroides, (por ejemplo, dexametasona, cortisona y fluticasona), analgésicos tales como AINE (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, indometacina y ketoprofeno) y opioides (tales como la morfina).

También se proporciona en el presente documento un medicamento que contiene un agente terapéutico que se selecciona de compuestos antiinflamatorios, esteroides, (por ejemplo, dexametasona, cortisona y fluticasona), analgésicos tales como AINE (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, indometacina y ketoprofeno) y opioides (tales como la morfina) para el tratamiento del dolor en un mamífero en combinación con un compuesto de Fórmula I.

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier vía conveniente, por ejemplo, en el tracto gastrointestinal (por ejemplo, por vía rectal u oral), la nariz, los pulmones, la musculatura o vasculatura, o por vía transdérmica o dérmica. Los compuestos pueden administrarse en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, aerosoles, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Tales composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, portadores, modificadores del pH, endulzantes, agentes espesante y otros agentes activos. Si se desea la administración parenteral, las composiciones serán estériles y en una forma de solución o suspensión adecuada para la inyección o infusión. Tales composiciones forman un aspecto adicional de la invención.

Puede prepararse otra formulación mediante la mezcla de un compuesto descrito en el presente documento y un vehículo o excipiente. Los vehículos y excipientes adecuados son conocidos por los expertos en la materia y se describen detalladamente en, por ejemplo, Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsificantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacantes, deslizantes, auxiliares de procesamiento, colorantes, endulzantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto que se describe en la presente o composición farmacéutica del mismo) o para colaborar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

En consecuencia, otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente el presente documento, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de dolor en un mamífero. En una realización, el dolor es dolor crónico. En una realización, el dolor es dolor agudo. En una realización, el dolor es dolor inflamatorio, dolor neuropático o dolor asociado con cáncer, cirugía o fractura ósea.

De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, realización uso en el tratamiento de inflamación o un trastorno o enfermedad inflamatoria en un mamífero. En una realización, la enfermedad inflamatoria es una enfermedad inflamatoria pulmonar (tal como el asma), cistitis intersticial, síndrome de vejiga dolorosa, enfermedad inflamatoria intestinal (incluida la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn) y enfermedad inflamatoria epitelial tal como la dermatitis atópica.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de enfermedades infecciosas, por ejemplo, la infección por *Trypanosoma cruzi* en un mamífero.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del síndrome de Sjogren en un mamífero.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de endometriosis en un mamífero.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la neuropatía periférica diabética en un mamífero.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de prostatitis en un mamífero.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del síndrome de dolor pélvico en un mamífero.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa en un mamífero.

- 5 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección que se selecciona de dolor, cáncer, inflamación, enfermedad neurodegenerativa o infección por *Trypanosoma cruzi*. En una realización, la afección es dolor crónico. En una realización, la afección es dolor agudo. En una realización, el dolor es dolor inflamatorio, dolor neuropático o dolor asociado con cáncer, cirugía o fractura ósea. En una realización, la afección es cáncer. En una realización, la afección es una inflamación. En una realización, la afección es una enfermedad neurodegenerativa. En una realización, la afección es una infección por *Trypanosoma cruzi*. En una realización, la afección es el síndrome de Sjogren. En una realización, la afección es la endometriosis. En una realización, la afección es una neuropatía periférica diabética. En una realización, la afección es prostatitis. En una realización, la afección es el síndrome de dolor pélvico.

Ejemplos

- Los siguientes ejemplos ilustran la invención. En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se establecen en grados Celsius. Los reactivos se compraron de distribuidores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique de otra manera. THF, DCM, tolueno, DMF y dioxano se compraron en Aldrich en botellas Sure/Seal™ y se utilizaron tal como se recibieron.

- Las reacciones establecidas a continuación se realizaron generalmente a presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se establezca lo contrario) en disolventes anhidros, y los frascos de reacción se equiparon típicamente con tabiques de goma para la introducción de sustratos y reactivos por medio de una jeringa. Los objetos de cristal se secaron en un horno y/o se secaron con calor.

- La cromatografía en columna se realizó en un sistema Biotage (fabricante: Dyax Corporation) con una columna de gel de sílice o columna de fase inversa C-18 o en un cartucho de sílice SepPak (Waters).

Ensayos biológicos

Ejemplo A-1

Ensayo de unión a TrkA quinasa

- La actividad de unión a TrkA se determinó en un ensayo de unión a quinasa TrkA LanthaScreen™ Eu. Se incubaron TrkA humana recombinante etiquetada con His (dominio citoplásmico etiquetado con 6HIS de Invitrogen, n.º catálogo PV3144) 5 nM con indicador Alexa-Fluor® 236 (Invitrogen, n.º cat. PV5592) 4 nM, anti-His biotinilado (Invitrogen n.º cat. PV6090) 2 nM y estreptavidina etiquetada con europio (Invitrogen, cat. n.º PV5899) 2 nM, en amortiguador (MOPS 25 mM, pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, Triton X-100 al 0,005 %). Se añadieron diluciones en serie triple de compuestos de la invención en DMSO hasta un porcentaje final de DMSO al 2 %. Después de 60 minutos de incubación a 22 °C, la reacción se midió con el lector de placas multimodo EnVision (PerkinElmer) mediante detección de longitud de onda doble TR-FRET a 615 nm y 665 nm. El porcentaje de control se calculó usando un factor de emisión proporcional. Los valores de IC₅₀ se determinaron mediante el ajuste de un modelo de cuatro parámetros al porcentaje de datos de control.

- La Tabla A proporciona valores de IC₅₀ promediados para los compuestos de la invención examinados en el ensayo del Ejemplo A, donde **A** representa un valor de IC₅₀ promediado < 100 nM; **B** representa un valor de IC₅₀ promediado de 100 a 1.000 nM y **C** representa un valor de IC₅₀ promediado entre > 1.000 nM y 3.000 nM.

Tabla A

N.º de ej.	IC ₅₀ de la enzima TrkA (nM)
1	A
2	A
3	A
4	B
5	B
6	A
7	B
8	B

N.º de ej.	IC ₅₀ de la enzima TrkA (nM)
9	B
10	A
11	A
12	A
13	B
14	B
15	A
16	A
17	B
18	B
19	B
20	B
21	B
22	B
23	B
24	B
25	A
26	A
27	A
28	A
29	A
30	A
31	A
32	A
33	A
34	A
35A	A
35B	B
36	B
37	B
38	B
39	A
40	B
41	A
42	A
43	B
44	A
45	A
46	A
47	B
48	B
49	B
50	B
51	B
52	B

N.º de ej.	IC ₅₀ de la enzima TrkA (nM)
53	B
54	B
55	A
56	A
57	A
58	A
59	A
60	A
61	A
62	A
63	A
64	A
65	A
66	A
67	A
68	A
69	A
70	A
71	A
72	A
73	A
74	A
75	A
76	A
77	A
78	A
79	A
80	A
81	A
82	A
83	A
84	A
85	A
86	A
87	A
88	A
89	A
90	A
91	A
92	A
93	A
94	A
95	A
96	A
97	A

N.º de ej.	IC ₅₀ de la enzima TrkA (nM)
98	C
99	A
100	A
101	A
102	A
103	A
104	A
105	A
106	A
107	A
108	A
109	A
110	A
111	A
112	A
113	B
114	A
115	A
116	A
117	A
118	A
119	A
120	A
121	A
122	A
123	A
124	A
125	A
126	B
127	B
128	B
129	A
130	A
131	A
132	A
133	A
134	A
135	C
136	A
137	A
138	B
139	A
140	A
141	A
142	A

N.º de ej.	IC ₅₀ de la enzima TrkA (nM)
143	A
144	A
145	B
146	A
147	A
148	A
149	A
150	A
151	A
152	A
153	A
154	A
155	A
156	A
157	A
158	A
159	A
160	A

Ensayo de unión a p38 α quinasa

La actividad de unión a p38 α se determinó en un ensayo de unión a p38 α quinasa LanthaScreen™ Eu. Se incubaron 5 nM de p38 α humana recombinante etiquetada con GST inactiva (dominio citoplásmico etiquetado con GST de Invitrogen, catálogo n.º PV3305) con indicador Alexa-Fluor® 199 (Invitrogen, cat. n.º PV5830) 5 nM y anticuerpo anti-GST etiquetado con europio (Invitrogen, cat. n.º PV5594) 2 nM, en tampón (25 mM de [Na⁺] HEPES pH 7,3, MgCl₂ 10mM, NaVO₄ 100 μ M). Se añadieron diluciones en serie triple de compuestos de la invención en DMSO hasta un porcentaje final de DMSO al 2 %. Después de 60 minutos de incubación a 22 °C, la reacción se midió con el lector de placas multimodo EnVision (PerkinElmer) mediante detección de longitud de onda doble TR-FRET a 615 nm y 665 nm. El porcentaje de control se calculó usando un factor de emisión proporcional. Los valores de IC₅₀ se determinaron mediante el ajuste de un modelo de cuatro parámetros al porcentaje de datos de control. Los compuestos de los Ejemplos 1-160 se analizaron en este ensayo y se encontró que todos los compuestos eran 1000 veces más potentes contra TrkA que p38 α .

Ejemplo B

Determinación de perfiles de la quinasa fuera del objetivo

Se analizaron compuestos representativos (Ejemplos 12, 32, 26 y 2) de la invención para determinar la actividad de la quinasa fuera del objetivo a una concentración de 10 μ M de Millipore, Inc. en su servicio KinaseProfiler™ contra todas las quinasas disponibles en su panel completo de quinasas. Los compuestos se procesaron en duplicado a una concentración de ATP cercana a Km para cada quinasa individual de acuerdo con las especificaciones de Millipore. Los resultados se muestran en la Tabla B. Los datos se indican como porcentaje de control (POC, por sus siglas en inglés) y son un promedio de las dos réplicas.

En el KinaseProfiler™, los compuestos representativos mostraron una selectividad notable e inesperada para la inhibición de TrkA y TrkB en comparación con otras quinasas en el panel. De hecho, los compuestos fueron inactivos en gran medida contra quinasas fuera de objetivo a una concentración de 10 μ M y, por lo tanto, no se esperaba que inhibieran quinasas fuera de objetivo en dosis terapéuticas en mamíferos. La capacidad de los compuestos de la invención para inhibir selectivamente la vía Trk sin inhibir otras quinasas fuera de objetivo se podría traducir en perfiles de fármacos que se encuentren esencialmente libres de efectos secundarios relacionados con la inhibición de quinasas fuera de objetivo. Tal perfil de fármaco representaría un método más seguro para tratar el dolor, la inflamación, cáncer y determinadas enfermedades de la piel que los que se han indicado anteriormente.

Tabla B

Quinasa	Ejemplo 12 POC Prom.	Ejemplo 32 POC Prom.	Ejemplo 26 POC Prom.	Ejemplo 2 POC Prom.
Abl2	118	121,5	105	112,5
Abl-P	135,5	124,5	131	146,5
AKT1	105,5	92	100	130,5
AKT2	127	121	130	132
AKT3	94	77,5	96	116,5
ALK	103	127	117	111
ALK4	101	100,5	102,5	98,5
AMPK(A1/B1/G1)	117	138,5	122,5	152,5
ARK5	99,5	118,5	100,5	109,5
AURKA	111	112,5	107,5	126
Axl	106	119,5	107	113,5
BLK_m	112	111	103,5	126
Bmx	115,5	106,5	109,5	113
BrSK1	111,5	114,5	105,5	119
BrSK2	147	128,5	118	139,5
BTK	127	119	139	111,5
CAMK1	102	100	106	109,5
CAMK1d	137	114	97	127
CAMK2b	106	102,5	107	106,5
CAMK2d	110,5	108,5	99,5	119
CAMK2g	107,5	105	101	107,5
CAMK4	113,5	102	121	137,5
CDK1/ciclinaB	107,5	104	103	122,5
CDK2/ciclinaA	112	118	114,5	127
CDK2/ciclinaE	96,5	106	97,5	116,5
CDK3/ciclinaE	98,5	102,5	101,5	105,5
CDK5/p25	104	106	109	107,5
CDK5/p35	106,5	112	110,5	124
CDK6/ciclinaD3	103	108	104,5	100
CDK7/ciclinaH/MAT1	101	122,5	113,5	111
CDK9/ciclinaT1	106	106,5	112,5	127
CHK1	99,5	103	70,5	106,5
CHK2	92	112	109	119
CK1_y	101	107,5	104,5	100,5
CK1delta	109,5	135,5	121,5	117,5
CK1gamma1	98,5	111,5	106,5	116,5
CK1gamma2	114,5	101,5	112,5	142,5
CK1gamma3	104,5	102	102,5	118
CK2	98	97	110,5	107
CK2alfa2	107,5	104	114	125
CLK2	100	105,5	108,5	115,5
CLK3	100	109	106	108
c-RAF	96	101,5	106,5	103,5
CSK	131,5	123	118,5	124

ES 2 610 975 T3

Quinasa	Ejemplo 12 POC Prom.	Ejemplo 32 POC Prom.	Ejemplo 26 POC Prom.	Ejemplo 2 POC Prom.
DAPK1	136	131	135	108,5
DAPK2	102,5	103	108,5	123,5
DAPK3	103	111	103	125,5
DCAMKL2	169	146	135	157,5
DDR2	107	116	111	113
DMPK	104	98,5	106	105
DRAK1	114	105,5	125	108,5
DYRK2	97,5	97,5	103	98
eEF-2K	140	115	127,5	138
EGFR	109,5	102	108	114
EphA1	100	114	101	85
EphA2	113	118	102	129
EphA3	114,5	122	128	123,5
EphA4	114,5	103	110	111,5
EphA5	118,5	104,5	106,5	119
EphA7	96,5	100,5	108	116
EphA8	122,5	109	118,5	128,5
EphB1	114	145,5	116,5	108,5
EphB2	112	96,5	109,5	125
EphB3	89	87,5	97	110
EphB4	121	106	115	118,5
ErbB4	122	108,5	115,5	148
ERK1	105	107	109,5	120,5
ERK2	106,5	128,5	107,5	112,5
FAK	104	116,5	105	116,5
FAK2	111	101,5	104,5	120
Fer	100,5	85	98	110,5
Fes	110	112,5	100,5	129,5
FGFR1	90	104,5	104,5	114
FGFR2	114	110,5	112	112,5
FGFR3	109	107	101	113,5
FGFR4	119	139,5	123	124
Fgr	114,5	109,5	114,5	131
Flt1	93	103	104	105,5
Flt3	90	115	97,5	96,5
Flt4	83,5	98	106	99
Fms	91	102	96	82
Fyn	92,5	111	115,5	123,5
GRK5	83,5	90	86	106,5
GRK6	103	101	100,5	103,5
GRK7	117	117,5	118	108,5
GSK3alfa	119,5	112,5	115,5	123,5
GSK3beta	109,5	84,5	124,5	126
Haspina	97	94	92	92,5
Hck	103,5	98	91,5	85,5

ES 2 610 975 T3

Quinasa	Ejemplo 12 POC Prom.	Ejemplo 32 POC Prom.	Ejemplo 26 POC Prom.	Ejemplo 2 POC Prom.
HIPK1	102,5	115	111	97
HIPK2	91,5	99,5	103	97
HIPK3	102,5	107	111	119,5
IGF-1R	80	84,5	60,5	18
IGF-1R activado	102,5	112,5	98	95
IKKalfa	119,5	102	112,5	141,5
IKKbeta	102	105,5	103,5	116
IR	92	109	82,5	44
IR activado	109	111,5	106	103
IRAK1	102,5	113,5	110,5	107
IRAK4	95,5	99	102	125,5
IRR	91	109,5	89	2,5
ITK	114,5	124	122	117,5
JAK2	122,5	122,5	134,5	233
JAK3	112	109,5	112	142,5
JNK1alfa1	109,5	118	112	94
JNK2alfa2	96	102,5	104	103,5
JNK3	107,5	104	116	117,5
KDR	119,5	129	144,5	123,5
KIT	102,5	94,5	94	104
Lck	92	104,5	96,5	97,5
LIMK1	97,5	95	102	105
LKB1	91	100	95	103,5
LOK	116	103,5	109	109,5
Lyn	104,5	106,5	110,5	115
MAP3K5	111	116	116,5	105
MAP4K2	107,5	119,5	121	110
MAPKAP-K2	122,5	117,5	120	137,5
MAPKAP-K3	112	105	108,5	128
MAPKAP-K5	96	108	101,5	113,5
MARK1	104	98,5	98,5	103
MARK2	105,5	107,5	102,5	109
MEK1	106,5	102	97	100,5
MELK	67	98	86	142
Mer	98	104	98	109,5
Met	109	118,5	81	148,5
MINK	102	124	126,5	110,5
MKK4_m	144,5	133	99,5	102,5
MKK6	123	134,5	121,5	130
MKK7beta	122,5	138,5	144,5	129,5
MKNK2	103,5	99,5	99,5	106,5
MLK1	103,5	104,5	105,5	75
MRCKalfa	139	131	124,5	127,5
MRCKbeta	103,5	103	110	129,5
MSK1	127,5	118	114	113,5

ES 2 610 975 T3

Quinasa	Ejemplo 12 POC Prom.	Ejemplo 32 POC Prom.	Ejemplo 26 POC Prom.	Ejemplo 2 POC Prom.
MSK2	127	99,5	107,5	112
MSSK1	112,5	105,5	120,5	116
MST1	92	105,5	102	111,5
MST2	106,5	111,5	111	110,5
MST3	131,5	130,5	108,5	120
mTOR	104,5	94,5	102,5	116
mTOR/FKBP12	105,5	113,5	107,5	105
MuSK	98,5	104,5	99,5	103,5
MYLK	99	97,5	101	100
NEK11	84,5	108	113,5	108,5
NEK2	91,5	108	100,5	104
NEK3	102	113	105	105
NEK6	121	123	123,5	125,5
NEK7	133,5	122,5	126	94,5
NLK	115,5	125,5	100,5	111
p38alfa	110	96,5	104,5	102,5
p38beta	115,5	119	115,5	113
p38delta	99,5	113,5	102	96,5
p38gamma	111	116,5	118	115
p70S6K	124,5	110,5	116	172
PAK2	97	108,5	99,5	104
PAK4	103	98	100,5	95
PAK5	143	111	121,5	109,5
PAK6	139	116,5	116,5	119,5
PASK	125,5	137	124,5	143
PDGFRalfa	104,5	112,5	104,5	123
PDGFRbeta	125,5	131,5	122,5	149
PDK1	105,5	101,5	115	120,5
PhKgamma2	110	102,5	108,5	113
Pim-1	106	109	97,5	173
Pim-2	118,5	116,5	120,5	148
Pim-3	100,5	112	98	98
PKAC-alfa	120,5	90	116	138,5
PKCalfa	104	110	107,5	96
PKCbetal	93,5	80	89	99
PKCbetall	100	100,5	99	95,5
PKCdelta	97,5	99	105	95
PKCepsilon	97,5	97,5	106,5	101,5
PKCeta	100	111,5	98	107
PKCgamma	104,5	104	99	102
PKCiota	69,5	71	85,5	95,5
PKCtheta	117,5	117	109	101
PKCzeta	99,5	115	108,5	122,5
PKD1	115	98,5	113,5	110,5
PKD2	94	110,5	102	102

ES 2 610 975 T3

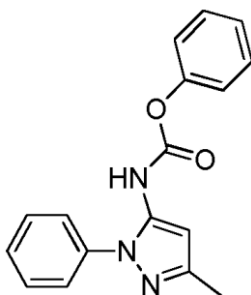
Quinasa	Ejemplo 12 POC Prom.	Ejemplo 32 POC Prom.	Ejemplo 26 POC Prom.	Ejemplo 2 POC Prom.
Plk1	98,5	108	108	95
Plk2	103,5	103	101,5	102
Plk3	115	103,5	119	103
PRK2	97,5	99,5	110,5	128
PRKG1alfa	89,5	84	98	127,5
PRKG1beta	95,5	80,5	111,5	122
PrKX	118,5	110	109	152
PTK5	100	104	110	122
PTK6	125,5	100	121	129
Ret	85	100,5	106,5	118,5
RIPK2	99	99,5	98	108
ROCK-I	116,5	103	112	116,5
ROCK-II	99	106	110	108
Ron	116,5	107	101	106,5
Ros	97,5	97,5	106,5	106,5
Rse	106	105	109,5	109
Rsk1	107,5	111,5	121	117
Rsk2	103	92,5	105,5	137
Rsk3	90	92	76,5	106
Rsk4	101	95	99,5	140
SGK1	129	119	97,5	150
SGK2	148	123,5	123,5	166,5
SGK3	143,5	134	104	137,5
SIK	133,5	97	121,5	121,5
SRC	97	108,5	104,5	99,5
SRPK1	97,5	99,5	102,5	122
SRPK2	101,5	106,5	106	106
STK33	106,5	115	111	110,5
Syk	108,5	115	93,5	115
TAK1	97	99,5	108,5	106
TAO1	104	100	105,5	110,5
TAO2	121	104	111	110
TAO3	99	105	109	111
TBK1	103	108,5	113	116
TEC activado	122,5	108,5	113,5	153
Tie2	104,5	121	106,5	126
TLK2	98	92	97	100
TNK2	117,5	132	123	100,5
TrkA	-0,5	0	0,5	1,5
TrkB	1	-0,5	1,5	-2
TSSK1	79	88,5	71,5	106
TSSK2	139	120,5	128	118,5
Txk	139	127	119	125
ULK2	99	103	102	99
ULK3	89,5	92	92,5	105

Quinasa	Ejemplo 12 POC Prom.	Ejemplo 32 POC Prom.	Ejemplo 26 POC Prom.	Ejemplo 2 POC Prom.
VRK2	95	100,5	98	109
WNK2	106,5	108,5	108	99
WNK3	112,5	103,5	103,5	109,5
Sí	119,5	114,5	117,5	132,5
ZAP-70	140	124	120,5	124

Preparación de intermedios sintéticos

5

Intermedio 1



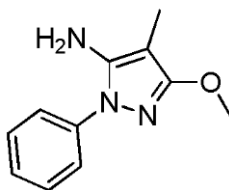
Preparación de (3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo

10

A una solución de 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (500 mg, 2,887 mmol) en EtOAc (25 ml) se añadió hidróxido de sodio acuoso (2 M) (4,33 ml, 8,660 mmol) seguido de carbonoclorhidrato de fenilo (0,54 ml, 4,33 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con EtOAc (10 ml) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con H₂O (10 ml), salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta alcanzar un sólido amarillo pálido. El producto bruto se trituró con hexanos (20 ml) y se filtró, proporcionando el producto puro como un sólido blancuzco. MS (apci) m/z = 294,1 (M+H).

15

Intermedio 2



20

3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

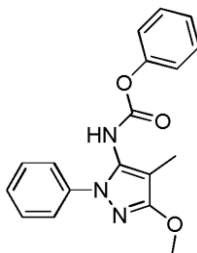
Etapa A: Preparación de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona: Una mezcla de 2-cianopropanoato de etilo (5,0 g, 46 mmol) y fenilhidrazina (5,9 g, 46 mmol) en dioxano (10 ml) se calentó a 110 °C durante 17 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El sólido residual se trituró con EtOH frío y se suspendió en Et₂O. El sólido se filtró, se lavó con Et₂O y se secó al vacío para dar el producto como un sólido blanco (3,4 g, 39 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 190,0 (M-H).

25

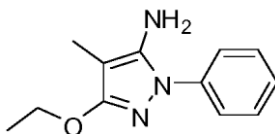
Etapa B: Preparación de 3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: A una suspensión fina de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (300 mg, 1,59 mmol) en 1:1 CH₂Cl₂-MeOH (6,0 ml) se añadió TMSCHN₂ 2 M en hexanos (951 µl, 1,90 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se añadió TMSCHN₂ 2M adicional en hexanos (1,0 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas y se concentró. El jarabe residual se dividió en H₂O y EtOAc-hexanos al 50 % y se agitó durante 15 minutos. La capa orgánica se retiró y la capa acuosa se extrajo con EtOAc-hexanos al 50 % (2 veces). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado y se secaron en MgSO₄/carbón activado. La solución seca se eluyó a través de un tapón de SiO₂ eluyendo con EtOAc-hexanos al 50 %. El eluyente se concentró hasta obtener un gel incoloro que se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (153 mg, 47 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,52 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,42 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,24 (t, J=7,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,59 (s a, 2H), 1,83 (s, 3H) ppm.

35

40

Intermedio 35 (3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo

Se enfrió una solución de 3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (140 mg, 0,689 mmol) en EtOAc (3,0 ml) a 0 °C y se añadió NaOH 2 M (689 µl, 1,38 mmol) y fenilcloroformato (129 µl, 1,03 mmol) e forma secuencial. La mezcla se agitó durante 5 minutos, se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con hexanos (3 ml) y se lavó con H₂O (2 veces), HCl 1M, H₂O y NaCl saturado. La fracción orgánica se secó en MgSO₄/carbón activado y se filtró a través de un tapón SiO₂ eluyendo con EtOAc-hexanos al 50 %. El eluyente se concentró y el jarabe incoloro residual se disolvió en Et₂O seco y se concentró hasta obtener una espuma blanca. La espuma se sometió a ultrasonido en hexanos hasta que se formó una suspensión granular fina. El disolvente se decantó, el sólido residual se lavó con hexanos y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (185 mg, 83 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) 7,50-7,10 (m, 9H), 6,75 (a sin resolver, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,96 (s, 3H) ppm.

Intermedio 4

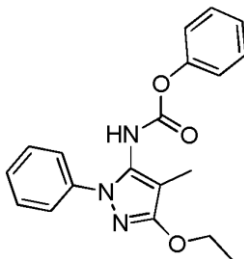
20

3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Etapa A: Preparación de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona: Una mezcla de 2-cianopropanoato de etilo (5,0 g, 46 mmol) y fenilhidrazina (5,9 g, 46 mmol) en dioxano (10 ml) se calentó a 110 °C durante 17 horas. El material bruto se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y trituroó con EtOH frío y Et₂O. El sólido resultante se filtró, lavó con Et₂O y se secó al vacío para dar el producto como un sólido blanco (3,4 g, 39 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 190,0 (M-H).

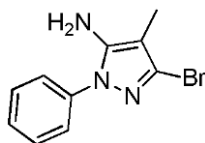
Etapa B: Preparación de 3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: A una suspensión de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (10,0 g, 52,9 mmol) en DMF (100 ml) se añadió K₂CO₃ (14,6 g, 106 mmol) y bromoetano (4,34 ml, 58,1) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 17 horas, la mezcla de reacción se trató con EtOAc y se lavó con agua (3 veces) y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el producto (5,35 g, 47 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 218,1 (M+H).

35

Intermedio 540 3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo

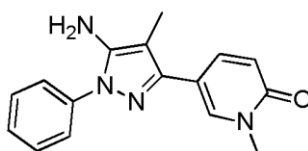
Preparado mediante el método descrito para el Intermedio 1, usando 3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina en lugar de 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina. El material (4,43 g, 13,13 mmol, 99,8 % de rendimiento) se usó sin purificación. MS (apci) m/z = 338,1 (M+H).

45

Intermedio 65 3-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

A una solución agitada de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (1,00 g, 5,29 mmol) en MeCN (20 ml) se añadió POBr₃ (2,27 g, 7,93 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Se concentró la reacción al vacío. El residuo se tomó en DCM. Se añadió con cuidado una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La

10 capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/EtOAc 1:2) para dar el compuesto del título (0,23 g, 17 % de rendimiento). MS (apci) m/z 252,0, 254,0 (M+H).

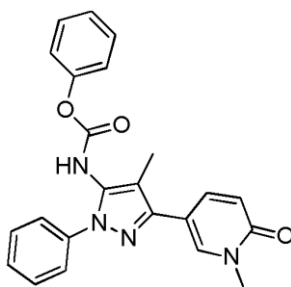
Intermedio 7

15

5-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

20 Se combinaron 3-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (763 mg, 3,03 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)ona (1,42 g, 6,05 mmol), K₂CO₃ (1,67 g, 12,1 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (350 mg, 0,30 mmol) en tolueno (10 ml), agua (5 ml) y EtOH (2,5 ml) y se calentó hasta 95 °C en un tubo sellado durante 16 horas. La mezcla enfriada se filtró y el filtrado se dividió entre agua (30 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na₂SO₄, se

25 filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 2 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (504 mg, 59 % de rendimiento) como una espuma amarilla. MS (apci) m/z = 281,2 (M+H).

Intermedio 8

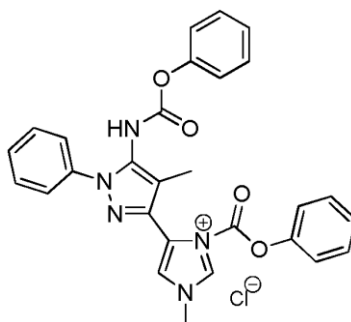
30

(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo

35 A una suspensión de 5-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,80 g, 9,99 mmol) en EtOAc (120 ml) se añadió NaOH 2 N (14,98 ml, 29,97 mmol), seguido de clorocarbonato de fenilo (2,5 ml, 19,98 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas luego se dividió entre agua (100 ml) y EtOAc (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado (50 ml) y salmuera (50 ml) tras lo cual se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y concentraron

40 para proporcionar el compuesto del título como un jarabe amarillo pálido que se usó directamente sin purificación, asumiendo un rendimiento del 100 %. MS (apci) m/z = 401,2 (M+H).

Intermedio 9



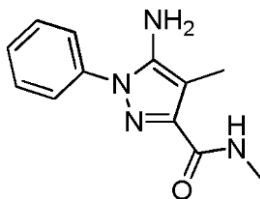
5 Preparación de cloruro de 1-metil-4-(4-metil-5-(fenoxycarbonilamino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-3-(fenoxycarbonil)-1H-imidazol-3-io

Etapa A: Preparación de 2-metil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-3-oxopropanonitrilo. Se añadió propiononitrilo (0,893 g, 16,2 mmol) gota a gota a una solución 1 M de LHMDs (13,0 ml, 13,0 mmol) en THF hasta -78 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se añadió una solución de 1-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (1,00 g, 6,49 mmol) en THF (20 ml, calentado para disolver el material de partida) gota a gota. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante la noche, se vertió en agua helada (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). El pH se ajustó hasta 6,5 usando HCl 2 N y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml). Después el pH se ajustó hasta 6 usando HCl 2 N y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 veces, 100 ml). Los extractos combinados de las extracciones de pH 6,5 y pH 6 se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto del título (1,02 g, 6,25 mmol, 96,4 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 164,2 (M+H).

Etapa B: Preparación de clorhidrato de 4-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina. Un recipiente a presión se cargó con 2-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-3-oxopropanonitrilo (1,00 g, 6,13 mmol), EtOH absoluto (12,3 ml, 6,13 mmol) y clorhidrato de fenilhidrazina (0,975 g, 6,74 mmol). La reacción se selló, se calentó a 80 °C durante la noche y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,70 g, 5,87 mmol, 95,7 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 254,1 (M+H).

Etapa C: Preparación de cloruro de 1-metil-4-(4-metil-5-(fenoxycarbonilamino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-3-(fenoxycarbonil)-1H-imidazol-3-io. Se disolvió clorhidrato de 4-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (2 g, 6,90 mmol) en 100 ml de CHCl₃ y se añadió piridina (6,386 ml, 78,96 mmol) seguida por fenilclorocarbonato (2,972 ml, 23,69 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se inactivó con NaOH 1N (100 ml). Se separaron las capas y se lavó la capa acuosa con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con acetona/hexanos al 25-100 % para proporcionar el compuesto del título (2,35 g, 4,752 mmol, 68,8 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 494,1 (M+H). Este intermedio debe hacerse reaccionar con dos equivalentes de una amina para proporcionar los productos de urea deseados.

Intermedio 10



5-amino-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida

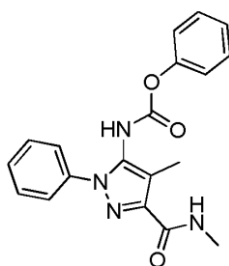
Etapa A: Preparación de 3-ciano-2-oxobutanoato de etilo: A una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF, 46,4 ml, 46,39 mmol) en THF (100 ml) en N₂ a -78 °C se añadió propiononitrilo (3,08 ml, 53,01 mmol) gota a gota durante 2 min. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora, tras lo cual se añadió gota a gota dietil oxalato (6,0 ml, 44,18 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 45 minutos, después a 0 °C durante 4 horas, tras lo cual se diluyó con H₂O (100 ml) y se extrajo con Et₂O (100 ml). La fase acuosa se neutralizó con HCl 6 M (7 ml), después se extrajo con Et₂O (100 ml 3 veces) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con MgSO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar el producto como un jarabe amarillo (6,6 g, 96 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,46 (q, 2H), 4,38 (dq, 1H), 1,44 (t, 3H), 1,38 (dt, 3H) ppm.

Etapa B: Preparación de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo: A una suspensión de clorhidrato de fenilhidrazina (6,15 g, 42,54 mmol) en EtOH (150 ml) se añadió 3-ciano-2-oxobutanoato de etilo (6,6 g, 42,54 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 16 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml), se extrajo con DCM (100 ml, 3 veces) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), filtraron y concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, eluyendo con acetona en hexanos al 0-60 % para proporcionar el producto como un sólido amarillo (7,1 g, 68 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 246,1 (M+H).

Etapa C: Preparación de ácido 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico: A una solución de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (1,52 mg, 6,21 mmol) en THF (12 ml) y MeOH (6 ml) se añadió LiOH (2 M ac., 9,31 ml, 18,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas, tras lo cual se concentró parcialmente a presión reducida, se neutralizó con HCl 6 M (3,2 ml), se extrajo con 10:90 MeOH/DCM (25 ml, 3 veces) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,3 g, 96 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 218,1 (M+H).

Etapa D: Preparación de 5-amino-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida. A una solución de ácido 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (223 mg, 1,02 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió DIEA (0,71 ml, 4,10 mmol), clorhidrato de metanamina (138 mg, 2,05 mmol), DMF (2 ml), tras lo cual se añadió HATU (428 mg, 1,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas y después se concentró parcialmente a presión reducida. La mezcla se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo/agua al 5-60 % para proporcionar el producto como un sólido amarillo pálido (182 mg, 77 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 231,1 (M+H).

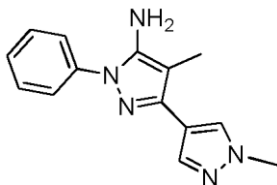
Intermedio 11



4-metil-3-(metilcarbamoil)-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo

Preparado mediante el método tal como se describe para el Intermedio 1, usando 5-amino-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida en lugar de 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina. El material bruto (75,6 mg, 0,2158 mmol, 99,4 % de rendimiento) se usó sin purificación. MS (apci) m/z = 351,1 (M+H).

Intermedio 12



1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-amina:

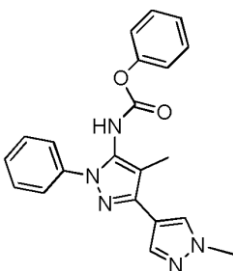
Etapa A: 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: A un matraz de tres cuellos de 3000 ml se añadió 2-formil-3-oxopropanoato de etilo (100 g, 694 mmol), seguido de EtOH de prueba 200 anhidro (694 ml) para obtener una solución amarillenta transparente. La reacción se enfrió en un baño de hielo hasta 5 °C y luego se añadió gota a gota metilhidrazina (35,8 ml, 680 mmol). Se observó una exotermia fuerte durante la adición de hidrazina y la temperatura se mantuvo por debajo de 12 °C controlando la velocidad de adición. Después que se completó la adición de hidrazina, se retiró el baño de hielo y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró en un evaporador giratorio hasta un aceite anaranjado bruto. El bruto se absorbió en DCM y se volvió a concentrar, luego se sometió a alto vacío durante 2 días para proporcionar el compuesto del título como un aceite anaranjado tostado (106 g, 99,1 % de rendimiento).

Etapa B: 2-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxopropanonitrilo: A un matraz de fondo redondo de 5 litros y cuatro cuellos ajustado con un agitador de varillas y embudo de adición se cargó LHMDs (1444 ml, 1444 mmol) (1,0M en THF). La solución se enfrió en un baño de acetona/hielo seco primero (temperatura interna de -79 °C) en nitrógeno, seguido de la adición lenta de propiononitrilo (103 ml, 1444 mmol) a través de un embudo de decantación. La mezcla se agitó a -80 °C durante 90 minutos. Luego se introdujo gota a gota una solución de 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (106 g, 688 mmol) en THF anhidro (500 ml) a través de un embudo de adición (tiempo de adición: alrededor de 45 minutos; la temperatura interna durante la adición permaneció por debajo de -76 °C). Después que se completó la adición, la reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se depositó un vidrio anaranjado sobre el fondo del matraz. Los orgánicos se decantaron y el vidrio anaranjado se disolvió en agua caliente. La mezcla acuosa se lavó con éter (1000 ml, 3 veces). Luego se le ajustó el pH a la fase acuosa hasta 5 (papel de pH) usando HCl concentrado y solución de bicarbonato saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM (1000 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar 2-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxopropanonitrilo como un aceite ámbar (92 g, 82 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 162,1 (M-H).

Etapa C: 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-amina: Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 3L se cargó con 2-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxopropanonitrilo (60 g, 368 mmol), etanol anhidro absoluto (1000 ml) y clorhidrato de fenilhidrazina (58 g, 404 mmol) a temperatura ambiente para formar una suspensión amarillenta. El recipiente de reacción se equipó con un condensador de agua y se sometió a reflujo (usando un manto de calentamiento) durante la noche. La reacción se concentró y se añadió NaOH 1M (1L) y el sólido se deshizo y recogió. El sólido se lavó con agua y hexanos. Se precipitó un segundo cultivo en el filtrado y se recogió. Los sólidos combinados se aplastaron y trituraron con éter (500 ml). El sólido se recolectó por filtración, se lavó con hexanos y se secó al aire al vacío para proporcionar 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina (93 g, 100 % de rendimiento).

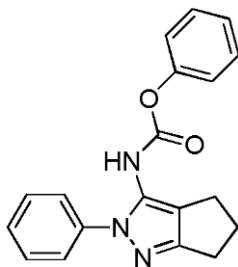
Etapa D: 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato de fenilo: Un matraz de fondo redondo de 3 L se cargó con 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina (50 g, 197,4 mmol) y EtOAc (1000 ml) para obtener una solución amarronada transparente. A esto se añadió NaOH (2M ac) (500 ml) en una porción para obtener una mezcla turbida (tanto la capa acuosa como la orgánica eran transparentes pero se observó un precipitado entre las dos capas). Después de 3 minutos, se añadió carbonoclorhidrato de fenilo (74,29 ml, 592,2 mmol) lentamente a exotermia de temperatura ambiente hasta 33°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió más carbonoclorhidrato de fenilo (10 ml). Después de 30 minutos se separaron los orgánicos, se lavaron con salmuera y se concentraron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 75 % en hexanos) para proporcionar 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato de fenilo (60 g, 81,4 % de rendimiento).

Intermedio 13

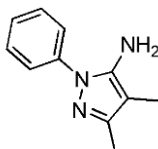


(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)carbamato de fenilo

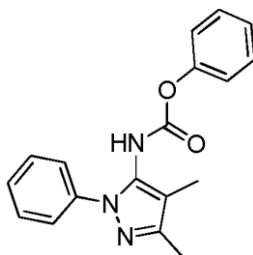
Un matraz de fondo redondo de 3 L se cargó con 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina (50 g, 197,4 mmol) y EtOAc (1000 ml) para obtener una solución amarronada transparente. A esto se añadió NaOH acuoso (2 M; 500 ml) en una porción para obtener una mezcla turbida (la capa acuosa y la orgánica eran transparentes pero se observó un precipitado entre las dos capas). Después de 3 minutos, se añadió carbonoclorhidrato de fenilo (74,29 ml, 592,2 mmol) lentamente a temperatura ambiente (la temperatura de la mezcla de reacción aumentó hasta 33 °C durante la adición). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió más carbonoclorhidrato de fenilo (10 ml). Después de 30 minutos se separaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 75 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato de fenilo (60 g, 81,4 % de rendimiento).

Intermedio 145 (2-fenilo-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)carbamato de fenilo

Una suspensión de 2-fenilo-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-amina (6,0 g, 30,11 mmol) en EtOAc (250 ml) se enfrió primero en baño de hielo, tras lo cual se añadió NaOH (2N ac, 30,11 ml, 60,23 mmol) en una porción y luego PhOCOCl (6,800 ml, 54,20 mmol) gota a gota. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se separó en fases. La capa orgánica se lavó con agua (150 ml, 2 veces) y salmuera (150 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se absorbió en DCM y se concentró hasta secarse. El sólido bruto se trituró con éter/hexanos (2:1, 100 ml, 2 veces), se filtró y se secó, para proporcionar el producto como un sólido blanco (7,4 g, 77 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 320,1 (M+H).

Intermedio 1520 3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

A una solución de 2-metil-3-oxobutanonitrilo (295 mg, 3,038 mmol) en EtOH (40 ml) se añadió HCl (5-6 M en iPrOH, 0,6 ml) y fenilhidrazina (0,299 ml, 3,038 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 17 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml), se extrajo con DCM (25 ml, 2 veces) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, eluyendo con MeOH/DCM al 0-3 % para proporcionar el producto como un sólido tostado (555 mg, 97 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 188,2 (M+H).

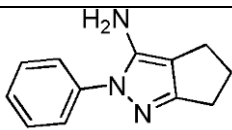
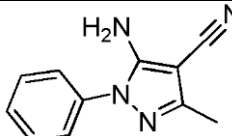
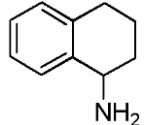
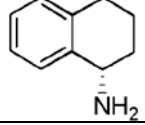
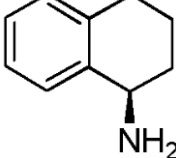
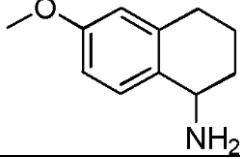
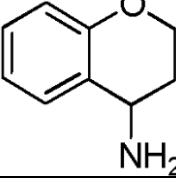
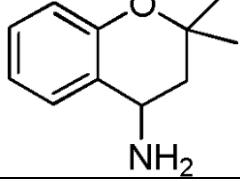
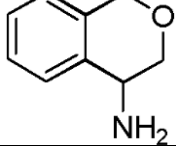
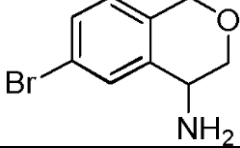
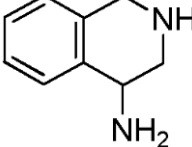
Intermedio 1635 3,4-dimetil-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo

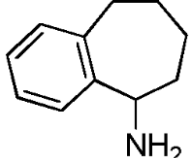
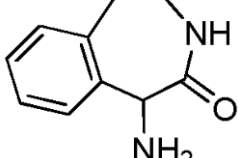
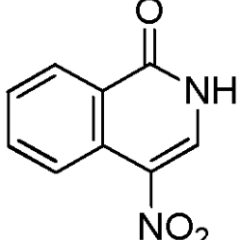
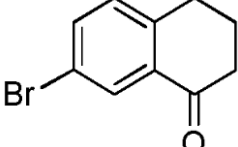
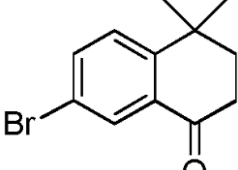
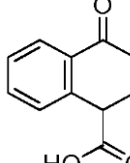
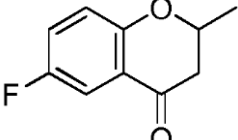
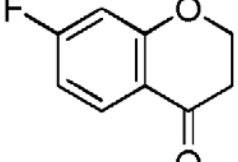
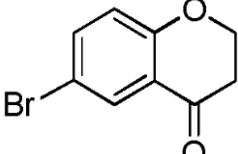
Preparado mediante el método descrito para el Intermedio 1, usando 3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina en lugar de 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina. El producto bruto (0,933 g, 3,036 mmol, rendimiento cuantitativo) se usó sin purificación. MS (apci) m/z = 308,1 (M+H).

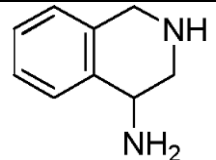
40 **Ejemplos sintéticos**

La Tabla 1 proporciona una lista de compuestos disponibles en el mercado que se usaron en la síntesis de intermedios y ejemplos.

Tabla 1

Estructura	Vendedor/N.º de catálogo	N.º de CAS
	Ryan Scientific, Inc., EN300-14400	89399-92-8
	Combi-Blocks, Inc., HI-1327	5346-56-5
	Aldrich/24,782-0	2217-40-5
	Lancaster Synthesis Inc./ 17022	23357-52-0
	Aldrich/668,818	21966-60-9
	ChemBridge/ 4102674	52373-02-1
	J & W Pharmed, LLC/20-1070	53981-38-7
	Matrix Scientific/021506	N/D
	Activate Scientific/D4046	147663-00-1
	Activate Scientific /AS2094G1	N/D
	AstaTech, Inc./52240	486453-50-3

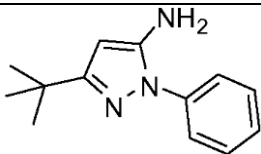
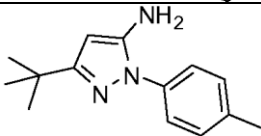
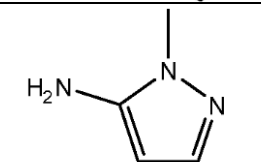
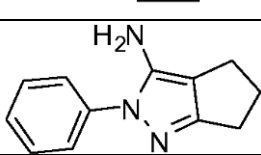
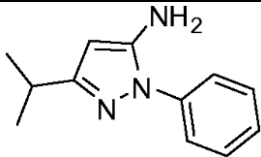
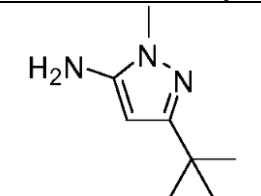
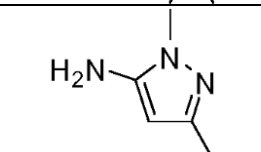
Estructura	Vendedor/N.º de catálogo	N.º de CAS
	Ryan Scientific, Inc./EN400-13090	N/D
	APAC Pharmaceutical/552625	253185-43-2
	Ubichem plc/cat# UB-10298	N/D
	Maybridge/MO 01275	32281-97-3
	CiVenti Chem/CV-1709	166978-46-7
	Key Organics Ltd./ SS-3938	N/D
	Oakwood Products, Inc./008563	88754-96-5
	Chemgenx, LLC/CX-01571	113209-68-0
	Carbocore/CH-0014	49660-57-3

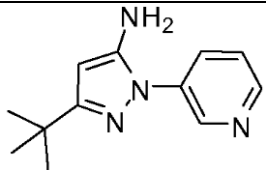
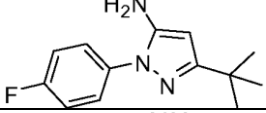
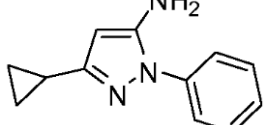
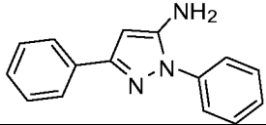
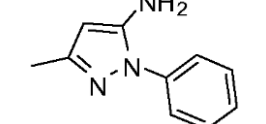
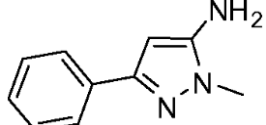
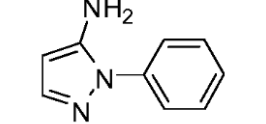
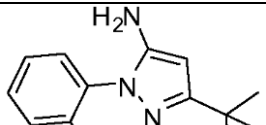
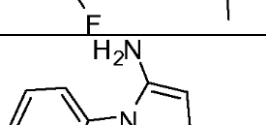
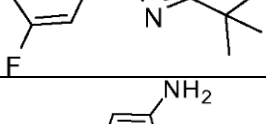
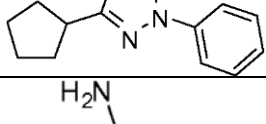
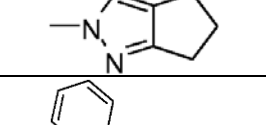
Estructura	Vendedor/N.º de catálogo	N.º de CAS
	Enamine/ EN300-31791	116140-19-3
	AstaTech, Inc./52240	486453-50-3
N/D = No disponible		

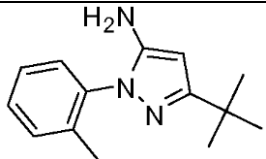
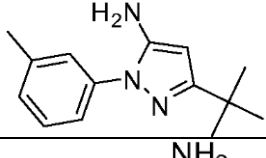
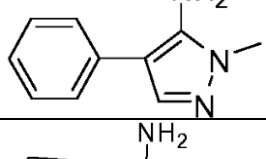
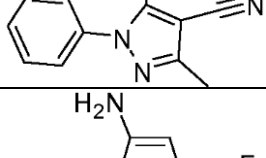
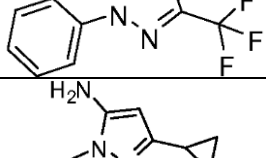
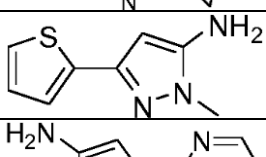
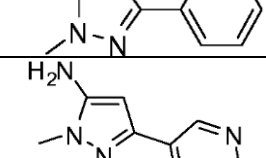
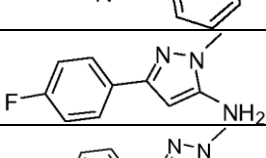
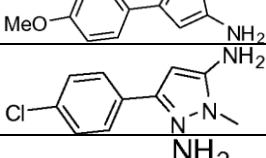
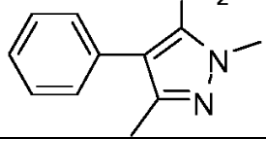
La Tabla 1 proporciona una lista de intermedios de pirazol disponibles a nivel comercial que se usaron en la síntesis de compuestos descritos en los Ejemplos.

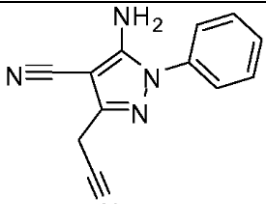
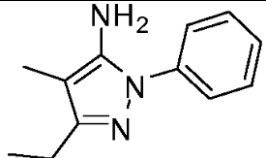
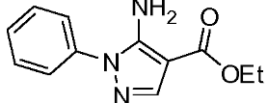
5

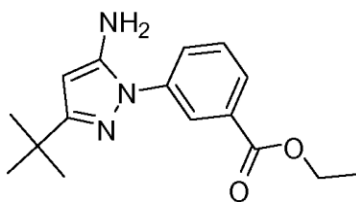
Tabla 1

Pirazol	Vendedor/ N.º de Catálogo	Nº de CAS
	Oakwood, 021512	126208-61-5
	Array BioPharma, A1075-0	N/D
	Maybridge, GK03066	1192-21-8
	Ryan Scientific, EN300-14400	89399-92-8
	Oakwood, 021516	N/D
	Alfa Aesar, AAB20095-06	118430-73-2
	Aldrich, 532223	3524-32-1

Pirazol	Vendedor/ N.º de Catálogo	Nº de CAS
	Accela ChemBio Chem Co, SY003755	876299-97-7
	ChemImpex, 18122	778611-16-8
	Oakwood, 017105	175137-45-8
	Alfa Aesar, AAB20464-06	5356-71-8
	Aldrich, 541001	1131-18-6
	Alfa Aesar, AAA15754-06	10199-50-5
	TCI America, A0174	826-85-7
	Oakwood, 023890	N/D
	J&W Pharmalab, 68-0035S	1187931-80-1
	VWR, EN300-09508	N/D
	ChemBridge, 4019184	885529-68-0
	ChemBridge, 4001950	N/D

Pirazol	Vendedor/ N.º de Catálogo	Nº de CAS
	ChemImpex, 19156	337533-96-7
	ChemImpex, 19155	898537-77-4
	ChemBridge, 4006072	N/D
	Oakwood, 005982	5346-56-5
	ChemImpex, 18771	182923-55-3
	Maybridge, KM00278	118430-74-3
	Maybridge, KM00835	118430-78-7
	ChemBridge, 4015288	N/D
	ChemBridge, 4015289	N/D
	Matrix, 020274	N/D
	Matrix, 019183	N/D
	Maybridge, KM 04038	126417-82-1
	ChemBridge, 4001950	N/D

Pirazol	Vendedor/ N.º de Catálogo	Nº de CAS
	Lancaster, AAA17470-06	7152-40-1
	ChemBridge, 4010196	91642-97-6
	VWR, AAA13296-14	16078-71-0
N/D = No disponible		

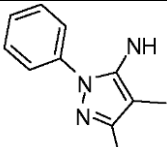
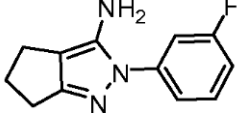
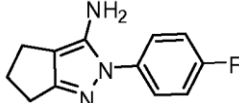
Intermedio P1

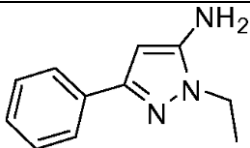
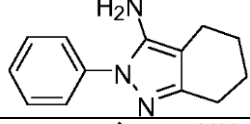
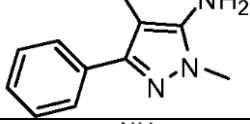
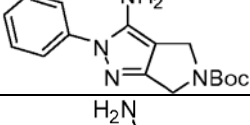
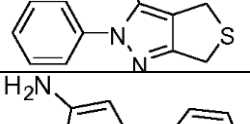
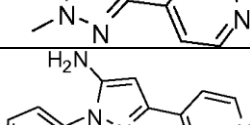
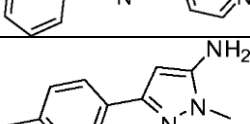
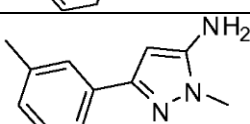
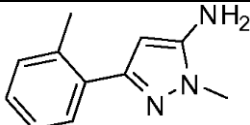
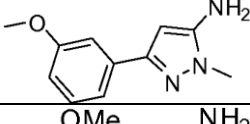
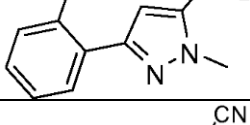
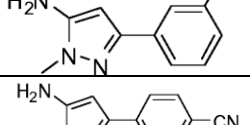
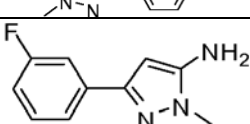
5 3-(5-amino-3-terc-butilo-1H-pirazol-1-il)benzoato de etilo

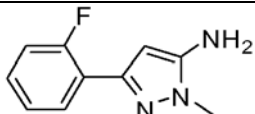
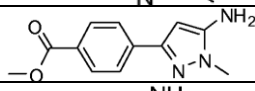
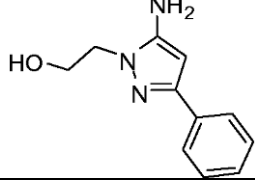
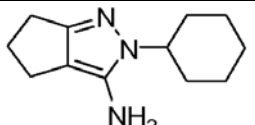
A una mezcla de clorhidrato de 3-hidrazinilbenzoato de etilo (500 mg, 2,31 mmol) en EtOAH (20 ml) se añadió 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (318 mg, 2,54 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 18 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con MeOH/DCM al 0-5 % para proporcionar el producto como un aceite amarillo (154 mg, 23 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 288,2 (M+H).

Los compuestos la Tabla 2 se prepararon mediante el método descrito para el Intermedio P1, sustituyendo 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo por la cianocetona apropiada y clorhidrato de 3-hidrazinilbenzoato de etilo por la hidrazina apropiada.

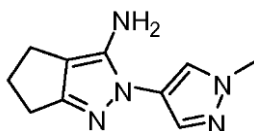
Tabla 2

N.º de intermedio	Estructura	Datos
P2		MS (apci) m/z = 188,2 (M+H)
P3		MS (apci) m/z = 218,1 (M+H)
P4		MS (apci) m/z = 218,2 (M+H)

N.º de intermedio	Estructura	Datos
P5		MS (apci) m/z = 188,2 (M+H)
P6		MS (apci) m/z = 214,2 (M+H)
P7		MS (apci) m/z = 188,2 (M+H)
P8		MS (apci) m/z = 301,0 (M+H)
P9		MS (apci) m/z = 218,1 (M+H)
P10		MS (apci) m/z = 175,2 (M+H)
P11		MS (apci) m/z = 237,3 (M+H)
P12		MS (apci) m/z = 188,2 (M+H)
P13		MS (apci) m/z = 188,2 (M+H)
P14		MS (apci) m/z = 188,2 (M+H)
P15		MS (apci) m/z = 204,2 (M+H)
P16		MS (apci) m/z = 204,2 (M+H)
P17		MS (apci) m/z = 199,0 (M+H)
P18		MS (apci) m/z = 199,1 (M+H)
P19		MS (apci) m/z = 192,2 (M+H)

N.º de intermedio	Estructura	Datos
P20		MS (apci) m/z = 192,2 (M+H)
P21		MS (apci) m/z = 232,2 (M+H)
P22		MS (apci) m/z = 204,2 (M+H)
P23		MS (apci) m/z = 206,1 (M+H)

Intermedio P101



5

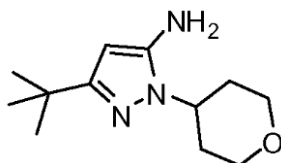
2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta-[c]pirazol-3-amina

Etapa A: Preparación de di-*terc*-butilo-1(1-metil-1H-pirazol-4-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato: A una solución de 4-bromo-1-metil-1H-pirazol (1,93 ml, 18,6 mmol) en éter (37,3 ml) enfriada hasta -78 °C se añadió nBuLi (23,3 ml, 37,3 mmol). Después de agitarse a -78 °C durante 30 minutos, se añadió gota a gota una solución de azodicarboxilato de di-*t*-butilo (4,29 g, 18,6 mmol) en Et₂O (37,3 ml, 18,6 mmol). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se calentó hasta -20°C y se inactivó con hielo. Después de calentarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y enjuagó con Et₂O. El sólido resultante se absorbió en una mezcla de DCM y agua, y la mezcla se separó en fases. La capa orgánica se secó con MgSO₄, filtró y concentró al vacío para proporcionar el primer lote del producto como un sólido blanco (1,64 g, 28 % de rendimiento). Un segundo lote del producto se recuperó del filtrado mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc al 40-60 % (0,51 g, 8,8 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 313,0 (M+H).

Etapa B: Preparación de 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta-[c]pirazol-3-amina: A una solución de 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo (103 mg, 0,330 mmol) en EtOH (1,65 ml, 0,330 mmol) se añadió HCl concentrado (137 µl, 1,65 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, luego se enfrió en un baño de hielo seguido de la adición de 2-oxociclopentanocarbonitrilo (36,0 mg, 0,330 mmol). Después de agitarse 5 minutos, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y dividió en agua y DCM. Después de la separación de fases, la capa acuosa se basificó (pH 10) y luego se extrajo con DCM (10 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo/agua al 0-100 % para proporcionar el producto como un sólido amarillo (4,5 mg, 6,7 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 204,1 (M+H).

30

Intermedio P102



35

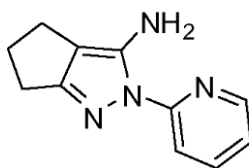
3-*terc*-butilo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina

Etapa A: Preparación de clorhidrato de (tetrahydro-2H-piran-4-il)hidrazina: Una suspensión de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (2,00 g, 20,0 mmol) e hidrazinacarboxilato de *terc*-butilo (2,64 g, 20,0 mmol) en hexanos (20,0 ml) se

sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse, se añadió el complejo $\text{BH}_3\text{-THF}$ (20,0 ml, 20,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla luego se trató con HCl 4N en dioxano (20,0 ml, 79,9 mmol), seguido de 3 gotas de agua. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se filtró y enjuagó con EtOAc para proporcionar el producto como un sólido (2,39 g, 78,4 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 117,0$ (M+H).

Etapa B: Preparación de 3-*tert*-butil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina: Preparado mediante el método tal como se describe en la preparación del Intermedio P1, que sustituye diclorhidrato de (tetrahydro-2H-piran-4-il)hidrazina por clorhidrato de 3-hidrazinilbenzoato de etilo para proporcionar el producto como un aceite amarillo (0,472 g, 99,9 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 224,1$ (M+H).

Intermedio P103

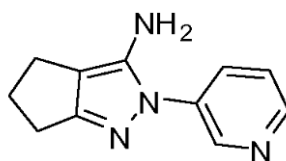


2-(piridin-2-il)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta-[c]pirazol-3-amina

Etapa A: Preparación de 2-(2-(piridin-2-il)hidrazono)ciclopentano-carbonitrilo: Una solución de 2-hidrazinilpiridina (0,200 g, 1,83 mmol) y 2-oxociclopentanocarbonitrilo (0,200 g, 1,83 mmol) en MeOH (9,16 ml) se trató con HCl concentrado (0,764 ml, 9,16 mmol) y se sometió a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y luego se dividió en agua y DCM. Después de la separación en fases, la capa acuosa se lavó con DCM, se basificó (NaHCO_3 saturado, pH 10), y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 , se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con EtOAc al 100 % para proporcionar el producto (0,289 g, 78,6 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 201,2$ (M+H).

Etapa B: Preparación de 2-(piridin-2-il)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta-[c]pirazol-3-amina: Una solución de 2-(2-(piridin-2-il)hidrazono)ciclopentanocarbonitrilo (0,243 g, 1,21 mmol) en EtOH (6,06 ml, 1,21 mmol) se trató con HCl 6M (0,202 ml, 1,21 mmol) y se sometió a reflujo durante 3 días. Después de retirar el disolvente, el residuo bruto se diluyó en agua, se basificó (NaHCO_3 saturado, pH 10), y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 , se filtraron y concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos al 50 % para proporcionar el producto (0,198 g, 81,6 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 201,2$ (M+H).

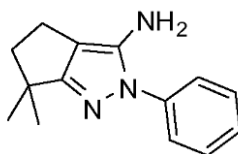
Intermedio P104



2-(piridin-3-il)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta-[c]pirazol-3-amina

Preparado mediante el método descritos anteriormente para el Intermedio P103, que sustituye 3-hidrazinilpiridina por 2-hidrazinil piridina para proporcionar el producto del título. MS (apci) $m/z = 201,1$ (M+H).

Intermedio P105



6,6-dimetil-2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-amina

Etapa A: Preparación de 5-cloro-2,2-dimetilpentanonitrilo: Se añadió secuencialmente isobutironitrilo (1,38 g, 20,0 mmol) y 1-bromo-3-cloropropano (3,46 g, 22,0 mmol) a una solución 1M de bis(trimetilsilil)amida de litio (20,0 ml, 20,0 mmol) durante la agitación. Después de agitarse a 70 °C durante 16 horas, la mezcla de reacción se inactivó con agua y luego se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 , filtraron y

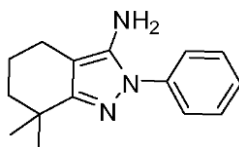
concentraron al vacío para proporcionar 5-cloro-2,2-dimetilpentanonitrilo (2,91 g, 100 % de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3) δ 3,57-3,61 (m, 2H), 1,94-2,02 (m, 2H), 1,67-1,72 (m, 2H), 1,37 (s, 6H).

Etapa B: Preparación de 2,2-dimetilhexanodinitrilo: Una suspensión de 5-cloro-2,2-dimetilpentanonitrilo (2,91 g, 20,0 mmol) y NaCN (1,57 g, 32,0 mmol) en DMF (20,0 ml) y agua (1 ml) se calentó a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se sometió a reflujo durante 30 minutos, luego se enfrió, se vertió en agua y se agitó durante 3 horas. La solución luego se extrajo con Et_2O . Los extractos de Et_2O combinados se lavaron con H_2O , se secaron con MgSO_4 , filtraron y concentraron al vacío para proporcionar el producto (2,20 g, 80,7 % de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3) δ 2,42-2,47 (m, 2H), 1,83-1,92 (m, 2H), 1,67-1,72 (m, 2H), 1,39 (s, 6H).

Etapa C: Preparación de 3,3-dimetil-2-oxociclopentanocarbonitrilo: Una suspensión de KOtBu (0,511 g, 4,55 mmol) en tolueno (18,4 ml) se trató una solución tolueno (2,0 ml) de 2,2-dimetilhexanodinitrilo (1,00 g, 7,34 mmol) y se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua. La mezcla se separó y la capa orgánica se agitó en HCl 2N (20 ml) durante 16 horas. La mezcla se separó y la capa orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y concentró al vacío hasta conseguir un sólido blanco-amarillo. El sólido bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos al 10-40 % para proporcionar el producto (0,250 g, 24,8 % de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3) δ 3,20-3,26 (m, 1H), 2,38-2,47 (m, 1H), 2,14-2,25 (m, 1H), 1,97-2,05 (m, 1H), 1,74-1,83 (m, 1H), 1,14 (s, 6H).

Etapa D: Preparación de 6,6-dimetil-2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-amina: Preparado mediante el método tal como se describe para el Intermedio P1, que sustituye fenilhidrazina por clorhidrato de 3-hidrazinilbenzoato de etilo y 3,3-dimetil-2-oxociclopentanocarbonitrilo por 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo para proporcionar el producto (0,192 g, 46,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (apci) m/z = 228,2 (M+H).

Intermedio P106



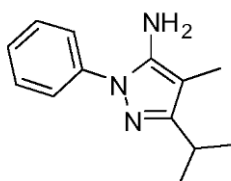
7,7-dimetil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-amina

Etapa A: Preparación de 2,2-dimetilheptanodinitrilo: Preparado mediante el método tal como se describe para el Intermedio P105, Etapas A y B, que sustituye 1-bromo-4-clorobutano por 1-bromo-3-cloropropano para proporcionar el producto (2,21 g, 73,7 % de rendimiento). RMN ^1H (CDCl_3) δ 2,37-2,42 (m, 2H), 1,53-1,77 (m, 6H), 1,36 (s, 6H).

Etapa B: Preparación de 3,3-dimetil-2-oxociclohexanocarbonitrilo: Una suspensión de KOtBu (0,463 g, 4,13 mmol) en tolueno (16,6 ml) se trató con una solución de 2,2-dimetilheptanodinitrilo (1,00 g, 6,66 mmol) en tolueno (2,0 ml) y se calentó a 80 °C durante 48 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se separó en fases, y la capa orgánica se agitó con HCl 2N (20 ml) durante 16 horas. Después de la separación en fases, la capa orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y concentró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos al 10-20 % para proporcionar el producto (0,374 g, 37,2 % de rendimiento). RMN ^1H (CDCl_3) δ 3,72-3,78 (m, 1H), 2,42-2,50 (m, 1H), 1,78-2,04 (m, 4H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).

Etapa C: Preparación de 7,7-dimetil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-amina: Preparado mediante el método tal como se describe para el Intermedio P1, que sustituye fenilhidrazina por clorhidrato de 3-hidrazinilbenzoato de etilo y 3,3-dimetil-2-oxociclopentanocarbonitrilo por 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo para proporcionar el producto como un sólido blanco (0,490 g, 54,2 % de rendimiento, 66 % de pureza). MS (apci) m/z = 242,2 (M+H).

Intermedio P107



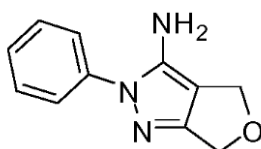
3-isopropil-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Etapa A: Preparación de 2,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo: A una solución de propiononitrilo (518 mg, 9,40 mmol) en THF (50 ml, 7,83 mmol) a -78 °C en N_2 se añadió lentamente bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF) (7,83 ml,

7,83 mmol). Después de 30 minutos, se añadió isobutirato de metilo (0,898 ml, 7,83 mmol) gota a gota, y la mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C. Se formó un precipitado amarillo, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, luego se diluyó con H₂O (50 ml) para disolver los sólidos. La mezcla se extrajo con Et₂O (25 ml), y la fase acuosa básica se acidificó con HCl 2 M (5 ml) y se extrajo con Et₂O (50 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con MgSO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar el producto (421 mg, 42,9 % de rendimiento).

Etapa B: Preparación de 3-isopropil-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: Preparado mediante el método tal como se describe para el Intermedio P1, que sustituye hidrazina de fenilo por clorhidrato de 3-hidrazinilbenzoato de etilo y 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo por 2,4-dimetil-3-oxopentanitrilo para proporcionar el producto como un jarabe amarillo (0,587 g, 81,1 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 216,2 (M+H).

Intermedio P108

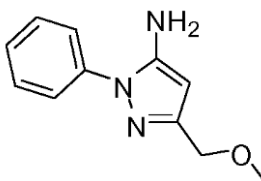


2-fenil-4,6-dihidro-2H-furo[3,4-c]pirazol-3-amina

Etapa A: Preparación de 4-oxotetrahidrofuran-3-carbonitrilo: A una suspensión de KOtBu (996,6 mg, 8,881 mmol) en THF (640,4 mg, 8,881 mmol) se enfrió hasta 0 °C se añadió gota a gota 2-hidroxiacetato de metilo (675,7 µl, 8,881 mmol) y se agitó durante 10 minutos. Luego se agitó el acrilonitrilo (589,1 µl, 8,881 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la reacción se diluyó con H₂O (50 ml), luego se extrajo con Et₂O (25 ml) para retirar cualquier éster de partida. La fase acuosa básica se acidificó con HCl 2M (5 ml), luego se extrajo con Et₂O (50 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, filtraron y concentraron para proporcionar un aceite marrón claro (446 mg, 45,2 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,63 (t, 1H), 4,24 (t, 1H), 4,14 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,57 (t, 1H).

Etapa B: Preparación de 2-fenil-4,6-dihidro-2H-furo[3,4-c]pirazol-3-amina: Preparado mediante el método tal como se describe para el Intermedio P1, sustituyendo hidrazina de fenilo por clorhidrato de 3-hidrazinilbenzoato de etilo y 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo por 4-oxotetrahidrofuran-3-carbonitrilo para proporcionar el producto como un jarabe rojizo-marrón (182 mg, 22,5 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 202,1 (M+H).

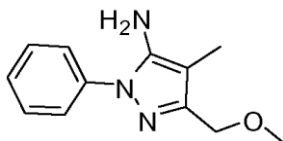
Intermedio P109



3-(metoximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

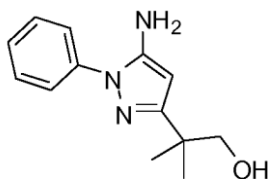
Etapa A: Preparación de 4-metoxi-3-oxobutanonitrilo: A una solución de 2-metoxiacetato de metilo (0,4753 ml, 4,803 mmol) en THF (20 ml, 4,803 mmol) a -78 °C en N₂ se añadió acetonitrilo (0,3033 ml, 5,763 mmol), seguido de bis(trimetilsilil)amida de litio (1M en THF) (4,803 ml, 4,803 mmol). Después de agitarse durante 1 hora, la mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción luego se diluyó con H₂O (25 ml), se lavó con Et₂O (25ml), luego se neutralizó con HCl 2M (1,5 ml). Esta se extrajo con Et₂O (25 ml, 2 veces) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron con MgSO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar el producto (169 mg, 31,1 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,09 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,46 (s, 3H).

Etapa B: Preparación de 3-(metoximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: Preparado mediante el método tal como se describe para el Intermedio P1, que sustituye hidrazina de fenilo por clorhidrato de 3-hidrazinilbenzoato de etilo y 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo por 4-metoxi-3-oxobutanonitrilo para proporcionar el producto como un residuo amarillo pálido (6,0 mg, 2,0 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 204,0 (M+H).

Intermedio P1105 **3-(metoximetil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina**

Preparado de acuerdo con el método tal como se describe para el Intermedio P109, reemplazando acetonitrilo por propionitrilo para proporcionar el producto como un residuo anaranjado. MS (apci) m/z = 218,0 (M+H).

10

Intermedio P11115 **2-(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropan-1-ol**

Etapa A: Preparación de 3-(terc-butildimetilsililo)-2,2-dimetilpropanoato de metilo: Se disolvieron 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo (1,000 g, 7,567 mmol), TBDMS-Cl (1,140 g, 7,567 mmol) e imidazol (0,5666 g, 8,323 mmol) en DMF (5 ml, 7,567 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (25 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron con MgSO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar el producto (1,92 g, 103 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,66 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 1,15 (s, 6H), 0,87 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

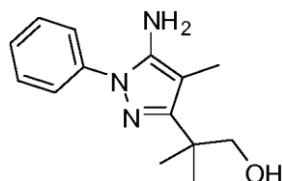
20

Etapa B: Preparación de 5-(terc-butildimetilsililo)-4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo: Preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio P109, reemplazando 2-metoxiacetato de metilo con 3-(terc-butildimetilsililo)-2,2-dimetilpropanoato de metilo para proporcionar el producto como un residuo amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,70 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,15 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

25

Etapa C: Preparación de 2-(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropan-1-ol: Preparado mediante el método tal como se describe para el Intermedio P1, que sustituye hidrazina de fenilo por clorhidrato de 3-hidrazinilbenzoato de etilo y 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo por 3-(terc-butildimetilsililo)-2,2-dimetilpropanoato de metilo para proporcionar el producto como un jarabe amarillo (74 mg, 66 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 232,2 (M+H).

30

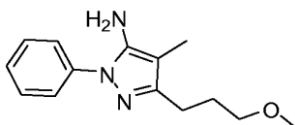
Intermedio P112

35

2-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropan-1-ol

Preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio P111, reemplazando acetonitrilo por propionitrilo para proporcionar el producto como un residuo amarillo. MS (apci) m/z = 246,2 (M+H).

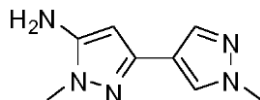
40

Intermedio P113

45

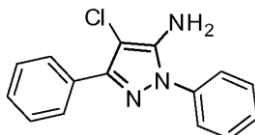
3-(3-metoxipropil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio P109, reemplazando 2-metoxiacetato de metilo con 4-metoxibutanoato de metilo y reemplazando acetonitrilo con propionitrilo en la Etapa A para proporcionar el producto como un jarabe anaranjado-marrón. MS (apci) $m/z = 246,1$ (M+H).

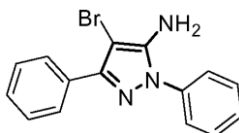
Intermedio P1141,1'-dimetil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina

Etapa A: Preparación de 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxopropanonitrilo: Una solución de 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (500 mg, 3,24 mmol), tolueno (7,50 ml, 70,4 mmol), y acetonitrilo (346 μ l, 6,49 mmol) se trató en una porción con KOtBu (1092 mg, 9,73 mmol) para dar una solución brumosa. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora y se determinó que se completó mediante análisis por HPLC. La mezcla se trató con agua (7,5 ml) y se agitó durante 1 minuto, luego se acidificó con HCl 3M (3027 μ l, 9,08 mmol) hasta pH 5,5-6. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml, 3 veces) y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para dar un aceite viscoso amarillo, que se solidificó completamente tras colocarse a alto vacío para proporcionar el producto (102 mg, 21,1 % de rendimiento). RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,02 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,82 (s, 2H).

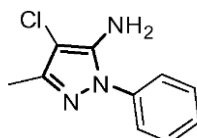
Etapa B: Preparación de 1,1'-dimetil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina: Preparado mediante el método tal como se describe para el Intermedio P1, que sustituye hidrazina de metilo por clorhidrato de 3-hidrazinilbenzoato de etilo y reemplazando 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo con 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxopropanonitrilo para proporcionar el producto como un sólido blanco-marfil (45 mg, 44,6 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 178,1$ (M+H).

Intermedio P1154-cloro-1,3-difenil-1H-pirazol-5-amina

A una solución de 1,3-difenil-1H-pirazol-5-amina (Tabla 1; 0,100 g, 0,425 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió N-clorosuccinimida (0,0568 g, 0,425 mmol). La solución amarilla pálido se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con EtOAc/Hexanos al 20 % para proporcionar el producto como un aceite marrón claro (0,10 g, 87 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 270,0$ (M+H).

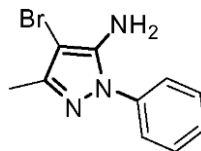
Intermedio P1164-bromo-1,3-difenil-1H-pirazol-5-amina

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio P115, que sustituye N-cloro succinimida con N-bromo-succinimida. MS (apci) $m/z = 313,9$ (M+H).

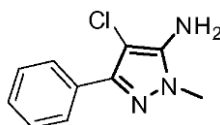
Intermedio P117

4-cloro-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

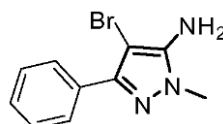
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio P115, sustituyendo 1,3-difenil-1H-pirazol-5-amina por 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina. MS (apci) m/z = 207,9 (M+H).

Intermedio P1184-bromo-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

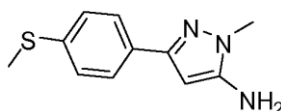
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio P117, sustituyendo N-cloro succinimida por N-bromo-succinimida. MS (apci) m/z = 251,9 (M+H).

Intermedio P1194-cloro-1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-amina

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio P115, sustituyendo 1,3-difenil-1H-pirazol-5-amina por 1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-amina (Tabla 1). MS (apci) m/z = 208,0 (M+H).

Intermedio P1204-bromo-1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-amina

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio P119, sustituyendo N-cloro succinimida por N-bromo-succinimida. MS (apci) m/z = 251,9 (M+H).

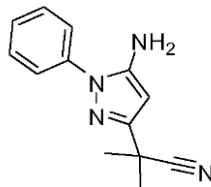
Intermedio P1211-metil-3-(4-(metiltio)fenil)-1H-pirazol-5-amina

Etapa A: Preparación de 3-(4-(metiltio)fenil)-3-oxopropanonitrilo: A una suspensión de NaOH (60 % en aceite mineral) (154 mg, 3,84 mmol) en dioxano (25,0 ml, 2,74 mmol) se le añadió acetonitrilo (0,217 ml, 4,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se trató con 4-(metiltio)benzoato de metilo (500 mg, 2,74 mmol) y se calentó hasta reflujo durante 15 horas. La suspensión se enfrió, luego se diluyó con agua (25 ml) y se lavó con Et₂O (25 ml). La capa acuosa se neutralizó con HCl 2M (1,8 ml), y se extrajo con Et₂O (25 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron con MgSO₄ y se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con MeOH/DCM al 0-5 % para proporcionar el producto (317 mg, 60,4 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,82 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,54 (s, 3H).

Etapa B: Preparación de 1-metil-3-(4-(metiltio)fenil)-1H-pirazol-5-amina: Preparado mediante el método tal como se describe en el Intermedio P1, que sustituye metilhidrazina por clorhidrato de 3-hidrazinilbenzoato de etilo y sustituye 3-(4-(metiltio)fenil)-3-oxopropanonitrilo por 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo para proporcionar el producto como un

sólido amarillo (0,307 g, 96,7 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 220,0 (M+H).

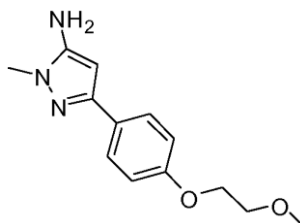
Intermedio P122



2-(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropanonitrilo

Preparado de acuerdo con el procedimiento para el Intermedio P121, sustituyendo 4-(metiltio)benzoato de metilo por 2-ciano-2-metilpropanoato de etilo en la Etapa A y clorhidrato de hidrazina de fenilo por hidrazina de metilo en la Etapa B. MS (apci) m/z = 227,1 (M+H).

Intermedio P123



3-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-amina

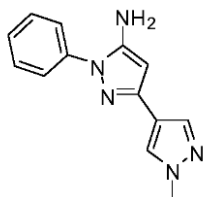
Etapa A: Preparación de 3-(4-(benciloxi)fenil)-3-oxopropanonitrilo: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio P121, sustituyendo 4-(metiltio)benzoato de metilo por 4-(benciloxi)benzoato de metilo en la Etapa A. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,90 (d, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,37 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,00 (s, 2H).

Etapa B: Preparación de 3-(4-(benciloxi)fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-amina: Preparado mediante el método descrito para el Intermedio P1, sustituyendo metilhidrazina por clorhidrato de 3-hidrazinilbenzoato de etilo y 3-(4-(benciloxi)fenil)-3-oxopropanonitrilo por 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo para proporcionar el producto como un sólido amarillo. MS (apci) m/z = 280,1 (M+H).

Etapa C: Preparación de 4-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)fenol: A una solución de 3-(4-(benciloxi)fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-amina (47 mg, 0,17 mmol) en EtOH (5,0 ml) se añadió Pd/C al 5 % (9,0 mg, 0,0084 mmol) y se agitó en un globo de H_2 durante 17 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se enjuagó con EtOH y se concentró al vacío para proporcionar el producto (28 mg, 88 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 190,1 (M+H).

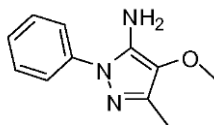
Etapa D: Preparación de 3-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-amina: A una solución de 4-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)fenol (14 mg, 0,074 mmol) en DMSO (0,50 ml, 7,0 mmol) se añadió Cs_2CO_3 (48 mg, 0,15 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (9,7 μl , 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y luego se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (10 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con MgSO_4 , se filtraron y concentraron para proporcionar el producto bruto (22 mg, 120 % de rendimiento). El producto bruto se usó sin purificación en las etapas posteriores. MS (apci) m/z = 248,0 (M+H).

Intermedio P124



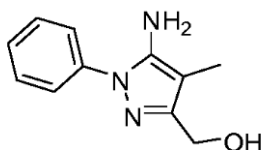
1'-metil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio P114, que sustituye metilhidrazina por fenilhidrazina en la Etapa B. MS (apci) m/z = 240,0 (M+H).

Intermedio P1255 4-metoxi-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

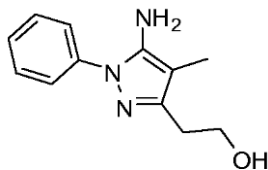
Preparado de acuerdo con el procedimiento para el Intermedio P121, sustituyendo 4-(metiltio)benzoato de metilo por acetato de etilo y sustituye acetonitrilo por 2-metoxiacetonitrilo en la Etapa A y clorhidrato de hidrazina de fenilo por hidrazina de metilo en la Etapa B. MS (apci) m/z = 204,0 (M+H).

10

Intermedio P12615 (5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metanol

Preparado de acuerdo con el procedimiento para el Intermedio P112, sustituyendo 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo por 2-hidroxiacetato de etilo en la Etapa A. MS (apci) m/z = 204,1 (M+H).

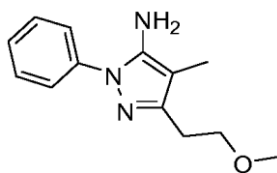
20

Intermedio P12725 2-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)etanol

25

Preparado de acuerdo con el procedimiento para el Intermedio P112, sustituyendo 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo por 3-hidroxipropanoato de metilo en la Etapa A. MS (apci) m/z = 218,0 (M+H).

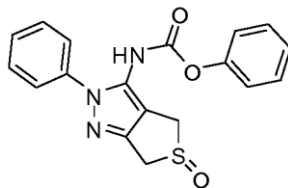
30

Intermedio P1283-(2-metoxietil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

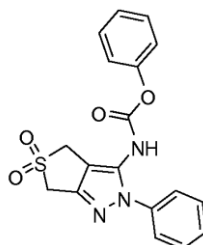
35 Etapa A: Preparación de 5-metoxi-2-metil-3-oxopentanitrilo: A una suspensión de NaNH₂ (50 % en peso de suspensión en tolueno) (330 mg, 4,23 mmol) en THF (25 ml, 4,23 mmol) en N₂ a -78 °C se añadió propionitrilo (0,448 ml, 6,35 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió 3-metoxipropanoato de metilo (0,495 ml, 4,23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, luego a 0 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (25 ml) y se lavó Et₂O (25 ml). La fase acuosa básica se neutralizó con HCl 2M (1,6 ml), luego se extrajo con Et₂O (25 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron con MgSO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar el producto bruto como un aceite verdoso pálido (171 mg). La mezcla bruta se tomó directamente en la próxima etapa.

40

45 Etapa B: Preparación de 3-(2-metoxietil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: Preparado mediante el método tal como se describe para el Intermedio P1, sustituyendo 5-metoxi-2-metil-3-oxopentanitrilo por 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo y sustituye clorhidrato de fenilhidrazina por clorhidrato de 3-hidrazinilbenzoato de etilo para proporcionar el producto como un sólido amarillo (56 mg, 20 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 232,0 (M+H).

Intermedio P1295 (5-óxido-2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-il)carbamato de fenilo

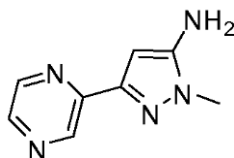
Una solución THF (4 ml) de 2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo (Intermedio P130, Etapa B; 50 mg, 0,15 mmol) se enfrió hasta -50 °C con un baño de hielo seco/MeCN externo con una solución THF (2 ml) de ácido 3-clorobenzoperoxoico (33 mg, 0,13 mmol). Después de agitarse durante 1 hora, la mezcla se inactivó con Na₂S₂O₃ y agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y concentró para dar el producto que se usó directamente en la próxima etapa sin purificación adicional. MS (apci) m/z = 354,1 (M+H).

Intermedio P130(5,5-dióxido-2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-il)carbamato de fenilo

20 Etapa A: Preparación de 2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-amina: Una suspensión de 4-oxotetrahidrotiofeno-3-carbonitrilo (1,00 g, 7,86 mmol) y clorhidrato de fenilhidrazina (1,25 g, 8,65 mmol) en EtOH absoluto (40 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de retirar el disolvente a presión reducida, se trituró el sólido blanco con NaOH 1 N (40 ml). El sólido se recogió por filtración, se lavó con NaOH 0,1N, agua y hexanos (aprox. 10 ml cada uno) luego se secó al vacío para proporcionar el producto como un sólido blanco (1,6 g, 95 % de rendimiento). MS (apci pos) m/z = 218,1 (M+H).

Etapa B: Preparación de 2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo: A una suspensión de 2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-amina (500 mg, 2,30 mmol) en EtOAc (10 ml) se añadió NaOH (2 M ac, 2,3 ml, 4,60 mmol), seguido de la adición gota a gota de carbonocloridato de fenilo (0,400 ml, 3,22 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, otra porción de carbonocloridato de fenilo (0,16 ml, 1,3 mmol) se añadió gota a gota y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se separó en fases. La fase orgánica se lavó con H₂O, salmuera (25 ml cada una), luego se secó con Na₂SO₄, filtró y concentró. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con de acetonitrilo/agua al 5-70 % para proporcionar el producto como un sólido blanco (0,5 g, 64 % de rendimiento). MS (apci pos) m/z = 338,1 (M+H).

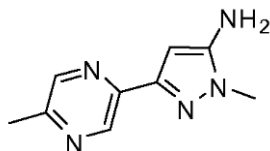
Etapa C: Preparación de (5,5-dióxido-2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-il)carbamato de fenilo. A una solución turbida de 2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo (50 mg, 0,15 mmol) en DCM (1,5 ml) a 0 °C se añadió MCPBA (91 mg, 0,37 mmol, 70-75 % de complejo de agua), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla luego se diluyó con DCM (3 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 ml, 3 veces) y Na₂S₂O₃ acuoso saturado (2 ml, 3 veces). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar el producto del título como un sólido espumoso amarillento claro (31 mg, 57 % de rendimiento, 95 % de pureza). MS (apci pos) m/z = 371,0 (M+H).

Intermedio P132

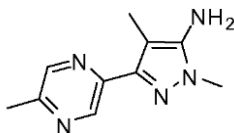
1-metil-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-5-amina

Etapa A: Preparación de 3-oxo-3-(pirazin-2-il)propanonitrilo: A una suspensión de NaH (60 % en aceite mineral, 81,1 mg, 2,03 mmol) en dioxano (15 ml) se añadió acetnitrilo (0,114 ml, 2,17 mmol), seguido de pirazina-2-carboxilato de metilo (200 mg, 1,45 mmol) y la reacción se calentó hasta reflujo durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con H₂O (25 ml) y se extrajo con Et₂O (25 ml). La fase acuosa se neutralizó con HCl acuosa 2M (0,7 ml), luego se extrajo con MeOH/DCM al 10 % (25 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron con MgSO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar el producto bruto como un jarabe anaranjado (134 mg, 62,9 % de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃) δ 9,32 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,68 (dd, 1H), 4,34 (s, 2H).

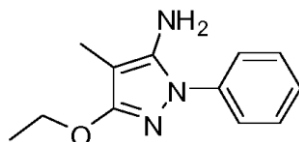
Etapa B: Preparación de 1-metil-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-5-amina: A una suspensión de 3-oxo-3-(pirazin-2-il)propanonitrilo (67,0 mg, 0,455 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió metilhidrazina (0,024 ml, 0,455 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 15 horas y luego se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con MeOH/DCM al 0-5 % para proporcionar el producto como un residuo marrón (33 mg, 41 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 176,2 (M+H).

Intermedio P1331-metil-3-(5-metilpirazin-2-il)-1H-pirazol-5-amina

Preparado mediante el método descrito para el Intermedio P107, sustituyendo isobutirato de metilo en la Etapa A por 5-metilpirazina-2-carboxilato de metilo y propionitrilo por acetnitrilo para proporcionar 3-(5-metilpirazin-2-il)-3-oxopropanonitrilo. En la Etapa B, se reemplazó fenilhidrazina con metilhidrazina para proporcionar el pirazol del título. MS (apci) m/z = 190,2 (M+H).

Intermedio P1341,4-dimetil-3-(5-metilpirazin-2-il)-1H-pirazol-5-amina

Preparado mediante el método descrito para el Intermedio P107, sustituyendo isobutirato de metilo en la Etapa A por 5-metilpirazina-2-carboxilato de metilo para proporcionar 2-metil-3-(5-metilpirazin-2-il)-3-oxopropanonitrilo. En la Etapa B, se reemplazó fenilhidrazina con metilhidrazina para proporcionar el compuesto del título. MS (apci) m/z = 204,1 (M+H).

Intermedio P1353-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

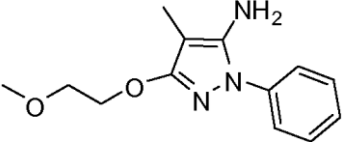
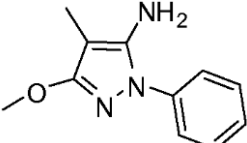
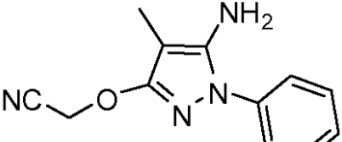
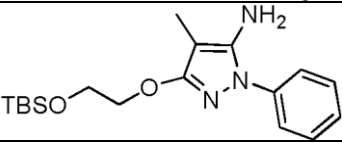
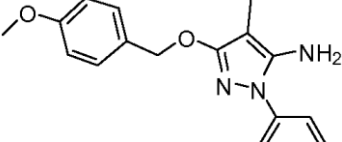
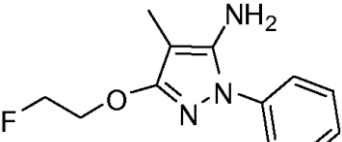
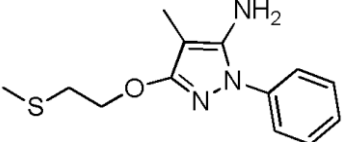
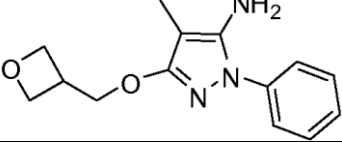
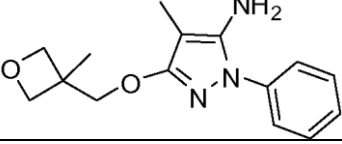
Etapa A: Preparación de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona: Una mezcla de 2-cianopropanoato de etilo (5,0 g, 46 mmol) y fenilhidrazina (5,9 g, 46 mmol) en dioxano (10 ml) se calentó a 110 °C durante 17 horas. El material bruto se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y trituró con EtOH frío y Et₂O. El sólido resultante se filtró, lavó con Et₂O y se secó al vacío para dar el producto como un sólido blanco (3,4 g, 39 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 190,0 (M-H).

Etapa B: Preparación de 3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: A una suspensión de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (10,0 g, 52,9 mmol) en DMF (100 ml) se añadió K₂CO₃ (14,6 g, 106 mmol) y bromoetano (4,34 ml,

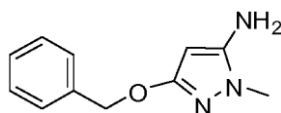
58,1) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 17 horas, la mezcla de reacción se trató con EtOAc y se lavó con agua (3 veces, para obtener el producto de *N*-alquilación) y salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y concentró para dar el producto (5,35 g, 47 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 218,1$ (M+H).

- 5 Los compuestos en la Tabla 3 se prepararon mediante el método tal como se describe para el Intermedio P135, sustituyendo bromoetano por el haluro de alquilo o metanosulfonato de alquilo apropiados.

Tabla 3

N.º de intermedio	Estructura	Datos
P200		MS (apci) $m/z = 248,1$ (M+H)
P201		MS (apci) $m/z = 204,1$ (M+H)
P202		MS (apci) $m/z = 229,0$ (M+H)
P203		MS (apci) $m/z = 348,1$ (M+H)
P204		MS (apci) $m/z = 310,0$ (M+H)
P205		MS (apci) $m/z = 236,1$ (M+H)
P206		MS (apci) $m/z = 264,0$ (M+H)
P207		MS (apci) $m/z = 260,1$ (M+H)
P208		MS (apci) $m/z = 274,1$ (M+H)

N.º de intermedio	Estructura	Datos
P209		MS (apci) m/z = 304,1 (M+H)
P210		MS (apci) m/z = 262,1 (M+H)
P211		MS (apci) m/z = 362,0 (M+H)
P212		MS (apci) m/z = 304,1 (M+H)

Intermedio P136

5

3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-amina

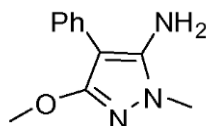
Etapa A: Preparación de 5-amino-1-metil-4-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona: A una suspensión de 2-ciano-2-fenilacetato de etilo (2,56 g, 13,3 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió gota a gota metilhidrazina (1,09 ml, 19,9 mmol). La reacción se calentó a 85 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se filtró. El sólido resultante se lavó con EtOH frío (20 ml) y Et₂O (20 ml) para dar el producto deseado (2,10 g, 83,7 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 190,2 (M+H)

10

Etapa B: Preparación de 3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-amina: Una suspensión de 5-amino-1-metil-1H-pirazol-3(2H)-ona (0,35 g, 3,1 mmol), cloruro de bencilo (0,43 g, 3,4 mmol) y K₂CO₃ (1,3 g, 9,3 mmol) en DMF (4 ml) se calentó a 70 °C durante 17 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se trató con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO₄ se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con MeOH/DCM al 2-6 % para proporcionar el compuesto del título (0,16 g, 25 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 204,0 (M+H).

15

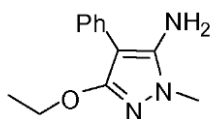
20

Intermedio P1373-metoxi-1-metil-4-fenil-1H-pirazol-5-amina

25

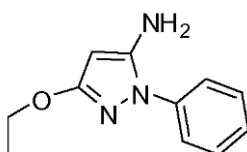
A una suspensión de 5-amino-1-metil-4-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (Etapa A de la preparación del Intermedio P136; 208 mg, 1,10 mmol) y K₂CO₃ (456 mg, 3,30 mmol) en DMF (5 ml) se añadió gota a gota yodometano (172 mg, 1,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos al 33 % para dar el pirazol del título (66,0 mg, 30,4 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 204,1 (M+H).

30

Intermedio P1385 3-etoxi-1-metil-4-fenil-1H-pirazol-5-amina

Preparado tal como se describe en el Intermedio P137, reemplazando yodometano con yodoetano en la Etapa B para proporcionar el compuesto del título. MS (apci) m/z = 218,2 (M+H).

10

Intermedio P1393-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

15

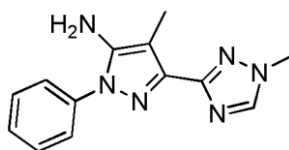
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 135, sustituyendo 2-cianoetanoato de etilo por 2-cianoacetato de etilo en la Etapa A. MS (apci) m/z = 204,0 (M+H).

20

Los compuestos en la siguiente Tabla se prepararon mediante el método descrito para el Intermedio P135, sustituyendo bromoetano por el haluro de alquilo, metanosulfonato de alquilo o epóxido apropiados.

N.º de intermedio	Estructura	MS (apci) m/z
P140		286,1 (M+H)
P141		303,1 (M+H)
P142		262,1 (M+H)
P143		402,2 (M+H)
P144		276,1 (M+H)
P145		363,1 (M+H)
P146		248,1 (M+H)

N.º de intermedio	Estructura	MS (apci) m/z
P147		248,1 (M+H)
P148		302,1 (M+H)
P149		302,1 (M+H)
P150		262,1 (M+H)

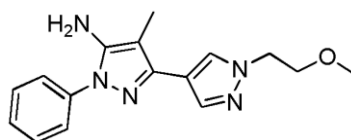
Intermedio 151

5

1'-(2-metoxietil)-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-amina

Etapa A: Preparación de 1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo: A una suspensión agitada de NaH (dispersión de aceite al 60 %, 0,346 g, 8,66 mmol) en DMF (20 ml) se añadió gota a gota una solución de 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (1,00 g, 7,87 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió gota a gota MeI (0,982 ml, 15,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc 3:1) para dar el compuesto del título (0,380 g, 34 %) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 142,1 (M+H).

Etapa B: Preparación de 1'-(2-metoxietil)-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-amina: Preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio P109, mediante el uso de 1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo como un reemplazo para 2-metoxiacetato de metilo, y la sustitución de propionitrilo por acetonitrilo en la Etapa A. MS (apci) m/z = 255,1 (M+H).

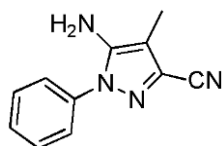
Intermedio 152

25

1'-(2-metoxietil)-4-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-amina

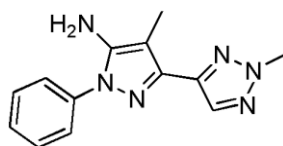
Preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio P109, mediante el uso de 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo como un reemplazo para 2-metoxiacetato de metilo, y la sustitución de propionitrilo por acetonitrilo en la Etapa A.

30

Intermedio 1535 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonitrilo

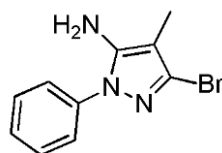
A una solución agitada de anilina (2,02 g, 21,7 mmol) en HCl 6 N (22 ml) se añadió gota a gota una solución de NaNO₂ (1,50 g, 21,7 mmol) en agua (20 ml) a 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se añadió ácido acético (10 ml). Esta solución se añadió gota a gota a una solución agitada de 2,3-dicianobutanoato de etilo (Preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2004, 12, 3345 –

– 3356, 3,60 g, 21,7 mmol) en ácido acético (12 ml) y agua (18 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 1 hora, se añadió gota a gota hidróxido de amonio concentrado (50 ml) seguido de THF (50 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexanos/EtOAc 3:1) para dar el compuesto del título (2,95 g, 69 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 198,9 (M+H).

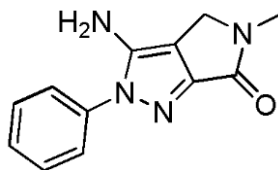
Intermedio 1554-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

25 Etapa A: Preparación de 2-metilo-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo: Una mezcla de 2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (2,00 g, 14,2 mmol), K₂CO₃ (3,53 g, 25,5 mmol) y yoduro de metilo (3,54 ml, 56,7 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se agitó a 50 °C en nitrógeno durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/EtOAc 4:1) para dar el compuesto del título (0,780 g, 35 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 156,0 (M+H).

35 Etapa B: Preparación de 4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: Preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio P109 mediante el uso de 2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo como un reemplazo para 2-metoxiacetato de metilo, y la sustitución de propionitrilo por acetonitrilo en la Etapa A. MS (apci) m/z = 254,9 (M+H).

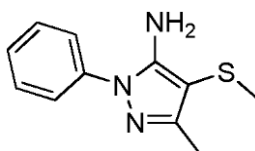
Intermedio 15640 3-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina:

45 A una solución agitada de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (Intermedio P135, Etapa A, 1,00 g, 5,29 mmol) en MeCN (20 ml) se añadió POBr₃ (2,27 g, 7,93 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La reacción se concentró al vacío. El residuo se absorbió en DCM. Se añadió con cuidado una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexano/EtOAc 1:2) para dar el compuesto del título (0,23 g, 17 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 251,8 (M+H).

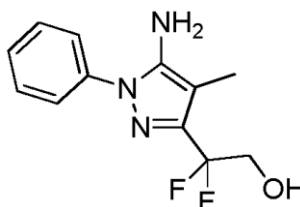
Intermedio 1575 3-amino-5-metil-2-fenil-4,5-dihidropirrollo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Etapa A: Preparación de 5-amino-4-((metilamino)metil)-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo: A una solución agitada de 5-amino-4-formil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Heterocyclic Chemistry, 2010, 47, p. 287-291, 142 mg, 0,548 mmol) en DCM (3 ml) se añadió MeNH₂ 2,0 M en THF (0,822 ml, 1,64 mmol). Se añadieron dos gotas de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió MeOH (0,4 ml) seguido de NaBH₄ (31 mg, 0,82 mmol) en porciones. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de agua. La mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron. El bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (apci) m/z = 275,0 (M+H).

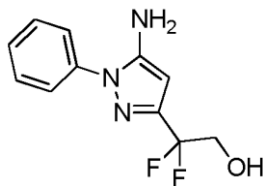
Etapa B: Preparación de 3-amino-5-metil-2-fenil-4,5-dihidropirrollo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona: A una solución agitada de 5-amino-4-((metilamino)metil)-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (bruto, 65 mg, 0,24 mmol) en MeOH (0,5 ml) y THF (0,5 ml) se añadió NaOH 2 N (0,24 ml, 0,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se concentró al vacío. Al residuo se añadió agua. El pH se ajustó hasta 4-5 usando HCl 1 N. El agua se evaporó a presión reducida. Se disolvió el ácido bruto (58 mg) en DMF (3 ml). Se añadió Et₃N (66 µl, 0,47 mmol) seguido por EDCI (90 mg, 0,47 mmol) y HOBT (32 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se dividió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 2 % en DCM) para dar el compuesto del título (15 mg, 28 %) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 228,9 (M+H).

Intermedio 15830 3-metil-4-(metiltio)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio P109, mediante el reemplazo de 2-metoxiacetato de metilo con acetato de etilo y el reemplazo de acetonitrilo con 2-(metiltio)acetonitrilo en la Etapa A para proporcionar el producto como un aceite marrón. MS (apci) m/z = 220,1 (M+H).

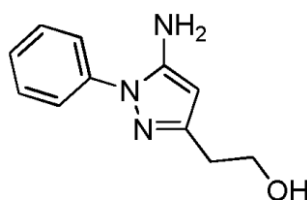
Intermedio 15940 2-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroetanol

Preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio P111, reemplazando acetonitrilo con propionitrilo y reemplazando 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo con 2,2-difluoro-3-hidroxipropanoato de etilo para proporcionar el producto como un sólido amarillo pálido. MS (apci) m/z = 254,1 (M+H).

Intermedio 1605 2-(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroetanol

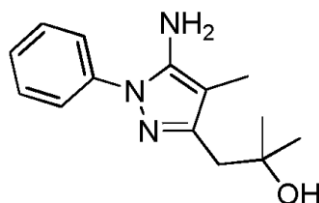
Preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio P111, reemplazando 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo con 2,2-difluoro-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo para proporcionar el producto como un sólido amarillo pálido. MS (apci) m/z = 240,0 (M+H).

10

Intermedio 16115 2-(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)etanol

Preparado de acuerdo con el método descrito en el Intermedio P111, mediante el reemplazo de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo con 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo en la Etapa A. MS (apci) m/z = 204,1 (M+H).

20

Intermedio 16225 1-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropan-2-ol

25

Etapa A: Preparación de 3-hidroxi-3-metilbutanoato de etilo: A una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1M en THF) (100 ml, 100 mmol) en THF (100 ml) en N₂ y enfriada hasta -78 °C se añadió acetato de etilo (9,74 ml, 100 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y luego se añadió acetona (8,81 ml, 120 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, luego se inactivó con HCl (2M acuoso, 70 ml, 140 mmol) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (150 ml, 2 veces). Las fases orgánicas se combinaron y lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml, 2 veces), se secaron (MgSO₄), filtraron y concentraron para proporcionar el producto como un aceite amarillo (12,8 g, 88 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,18 (q, 3H), 2,49 (s, 2H), 1,29 (m, 9H).

30

Etapa B: Preparación de 5-hidroxi-5-metil-3-oxohexanonitrilo: A una solución de propionitrilo (1,77 ml, 30,5 mmol) en THF (100 ml) en N₂ a -78 °C se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1M en THF) (27,9 ml, 27,9 mmol). Se agitó 1 hora, luego se añadió 3-hidroxi-3-metilbutanoato de etilo (1,86 g, 12,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, luego se agitó a 0 °C durante 1,5 horas, luego se diluyó con H₂O (100 ml) y se extrajo con Et₂O (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa básica se neutralizó con HCl (6M acuoso, 4,5 ml), luego se extrajo con Et₂O (75 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (75 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto como un aceite amarillo pálido (1,24 g, 63 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,54 (m, 1H), 2,89 (s, 2H), 1,50 (d, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

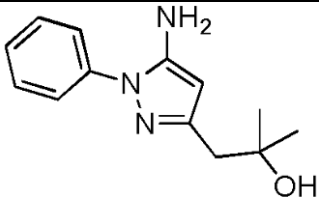
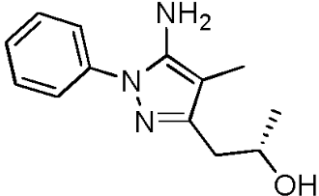
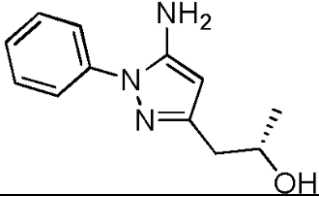
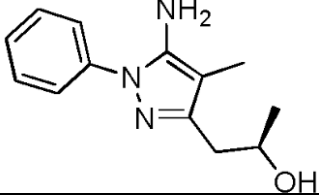
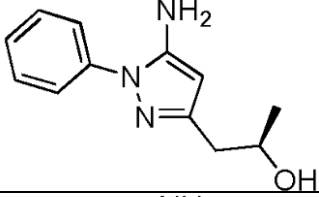
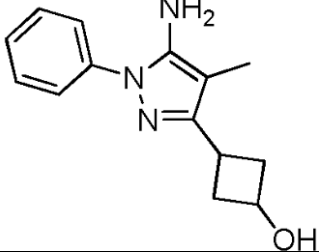
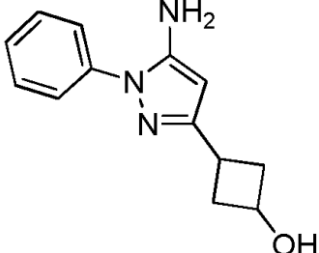
40

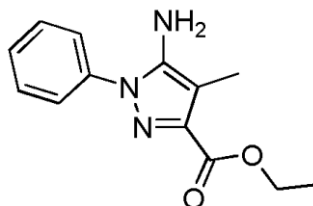
Etapa C: Preparación de 1-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropan-2-ol: A una suspensión de fenilhidrazina (0,793 ml, 7,99 mmol) y HCl (5-6M en iPrOH, 1,60 ml, 7,99 mmol) en EtOH (25 ml) se añadió una solución de 5-hidroxi-2,5-dimetil-3-oxohexanonitrilo (1,24 g, 7,99 mmol) en EtOH (25 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 17 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml), se extrajo MeOH/DCM 10:90 (25 ml, 3 veces), y las fases orgánicas combinadas se secaron

45

(MgSO₄), se filtraron y se concentraron. Se purificó mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con acetona/hexanos al 0-75 % para proporcionar el compuesto del título como un aceite anaranjado (1,13 g, 58 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 246,1 (M+H).

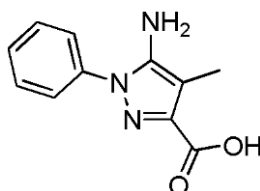
- 5 Los siguientes intermedios de pirazol se prepararon de acuerdo con el método usado para la preparación del Intermedio 162, Etapas B y C, mediante el uso del material de partida adecuado. Para la preparación de los Intermedios 168 y 169, el material de partida (adquirido de Oakwood) era una mezcla de diastereómeros cis y trans.

N.º de Intermedio	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
163		1-(5-amino-1-phenil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropan-2-ol	232,1 (M+H)
164		(S)-1-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol	232,1 (M+H)
165		(S)-1-(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol	218,1 (M+H)
166		(R)-1-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol	232,1 (M+H)
167		(R)-1-(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol	218,1 (M+H)
168		3-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)ciclobutanol	244,1 (M+H)
169		3-(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)ciclobutanol	230,1 (M+H)

Intermedio 1705 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

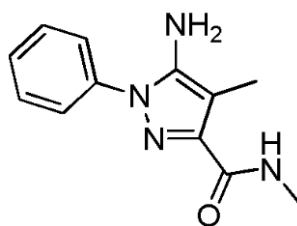
Preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio P109, reemplazando 2-metoxiacetato de metilo con oxalato de dietilo y reemplazando acetonitrilo con propionitrilo en la Etapa A para proporcionar el producto como un sólido amarillo. MS (apci) $m/z = 246,1$ (M+H).

10

Intermedio 17115 Ácido 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico

A una solución de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Intermedio 170, 1,52 mg, 6,21 mmol) en THF (12 ml) y MeOH (6 ml) se añadió LiOH (2 M ac, 9,31 ml, 18,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas, luego se concentró parcialmente a presión reducida, luego se neutralizó con HCl 6 M (3,2 ml), se extrajo con MeOH/DCM 10:90 (25 ml, 3 veces), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron ($MgSO_4$), filtraron y concentraron para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,3 g, 96 % de rendimiento) MS (apci) $m/z = 218,1$ (M+H).

20

Intermedio 172

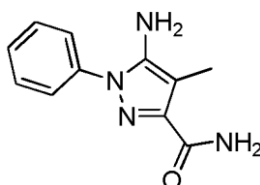
25

5-amino-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida

A una solución de ácido 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (Intermedio 171, 223 mg, 1,02 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió DIEA (0,71 ml, 4,10 mmol), clorhidrato de metanamina (138 mg, 2,05 mmol), DMF (2 ml) y luego HATU (428 mg, 1,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas y luego se concentró parcialmente a presión reducida. La mezcla se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo/agua al 5-60 % para proporcionar el producto como un sólido amarillo pálido (182 mg, 77 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 231,1$ (M+H).

30

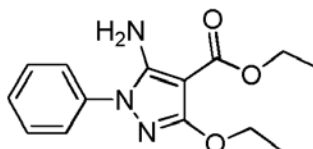
35

Intermedio 173

40

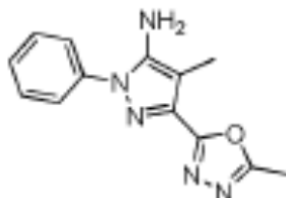
5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida

Una solución de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (150 mg, 0,757 mmol) en H₂SO₄ concentrado (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió y neutralizó mediante la adición de NaOH acuoso (2 M, 11 ml), luego se extrajo MeOH/DCM al 10 % (10 ml, 5 veces), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (151 mg, 95 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 239,1 (M+Na).

Intermedio 1745-amino-3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

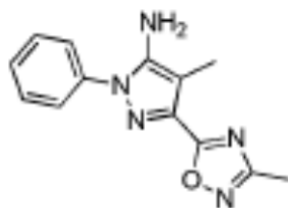
Etapa A: Preparación de 2-cianomalonato de dietilo: A una suspensión de NaH (60 % en peso en aceite mineral, 499 mg, 12,49 mmol) en THF (100 ml) en N₂ a 0 °C se añadió malonato de dietilo (1,90 ml, 12,49 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se enfrió hasta 0 °C y se añadió bromuro cianico (5M en MeCN, 2,5 ml, 12,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas, luego se diluyó con H₂O (50 ml) y se extrajo con Et₂O (50 ml). La fase acuosa se neutralizó con HCl (2M ac, 3 ml), luego se extrajo con DCM (50 ml, 2 veces). Los extractos de DCM combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron para proporcionar el producto como un aceite amarillo (837 mg, 36 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,46 (s, 1H), 4,35 (q, 4H), 1,35 (t, 6H).

Etapa B: Preparación de 5-amino-3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: Preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio P135, mediante el reemplazo de 2-cianopropanoato de etilo con 2-cianomalonato de dietilo en la Etapa A para proporcionar el producto como un jarabe marrón (400 mg, 32 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 276,1 (M+H).

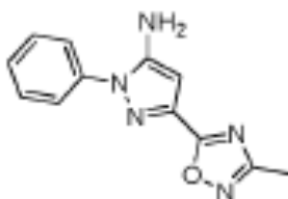
Intermedio 1754-metil-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Etapa A: Preparación de N'-acetil-5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carbohidrazida: A una solución de ácido 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (Intermedio 171, 93 mg, 0,428 mmol) en DCM (5 ml) y DIEA (0,149 ml, 0,856 mmol) se añadió carbonocloridato de isobutilo (0,061 ml, 0,471 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se añadió acetohidrazida (48 mg, 0,642 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se diluyó con H₂O (10 ml), se extrajo DCM (10 ml, 2 veces), se secó (MgSO₄), se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar el producto como un sólido amarillo pálido (119 mg, 101 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 274,1 (M+H).

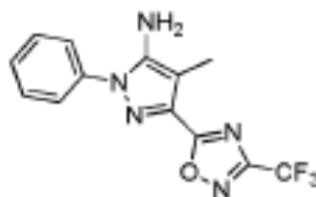
Etapa B: Preparación de 4-metil-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: Una mezcla de N'-acetil-5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carbohidrazida (117 mg, 0,428 mmol) y POCl₃ (0,5 ml) se calentó en un tubo de presión hasta 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación con EtOAc (5 ml), luego se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml), se extrajo con EtOAc (15 ml, 2 veces), se secó (MgSO₄), se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con acetona/hexanos al 0-75 % para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (19,6 mg, 18 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 256,1 (M+H).

Intermedio 1765 4-metil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

A una suspensión de NaH (60 % en aceite mineral, 36 mg, 0,897 mmol) en THF (5 ml) en N₂ se añadió N-hidroxiacetimidamida (66 mg, 0,897 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Intermedio 170, 200 mg, 0,815 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 18 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió más NaH (60 % en aceite mineral, 18 mg, 0,449 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, luego se diluyó con H₂O (10 ml), se extrajo DCM (15 ml, 2 veces), y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con acetona/hexanos al 0-50 % para proporcionar el compuesto del título como un sólido anaranjado (84 mg, 40 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 256,1 (M+H).

Intermedio 17720 3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Preparado de acuerdo con el método descrito en el Intermedio 176, mediante el reemplazo de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo con 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Nanjing Chemlin Chemical Co.) para proporcionar el producto como un sólido tostado (83 mg, 53 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 242,1 (M+H).

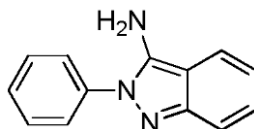
Intermedio 17830 4-metil-1-fenil-3-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-5-amina

Etapa A: Preparación de 2,2,2-trifluoro-N'-hidroxiacetimidamida: A una suspensión de clorhidrato de hidroxilamina (5,45 g, 78,4 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió NaOMe (25 % en peso de solución en MeOH, 17,9 ml, 78,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se filtró y el sólido se lavó con MeOH. El filtrado se enfrió hasta 0 °C y luego se burbujó gas de 2,2,2-trifluoroacetoniitrilo (7,45 g, 78,4 mmol) en la solución durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar luego hasta temperatura ambiente durante 19 horas. La solución se concentró a presión reducida hasta 50 ml y los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró, se volvió a suspender en MeOH frío y se filtró. El filtrado se concentró, se volvió a suspender nuevamente en MeOH frío y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto como un sólido blanco ceroso (6,7 g, 67 % de rendimiento). RMN ¹H (CD₃CN) δ 8,32 (s, 1H), 5,25 (s a, 2H). RMN ¹⁹F (CD₃CN) δ -71,8 (s).

Etapa B: Preparación de 4-metil-1-fenil-3-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-5-amina: A una

suspensión de NaH (60 % en aceite mineral, 356 mg, 0,897 mmol) en THF (5 ml, 0,815 mmol) en N₂ se añadió 2,2,2-trifluoro-N'-hidroxiacetimidamida (115 mg, 0,897 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron tamices moleculares de 4A en polvo (200 mg) y 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Intermedio 170; 200 mg, 0,815 mmol) y se calentaron a reflujo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas, luego se filtró y diluyó con H₂O (15 ml), se extrajo DCM (25 ml, 2 veces), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (MgSO₄), filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con acetona/hexanos al 0-50 % para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (44 mg, 17 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 310,1 (M+H).

Intermedio 179



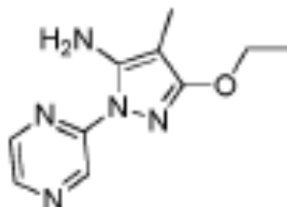
2-fenil-2H-indazol-3-amina

Etapa A: Preparación de 1-(2-yodofenil)-2-fenildiáceno: A una solución de 2-yodoanilina (1,00 g, 4,57 mmol) en ácido acético (46 ml) se añadió nitrosobenceno (0,880 g, 8,22 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se trató lentamente con NaHCO₃ saturado hasta que se hizo básica. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 veces) y los extractos combinados se lavaron con agua, NaCl saturado y se secaron en MgSO₄. La solución se filtró y concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar el compuesto del título como un sólido rojo (0,880 g, 63 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,23-7,39 (m, 3H), 7,64 (d, 1H), 7,56-7,51 (m, 3H), 7,45 (t, 1H), 7,1 (t, 1H).

Etapa B: 2-(fenildiácenil)benzonitrilo: A una solución de 1-(2-yodofenil)-2-fenildiáceno (0,44 g, 1,4 mmol) en 1-propanol (14 ml) se añadió CuCN (0,900 g, 10,0 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y el sólido recogido se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado combinado y los lavados se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido rojo-anaranjado que se secó al vacío (0,280 g, 95 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,03-8,06 (m, 2H), 7,88 (dd, 2H), 7,71 (t, 1H), 7,54-7,58 (m, 4H).

Etapa C: 2-fenil-2H-indazol-3-amina: Una mezcla de 2-(fenildiácenil)benzonitrilo (0,28 g, 1,35 mmol) y dihidrato de SnCl₂ (0,562 ml, 6,76 mmol) en EtOH (14 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y agua y se filtró. La capa acuosa se retiró y la capa de EtOAc se lavó con agua. Las fracciones acuosas combinadas se basificaron con NaHCO₃ saturado y se extrajeron con CH₂Cl₂ (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido púrpura que se secó al vacío (0,241 g, 85 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,69 (d, 2H), 7,52-7,58 (m, 3H), 7,47 (d, 2H), 7,26 (t, 1H), 6,90 (t, 1H), 4,28 (s a, 2H).

Intermedio 180



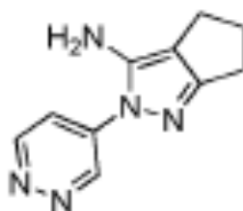
3-etoxi-4-metil-1-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-5-amina

Etapa A: 5-amino-4-metil-1-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-3(2H)-ona: A una mezcla de 2-hidracinilpirazina (0,551 g, 5,00 mmol) y 2-cianopropanoato de etilo (0,669 g, 5,00 mmol) en EtOH absoluto (10 ml) se añadió NaOEt 3M en EtOH (0,167 ml, 0,501 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 64 horas. La mezcla se concentró y el sólido amarillo-marrón residual se trató con EtOAc (30 ml) y se sometió a ultrasonido. La suspensión tostada resultante se agitó vigorosamente durante 8 horas. El sólido se recogió a través de filtración al vacío, se lavó con EtOAc y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un polvo tostado claro (682 mg, 71 %), RMN ¹H (DMSO d₆) δ 10,3 (s a, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,30 (d, 2H), 6,55 (s, 2H), 1,71 (s, 3H).

Etapa B: 3-etoxi-4-metil-1-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-5-amina: Una mezcla de 5-amino-4-metil-1-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-

3(2H)-ona (382 mg, 2,00 mmol) y K_2CO_3 en polvo (552 mg, 4,00 mmol) en DMF seco (3,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió bromoetano (229 mg, 2,10 mmol). La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en H_2O frío (12 ml), se dejó alcanzar temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (3 veces). Los extractos combinados se lavaron con NaCl saturado (2 veces), se secaron en $MgSO_4$ y carbono activado. La solución seca se diluyó con un volumen igual de hexanos y se filtró a través de un tapón de SiO_2 tapado con una capa de $MgSO_4$ eluyendo con EtOAc-hexanos al 50 %. El filtrado se concentró y el sólido amarillo residual se lavó con hexanos (3 veces) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo claro (195 mg, 45 %). RMN 1H ($CDCl_3$) δ 9,10 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 5,50 (s a, 2H), 4,33 (q, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,42 (t, 3H).

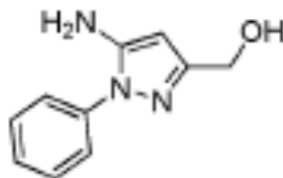
Intermedio 181



2-(piridazin-4-il)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-amina

Una suspensión de bromhidrato de 4-hidrazinilpiridazina (0,368 g, 1,93 mmol) en EtOH absoluto (5 ml) se trató con 2-oxociclopentanocarbonitrilo (0,191 g, 1,75 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 22 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta alcanzar un sólido anaranjado. El sólido se suspendió en NaOH 1M y se agitó durante 10 minutos. El sólido se recogió, se lavó exhaustivamente con H_2O y Et_2O y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un polvo tostado (,323 g, 92 %). MS (apci) m/z = 202,1 (M+H).

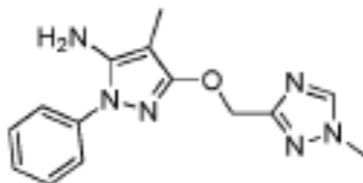
Intermedio 182



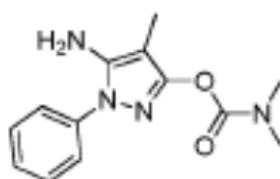
(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metanol

Etapa A: 2-(terc-butildimetilsililoxi)acetato de etilo: Una mezcla de 2-hidroxiacetato de etilo (3,00 g, 28,8 mmol), TBDMS-Cl (5,21 g, 34,6 mmol) e imidazol (2,55 g, 37,5 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de SiO_2 eluyendo con EtOAc-hexanos al 10 % para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (4,12 g, 65 %). RMN 1H ($CDCl_3$) δ 4,12 (s, 2H), 4,09 (q, 2H), 1,17 (t, 3H), 0,18 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

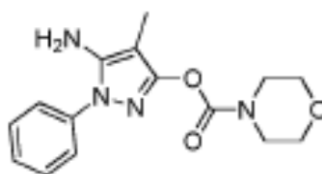
Etapa B: (5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metanol: Una solución de acetonitrilo (0,526 ml, 10,1 mmol) en THF seco (20,4 ml, 9,16 mmol) se enfrió hasta -78 °C y se añadió gota a gota nBuLi 2,5M en hexanos (4,21 ml, 10,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y luego se añadió 2-(terc-butildimetilsililoxi)acetato de etilo (2,00 g, 9,16 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se concentró. La mezcla acuosa residual se acidificó hasta pH=5 y se extrajo con EtOAc (3 veces). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El aceite marrón residual se disolvió en MeOH (23 ml) y se añadió fenilhidrazina (0,907 ml, 9,14 mmol). La mezcla se trató con HCl concentrado (3,81 ml, 45,7 mmol) y se calentó a reflujo durante 18 horas. Tras el enfriamiento, la mezcla se concentró y el residuo se dividió en H_2O y CH_2Cl_2 . La mezcla se filtró y la capa orgánica se retiró del filtrado. La parte acuosa se lavó con CH_2Cl_2 y se trató con $NaHCO_3$ saturado hasta que se hizo básica. La mezcla acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 veces) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice mediante elución de gradiente de EtOAc/hexanos al 70-100 % seguida de MeOH/EtOAc al 0-5 %. Los grupos del producto se combinaron y concentraron para dar el compuesto del título como una espuma amarilla (0,760 g, 44 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 190,1 (M+H).

Intermedio 1834-metil-3-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

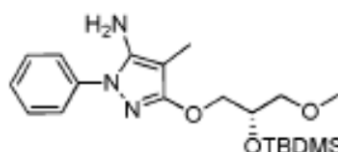
- 5 El compuesto del título se preparó por el método tal como se describe para el Intermedio P135, sustituyendo bromoetano con clorhidrato de 3-(clorometil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol. El producto se aisló como un jarabe dorado (110 mg, 27 %). MS (apci) $m/z = 285,1$ (M+H).

Intermedio 184Dimetilcarbamato de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il

- 15 Una mezcla de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (Intermedio P135, Etapa A, 0,378 g, 2,00 mmol) y K_2CO_3 en polvo (0,553 g, 4,00 mmol) en DMF seco (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió cloruro de dimetilcarbamoilo (0,206 ml, 2,20 mmol) y la mezcla se agitó durante 6 horas. La mezcla se vertió en H_2O fría (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 veces). Los extractos combinados se lavaron con NaCl saturado (2 veces), se secaron en $MgSO_4$ y se filtraron a través de un tapón de SiO_2 tapado con una capa de $MgSO_4$ (elución de EtOAc). El filtrado se concentró y el residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título como un jarabe dorado claro (,507 g, 97 %). MS (apci) $m/z = 261,1$ (M+H).

Intermedio 185Morfolina-4-carboxilato de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-ilo

- 30 El compuesto del título se preparó con cloruro de morfolina-4-carbonilo en el procedimiento descrito para dimetilcarbamato de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-ilo (Intermedio 184). El compuesto se aisló como una cera amarilla clara (0,285 g, 47 %). RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,54 (d, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,31 (t, 1H), 3,66-3,78 (m, 8H), 3,57 (s a, 2H), 1,85 (s, 3H).

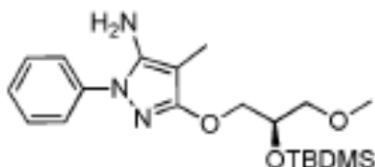
Intermedio 186(S)-3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-metoxipropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

- 40 Etapa A: (S)-1-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-iloxi)-3-metoxipropan-2-ol: Una mezcla de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (P135, Etapa A, 1,21 g, 6,40 mmol) y K_2CO_3 en polvo (1,77 g, 12,8 mmol) en DMF seco

(12 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió (S)-2-(metoximetil)oxirano (0,622 ml, 6,72 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 6 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en H₂O fría (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 veces). Los extractos combinados se lavaron con NaCl saturado (2 veces), se secaron en MgSO₄ y se filtraron a través de un tapón de SiO₂ con una capa de MgSO₄ eluyendo con EtOAc. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título como un aceite viscoso incoloro (701 mg, 40 %). MS (apci) m/z = 278,1 (M+H).

Etapa B: (S)-3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-metoxipropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: A una solución de TBDMS-Cl (725 mg, 4,81 mmol) e imidazol (390 mg, 5,72 mmol) en DMF seco (7,0 ml) se añadió (S)-1-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-iloxi)-3-metoxipropan-2-ol (635 mg, 2,29 mmol) en DMF seco (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se añadió a H₂O (70 ml), se mezcló durante 5 minutos y se extrajo con Et₂O (3 veces). Los extractos combinados se lavaron con NaCl saturado (2 veces) y se secaron en MgSO₄. La solución seca se filtró a través de un tapón de SiO₂ tapado con una capa de MgSO₄ (elución de Et₂O). El filtrado se concentró para dar el compuesto del título como un aceite incoloro que se secó al vacío (940 mg, 105 %). MS (apci) m/z = 392,2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,50 (d, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,23 (t, 1H), 4,09-4,30 (m, 3H), 3,57 (s a, 2H), 3,38-3,44 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,11 (s, 6H).

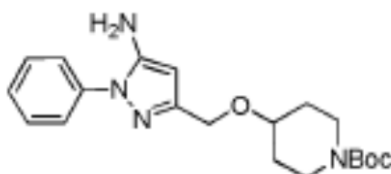
Intermedio 187



(R)-3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-metoxipropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito para (S)-3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-metoxipropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermedio 186) y sustituyendo (S)-2-(metoximetil)oxirano con (R)-2-(metoximetil)oxirano en el Paso A. El producto se obtuvo como un jarabe incoloro (921 mg, 38 % en 2 etapas). MS (apci) m/z = 392,2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,50 (d, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,23 (t, 1H), 4,09-4,30 (m, 3H), 3,57 (s a, 2H), 3,38-3,44 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,11 (s, 6H).

Intermedio 188



4-((5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

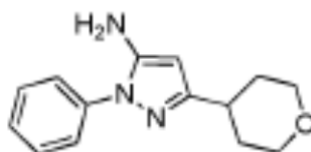
Etapa A: 4-(2-etoxi-2-oxoetoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo: Una solución de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 9,94 mmol) en THF seco (25 ml) se enfrió hasta 0 °C y se añadió KOtBu (1,12 g, 9,94 mmol). La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota 2-bromoacetato de etilo (1,65 ml, 14,9 mmol). La reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 17 horas. La mezcla se dividió entre H₂O y EtOAc, se mezcló y la capa orgánica se retiró. La capa orgánica se secó en MgSO₄, se filtró y concentró. El aceite amarillo espeso residual se purificó mediante cromatografía de sílice usando una elución de gradiente de EtOAc/hexanos al 10-25 % para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,967 g, 34 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,22 (q, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,67-3,84 (m, 2H), 3,52-3,63 (m, 1H), 3,05-3,11 (m, 2H), 1,81-1,90 (m, 2H), 1,53-1,62 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,29 (t, 3H).

Etapa B: 4-((5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo: Una solución de diisopropilamina (1,08 ml, 7,74 mmol) en THF seco (5 ml) se enfrió hasta 0 °C y se añadió lentamente nBuLi 2,5M en hexanos (2,96 ml, 7,41 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió acetonitrilo (0,404 ml, 7,74 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió una solución de 4-(2-etoxi-2-oxoetoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,967 g, 3,37 mmol) en THF (2,5 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. Se permitió que la mezcla alcanzara temperatura ambiente, se inactivó con agua helada y se concentró. La mezcla acuosa residual se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 veces). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar la cianocetona bruta

como un aceite amarillo que se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

Etapa C: 4-((5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo: El aceite bruto obtenido en la Etapa B se disolvió en EtOH (17 ml) y se añadió fenilhidrazina (0,396 ml, 3,99 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 60 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y agua, se mezcló y la capa orgánica se retiró. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 veces) y las porciones de EtOAc combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron y concentraron. El aceite anaranjado residual se purificó mediante cromatografía en sílice usando una elución de gradiente de EtOAc/hexanos al 10-100 %. Las fracciones del producto agrupadas se concentraron y el aceite amarillo-anaranjado residual se volvió a purificar por HPLC de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo/agua al 0-100 % para proporcionar el compuesto del título como una espuma anaranjada (0,264 g, 21 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 373,2 (M+H).

Intermedio 189



1-fenil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina

Etapa A: 3-oxo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanonitrilo: Una solución 1 M de LHMDS en THF seco (26,3 ml, 26,3 mmol) se enfrió hasta -78 °C y se añadió gota a gota acetonitrilo (1,43 ml, 27,5 mmol) durante 2 minutos. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora y se añadió una solución de tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (3,41 ml, 25,0 mmol) en THF seco (12 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora, el baño de hielo seco se retiró y la mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente. La mezcla se vertió en H₂O enfriada (250 ml) y se extrajo con Et₂O (3 veces). La porción acuosa se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota HCl 6M hasta un pH=3 (comenzando en un pH=12). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 veces) y los extractos combinados se secaron en MgSO₄. La solución se eluyó a través de un tapón de SiO₂ con elución con EtOAc. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (2,52 g, 66 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,99-4,06 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,46 (t, 2H), 2,76-2,86 (m, 1H), 1,70-1,86 (m, 4H).

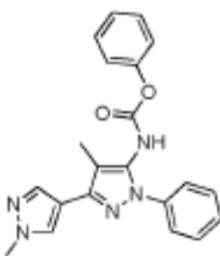
Etapa B: 1-fenil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina: A una solución de 3-oxo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanonitrilo (2,30 g, 12,8 mmol) en EtOH absoluto (35 ml) se añadió clorhidrato de fenilhidrazina (2,21 g, 15,3 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo hasta que se completó mediante TLC (5 horas). La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se dividió en H₂O (75 ml) y EtOAc (40 ml). Se añadió NaOH 2 M hasta pH=5 con mezclado vigoroso, la capa orgánica se retiró y la capa se extrajo con EtOAc (2 veces). Las fracciones de EtOAc combinadas se lavaron con H₂O y NaCl saturado. La solución se diluyó con un volumen igual de hexanos, se secó en MgSO₄/carbón activado y se eluyó a través de un tapón de SiO₂ eluyendo con EtOAc-hexanos al 50 %. El filtrado se concentró para proporcionar un jarabe dorado. El jarabe se trató con Et₂O y se agitó hasta que se formó una suspensión granular y fina. Se recolectó el sólido, se lavó con Et₂O y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,01 g, 65 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,55 (d, 2H), 7,46 (t, 2H), 7,32 (t, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,00-4,08 (m, 2H), 3,97 (s a, 2H), 3,52 (dt, 2H), 2,86 (m, 1H), 1,73-1,93 (m, 4H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método usado para la preparación de 1-fenil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina (Intermedio 189) usando acetonitrilo o propiononitrilo en la Etapa A junto con el éster adecuado.

N.º de intermedio	Estructura	Datos
190		MS (apci) m/z = 343,1 (M+H)
191		MS (apci) m/z = 258,0 (M+H)

N.º de intermedio	Estructura	Datos
192		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 7,62 (d, 2H), 7,50 (t, 2H), 7,37 (t, 1H), 5,72 (s, 1H), 3,91 (s a, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).
193		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 7,60 (d, 2H), 7,49 (t, 2H), 7,37 (t, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,67 (s a, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).
194		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 7,45-7,56 (m, 4H), 7,35 (t, 1H), 4,00-4,06 (m, 2H), 3,88 (dt, 2H), 3,62 (s a, 2H), 2,18-2,34 (m, 4H), 2,11 (s, 3H).
195		MS (apci) m/z = 343,2 (M+H)
196		MS (apci) m/z = 343,2 (M+H)
197		MS (apci) m/z = 329,2 (M+H)
198		MS (apci) m/z = 329,2 (M+H)

Intermedio 199



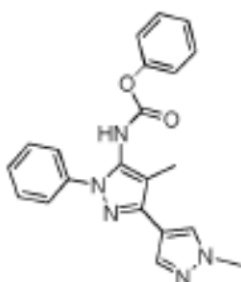
1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato de fenilo

Etapa A: 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: A un matraz de tres cuellos de 3000 ml se añadió 2-formil-3-oxopropanoato de etilo (100 g, 694 mmol), seguido de EtOH de prueba 200 anhidro (694 ml) para obtener una solución amarillenta transparente. La reacción se enfrió en un baño de hielo hasta 5 °C y luego se añadió gota a gota metilhidrazina (35,8 ml, 680 mmol). Se observó una exotermia fuerte durante la adición de hidrazina y la temperatura se mantuvo por debajo de 12 °C controlando la velocidad de adición. Después que se completó la adición de hidrazina, se retiró el baño de hielo y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró en un evaporador giratorio hasta obtener un aceite anaranjado bruto. El bruto se absorbió en DCM y se volvió a concentrar, luego se sometió a alto vacío durante 2 días para proporcionar un aceite anaranjado tostado. LC/MS y ¹H RMN mostraron 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (106 g, 99,1 %) esencialmente puro.

Etapa B: 2-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxopropanonitrilo: A un matraz de fondo redondo de 5 litros y cuatro cuellos ajustado con un agitador de varillas y embudo de adición se cargó LHMDs (1444 ml, 1444 mmol) (1,0 M en THF). La solución se enfrió en un baño de acetona/hielo seco primero (temperatura interna de -79 °C) en nitrógeno, seguido de la adición lenta de propionitrilo (103 ml, 1444 mmol) a través de un embudo de decantación. La mezcla se agitó a -80 °C durante 90 minutos. Luego se introdujo gota a gota una solución de 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (106 g, 688 mmol) en THF anhidro (500 ml) a través de un embudo de adición (tiempo de adición: alrededor de 45 minutos; la temperatura interna durante la adición permaneció por debajo de -76 °C). Después que se completó la adición, la reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se depositó un vidrio anaranjado sobre el fondo del matraz. Los orgánicos se decantaron y el vidrio se disolvió en agua caliente. La mezcla se lavó con éter (1000 ml, 3 veces). Luego se le ajustó el pH a la fase acuosa hasta 5 (papel de pH) usando HCl concentrado y solución de bicarbonato saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM (1000 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar el 2-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxopropanonitrilo como un aceite ámbar (92 g, 82 %). MS (apci) m/z = 162,1 (M-H).

Etapa C: 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina: Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 3L se cargó con 2-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxopropanonitrilo (60 g, 368 mmol), etanol anhidro absoluto (1000 ml) y clorhidrato de fenilhidrazina (58 g, 404 mmol) a temperatura ambiente para formar una suspensión amarillenta. El recipiente de reacción se equipó con un condensador de agua y se sometió a reflujo (usando un manto de calentamiento) durante la noche. La reacción se concentró y se añadió NaOH 1M (1 L) y el sólido se deshizo y se recolectó. El sólido se lavó con agua y hexanos. Se precipitó un segundo cultivo en el filtrado y se recogió. Los sólidos combinados se aplastaron y trituraron con éter (500 ml). El sólido se recogió por filtración, se lavó con hexanos y se secó al aire al vacío para proporcionar 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina (93 g, 100 %).

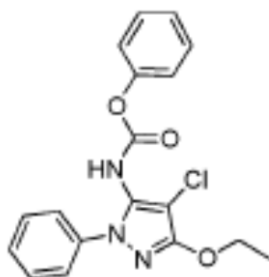
Etapa D: 14-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato de fenilo: Un matraz de fondo redondo de 3 L se cargó con 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina (50 g, 197,4 mmol) y EtOAc (1000 ml) para obtener una solución amarillenta transparente. A esto se añadió NaOH (2M ac) (500 ml) en una porción para obtener una mezcla turbida (tanto la capa acuosa como la orgánica eran transparentes pero se observó un precipitado entre las dos capas). Después de 3 minutos, se añadió carbonoclorhidrato de fenilo (74,29 ml, 592,2 mmol) lentamente a exotermia de temperatura ambiente hasta 33 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió más carbonoclorhidrato de fenilo (10 ml). Después de 30 minutos se separaron los orgánicos, se lavaron con salmuera y se concentraron al vacío. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 75 % en hexanos) para proporcionar 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato de fenilo (60 g, 81,4 %).

Intermedio 2001',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato de fenilo

Un matraz de fondo redondo de 3 l se cargó con 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina (50 g, 197,4 mmol) y EtOAc (1000 ml) para obtener una solución amarillenta transparente. A esto se añadió NaOH (2M ac) (500 ml) en

una porción para obtener una mezcla turbida (la capa acuosa y la orgánica eran transparentes pero se observó un precipitado entre las dos capas). Después de 3 minutos, se añadió carbonoclorhidrato de fenilo (74,29 ml, 592,2 mmol) lentamente a temperatura ambiente (la temperatura de la mezcla de reacción aumentó hasta 33 °C durante la adición). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió más carbonoclorhidrato de fenilo (10 ml). Después de 30 minutos se separaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 75 %) para proporcionar 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato de fenilo (60 g, 81,4 %).

Intermedio 201

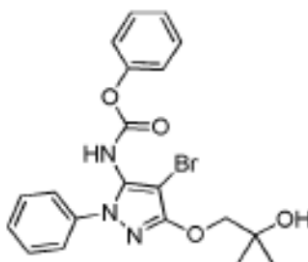


(4-cloro-3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo

Etapa A: Preparación de (3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo: A una suspensión de 3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermedio P139, 169 mg, 0,832 mmol) en EtOAc (5 ml) a 0 °C se añadió solución de NaOH acuoso 2,0 M (1,25 ml, 2,50 mmol), seguido de la adición gota a gota de carbonoclorhidrato de fenilo (0,178 ml, 1,41 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se separó en fases. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexanos/EtOAc 6:1) para dar el compuesto del título (219 mg, 81 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 324,1 (M+H).

Etapa B: Preparación de (4-cloro-3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo: A una solución de 3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (92 mg, 0,28 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de piridinio (7,2 mg, 0,028 mmol) en DCM (2 ml) se añadió N-clorosuccinimida (42 mg, 0,31 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexanos/EtOAc 9:1) para proporcionar el compuesto del título (76 mg, 75 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 358,1 (M+H).

Intermedio 203



(4-bromo-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo

Etapa A: Preparación de 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona: Preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio P1, reemplazando 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo con 2-cianoacetato de etilo y sustituyendo fenilhidrazina por clorhidrato de 3-hidrazinilbenzoato de etilo. MS (apci) m/z = 176,0 (M+H).

Etapa B: Preparación de 1-((5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol: Una mezcla de 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (0,330 g, 1,88 mmol), 2,2-dimetiloxirano (0,143 g, 1,98 mmol) y K₂CO₃ (0,521 g, 3,77 mmol) en DMA (5 ml) se calentó a 80 °C durante 3 días. Tras el enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se secó en MgSO₄. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de SiO₂ con elución con EtOAc para proporcionar el compuesto del título. MS (apci) m/z = 248,1 (M+H).

Etapa C: Preparación de (3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo: Preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio 201, Etapa A usando 1-((5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)-2-

metilpropan-2-ol como un reemplazo para 3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-amina. MS (apci) $m/z = 368,1$ (M+H).

Etapa D: Preparación de (4-bromo-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo: Preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio 201, Etapa B usando *N*-bromosuccinimida como un reemplazo para *N*-clorosuccinimida, y sustituyendo (3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo por 3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo. MS (apci) $m/z = 446,1$ (M+H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método descrito para la preparación del Intermedio 200, usando el intermedio de amino pirazol adecuado:

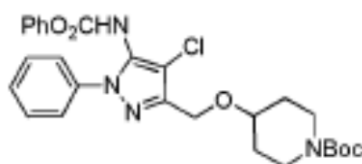
N.º de intermedio	Estructura	Nombre	Datos
204		3-(3-metoxipropil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo	MS (apci) $m/z = 366,1$ (M+H).
205		3-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo	MS (apci) $m/z = 374,1$ (M+H).
206		3-(2-hidroxipropil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de (S)-fenilo	MS (apci) $m/z = 352,1$ (M+H).
207		3-(2-hidroxipropil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de (R)-fenilo	MS (apci) $m/z = 352,1$ (M+H).
208		3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo	MS (apci) $m/z = 366,2$ (M+H).
209		3-(3-hidroxiciclobutil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo	MS (apci) $m/z = 364,2$ (M+H).

N.º de intermedio	Estructura	Nombre	Datos
210		3-(2-hidroxietil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo	MS (apci) m/z = 338,1 (M+H).
211		4-metil-5-(fenoxycarbonilamino)-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo	MS (apci) m/z = 366,1 (M+H).
212		4-metil-3-(metilcarbamoyl)-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo	MS (apci) m/z = 351,1 (M+H).
213		3-carbamoyl-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo	MS (apci) m/z = 337,1 (M+H).
214		(4-metil-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo	MS (apci) m/z = 376,1 (M+H).
215		4-metil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo	MS (apci) m/z = 376,1 (M+H).
216		4-metil-1-fenil-3-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo	MS (apci) m/z = 430,1 (M+H).

N.º de intermedio	Estructura	Nombre	Datos
217		4-(5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	MS (apci) m/z = 463,3 (M+H)
218		(4-metil-1-fenil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo	MS (apci) m/z = 378,2 (M+H)
219		(3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo	1H RMN (CDCl3) δ 7,56-7,64 (m, 4H), 7,48-7,52 (m, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,26 (t, 2H), 7,16 (s a, 2H), 6,71 (s a, 1H), 2,60 (s, 3H) 2,46 (s, 3H)
220		(4-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo	1H RMN (CDCl3) δ 7,54 (d, 2H), 7,49 (t, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,33 (s a, 2H), 7,20 (s a, 1H), 7,08 (s a, 1H), 6,74 (s a, 1H), 6,66 (s a, 1H), 6,48 (s, 1H), 2,45 (s, 3H) 2,34 (s, 3H)
221		(3-(4-cianotetrahidro-2H-piran-4-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo	1H RMN (CDCl3) δ 7,06-7,56 (m, 9H), 6,75 (s a, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,04 (d, 2H) 3,89 (t, 2H), 2,20-2,39 (m, 4H), 2,28 (s, 3H)
222		2-(4-metil-5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo	MS (apci) m/z = 463,2 (M+H)

N.º de intermedio	Estructura	Nombre	Datos
223		2-(4-metil-5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	MS (apci) m/z = 463,2 (M+H)
224		2-(5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo	MS (apci) m/z = 449,2 (M+H)
225		2-(5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	MS (apci) m/z = 449,2 (M+H)
226		4-((5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	MS (apci) m/z = 493,2 (M+H)
227		(3-(hidroximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo	MS (apci) m/z = 310,1 (M+H)

Intermedio 228



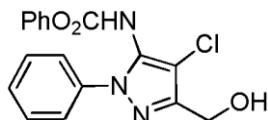
5

4-((4-cloro-5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

10 A una suspensión de 4-((5-(fenoxicarbonilamino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 226), 98,5 mg, 0,200 mmol) en DCM (2,0 ml) se añadió 4-metilbencenosulfonato de piridinio (PPTS) (5,03 mg, 0,020 mmol) y N-clorosuccinimida (40,1 mg, 0,300 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 días. La mezcla se diluyó con agua y CH₂Cl₂, la capa orgánica se separó y el acuoso se extrajo con CH₂Cl₂ (2 veces). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de sílice usando una elución de gradiente de EtOAc/hexanos al 30-40 %

para proporcionar el compuesto del título como un aceite anaranjado (73,5 mg, 70 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 527,2 (M+H).

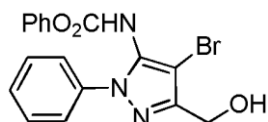
Intermedio 229



(4-cloro-3-(hidroximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo

- 10 Preparado a partir de 3-(hidroximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (Intermedio 227) usando el procedimiento detallado para la preparación de 4-((4-cloro-5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 228). En este caso, se aisló el compuesto como sólido blanco (108 mg, 28 %). MS (apci) m/z = 344,0 (M+H).

Intermedio 230



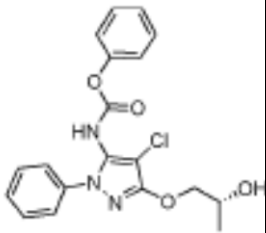
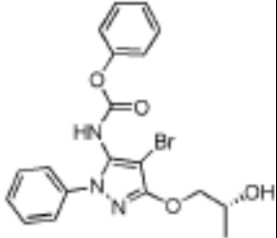
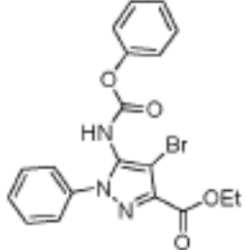
(4-bromo-3-(hidroximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo

- 20 A una suspensión de 3-(hidroximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (Intermedio 227, 100 mg, 0,323 mmol) en CH₂Cl₂ (1,6 ml) se añadió 4-metilbencenosulfonato de piridinio (PPTS) (8,12 mg, 0,0323 mmol) y N-bromosuccinimida (86,3 mg, 0,485 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y el sólido recogido se lavó brevemente con CH₂Cl₂ y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (48,5 mg, 39 %). MS (apci) m/z = 388,0 (M+H).

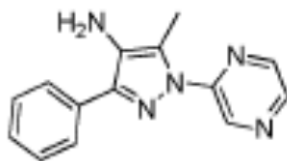
Los siguientes intermedios de pirazol se realizaron de acuerdo con los métodos descritos para la preparación del Intermedio 228, 229 o 230.

Intermedio	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
231		(4-cloro-3-(metoximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo	358,1 (M+H)
232		(4-bromo-3-(metoximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo	402,2 (M+H)
233		(4-cloro-3-(1,1-difluoro-2-hidroxietyl)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo	394,1 (M+H)

Intermedio	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
234		(4-cloro-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo	386,1 (M+H)
235		(4-cloro-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de (S)-fenilo	372,1 (M+H)
236		(4-cloro-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de (R)-fenilo	372,1 (M+H)
237		(4-bromo-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de (R)-fenilo	416,0 (M+H)
238		(4-cloro-3-(3-hidroxiciclobutil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo	384,1 (M+H)
239		4-cloro-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo	396,0 (M+H)
240		(4-cloro-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo	446,1 (M+H)

Intermedio	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
241		(4-cloro-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo	388,1 (M+H)
242		(4-bromo-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo	433,0 (M+H)
243		4-bromo-5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo	430,0 (M+H)

Intermedio 245



5

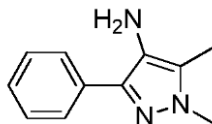
5-metil-3-fenil-1-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-amina

Etapa A: 2-(5-metil-4-nitroso-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirazina. A una solución de 2-hidrazinilpirazina (0,485 g, 4,40 mmol) en HOAc (6 ml) se añadió (2-(hidroxiimino)-1-fenilbutano-1,3-diona (0,765 g, 4,00 mmol) en pequeñas partes durante 2 minutos. La mezcla se agitó durante 5 minutos y la suspensión anaranjada clara resultante se agitó a 60 °C durante 6 horas. Se añadió EtOH (1 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 6 horas más. La suspensión verde oscuro resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y la mezcla se diluyó con H₂O (30 ml). La suspensión verde se agitó durante 1 hora y el sólido se recogió a través de filtración al vacío. El sólido recolectado se lavó con H₂O y se secó al vacío. El sólido se suspendió en EtOH (25 ml) y se añadió HCl concentrado (500 µl). La mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con H₂O frío (75 ml). La mezcla se trató con NaOH 1M hasta pH=7 y se extrajo con Et₂O (3 veces). Los extractos combinados se lavaron con NaCl saturado y se secaron en MgSO₄. La solución seca se filtró a través de Celite® empacado y se concentró. El sólido verde-amarillo residual se purificó en una columna SiO₂ usando elución de gradiente en etapas (CH₂Cl₂ al 25 %, EtOAc/hexanos al 50 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido turquesa (325 mg, 31 %). MS (apci) m/z = 266,1 (M+H).

Etapa B: 5-metil-3-fenil-1-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-amina. A una mezcla de 2-(5-metil-4-nitroso-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirazina (325 mg, 1,04 mmol) y polvo de Zn (340 mg, 5,21 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió HCl concentrado (95,5 µl, 1,15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, luego a 65 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite® empacado eluyendo con MeOH. El eluyente se concentró y el residuo se trató con H₂O y se mezcló. La suspensión anaranjada resultante se trató con HCl 2M hasta pH=1 y la mezcla se extrajo con Et₂O (3 veces). La porción acuosa se trató con NaOH 2M hasta pH=8 y se extrajo con EtOAc (3 veces). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con NaCl saturado y se secaron en MgSO₄/carbón activado. La solución se eluyó a través de un tapón de SiO₂ eluyendo con EtOAc. El eluyente se concentró para proporcionar el compuesto del título como una cera amarilla clara (33 mg, 13 %). MS (esi) m/z =

252,2 (M+H).

Intermedio 246

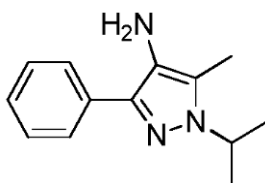


1,5-dimetil-3-fenil-1H-pirazol-4-amina

Etapa A: 1,5-dimetil-4-nitroso-3-fenil-1H-pirazol: A una solución de metilhidrazina (0,484 g, 10,5 mmol) en HOAc (10 ml) se añadió 2-(hidroxiimino)-1-fenilbutano-1,3-diona (2,01 g, 10,5 mmol) en pequeñas porciones durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1 hora y se enfrió hasta temperatura ambiente. Et₂O (50 ml) y H₂O (10 ml) se añadieron a la mezcla seguido de la adición lenta de Na₂CO₃ saturado hasta que se obtuvo pH=8. Se retiró la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con Et₂O (2 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano 1:5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido verde (1,32 g, 63 %). MS (apci) m/z = 202,1 (M+H).

Etapa B: 1,5-dimetil-3-fenil-1H-pirazol-4-amina: A una solución de 1,5-dimetil-4-nitroso-3-fenil-1H-pirazol (1,32 g, 6,60 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió Pd(OH)₂ sobre carbono (200 mg, 20 % en peso, 0,286 mmol) y la mezcla de reacción se sacudió a 50 psi de H₂ durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evacuó, purgó con N₂ y se filtró a través de una almohadilla de Celite® con elución de MeOH. El eluyente se concentró y el residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido tostado (1,23 g, 100 %). MS (apci) m/z = 188,1 (M+H).

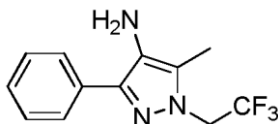
Intermedio 247



1-isopropil-5-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para el Intermedio 246, usando clorhidrato de isopropilhidrazina en lugar de metilhidrazina en la Etapa A para proporcionar 620 mg (57 %) del compuesto del título en 2 etapas. MS (apci) m/z = 216,1 (M+H).

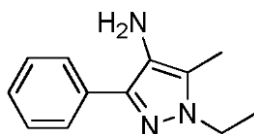
Intermedio 248



5-metil-3-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-amina

Etapa A: 5-metil-4-nitroso-3-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol: El compuesto del título se preparó con (2,2,2-trifluoroetil)hidrazina en lugar de metilhidrazina en la Etapa A del procedimiento descrito para la preparación de 1,5-dimetil-3-fenil-1H-pirazol-4-amina (Intermedio 246). El compuesto se aisló como un sólido verde (999 mg, 71 %). ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,60-7,73 (m, 5H), 4,70 (q, 2H), 2,27 (t, 3H).

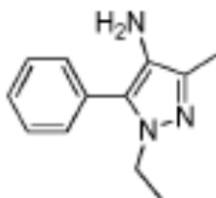
Etapa B: 5-metil-3-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-amina: A una mezcla de 5-metil-4-nitroso-3-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol (50 mg, 0,186 mmol) y polvo de Zn (60,7 mg, 0,929 mmol) en EtOH (0,4 ml) se añadió HCl concentrado (17,0 µl, 0,204 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con MeOH y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se diluyó en agua. La mezcla acuosa se trató con NaHCO₃ saturado hasta que se alcanzó un pH=10. La mezcla se extrajo con DCM (3 veces) y los extractos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (47,1 mg, 99,4 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 256,1 (M+H).

Intermedio 2495 1-etil-5-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-amina

Etapa A: 1-etil-5-metil-4-nitroso-3-fenil-1H-pirazol: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Intermedio 246, usando oxalato de etilhidrazina en lugar de metilhidrazina en la Etapa A. Se aisló 1-etil-5-metil-4-nitroso-3-fenil-1H-pirazol como un aceite verde (288 mg, 26 %).

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,19 (d, 2H), 7,46-7,50 (m, 3H), 4,15 (q, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,50 (t, 3H). El regioisómero menor, 1-etil-3-metil-4-nitroso-5-fenil-1H-pirazol, se obtuvo también como un sólido azul-verde (165 mg, 15 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,71 (dd, 2H), 7,59 (m, 3H), 4,17 (q, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,51 (t, 3H).

15 Etapa B: 1-etil-5-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-amina: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Intermedio 248, usando 1-etil-5-metil-4-nitroso-3-fenil-1H-pirazol en la Etapa B. El compuesto del título se aisló como un sólido púrpura claro (281 mg, 104 %). MS (apci) m/z = 202,1 (M+H).

Intermedio 250

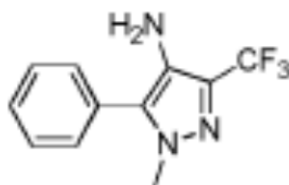
20

1-etil-3-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-amina

25 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Intermedio 249, usando 1-etil-3-metil-4-nitroso-5-fenil-1H-pirazol en la Etapa A. El compuesto del título se preparó de acuerdo con la Etapa B. El compuesto se aisló como un aceite incoloro (82,4 mg, 52,5 %) después de la purificación mediante cromatografía en fase inversa. MS (apci) m/z = 202,1 (M+H).

Intermedio 251

30

1-metil-5-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-amina

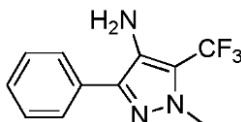
35 Etapa A: 4,4,4-trifluoro-2-(hidroxiimino)-1-fenilbutano-1,3-diona: Una solución de 4,4,4-trifluoro-1-fenilbutano-1,3-diona (5,00 g, 23,1 mmol) en HOAc (46,3 ml) se enfrió hasta 10 °C y se añadió nitrito de sodio (1,84 g, 26,6 mmol) en agua (6,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y se diluyó con H_2O (150 ml). La mezcla se extrajo con Et_2O (3 veces) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron cuidadosamente con NaHCO_3 saturado hasta pH=9. La solución de Et_2O se lavó con H_2O y NaCl saturado y se secó en MgSO_4 . La solución seca se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como una espuma amarilla (4,21 g, 74,2 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 244,1 (M-H).

40

45 Etapa B: 4-nitroso-3-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol: Una solución de monohidrato de hidrazina (0,204 g, 4,08 mmol) en EtOH (5 ml) se enfrió hasta 0 °C y se añadió 4,4,4-trifluoro-2-(hidroxiimino)-1-fenilbutano-1,3-diona (1,00 g, 4,08 mmol) en EtOH (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadió MgSO_4 en polvo sobrante y la mezcla se calentó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y concentró para proporcionar el compuesto del título bruto como un sólido verde (78,7 mg, 8,0 %) que se llevó directamente a la siguiente etapa. MS (apci) m/z = 240,0 (M-H).

Etapa C: 1-metil-5-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-amina: A una solución de 4-nitroso-3-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol (78,7 mg, 0,326 mmol) en DMF (1,6 ml) se añadió NaH (14,4 mg, 0,359 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se trató con yoduro de metilo (40,6 µl, 0,653 mmol) y se agitó durante 17 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC de fase inversa usando elución de gradiente de acetonitrilo/agua al 20-100 % para proporcionar un sólido azul claro (40,2 mg). El sólido se disolvió en EtOH (0,35 ml) y se sometió al procedimiento de reducción descrito en la Etapa B de la preparación de 5-metil-3-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-amina (Intermedio 248). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (25,1 mg, 66,1 %).

Intermedio 252

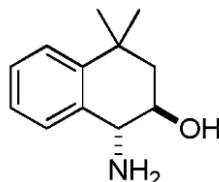


1-metil-3-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-amina

Etapa A: 1-metil-4-nitroso-3-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol. A una solución de metilhidrazina (0,214 ml, 4,08 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió 4,4,4-trifluoro-2-(hidroxiimino)-1-fenilbutano-1,3-diona (Intermedio 251, Etapa A; 1,00 g, 4,079 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió MgSO₄ sobrante. La mezcla se agitó a 60 °C durante 48 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró hasta un residuo verde. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de EtOAc/hexanos al 10-30 % para elución para proporcionar el compuesto del título como un sólido verde (482 mg, 46 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,89 (d, 2H), 7,45-7,52 (m, 3H), 4,15 (s, 3H).

Etapa B: 1-metil-3-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-amina. Preparado a partir de 1-metil-4-nitroso-3-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol de acuerdo con el método descrito para la preparación del Intermedio 248, Etapa B. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (309 mg, 68 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,65 (d, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,35 (t, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,52 (s a, 2H).

Intermedio X1



trans-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Etapa A: Preparación de 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol: A una suspensión de borohidruro de sodio (3,12 g, 82,5 mmol) en 4:1 THF:MeOH (250 ml) se añadió 4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (13,1 g, 75,0 mmol) gota a gota durante 15 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se inactivó con NaOH 1M (50 ml). Tras 15 minutos de agitación, la mezcla se concentró y el residuo acuoso se diluyó con NaOH 1M (50 ml) y H₂O (50 ml). La mezcla se extrajo con hexanos (3 veces) y los extractos combinados se lavaron con H₂O y NaCl saturado. La parte orgánica se secó en MgSO₄/carbón activado, se filtró a través de Celite® empacado y concentrado para proporcionar el producto bruto como un jarabe amarillo pálido tras secarla al vacío (11,8 g, 89 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,41 (dd, J=7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,25 (dt, J=7,3, 1,6 Hz, 1H), 7,18 (dd, J=7,5, 1,5 Hz, 1H), 4,72 (dd, J=5,5, 5,1 Hz, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,73 (s a, 1H), 1,63-1,57 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,24 (s, 3H) ppm.

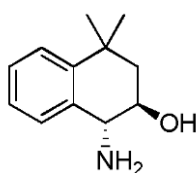
Etapa B: Preparación de 1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno: A una solución de 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol bruto (11,3 g, 64,1 mmol) en benceno seco (150 ml) se añadió MP-TsOH (0,788 g, 3,21 mmol, 4,07 mmol/g) y la mezcla se agitó durante 18 horas. Se añadieron tamices moleculares (4 angstrom, 10 g) y una segunda carga de MP-TsOH (0,80 g) y la mezcla se agitó durante 6 horas. La mezcla se filtró a través de un tapón de SiO₂ tapado con una capa de MgSO₄ (elución de benceno) y se concentró. El residuo se purificó en una columna de SiO₂ (elución de hexanos) para proporcionar el producto como un aceite incoloro (4,54 g, 45 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,29 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,20-7,12 (m, 2H), 7,04 (dd, J=7,2, 1,6 Hz, 1H), 6,45 (d, J=9,6 Hz, 1H), 5,93 (app, dt, J=9,6, 4,4 Hz, 2H), 2,24 (dd, J=4,4, 1,8 Hz, 2H), 1,24 (s, 6H) ppm.

Etapa C: Preparación de 3,3-dimetil-1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-b]oxireno: A una solución de 1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno (2,64 g, 14,5 mmol) en tolueno (60 ml) se añadió mCPBA (4,29 g, 17,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La mezcla se eluyó a través de un tapón de SiO₂

tapado con una capa de MgSO_4 (tolueno para elución) y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro tras secarla al vacío (1,62 g, 64 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,44-7,13 (m, 4H), 3,84 (d, $J=4,2$, 1H), 3,72 (ddd, $J=4,2$, 2,1, 2,1, 1H), 2,21 (dd, $J=15$, 2,6 Hz, 1H), 1,83 (d, $J=15$ Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,31 (s, 3H) ppm.

- 5 Etapa D: Preparación de *trans*-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol Se cargó un recipiente sellado a presión con 3,3-dimetil-1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-b]oxireno (1,60 g, 8,26 mmol), NH_3 7M en MeOH (30 ml) y NH_4OH concentrado (30 ml). El recipiente de reacción se selló y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta obtener una mezcla acuosa. La mezcla se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 veces). Los extractos se combinaron y se lavaron con H_2O (2 veces) y NaCl saturado. Se secó la solución en MgSO_4 /carbón activado, se filtró y se concentró. El sólido residual se lavó con hexanos y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,17 g, 74 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,46 (dd, 6,4, 4,7 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 2,20 (s a, 3H), 1,99 (dd, $J=13$, 2,8 Hz, 1H), 1,75 (dd, $J=12$, 12 Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,31 (s, 3H) ppm.

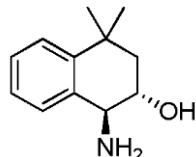
15

Intermedio X2(1R,2R)-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

20

El compuesto del título se aisló como un sólido blanco a partir de la separación de *trans*-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol racémico (Intermedio X1) usando HPLC quiral preparativa (Chiral Tech OD-H®, EtOH/hexano al 5 %, Pico 1).

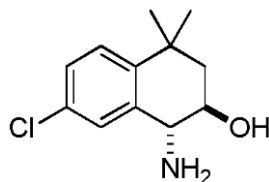
25

Intermedio X3(1S,2S)-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

30

El compuesto del título se aisló como un sólido blanco a partir de la separación de *trans*-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol racémico (Intermedio X1) usando HPLC quiral preparativa (Chiral Tech OD-H®, EtOH/hexano al 5 %, Pico 2).

35

Intermedio X4*trans*-1-amino-7-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

40

Etapa A: Preparación de 7-bromo-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol: Se disolvió 7-bromo-4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (1,60 g, 6,32 mmol) en MeOH (100 ml) y se añadió NaBH_4 (0,287 g, 7,58 mmol) en pequeñas porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró parcialmente al vacío. Se añadió NaOH 2N (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml, 2 veces), se filtró a través de papel separador de fases y se concentró para proporcionar 7-bromo-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (1,60 g, 6,27 mmol, 99,2 % de rendimiento). MS (apci) m/z 255,1, 257,1 ($\text{M}+\text{H}$).

45

Etapa B: Preparación de 6-bromo-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno: Se combinó 7-bromo-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (1,60 g, 6,27 mmol) y MP-TsOH (1,17 g, 6,27 mmol) en 50 ml de tolueno y se dejó reposar durante la noche. La reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante columna de gel de sílice usando hexanos

50

al 100 % como el eluyente para proporcionar 6-bromo-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno (520 mg, 2,19 mmol, 35,0 % de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,25-7,30 (m, 1H), 7,12-7,17 (m, 2H), 6,35-6,39 (m, 1H), 5,95-6,01 (m, 1H), 2,22-2,25 (m, 2H), 1,24 (s, 6H) ppm.

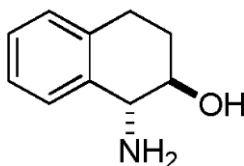
- 5 Etapa C: Preparación de 6-cloro-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno: Se disolvió 6-bromo-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno (200 mg, 0,843 mmol) en THF (10 ml)

y se enfrió hasta -78°C . Se añadió una solución de *tert*-BuLi en pentano (1637 μl , 2,78 mmol) gota a gota y se agitó la reacción a -78°C durante 20 minutos. Se añadió 1,1,1,2,2,2-hexafluoroetano (477 μl , 4,22 mmol) y se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente durante la noche, se inactivó con salmuera (10 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de papel separador de fases y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante columna de gel de sílice (hexanos al 100 %) para proporcionar 6-cloro-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno (17 mg, 0,09 mmol, 10,5 % de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,18-7,22 (m, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 6,99-7,01 (m, 1H), 6,35-6,40 (m, 1H), 5,95-6,01 (m, 1H), 2,22-2,26 (m, 2H), 1,24 (s, 6H) ppm.

15 Etapa D: Preparación de *trans*-1-amino-7-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol Se disolvió 6-cloro-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno (15 mg, 0,08 mmol) en DCM (5 ml) y NaHCO_3 (acuoso saturado, 5 ml) y se agitó a 0°C . Se añadió mCPBA (20 mg, 0,08 mmol) y se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. La mezcla se extrajo con varias porciones de DCM en una frita separadora de fases, se concentró y se absorbió en hidróxido de amonio concentrado (906 μl , 8,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego en un baño de arena a 100°C durante 3 h. La reacción se enfrió y se concentró para proporcionar *trans*-1-amino-7-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (21 mg). Este material contenía algunas impurezas derivadas de mCPBA pero se usó en reacciones posteriores sin purificación. MS (apci) m/z = 226,1 (M+H).

25

Intermedio X5



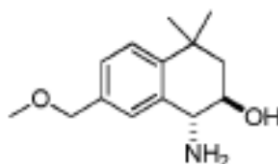
- 30 *trans*-1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Etapa A: Preparación de 1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-b]oxireno: Se disolvió 1,2-dihidronaftaleno (2,00 g, 15,4 mmol) en DCM (75 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (75 ml) y se enfrió hasta 0°C . Se añadió mCPBA (4,17 g, 16,9 mmol) y se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente durante la noche. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de papel separador de fases y se concentraron para proporcionar 1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-b]oxireno (2,20 g, 15,0 mmol, 98,0 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 147,1 (M+H).

40 Etapa B: Preparación de *trans*-1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol: 1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-b]oxireno (1,00 g, 6,8 mmol) y NH_4OH (4,8 g, 136 mmol) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron a 60°C durante 3 horas. Se recolectó el precipitado que se formó y se lavó con agua y éter para proporcionar *trans*-1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (122 mg, 0,7475 mmol, 10,93 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 147,1 (M- NH_3).

45

Intermedio X6



trans-1-amino-7-(metoximetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

- 50 Etapa A: Preparación de 7-(metoximetil)-4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona: Se combinó metoximetiltrifluoroborato de potasio (1,2 g, 7,90 mmol), 7-bromo-4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (1,00 g, 3,95 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,645 g, 0,790 mmol) y Cs_2CO_3 (6,44 g, 19,8 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml) y se desgasificó al burbujear N_2 en la solución durante 10 minutos. Luego se selló la reacción en un tubo de vidrio y se calentó en un baño de arena a 100°C durante 6 horas y luego en un baño de agua a 120°C durante 15 horas. La reacción se enfrió, se vertió en salmuera

55

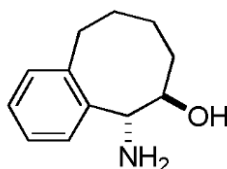
(50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y purificaron mediante columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-10 %) para proporcionar 7-(metoximetil)-4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (162 mg, 0,742 mmol, 18,8 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 219,1 (M+H).

5 Etapa B: Preparación de 7-(metoximetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol: Se disolvió 7-(metoximetil)-4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (210 mg, 0,962 mmol) se disolvió en MeOH (20 ml) y se añadió NaBH_4 (54,6 mg, 1,44 mmol) en pequeñas porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró parcialmente. Se añadió NaOH 2N (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml, 2 veces), se filtró a través de papel separador de fases y se concentró para proporcionar 7-(metoximetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (203 mg, 0,921 mmol, 95,8 % de rendimiento). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,38-7,40 (m, 1H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 4,71-4,75 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,02-2,12 (m, 1H), 1,82-1,93 (m, 2H), 1,56-1,64 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,24 (s, 3H) ppm.

15 Etapa C: Preparación de 6-(metoximetil)-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno: 7-(metoximetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (130 mg, 0,590 mmol) se disolvió en 10 ml de éter seco y se añadió sulfurano de Martin (516 mg, 0,767 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se añadió 5 ml de Na_2CO_3 acuoso saturado 2M y la reacción se agitó durante 1 hora y se filtró a través de Celite®. Se añadió salmuera al filtrado y la mezcla se extrajo con varias porciones de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de papel separador de fases, se concentraron y se purificaron mediante columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-10 %) para proporcionar 6-(metoximetil)-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno (100 mg, 0,49 mmol, 83,8 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 203,1 (M+H).

25 Etapa D: Preparación de *trans*-1-amino-7-(metoximetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol Se disolvió 6-(metoximetil)-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno (100 mg, 0,494 mmol) en DCM (10 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (10 ml) y se agitó a 0 °C. Se añadió mCPBA (183 mg, 0,742 mmol) y se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extrajo con varias porciones de DCM en una frita separadora de fases, se concentró y se absorbió en hidróxido de amonio concentrado (2623,2 μl , 45,810 mmol). La reacción se agitó en un baño de arena a 60 °C durante 2 horas, se enfrió y se concentró para proporcionar *trans*-1-amino-7-(metoximetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (100 mg, 0,42 mmol, 88 % de rendimiento durante 2 etapas). Este material contenía algunas impurezas pero se usó en reacciones posteriores sin purificación. MS (apci) m/z = 219,1 (M- NH_3).

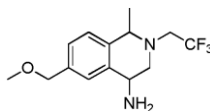
Intermedio X7



trans-5-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-6-ol

Se sintetizó *trans*-5-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-6-ol a partir de 1-Benzosuberona en un rendimiento general de 23,9 % mediante el método descrito para el Intermedio X1, Etapas A-D. El *trans*-5-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-6-ol obtenido contenía algunas impurezas pero se usó en reacciones posteriores sin purificación MS (apci) m/z = 178,1 (M+H).

Intermedio X8



6-metoximetil-1-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-amina

50 Etapa A: Preparación de 2,2-dimetoxi-N-(1-(4-(metoximetil)fenil)etil)etanamina: Se combinó 1-(4-(metoximetil)fenil)etanona (500 mg, 3,05 mmol) y 2,2-dimetoxietanamina (480 mg, 4,57 mmol) en 3 ml de CHCl_3 y se agitó durante 15 minutos. Se añadió $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (839 mg, 3,96 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas. Se añadió AcOH (1 gota) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se inactivó con agua (3 ml) y se extrajo con DCM (10 ml, 3 veces) en una frita separadora de fases. Los extractos orgánicos combinados se concentraron para proporcionar 2,2-dimetoxi-N-(1-(4-(metoximetil)fenil)etil)etanamina (610 mg, 2,41 mmol, 79,1 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 254,2 (M+H).

Etapa B: Preparación de N-(2,2-dimetoxietil)-2,2,2-trifluoro-N-(1-(4-(metoximetil)fenil)etil)etanamina: Se combinó 2,2-dimetoxi-N-(1-(4-(metoximetil)fenil)etil)etanamina (250 mg, 0,987 mmol), NEt_3 (413 μl , 2,96 mmol) y

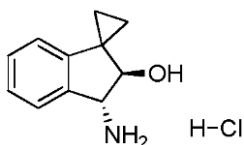
trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil (275 mg, 1,18 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a 60 °C durante 24 horas y luego a 100 °C durante 24 horas. Se cargó la reacción en un samplet y se purificó mediante columna de fase inversa (Acetonitrilo/H₂O al 0-80 %) para proporcionar N-(2,2-dimetoxietil)-2,2,2-trifluoro-N-(1-(4-(metoximetil)fenil)etil)etanamina (278 mg, 0,829 mmol, 84,0 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 254,2 (M-MeOH).

Etapa C: Preparación de 6-(metoximetil)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ol: Se combinó N-(2,2-dimetoxietil)-2,2,2-trifluoro-N-(1-(4-(metoximetil)fenil)etil)etanamina (330 mg, 0,984 mmol) y ácido perclórico (70 % en agua, 2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se vertió en una mezcla de hielo y NaOH 2N (50 ml) y se extrajo con varias porciones de EtOAc, se filtró a través de papel PS y se concentró. La mezcla se purificó mediante columna de fase inversa con acetonitrilo/H₂O al 0-70 % como eluyente para proporcionar 6-(metoximetil)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ol (143 mg, 0,494 mmol, 50,2 % de rendimiento) como una mezcla ~ 1:2 de diastereómeros. MS (apci) m/z = 290,1 (M+H)

Etapa D: Preparación de 4-azido-6-(metoximetil)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina: Se disolvió 6-(metoximetil)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ol (25 mg, 0,086 mmol) en DCM (2 ml) y se añadió cloruro de tionilo (13 µl, 0,17 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego a 50 °C durante 20 minutos, se concentró y se añadió DMF y NaN₃ (52,8 mg, 0,812 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego a 100 °C durante 30 minutos. La mezcla se cargó en un samplet y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa con acetonitrilo/H₂O al 0-70 % como eluyente para proporcionar 4-azido-6-(metoximetil)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ol (20 mg, 0,0636 mmol, 78,3 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 287,1 (M-N₂).

Etapa E: Preparación de 6-(metoximetil)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-amina: Se mezcló 4-azido-6-(metoximetil)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (20 mg, 0,064 mmol) y Pd/C al 10 % (6,8 mg, 0,0064 mmol) en 1 ml de MeOH y se agitó en un globo de H₂ durante 3 horas. La reacción se filtró y concentró para proporcionar 6-(metoximetil)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-amina (18 mg, 0,062 mmol, 98 % de rendimiento), que se usó sin purificación. MS (apci) m/z = 272,1 (M-NH₃).

Intermedio X9



Clorhidrato de (2'R,3'R)-3'-amino-2',3'-dihidroespiro[ciclopropan-1,1'-inden]-2'-ol

Etapa A: Preparación de *tert*-butil (*trans*-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclopropan-1,1'-inden]-3'-il)carbamato: A una solución de *trans*-3'-amino-2',3'-dihidroespiro[ciclopropan-1,1'-inden]-2'-ol (Ejemplo 55, Etapa C, 425 mg, 2,425 mmol) en DCM (15 ml) se añadió DIEA (845 µl, 4,851 mmol) y Boc₂O (582 mg, 2,668 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas, tras lo cual se diluyó con H₂O (25 ml), se extrajo con DCM (25 ml, 2 veces) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron para proporcionar el producto como un sólido beige (636 mg, 95 % de rendimiento).

Etapa B: Preparación de *trans*-3'-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropan-1,1'-inden]-2'-il acetato: A una solución de *tert*-butil (*trans*-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclopropan-1,1'-inden]-3'-il)carbamato (455 mg, 1,65 mmol) en piridina (4,13 ml, 1,65 mmol) se añadió DMAP (20,2 mg, 0,165 mmol) y luego Ac₂O (468 µl, 4,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, luego se diluyó con HCl acuoso (1M, 60 ml) y después se extrajo con DCM (50 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron a alto vacío para proporcionar el producto como un sólido marrón (477 mg, 91 % de rendimiento).

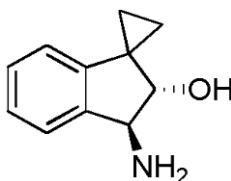
Etapa C: Preparación de acetato de (2'R,3'R)-3'-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropan-1,1'-inden]-2'-ilo: Se separó acetato de *trans*-3'-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropan-1,1'-inden]-2'-ilo racémico (477 mg, 1,503 mmol) mediante HPLC quiral (Chiral Tech OJ-H, 22 mm x 250 mm, 5 µm de tamaño de partícula, etanol al 7,5 % : 92,5 % hexanos al 92,5 %, 22 ml/min, 220 nm). Se recolectó el primer pico en eluirse y se concentró para proporcionar el producto como un sólido blanco (168 mg, 35 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,33 (d, 1H), 7,28-7,19 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 5,28 (d, 1H), 5,20 (m a, 1H), 4,82 (m a, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,25 (m, 1H), 1,16 (m, 1H), 1,00 (m, 1H), 0,88 (m, 1H).

Etapa D: Preparación de ((2'R,3'R)-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclopropan-1,1'-inden]-3'-il)carbamato de *tert*-butilo: A una solución de acetato de (2'R,3'R)-3'-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropan-1,1'-inden]-2'-ilo (168 mg, 0,529 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió K₂CO₃ (109,7 mg, 0,794 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, tras lo cual se diluyó con iPrOH al 20 % / DCM al 80 % (10 ml), se filtraron a

través de un tapón de sílice, se enjuagó con iPrOH al 20% / DCM al 80 % (20 ml, 2 veces). El eluyente se concentró para proporcionar el producto como un sólido blancuzco (145 mg, 99 % de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,15-7,25 (m, 3H), 6,73 (d, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,93 (t, 1H), 4,25 (d, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,10 (m, 1H), 0,96 (m, 1H), 0,60 (m, 1H).

Etapa E: Preparación de clorhidrato de (2'R,3'R)-3'-amino-2',3'-dihidroespiro[ciclopropan-1,1'-inden]-2'-ol: A una solución de ((2'R,3'R)-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclopropan-1,1'-inden]-3'-il)carbamato de *tert*-butilo (145 mg, 0,527 mmol) en iPrOH (2,5 ml) se añadió HCl (5-6M en iPrOH, 1,05 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y luego se concentró. El sólido se diluyó con Et_2O (1 ml) y se concentró (3 veces), luego se secó a alto vacío para proporcionar la sal de HCl del producto como un sólido amarillo pálido (110 mg, 99 % de rendimiento). ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,43 (dd, 1H), 7,34 (tt, 1H), 7,26 (dt, 1H), 6,87 (br d, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,16 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 0,75 (m, 1H).

Intermedio X10



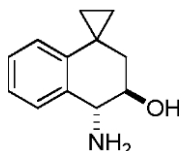
(2'S,3'S)-3'-amino-2',3'-dihidroespiro[ciclopropan-1,1'-inden]-2'-ol

Etapa A: Preparación de acetato de (2'S,3'S)-3'-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropan-1,1'-inden]-2'-ilo: Se separó acetato de *trans*-3'-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropan-1,1'-inden]-2'-ilo racémico (Intermedio X9, Etapa B, 176 mg, 0,555 mmol) mediante HPLC quiral (Chiral Tech OJ-H, 22 mm x 250 mm, 5 μ de tamaño de partícula, etanol al 7,5 % : 92,5 % hexanos al 92,5 %, 22 ml/min, 220 nm). Se recolectó el segundo pico en eluirse y se concentró para proporcionar el producto como un sólido beige (63,4 mg, 36 % de rendimiento). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,32 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 5,19 (s a, 1H), 4,80 (s a, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,24 (m, 1H), 1,13 (m, 1H), 1,00 (m, 1H), 0,86 (m, 1H).

Etapa B: Preparación de ((2'S,3'S)-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclopropan-1,1'-inden]-3'-il)carbamato de *tert*-butilo: A una solución de acetato de (2'S,3'S)-3'-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropan-1,1'-inden]-2'-ilo (55,4 mg, 0,200 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió K_2CO_3 (41,4 mg, 0,300 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, tras lo cual se diluyó con iPrOH al 20 %/DCM al 80 % (10 ml), se filtraron a través de un tapón de sílice, se enjuagó con iPrOH al 20% / DCM al 80 % (20 ml, 2 veces). El eluyente se concentró para proporcionar el producto como un sólido anaranjado pálido (55,4 mg, 100 % de rendimiento).

Etapa C: Preparación de (2'S,3'S)-3'-amino-2',3'-dihidroespiro[ciclopropan-1,1'-inden]-2'-ol: A una solución de ((2'S,3'S)-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclopropan-1,1'-inden]-3'-il)carbamato de *tert*-butilo (55,4 mg, 0,201 mmol) en iPrOH (1,3 ml) se añadió HCl (5-6M en iPrOH, 0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió HCl adicional (5-6M en iPrOH, 0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas y se añadió HCl adicional (5-6M en iPrOH, 0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, tras lo cual se diluyó con NaHCO_3 acuoso saturado (25 ml), se extrajo con MeOH al 10 %/DCM al 90 % (25 ml, 3 veces) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto como un sólido azul pálido (18,4 mg, 52 % de rendimiento). RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,31 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 4,17 (d, 1H), 3,98 (d, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,12 (m, 1H), 0,96 (m, 1H), 0,68 (m, 1H).

Intermedio X11



trans-4'-amino-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftalen]-3'-ol

Etapa A: Preparación de 1-metilen-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno: A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (8,797 g, 24,626 mmol) en Et_2O (90 ml) en N_2 se añadió KOTBu (2,763 g, 24,626 mmol) en varias porciones durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, tras lo cual se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de 3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (2,737 ml, 20,522 mmol) en Et_2O (10 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a

través de Celite® y se enjuagó con Et₂O (100 ml, 4 veces) y se concentró. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, con elución con hexanos, para proporcionar el producto como un aceite incoloro (3,02 g, 102 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,64 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 5,47 (dd, 1H), 4,95 (dd, 1H), 2,85 (dd, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,88 (m, 2H).

5

Etapa B: Preparación de 3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]: A una solución de cinc de dietilo (1M en hexanos, 31,2 ml, 31,2 mmol) y DCM (80 ml), en flujo de N₂ y enfriada a 0 °C, se añadió una solución de TFA (2,40 ml, 31,204 mmol) en DCM (10 ml) gota a gota durante 25 minutos. Al final del agregado, se añadió DCM (10 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió diyodometano (2,51 µl, 31,204 mmol) gota a gota durante 5 minutos, y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 hora. Se añadió una solución de 1-metilen-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (3,0 g, 20,803 mmol) en DCM (10 ml) gota a gota durante 5 minutos, tras lo cual se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (50 ml), se agitó durante 30 minutos y luego se filtró a través de Celite®, y se enjuagó con DCM (50 ml, 3 veces). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron parcialmente para proporcionar el producto como un aceite amarillo (12,88 g, 389 % de rendimiento). El producto contenía tanto DCM como CH₂I₂ mediante análisis de RMN ¹H y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,04 (m, 3H), 6,66 (d, 1H), 5,30 (s, 5H, CH₂Cl₂), 3,87 (s, 10H, CH₂I₂), 2,88 (dd, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 0,96 (m, 2H), 0,78 (m, 2H).

10

15

20

25

30

35

Etapa C: Preparación de 2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftalen]-4'(3'H)-ona: A una solución de 3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno] (3,29 g, 20,791 mmol) en DCM (100 ml) enfriada a 0 °C se añadió CrO₃ (0,416 g, 4,158 mmol), luego hidróperóxido de *tert*-butilo (43,1 ml, 311,9 mmol). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente lentamente y se agitó durante 24 horas, tras lo cual se agitó la mezcla de reacción con MeOH (50 ml) y agua (200 ml), y luego se extrajo con Et₂O (150 ml, 3 veces). Las fases orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, con elución con acetona/hexanos al 0-30 % para proporcionar el producto como un aceite anaranjado (1,68 g, 47 % de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,04 (dd, 1H), 7,45 (ddd, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,83 (dd, 1H), 2,78 (dd, 2H), 1,99 (dd, 2H), 1,10 (m, 2H), 0,99 (m, 2H).

Etapa D: Preparación de 3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftalen]-4'-ol: A una solución de 2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftalen]-4'(3'H)-ona (1,68 g, 9,755 mmol) en MeOH (32 ml) enfriada a 0 °C se añadió NaBH₄ (0,443 g, 11,706 mmol) en varias porciones durante 10 min. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente lentamente y se agitó durante 17 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (100 ml) y se extrajo con DCM (100 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto como un jarabe naranja durazno (927 mg, 55 % de rendimiento).

Etapa E: Preparación de 2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]: A una solución de 3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftalen]-4'-ol (927 mg, 5,320 mmol) en tolueno (17 ml) se añadió TsOH·H₂O (50,6 mg, 0,266 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 90 minutos y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, con elución con hexanos, para proporcionar el producto como una solución en hexanos y tolueno (3,13 g, 377 % de rendimiento). El producto contenía tanto hexanos como tolueno mediante análisis de ¹H RMN y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40

45

Etapa F: Preparación de *trans*-3'-bromo-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-4'-ol: A una solución de 2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno] (100 mg, 0,640 mmol) en DMSO (1,3 ml) se añadió H₂O (115 µl, 6,401 mmol) y luego NBS (125 mg, 0,704 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas, luego se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con Et₂O (20 ml 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, con elución con acetona/hexanos al 0-50 % para proporcionar el producto como un residuo amarillo pálido (13 mg, 8 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,56 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,63 (m, 1H), 4,99 (d, 1H), 4,49 (ddd, 1H), 2,62 (s a, 1H), 2,53 (dd, 1H), 2,05 (dd, 1H), 1,22 (m, 1H), 0,94 (m, 2H), 0,86 (m, 1H).

55

Etapa G: Preparación de 2',7b'-dihidro-1a'H-espiro[ciclopropano-1,3'-nafto[1,2-b]oxireno]: A una solución de *trans*-3'-bromo-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftalen]-4'-ol (13 mg, 0,0514 mmol) en Et₂O (2,5 ml) se añadió KOH (140 mg, 2,495 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas, luego se añadió KOH adicional (140 mg, 2,495 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se filtró, se enjuagó con Et₂O y se concentró para proporcionar el producto como un aceite incoloro (18 mg, 204 % de rendimiento). El producto contenía Et₂O según análisis de RMN y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

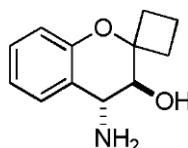
60

Etapa H: Preparación de *trans*-4'-amino-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftalen]-3'-ol: A una solución de 2',7b'-dihidro-1a'H-espiro[ciclopropano-1,3'-nafto[1,2-b]oxireno] (8 mg, 0,047 mmol) NH₃ (7N en MeOH, 0,5 ml) se añadió NH₄OH (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 2,5 horas y luego se enfrió hasta

65

alcanzar temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 ml), se acidificó con HCl (1 M acuoso, 4 ml), tras lo cual se extrajo con Et₂O (10 ml), el cual se descartó. Luego, se volvió básica la fase acuosa mediante adición de NaOH acuoso (4 M acuoso, 0,5 ml), tras lo cual se extrajo con MeOH al 10 %/DCM al 90 % (10 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y se secaron a alto vacío para proporcionar el producto como un sólido beige (5,6 mg, 64 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,45 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,18 (m, 1H), 0,90 (m, 2H), 0,81 (m, 1H).

Intermedio X12



trans-4-aminoespiro[croman-2,1'-ciclobutan]-3-ol

EtapA: espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-ona: A una suspensión de 1-(2-hidroxifenil)etanona (3,0 g, 22,035 mmol) en MeOH (37 ml) se añadió pirrolidina (3,679 ml, 44,070 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y luego se añadió ciclobutanona (1,65 mg, 22,035 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante 19 horas, tras lo cual se añadió ciclobutanona (1,0 ml) y se calentó la mezcla de reacción hasta 65 °C durante 5 días. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (100 ml), se extrajo con DCM (100 ml, 3 veces) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso (1 M, 200 ml), luego con H₂O (200 ml), luego con salmuera (200 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, con elución con acetona/hexanos al 0-30 % para proporcionar el producto como un aceite anaranjado (2,92 mg, 70 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,85 (dd, 1H), 7,47 (ddd, 1H), 6,99 (m, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,72 (m, 1H).

EtapB: espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-ol: A una solución de espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-ona (1,00 g, 5,313 mmol) en MeOH (17 ml) enfriada hasta 0 °C se añadió NaBH₄ (0,241 g, 6,375 mmol) en varias porciones durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente lentamente y se agitó durante 19 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (100 ml) y se extrajo con DCM (100 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto como un jarabe amarillo espeso (715 mg, 71 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,38 (dd, 1H), 7,17 (ddd, 1H), 6,91 (ddd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 4,84 (dd, 1H), 2,35-2,23 (m, 4H), 2,13-2,03 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,78-1,66 (m, 1H).

EtapC: espiro[cromeno-2,1'-ciclobutano]: A una solución de espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-ol (715 mg, 3,758 mmol) en DCM (7,5 ml) se le añadieron tamices moleculares (350 mg, 4A, en polvo, activados, secados en horno) y MP-TsOH (46 mg, 0,188 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días, luego se añadieron tamices moleculares adicionales (300 mg, 4A, en polvo, activados, secados en horno) y MP-TsOH (46 mg, 0,188 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se filtró, se enjuagó con DCM y se concentró. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, con elución con acetona/hexanos al 0-25 % para proporcionar el producto como un residuo amarillo pálido (135 mg, 21 % de rendimiento). El producto era impuro según análisis de RMN y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

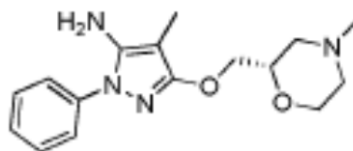
EtapD: trans-3-bromoespiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-ol: A una solución de espiro[cromeno-2,1'-ciclobutano] (135 mg, 0,784 mmol) en DMSO (1,5 ml) se añadió H₂O (141 µl, 7,839 mmol) y luego NBS (153 mg, 0,862 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, luego se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con Et₂O (20 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, con elución con acetona/hexanos al 0-25 % para proporcionar el producto como un jarabe incoloro espeso (115 mg, 55 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,37 (dd, 1H), 7,26 (dt, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,94 (dt, 1H), 4,98 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,86 (m, 1H).

EtapE: 1a',7b'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-oxireno[2,3-c]cromeno]: A una solución de trans-3-bromoespiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-ol (115 mg, 0,427 mmol) en Et₂O (21 ml) se añadió KOH (1,2 g, 21,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas, luego se filtró, se enjuagó con Et₂O y se concentró para proporcionar el producto como un aceite incoloro (79,8 mg, 99 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,31 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,79 (m, 1H).

EtapF: trans-4-aminoespiro[croman-2,1'-ciclobutan]-3-ol: A una solución brumosa de 1a',7b'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-oxireno[2,3-c]cromeno] (80 mg, 0,425 mmol) en NH₃ (7N en MeOH, 0,5 ml) se añadió

NH₄OH (1 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 2 horas y luego se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 ml), luego se extrajo con MeOH al 10 %/DCM al 90 % (15 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y se secaron a alto vacío para proporcionar el producto como un sólido blanco (76 mg, 87 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,35 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,54 (d, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,52 (s, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,83 (m, 1H).

Intermedio Y1



(S)-4-metil-3-((4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

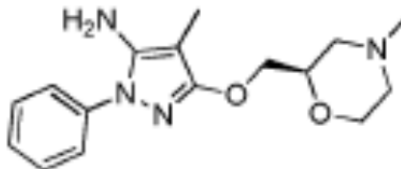
Etapas A: Preparación de 2-(((5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo:

Se calentó una mezcla de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (Intermedio 2, Etapa A, 335 mg, 1,77 mmol), 2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (496 mg, 1,77 mmol) y carbonato de potasio (612 mg, 4,43 mmol) en DMF seco (15 ml) a 70 °C durante 45 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a hielo-H₂O (10 ml) con disolución de la totalidad de K₂CO₃. La mezcla se extrajo con EtOAc/hexanos al 50 % (3 veces) y los extractos combinados se lavaron con H₂O (2 veces) y NaCl saturado. La parte orgánica se secó en MgSO₄/carbón activado, se eluyó a través de un tapón de SiO₂ fino (EtOAc/hexanos al 50 %) y se concentró para proporcionar el producto como una espuma blanca que se secó al vacío (418 mg, 61 %). MS (apci) m/z = 389,3 (M+H).

Etapas B: Preparación de (S)-4-metil-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: Se disolvió 2-(((5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (332 mg, 0,855 mmol) en HCl 5M enfriado en iPrOH (10 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró y el sólido blanco residual se lavó con Et₂O (2 veces) y se secó. El sólido se disolvió en H₂O (5 ml) y se añadió NaOH 2M hasta alcanzar un pH = 13. Se saturó la solución con NaCl y se añadió EtOAc (5 ml). La mezcla bifásica se agitó durante 1 hora, se quitó la capa orgánica y se extrajo la parte acuosa con EtOAc (2 veces). Las fracciones de EtOAc combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El jarabe incoloro resultante se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (220 mg, 89 %). MS (apci) m/z = 289,2 (M+H).

Etapas C: (S)-4-metil-3-((4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: Se enfrió una mezcla de (S)-4-metil-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (218 mg, 0,756 mmol) y NaBH(OAc)₃ (506 mg, 2,27 mmol) en 1,2-DCE (4 ml) a 0 °C y se añadió formaldehído acuoso al 37 % (62,5 µl, 0,832 mmol). La mezcla se agitó durante 15 horas, tiempo durante el cual la temperatura gradualmente alcanzó la temperatura ambiente. La mezcla se trató con NaOH 1,0 M frío (8 ml) y se mezcló a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió NaCl hasta la saturación y se eliminó la capa orgánica. La parte acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 veces) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄/carbón activado. La solución se filtró a través de un tapón de SiO₂ tapado con una capa de MgSO₄ usando CH₂Cl₂, EtOAc y luego (9:1 MeOH/NH₄OH)/EtOAc al 5 % para la elución. El grupo del producto se concentró para dar el compuesto del título como un sólido ceroso incoloro que se secó al vacío (155 mg, 68 %). MS (apci) m/z = 303,2 (M+H).

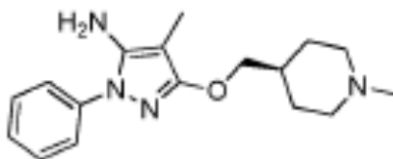
Intermedio Y2



(R)-4-metil-3-((4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

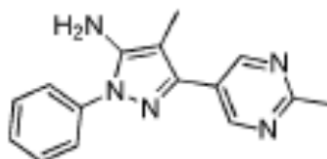
Usando 2-(bromometil)morfolin-4-carboxilato de (R)-terc-butilo en el procedimiento descrito para el Intermedio Y1, se preparó el compuesto del título como una espuma blanca (44 % en 3 etapas). MS (apci) m/z = 303,2 (M+H).

Intermedio Y3

4-metil-3-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

- 5 Usando 4-(bromometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en el procedimiento descrito para el Intermedio Y1, se preparó el compuesto del título como un sólido blanco (25 % en 3 etapas). MS (apci) m/z = 301,2 (M+H).

Intermedio Y4

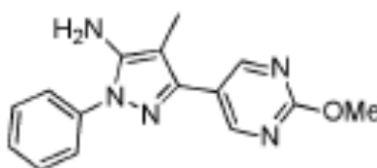
4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

- 15 Etapa A: Preparación de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona: Una mezcla de 2-cianopropanoato de etilo (50,5 g, 397,2 mmol) y fenilhidrazina (39 ml, 397,2 mmol) en dioxano (100 ml) se calentó a 110 °C durante 5 días. La mezcla enfriada se concentró a 1/2 de volumen, tras lo cual se enfrió en hielo y se trituró con Et₂O frío. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron extensivamente con Et₂O y se secó al vacío para proporcionar 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (34,69 g, 46 % de rendimiento) como un polvo blanco esponjoso. MS (apci) m/z = 190,1 (M+H).

- 20 Etapa B: Preparación de sulfonato de trifluorometano de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-ilo: Una suspensión de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (13,72 g, 72,5 mmol) y N-fenilbis(trifluorometilsulfonamida) (27,2 g, 76,1 mmol) en DMF (100 ml) se trató con DIEA (37,9 ml, 217,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se dividió entre NaHCO₃ (400 ml) y EtOAc (200 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml, 5 veces) y salmuera (50 ml), luego se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, con elución con 4:1 de hexanos/EtOAc para proporcionar sulfonato de trifluorometano de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-ilo (23,1 g, 99 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS (apci) m/z = 322,0 (M+H).

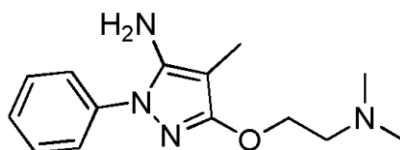
- 30 Etapa C: Preparación de 4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: Se combinó sulfonato de trifluorometano de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-ilo (900 mg, 2,8 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (925 mg, 4,2 mmol), K₂CO₃ (1,55 g, 11,2 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (324 mg, 0,28 mmol) en tolueno (10 ml), agua (5 ml) y EtOH (2,5 ml) y se calentó hasta 95 °C en un tubo sellado durante 16 horas. La mezcla enfriada se filtró y el filtrado se dividió entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml, 2 veces) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, con elución con MeOH/DCM al 2 % para proporcionar el compuesto del título (533 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido rosado. MS (apci) m/z = 266,1 (M+H).

Intermedio Y5

3-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Preparado de acuerdo con el procedimiento para el Intermedio Y4, mediante la sustitución de 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina por ácido 2-metoxipirimidin-5-ilbórico en la Etapa C, para proporcionar el compuesto del título (138 mg, 78 % de rendimiento) como una espuma color crema. MS (apci) m/z = 282,1 (M+H).

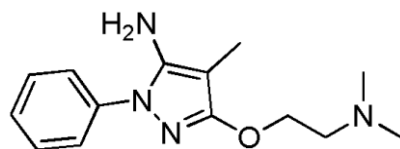
Intermedio Y6



3-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

A un tubo de reacción a presión de pared gruesa llenado con una mezcla de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (Intermedio 2, Etapa A, 171 mg, 0,903 mmol), clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (130 mg, 0,903 mmol) y Cs₂CO₃ (882 mg, 2,71 mmol) se añadió DMA (1,8 ml). La suspensión blanca se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre agua y DCM (20 ml de cada uno). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (10 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml, 3 veces), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron hasta alcanzar un aceite amarillado oscuro. El bruto se purificó mediante cromatografía de sílice (MeOH/DCM al 10-20 %) para proporcionar el producto como un sólido beige (0,13 g, 51 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 261,2 (M+H).

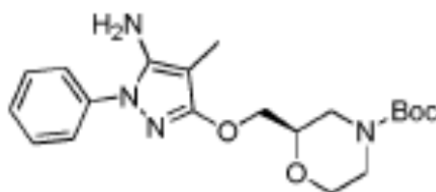
Intermedio Y6



3-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

A un tubo de reacción a presión de pared gruesa llenado con una mezcla de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (Intermedio 2, Etapa A, 171 mg, 0,903 mmol), clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (130 mg, 0,903 mmol) y Cs₂CO₃ (882 mg, 2,71 mmol) se añadió DMA (1,8 ml). La suspensión blanca se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre agua y DCM (20 ml de cada uno). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (10 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml, 3 veces), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron hasta alcanzar un aceite amarillado oscuro. El bruto se purificó mediante cromatografía de sílice (MeOH/DCM al 10-20%) para proporcionar el producto como un sólido beige (0,13 g, 51 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 261.2 (M+H).

Intermedio Y7



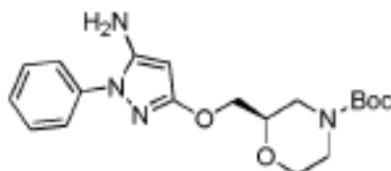
2-(((5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de (R)-terc-butilo

Etapa A: Preparación de 2-(((metilsulfonil)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de (R)-terc-butilo: A una solución de 2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de (R)-terc-butilo (2,0 g, 9,205 mmol) y DIEA (2,084 ml, 11,97 mmol) en DCM (46 ml), enfriada a 0 °C, se añadió MsCl (0,819 ml, 10,59 mmol). Se dejó calentar lentamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se diluyó con H₂O (50 ml), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (25 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto como un aceite amarillo pálido (3,11 g, 114 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,24 (d, 2H), 3,99-3,80 (m, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Etapa B: Preparación de amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de (R)-terc-butilo: A 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (Intermedio 2, Etapa A, 640 mg, 3,386 mmol) se añadió DMA (7 ml),

Cs₂CO₃ (2,21 g, 6,772 mmol) y 2-(((metilsulfonil)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (1,00 g, 3,386 mmol). La solución se calentó en un tubo sellado a 110 °C durante 17 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre agua (40 ml) y DCM (40 ml). Las fases se separaron y se extrajo la fase acuosa con DCM (25 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml, 3 veces), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, con elución con acetona/hexanos al 0-50 % para proporcionar el producto como un jarabe ámbar espeso (871 mg, 66 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 389,2 (M+H).

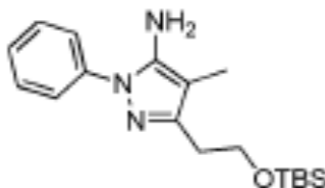
Intermedio Y8



2-(((5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de (R)-*tert*-butilo

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Intermedio Y7, con reemplazo de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona en Etapa B con 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (Intermedio 203, Etapa A), para proporcionar el producto como un jarabe ámbar espeso (489 mg, 39 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 375,2 (M+H).

Intermedio Y9

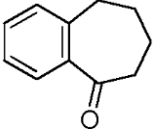
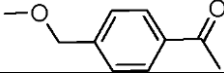
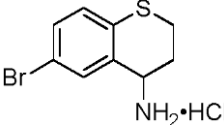
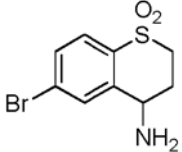
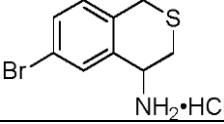
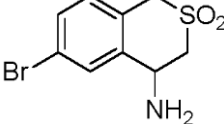


3-(2-(*tert*-butildimetilsililo)etil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

A una solución de 2-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)etanol (Intermedio P127, 172 mg, 0,792 mmol) en DMF (1 ml) se añadió TBDMS-Cl (263 mg, 1,74 mmol) y luego imidazol (135 mg, 1,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, luego se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo con DCM (20 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto como un jarabe marrón pálido (249 mg, 95 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 332,2 (M+H).

La tabla a continuación proporciona una lista de compuestos disponibles en el mercado que se usaron en la síntesis de intermedios y ejemplos.

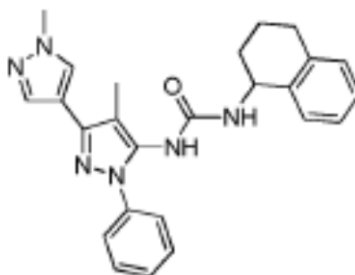
Estructura	N.º Vendedor/Catálogo	N.º de CAS
	Alfa Aesar/AAAL11430-06	447-53-0
	J & W/20-0827S	No disponible
	CiVenti Chem/CV-1709	166978-46-7

Estructura	N.º Vendedor/Catálogo	N.º de CAS
	Aldrich/B10587	826-73-3
	NOVEL Chemical Solutions/AC0320	No disponible
	Combi-Blocks, Inc./SS-0260	1170470-60-6
	Activate Scientific/AS2100M500	No disponible
	Combi-Blocks, Inc./SS-0277	No disponible
	Activate Scientific/AS2096M500	No disponible

Preparación de los ejemplos sintéticos

Ejemplo 1

5



1-(1',4'-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea

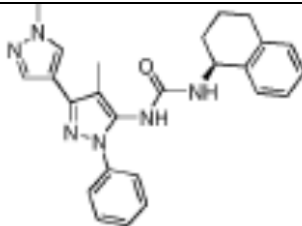
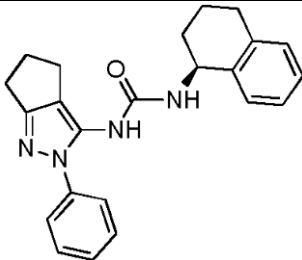
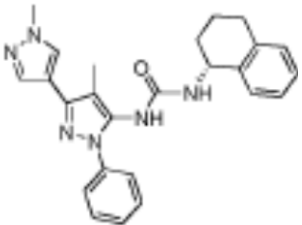
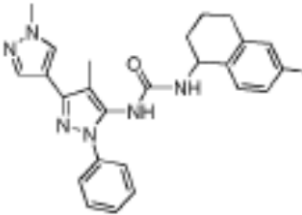
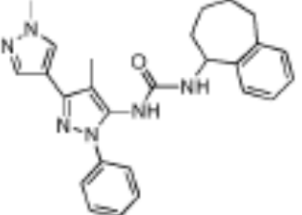
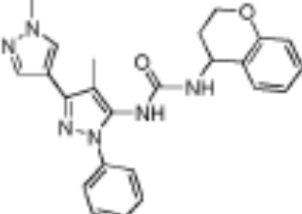
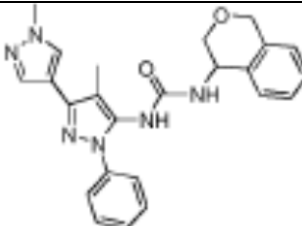
- 10 Se combinaron 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina (59,1 mg, 0,402 mmol), 1',4'-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato de fenilo (Intermedio 13; 100 mg, 0,268 mmol) y DIEA (233 µl, 1,34 mmol) en 0,2 ml de DMF y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se cargó en un Samplet y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, con elución con acetonitrilo/agua al 10-80 % para proporcionar el compuesto del título (71 mg, 0,166 mmol, 62,2 % de rendimiento). (MS (apci) m/z = 427.2 (M+H)).

15

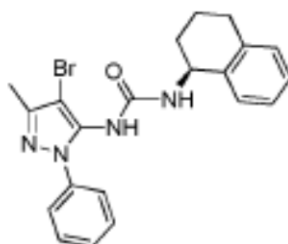
Los compuestos en la Tabla 2 se prepararon haciendo reaccionar la amina apropiada de la Tabla 1 con el fenilcarbamato intermedio apropiado mediante el método descrito para el Ejemplo 1.

Tabla 2

N.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
----------------	------------	--------	---------------

N.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
2		(S)-1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea	427,2 (M+H)
3		(S)-1-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea	373,2 (M+H)
4		(R)-1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea	427,2 (M+H)
5		1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea	457,2 (M+H)
6		1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)urea	441,2 (M+H)
7		1-(croman-4-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)urea	429,2 (M+H)
8		1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(isocroman-4-il)urea	429,2 (M+H)

N.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
9		1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(2,2-dimetilcroman-4-il)urea	457,2 (M+H)
10		1-(6-bromoisocroman-4-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	507,1; 509,1 (M+H)

Ejemplo 11

5

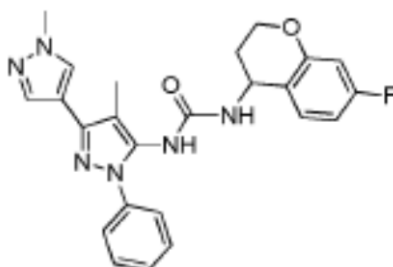
(S)-1-(4-bromo-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea

Se disolvió (3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo (Intermedio 1; 40 mg, 0,136 mmol) en 1 ml de DCM y se añadió N-Bromosuccinimida (29,1 mg, 0,164 mmol). Se añadió (S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina (30,1 mg, 0,205 mmol) seguido de DIEA (119 µl, 0,682 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, con elución con acetonitrilo/agua al 0-90 % para proporcionar el compuesto del título (56 mg, 0,132 mmol, 96,5 % de rendimiento). (MS (apci) m/z = 425,0; 427,0 (M+H).

10

Ejemplo 12

15

1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(7-fluorocroman-4-il)urea

20 Etapa A: Preparación de oxima de 7-fluorocroman-4-ona. Se combinó 7-fluorocroman-4-ona (1,00 g, 6,02 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0,627 g, 9,03 mmol) y NaOAc (0,741 g, 9,03 mmol) en EtOH (40 ml) y se calentó a 100 °C en un recipiente sellado durante la noche. Se filtró la reacción a través de Celite® para proporcionar el compuesto del título como una solución de 0,15 M en EtOH (40 ml, 6,02 mmol). MS (apci) m/z = 182,1 (M+H).

25 Etapa B: Preparación de 7-fluorocroman-4-amina. Se añadió polvo de Zn (1970 mg, 30,1 mmol) a oxima de 7-fluorocroman-4-ona (solución en EtOH, 20056 µl, 3,01 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se filtró a través de Celite® y se concentró. El producto bruto se absorbió en HCl 1N (20 ml) y

se lavó con EtOAc (40 ml). La capa acuosa se ajustó hasta pH>10 con NaOH 2N y se extrajo con DCM (50 ml, 2 veces). Los extractos de DCM combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (488 mg, 2,92 mmol, 97,0 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 151,1 ($\text{M}+\text{H}-\text{NH}_3$).

- 5 Etapa C: Preparación de 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(7-fluorocroman-4-il)urea. Se combinó (1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)carbamato de fenilo (25 mg, 0,0670 mmol), 7-fluorocroman-4-amina (16,8 mg, 0,100 mmol) y DIEA (117 μl , 0,670 mmol) en 0,2 ml de DMF y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se cargó en un Samplet y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, con elución con acetonitrilo/agua al 0-70 % para proporcionar el compuesto del título (19,5 mg, 0,0437 mmol, 65,2 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 447.1 ($\text{M}+\text{H}$).

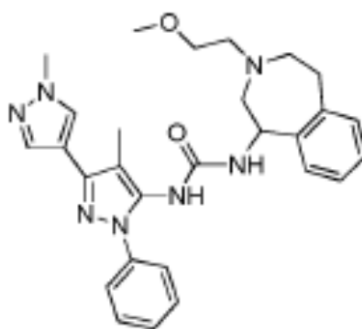
Los compuestos en la Tabla 3 se prepararon usando la cetona apropiada de la Tabla 1 de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 12 y usando el fenilcarbamato intermedio apropiado en la Etapa C.

15

Tabla 3

N.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
13		1-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(7-fluorocroman-4-il)urea	411,2 ($\text{M}+\text{H}$)
14		1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(6-fluoro-2-metilcroman-4-il)urea	461,2 ($\text{M}+\text{H}$)
15		1-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	503,1; 505,0 ($\text{M}-\text{H}$)
16		1-(7-bromo-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	533,1; 535,1 ($\text{M}+\text{H}$)

Ejemplo 17



1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(3-(2-metoxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]acepin-1-il)urea

- 5 Etapla A: Preparación de 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]acepin-1-il)urea. Se combinó 1-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[d]acepin-2(3H)-ona (260 mg, 1,47 mmol), 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato de fenilo (Intermedio 13; 500 mg, 1,34 mmol) y DIEA (1166 μ l, 6,70 mmol) en 0,2 ml de DMF y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se forma una suspensión blanca espesa. Se añadió agua (2 ml) y se recolectó el sólido blanco, se lavó con agua (1 ml) y DCM (1 ml, 2 veces) y se
10 secó al aire para proporcionar el compuesto del título (517 mg, 1,13 mmol, 84,8 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 456,2 (M+H).

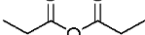
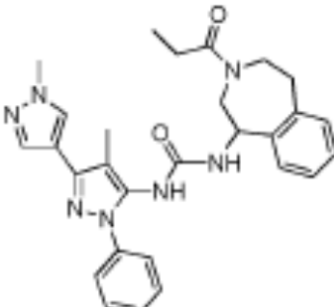
- Etapla B: Preparación de 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]acepin-1-il)urea. Se disolvió 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]acepin-1-il)urea (100 mg, 0,2195 mmol) en 5 ml de THF y se añadió una solución de LAH en THF (548,8 μ l, 0,5488 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió LAH adicional (548,8 μ l, 0,5488 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió Na₂SO₄ (10 H₂O) (3537 mg, 10,98 mmol) y se agitó la reacción durante 2 horas, se filtró y se concentró. El producto bruto se mediante
15 cromatografía en columna de fase inversa, con elución con acetonitrilo/agua al 0-70 %, para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 0,09059 mmol, 41,27 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 442,2 (M+H).

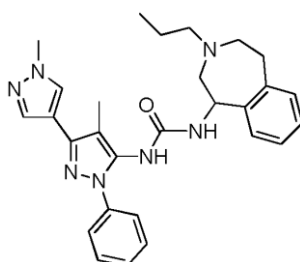
- Etapla C: Preparación de 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(3-(2-metoxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]acepin-1-il)urea. Se combinó 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]acepin-1-il)urea (20,00 mg, 0,04530 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (18,89 mg, 0,1359 mmol) y DIEA (39,45 μ l, 0,2265 mmol) en 0,2 ml de DMF y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se cargó en un
20 Samplet y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, con elución con acetonitrilo/agua al 0-70 % para proporcionar el compuesto del título (6,3 mg, 0,01261 mmol, 27,84 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 500,3 (M+H).

- Los compuestos en la Tabla 4 se prepararon con el método descrito para el Ejemplo 17, Etapa C usando el
30 electrófilo especificado en lugar de 1-bromo-2-metoxietano.

Tabla 4

N.º de ej.	Electrófilo	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
18			1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]acepin-1-il)urea	522,2 (M-H)
19			1-(3-acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]acepin-1-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)urea	482,2 (M-H)

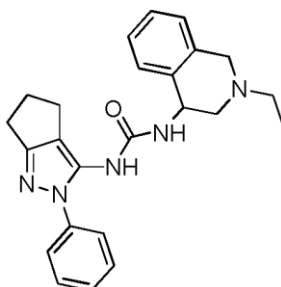
N.º de ej.	Electrófilo	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
20			1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(3-propionil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]acepin-1-il)urea	498,2 (M+H)

Ejemplo 21

5

1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(3-propil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]acepin-1-il)urea

Se combinó 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]acepin-1-il)urea (15,00 mg, 0,03397 mmol), propionaldehído (9,866 mg, 0,1699 mmol) y NaBH(OAc)₃ (14,40 mg, 0,06795 mmol) en 1 ml de DCM y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió NaBH(OAc)₃ adicional (14,40 mg, 0,06795 mmol) y 1 ml de THF y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió NaOH (1N, 1 ml) y DCM (3 ml) y se agitó la reacción y se filtró a través de una frita separadora de fases. El extracto orgánico se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, con elución con acetonitrilo/agua al 0-80 % para proporcionar el compuesto del título (1,0 mg, 0,0021 mmol, 6,09 % de rendimiento). (MS (apci) m/z = 484,3 (M+H).

Ejemplo 22

20

1-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-4-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

Etapa A: Preparación de ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-4-carboxílico. Se combinó ácido 1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-4-carboxílico (530 mg, 2,99 mmol), Boc₂O (685 mg, 3,14 mmol) y NEt₃ (1251 µl, 8,97 mmol) en DCM (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la reacción en HCl 1N (20 ml), se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (25 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (830 mg, 2,99 mmol, 100 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 178,1 (M+H-Boc).

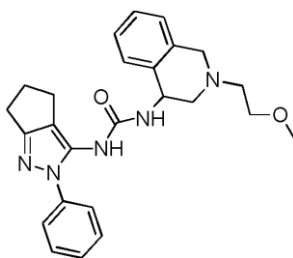
Etapa B: Preparación de 4-(3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)ureido)-3,4-dihidroisquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo. Se combinó ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-4-carboxílico (325 mg, 1,17 mmol), NEt₃ (490 µl, 3,52 mmol) y azida de difenilfosforilo (379 µl, 1,76 mmol) en 2 ml de tolueno en un tubo a presión y se agitó a 80 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió y se añadió 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-amina (304 mg, 1,52 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante la noche, se enfrió, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, con elución con acetonitrilo/agua al

0-70 % para proporcionar el compuesto del título (320 mg, 0,676 mmol, 57,7 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 474,2 (M+H).

Etapa C: Preparación de clorhidrato de 1-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)urea. Se combinó 4-(3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)ureido)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,845 mmol) y HCl en IPA (507 μ l, 2,53 mmol) en 2 ml de DCM y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título (320 mg, 0,781 mmol, 92,4 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 374,2 (M+H).

Etapa D: Preparación de 1-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea. Se combinó clorhidrato de 1-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)urea (15 mg, 0,037 mmol), yodoetano (17 mg, 0,11 mmol) y DIEA (32 μ l, 0,18 mmol) en 0,2 ml de DMF y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se cargó en un Samplet y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, con elución con acetonitrilo/agua al 0-70 % para proporcionar el compuesto del título (4,0 mg, 0,0100 mmol, 27 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 402,2 (M+H).

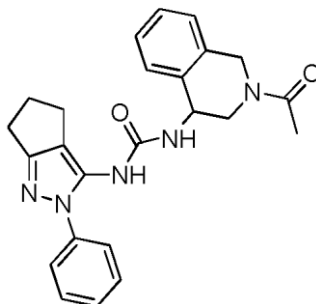
Ejemplo 23



1-(2-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

Preparado mediante el método tal como se describe en el Ejemplo 28, Etapa D, usando 1-bromo-2-metoxietano en lugar de yodoetano. El material se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa usando acetonitrilo/H₂O al 0-60 % como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (10,1 mg, 0,0234 mmol, 64,0 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 432,2 (M+H).

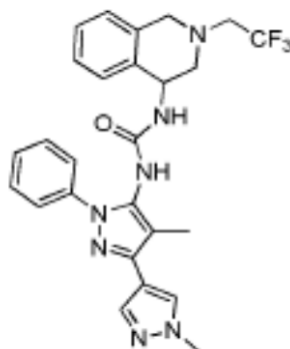
Ejemplo 24



1-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

Se combinó clorhidrato de 1-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)urea (20 mg, 0,049 mmol), Ac₂O (7,58 μ l, 0,0803 mmol) y NEt₃ (7,46 μ l, 0,0536 mmol) en 2 ml de DCM y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió NaOH (1N, 3 ml) y se extrajo la reacción con varias porciones de DCM en una frita separadora de fases y se concentró para proporcionar el compuesto del título (18,6 mg, 0,0448 mmol, 91,8 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 416,2 (M+H).

Ejemplo 25



1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)urea

- 5 Etapa A: Preparación de 2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-amina. Se suspendió diclorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-amina (660 mg, 2,98 mmol) en DMF (5 ml) y se añadió NEt_3 (437 μl , 3,13 mmol). Se agitó la mezcla durante 4 horas y se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil (693 mg, 2,98 mmol). Se agitó la mezcla durante 4 días, se inactivó con NaOH acuoso (4477 μl , 8,95 mmol) y se extrajo con varias porciones de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de papel separador de fases, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de fase inversa, con elución con acetonitrilo/agua al 0-60 %, para proporcionar el compuesto del título (2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-amina (195 mg, 0,847 mmol, 28,4 % de rendimiento). RMN ^1H (CDCl_3) 7,32-7,39 (m, 1H), 7,15-7,26 (m, 2H), 7,00-7,06 (m, 1H), 3,91-4,04 (m, 2H), 3,78 (d, J = 15 Hz, 1H), 3,14-3,25 (m, 2H), 2,91-3,09 (m, 2H), 1,71 (bs, 2H) ppm.

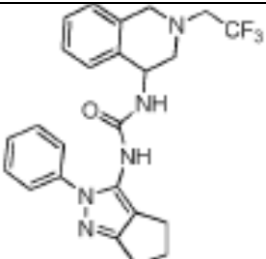
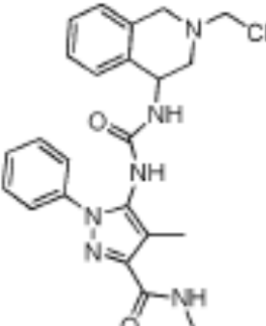
- 10 Etapa B: Preparación de 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)urea. Se combinó 2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-amina (19 mg, 0,0825 mmol), 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato de fenilo (Intermedio 13; 28,0 mg, 0,0750 mmol) y NEt_3 (31,4 μl , 0,225 mmol) en 0,2 ml de DMF y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se cargó en un Samplet y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, con elución con acetonitrilo/agua al 10-80 % para proporcionar el compuesto del título (27,7 mg, 0,0544 mmol, 72,5 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 510,2 (M+H).

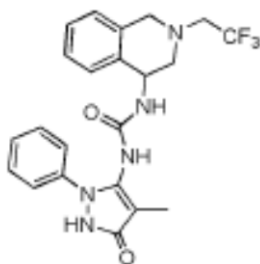
Los compuestos en la Tabla 5 se prepararon con el método descrito para el Ejemplo 25, Etapa C, usando el fenilcarbamato intermedio apropiado en lugar de 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato de fenilo.

25

Tabla 5

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
26		1-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)urea	535,2 (M+H)
27		1-(4-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)urea	510,2 (M+H)

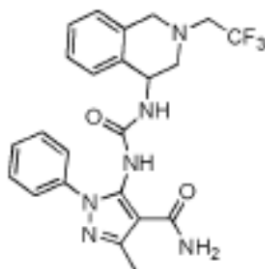
N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
28		1-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)-3-(2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)urea	456,2 (M+H)
29		N,4-dimetil-1-fenil-5-(3-(2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)ureido)-1H-pirazol-3-carboxamida	485,2 (M-H)

Ejemplo 30

5

1-(4-metil-5-oxo-2-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)-3-(2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)urea

Se combinaron CDI (360 mg, 2,22 mmol), 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (350 mg, 1,85 mmol) y DIEA (805 µl, 4,62 mmol) en 3 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió CDI adicional (360 mg, 2,22 mmol) y la reacción se agitó durante 24 horas. Se combinó una parte de la mezcla de reacción (365 µl; 0,182 mmol) con NEt₃ (63,6 µl, 0,456 mmol) y 2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-amina (35 mg, 0,152 mmol) en 0,1 ml de DMF, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se cargó en un samplet y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa usando acetonitrilo/H₂O al 0-60 % como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (59 mg, 0,132 mmol, 87,1 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 446,2 (M+H).

Ejemplo 31

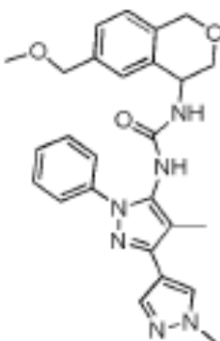
20

3-metil-1-fenil-5-(3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)ureido)-1H-pirazol-4-carboxamida

Etapa A: Preparación de 1-(4-ciano-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)urea. Se combinó 5-amino-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (23,7 mg, 0,119 mmol), CDI (22,9 mg, 0,141 mmol) y NEt₃ (45,4 µl, 0,326 mmol) en 0,2 ml de DMF y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió 2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-amina (25 mg, 0,109 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se cargó en un samplet y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa con acetonitrilo/H₂O al 0-80 % como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (38 mg, 0,084 mmol, 77,0 % de rendimiento), que se usó inmediatamente en la siguiente etapa. MS (apci) m/z = 453,2 (M-H).

Etapa B: Preparación de 3-metil-1-fenil-5-(3-(2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)ureido)-1H-pirazol-4-carboxamida. Se combinó 1-(4-ciano-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)urea (35 mg, 0,07702 mmol) y HCl concentrado acuoso (390,01 mg, 3,8508 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La reacción se vertió en NaOH (acuoso, 3850,8 µl, 7,702 mmol) y hielo (2 g) y se extrajo con varias porciones de IPA/DCM al 10 % en una frita separadora de fases. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna de fase inversa con acetonitrilo/H₂O al 0-80 % como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (5,3 mg, 0,0112 mmol, 14,6 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 471,2 (M-H).

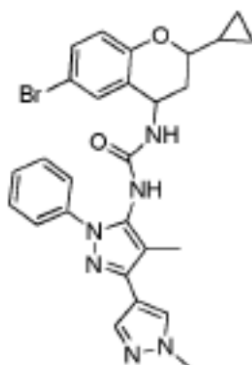
Ejemplo 32



1-(1',4'-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(6-(metoximetil)isocroman-4-il)urea

Se combinó metoximetiltrifluoroborato de potasio (12 mg, 0,079 mmol), 1-(6-bromoisocroman-4-il)-3-(1',4'-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea (20 mg, 0,039 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (6,4 mg, 0,0079 mmol) y Cs₂CO₃ (64 mg, 0,20 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml) en un tubo a presión y se desgasificó mediante burbujeo de N₂ a través de la mezcla durante 10 minutos. La reacción se selló y se calentó a 100 °C durante 16 horas, se enfrió, se vertió en salmuera (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna de fase inversa con acetonitrilo/H₂O al 0-70 % como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (9,8 mg, 0,021 mmol, 53 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 473,2 (M+H).

Ejemplo 33



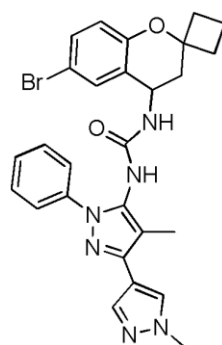
1-(6-bromo-2-ciclopropilcroman-4-il)-3-(1',4'-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea

Etapa A: Preparación de 6-bromo-2-ciclopropilcroman-4-ona. Se combinó 1-(5-bromo-2-hidroxifenil)etanona (2,0 g,

9,3 mmol), ciclopropanocarbaldehído (0,78 g, 11 mmol) y pirrolidina (0,78 ml, 9,3 mmol) en CH₃CN (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró y se diluyó con dietiléter (50 ml) y HCl 1N acuoso (20 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con NaOH 1N acuoso (20 ml), luego salmuera (200 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, con EtOAc/hexanos al 5-20 % como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (1,7 g, 6,4 mmol, 68 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 264,9; 266,9 (M-H).

Etapas B: Preparación de 1-(6-bromo-2-ciclopropilcroman-4-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea. Preparado usando 6-bromo-2-ciclopropilcroman-4-ona de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Etapas A-C. El compuesto final se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa con acetonitrilo/H₂O al 0-80 % como el eluyente para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros (85 mg, 0,1553 mmol, 23,8 % de rendimiento para tres etapas). MS (apci) m/z = 545,1; 547,2 (M-H).

Ejemplo 34



1-(6-bromoespiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea

Etapas A: Preparación de 6-bromoespiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-ona. Una solución de 1-(5-bromo-2-hidroxifenil)etanona (20 g, 93,00 mmol), ciclobutanona (27,80 ml, 372,0 mmol) y pirrolidina (8,540 ml, 102,3 mmol) en tolueno (150 ml, 93,00 mmol) se calentó a reflujo durante la noche. Se dividió la reacción entre EtOAc y HCl 2N, se lavó la capa acuosa con EtOAc y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, con EtOAc/hexanos al 1-15 % como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (14,04 g, 52,56 mmol, 56,5 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 266,0; 268,0 (M+).

Etapas B: Preparación de 1-(6-bromoespiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea. Preparado a partir de 6-bromo-2-ciclopropilcroman-4-ona de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Etapas A-C. El compuesto final se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa con acetonitrilo/H₂O 0-80 % como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (99 mg, 0,1808 mmol, 20,0 % de rendimiento para tres etapas). MS (apci) m/z = 545,2; 547,2 (M-H).

Ejemplo 35A y 35B



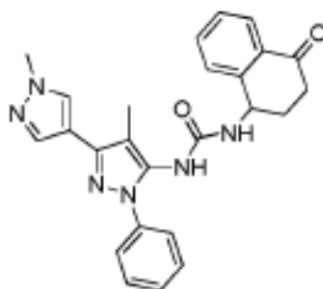
1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(6-(metoximetil)espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-il)urea y

1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-il)urea

Se combinó metoximetiltrifluoroborato de potasio (18 mg, 0,12 mmol), 1-(6-bromoespiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea (Ejemplo 34; 33 mg, 0,060 mmol), aducto de diclorometano de dichloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II) (9,8 mg, 0,012 mmol) y Cs₂CO₃ (98 mg, 0,30 mmol) en dioxano

(2 ml) y agua (0,5 ml) y se desgasificó mediante burbujeo de N₂ a través de la mezcla durante 10 minutos. Luego se selló la reacción en un tubo de vidrio y se calentó a 100 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió, se vertió en salmuera (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de fase inversa con acetonitrilo/H₂O al 0-70 % como el eluyente para proporcionar los compuestos del título: 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(6-(metoximetil)espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-il)urea [segundo pico, 2,8 mg, 0,0055 mmol, 9,1 % de rendimiento, MS (apci) m/z = 513,3 (M+H)] y 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-il)urea [primer pico, 2,50 mg, 0,0053 mmol, 8,8 % de rendimiento, MS (apci) m/z = 469,2 (M+H)].

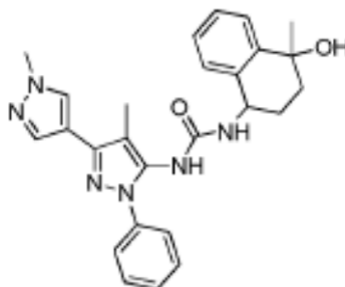
Ejemplo 36



1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(4-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea

Se combinó ácido 4-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxílico (50 mg, 0,263 mmol), 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-amina (Intermedio 12; 66,6 mg, 0,263 mmol), NEt₃ (110 µl, 0,789 mmol) y azida de difenilfosforilo (85,0 µl, 0,394 mmol) en 2 ml de tolueno en un tubo a presión sellado y se agitó a 80 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa con acetonitrilo/H₂O al 0-60 % como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (68 mg, 0,154 mmol, 58,7 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 441,2 (M+H).

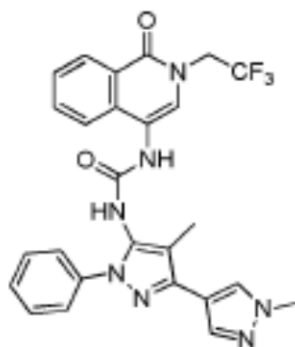
Ejemplo 37



1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(4-hidroxi-4-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea

Se disolvió 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(4-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea (20 mg, 0,0454 mmol) en 5 ml de THF y se enfrió la solución hasta 0 °C. Se añadió MeMgBr en THF (81,1 µl, 0,114 mmol) y se permitió que la reacción se calentara a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió MeMgBr en THF (81,1 µl, 0,114 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se inactivó la reacción con agua y se extrajo con varias porciones de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de papel separador de fases, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice con acetona/hexanos al 5-100 % como eluyente para proporcionar el compuesto del título (4,4 mg, 0,00964 mmol, 21,2 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 457,2 (M+H).

Ejemplo 38



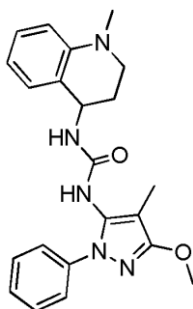
1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)urea

- 5 Etapa A: Preparación de 4-nitro-2-(2,2,2-trifluoroetil)isoquinolin-1(2H)-ona. Se combinó 4-nitroisoquinolin-1(2H)-ona (50 mg, 0,26 mmol), trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil (79 mg, 0,34 mmol) y K_2CO_3 (182 mg, 1,3 mmol) en 0,2 ml de DMF y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se filtró, se cargó en un Samplet y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, con elución con acetonitrilo/agua al 0-80 % para proporcionar el compuesto del título (63 mg, 0,23 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN 1H (CDCl₃) 8,66-8,71 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,49-8,54 (m, 1H), 7,87-7,94 (m, 1H), 7,66-7,72 (m, 1H), 4,73-4,82 (m, 2H).

- 15 Etapa B: Preparación de 4-amino-2-(2,2,2-trifluoroetil)isoquinolin-1(2H)-ona. Se disolvió 4-nitro-2-(2,2,2-trifluoroetil)isoquinolin-1(2H)-ona (5,00 mg, 0,0184 mmol) en MeOH (0,5 ml) y se añadió NH_4Cl saturado acuoso (0,2 ml) seguido de polvo de Zn (6,01 mg, 0,0919 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró y se extrajo con varias porciones de DCM en una frita separadora de fases. Los extractos de DCM combinados se concentraron para proporcionar el compuesto del título (4,00 mg, 0,0165 mmol, 89,9 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 243,1 (M+H).

- 20 Etapa C: Preparación de 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)urea. Se combinó 4-amino-2-(2,2,2-trifluoroetil)isoquinolin-1(2H)-ona (2,60 mg, 0,0107 mmol), (1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)carbamato de fenilo (4,01 mg, 0,0107 mmol) y NEt_3 (4,49 μ l, 0,0322 mmol) en 0,2 ml de DMF y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se cargó en un Samplet y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, con elución con acetonitrilo/agua al 0-70 % para proporcionar el compuesto del título (2,63 mg, 0,00504 mmol, 47,0 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 522,2 (M+H).

Ejemplo 39



30 1-(3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)urea

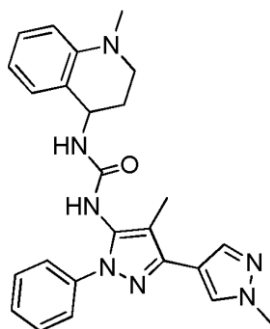
- 35 Etapa A: Preparación (1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbamato de terc-butilo: A una solución de (1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbamato de terc-butilo (250 mg, 1,01 mmol) y DIEA (526 μ l, 3,02 mmol) en DMF seco (2,0 ml) se añadió yoduro de metilo (66,1 μ l, 1,06 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Se añadió yoduro de metilo adicional (33 μ l) y se agitó la mezcla durante 16 horas más. La mezcla se diluyó con H_2O (6 ml) y se extrajo con Et_2O (3 veces). Los extractos combinados se lavaron con H_2O (2 veces) y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se filtraron a través de un tapón de SiO_2 (elución de Et_2O): El eluyente se concentró y el jarabe incoloro residual se purificó en una columna de SiO_2 (elución de CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título como una película incolora (150 mg, 57 % de rendimiento). RMN 1H (CDCl₃) δ 7,16 (dd, J=18,4, 8,7 Hz, 2H), 6,66 (t, J=7,4 Hz, 1H), 6,61 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,78 (s a, 1H), 4,74 (s a, 1H), 3,21 (t, J=5,7 Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,47 (s, 9H) ppm.

Etapa B: Preparación de diclorhidrato de 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-amina: A una solución de (1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbamato de terc-butilo (145 mg, 0,553 mmol) en EtOAc (4 ml) se añadió HCl 4M

(2,07 ml, 8,29 mmol) en dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La suspensión blanca resultante se diluyó con Et₂O (6 ml) y se recolectó el sólido mediante filtración al vacío. El sólido se lavó con Et₂O y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg, 77 % de rendimiento). RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,47-7,38 (m, 2H), 7,18-7,05 (m, 2H), 4,62 (sin resolver, 1H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,51-2,41 (m, 1H), 2,33-2,24 (m, 1H) ppm,

Etapa C: Preparación de 1-(3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)urea: A una mezcla de (3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo (32,3 mg, 0,100 mmol) y diclorhidrato de 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-amina (28,2 mg, 0,120 mmol) en CH₂Cl₂ seco (0,4 ml) se añadió DIEA (69,7 µl, 0,400 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (3 ml) y se lavó de forma secuencial con H₂O, NaOH 1M (2 veces) y H₂O. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se pasó a través de una columna de SiO₂ corta con elución con CH₂Cl₂, luego EtOAc-hexanos al 50 %. El grupo de EtOAc-hexanos al 50 % se concentró y el sólido blanco residual se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (34 mg, 87 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,81 (s, 1H), 7,49 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,43 (t, J=7,3 Hz, 2H), 7,26 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,07 (t, J=7,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,59 (app, dd, J=12,8, 7,4 Hz, 2H), 4,71 (dd, J=13,5, 5,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,23-3,10 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,78 (s, 3H) ppm.

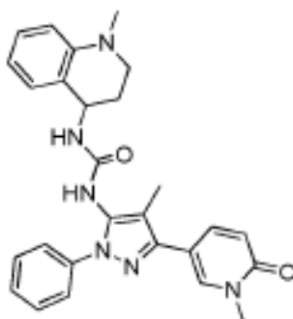
Ejemplo 40



1-(1'-4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)urea

A una mezcla de (1'-4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)carbamato de fenilo (Intermedio 13; 37,3 mg, 0,100 mmol) y diclorhidrato de 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-amina (28,2 mg, 0,120 mmol) en CH₂Cl₂ seco (0,4 ml) se añadió DIEA (69,7 µl, 0,400 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (3 ml) y se lavó de forma secuencial con H₂O, NaOH 1M (2 veces) y H₂O. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se pasó a través de una columna de SiO₂ corta con elución con CH₂Cl₂, EtOAc-hexanos al 50 % y luego EtOAc. El grupo de EtOAc se concentró y el sólido blanco residual se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (42 mg, 95 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 442,2 (M+H).

Ejemplo 41



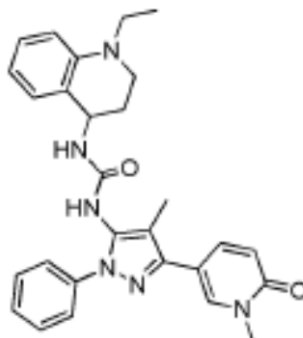
1-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

A una mezcla de (4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo (Intermedio 8; 20,0 mg, 0,050 mmol) y diclorhidrato de 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-amina (14,1 mg, 0,060 mmol) en CH₂Cl₂ seco (0,4 ml) se añadió DIEA (34,8 µl, 0,200 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (2 ml) y se lavó de forma secuencial con H₂O, NaOH 1M (2 veces) y H₂O. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se pasó a través de una columna de SiO₂ corta con elución con CH₂Cl₂, EtOAc, luego MeOH/EtOAc al 5 %. El grupo de MeOH/EtOAc al 5 % se concentró y el

sólido blanco residual se lavó con Et₂O y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (17 mg, 73 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 467,2 (M-H).

Ejemplo 42

5



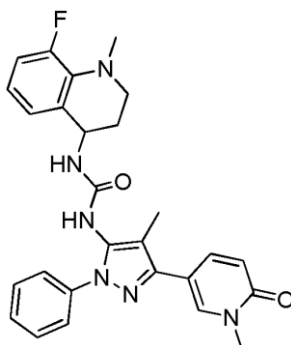
1-(1-etil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

10 Etapa A: Preparación de (1-etil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbamato de terc-butilo: A una solución de (1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbamato de terc-butilo (250 mg, 1,01 mmol) y DIEA (526 µl, 3,02 mmol) en DMF seco (2,0 ml) se añadió yoduro de etilo (121 µl, 1,50 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se calentó a 50 °C durante 16 horas y se añadió yoduro de etilo adicional (50,0 µl). La mezcla se calentó a 70 °C durante 5 horas y se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con H₂O (12 ml) y se extrajo con Et₂O (3 veces). Los extractos combinados se lavaron con H₂O (2 veces) y salmuera, se secó (MgSO₄) y se filtró con un tapón de SiO₂ (elución de Et₂O). El eluyente se concentró y se secó el jarabe residual incoloro al vacío para proporcionar el compuesto del título (264 mg, 95 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,17 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,12 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,61 (t, J=7,5 Hz, 2H), 4,73 (sin resolver, 2H), 3,44-3,28 (m, 2H), 3,28-3,17 (m, 2H), 2,06-1,99, (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,13 (t, J=7,1 Hz, 3H) ppm.

20 Etapa B: Preparación de diclorhidrato de 1-etil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-amina: A una solución de (1-etil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbamato de terc-butilo (264 mg, 0,955 mmol) en EtOAc (3 ml) se añadió HCl 4M (3,58 ml, 14,3 mmol) en dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión blanca resultante se diluyó con Et₂O (8 ml) y el sólido se recolectó mediante filtración al vacío. El sólido se lavó con Et₂O y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (222 mg, 93 % de rendimiento). RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,68-7,59 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,47-7,36 (m, 2H), 4,78-4,72 (m, 1H), 3,80-3,60 (m, 4H), 2,67-2,56 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 1H), 1,40 (m, 3H) ppm.

30 Etapa C: Preparación de 1-(1-etil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: El compuesto del título se preparó utilizando diclorhidrato de 1-etil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-amina en vez de diclorhidrato de 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-amina de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 41. El compuesto se aisló como un sólido blanco (25,0 mg, 83 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 483,2 (M+H).

35 Ejemplo 43



40 1-(8-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Etapa A: Preparación de oxima de 8-fluoro-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona: A una mezcla de 8-fluoro-2,3-

dihidroquinolin-4(1H)-ona (300 mg, 1,82 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (379 mg, 5,45 mmol) en EtOH absoluto (18 ml) se añadió piridina (294 µl, 3,63 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente y se concentró. El sólido oleoso residual se trató con H₂O y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron con Na₂SO₄ y se pasaron por un tapón de SiO₂ (eluyendo con CH₂Cl₂ y después EtOAc-hexanos al 25 % para la elución). El eluyente se concentró para proporcionar una película nubosa que se lavó con hexanos y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (245 mg, 75 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 181,1 (M+H).

Etapa B: Preparación de 8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-amina: Una solución de oxima de 8-fluoro-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona (225 mg, 1,25 mmol) en MeOH (5 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió polvo de Zn (< 10 micrón, 408,2 mg, 6,24 mmol) en una porción. Se añadió NH₄Cl saturado (1,0 ml) durante 2 minutos y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. La mezcla se filtró a través de Celite® empacado usando (MeOH para enjuagar y eludir) y se concentró hasta obtener un jarabe incoloro. El jarabe se trató con K₂CO₃ 1 M (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 veces). Los extractos combinados se secaron en MgSO₄, se filtraron a través de un Celite® empacado y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un jarabe incoloro que se secó al vacío (183 mg, 88 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,99 (d, J=7,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, J=11,3, 8,0 Hz, 1H), 6,56 (app dt, J=8,0, 5,2 Hz, 1H), 4,14 (s a, 1H), 4,03 (t, J=4,8 Hz, 1H), 3,46-3,33 (m, 2H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,56 (s a, 2H) ppm.

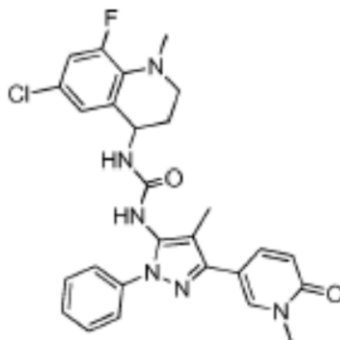
Etapa C: Preparación de (8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbamato de terc-butilo: Una solución de 8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-amina (180 mg, 1,08 mmol) en THF (3 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió Boc₂O (244 mg, 1,08 mmol) en una porción. Se agitó la mezcla durante 15 minutos y después a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró hasta alcanzar un jarabe incoloro que se secó al vacío durante 16 horas. El jarabe se disolvió en Et₂O y se eluyó a través de un tapón de SiO₂ eluyendo con Et₂O. El eluyente se concentró y se secó la película residual incolora al vacío para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (289 mg, 100 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,98 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,86 (dd, J=11,0, 8,0 Hz, 1H), 6,56 (app dt, J=7,9, 5,3 Hz, 1H), 4,84 (sin resolver, 1H), 4,74 (sin resolver, 1H), 4,13 (s a, 1H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,34-2,26 (m, 1H), 2,05 (q, J=5,4 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H) ppm.

Etapa D: Preparación de (8-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbamato de terc-butilo: A una solución de (8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbamato de terc-butilo (288 mg, 1,08 mmol) y DIEA (565 µl, 3,24 mmol) en DMA seco (4 ml) se añadió yoduro de metilo (101 µl, 1,62 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió yoduro de metilo adicional (101 µl, 1,62 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con H₂O (25 ml). La mezcla se extrajo con Et₂O (3 veces) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (2 veces) y NaCl saturado. La porción orgánica se secó en MgSO₄/carbono activado y se eluyó a través de un tapón de SiO₂ (elución de Et₂O). El eluyente se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco después de secar al vacío (100 mg, 33 % de rendimiento) RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,00 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,89 (dd, J=11,0, 8,0 Hz, 1H), 6,68 (app dt, J=7,9, 5,3 Hz, 1H), 4,84 (sin resolver, 1H), 4,74 (s a, 2H), 3,18-3,08 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,47 (s, 9H) ppm.

Etapa E: Preparación de diclorhidrato de 8-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-amina: A una solución de (8-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbamato de terc-butilo (45,0 mg, 0,161 mmol) en EtOAc (0,6 ml) se añadió HCl 4M (602 µl, 2,41 mmol) en dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La suspensión blanca resultante se diluyó con Et₂O (5 ml) y el sólido se recolectó mediante filtración al vacío. El sólido se lavó con Et₂O y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco marfil (39 mg, 96 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 181,1 (M+H).

Etapa F: 1-(8-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: El compuesto del título se preparó utilizando diclorhidrato de 8-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-amina en vez de diclorhidrato de 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-amina en la preparación descrita en el Ejemplo 41. El compuesto se aisló como un sólido blanco (18 mg, 59 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 487,2 (M+H).

Ejemplo 44



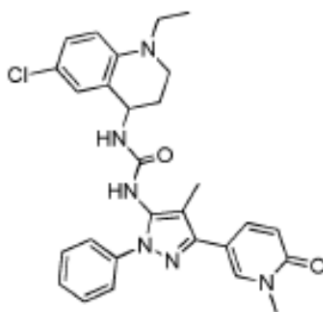
1-(6-cloro-8-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Etapa A: Preparación de (6-cloro-8-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbamato de terc-butilo: Una solución de (8-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbamato de terc-butilo (45,0 mg, 0,160 mmol) en CH₃CN (1,6 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió N-clorosuccinimida (23,6 mg, 0,177 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante 4 horas y durante este tiempo la temperatura alcanzó temperatura ambiente. Después de 1 hora. La mezcla se trató con 4-metilbencenosulfonato de piridin-1-io (PPTS) (4,03 mg, 0,016 mmol) y se calentó a 45 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se añadió a NaHCO₃ saturado al 50 % (4 ml) y se mezcló. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 veces) y los extractos combinados se lavaron con H₂O (2 veces) y se secaron en Na₂SO₄/carbón activado. La solución seca se filtró a través de un tapón de SiO₂ (elución de CH₂Cl₂) y se concentró. El residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo ligero (30 mg, 59 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 315,1 (M+H).

Etapa B: Preparación de diclorhidrato de 6-cloro-8-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-amina: A una solución de (6-cloro-8-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbamato de terc-butilo (29,0 mg, 0,083 mmol) en EtOAc (1,0 ml) se añadió HCl 4M (1,04 µl, 4,15 mmol) en dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La suspensión blanca resultante se diluyó con Et₂O (5 ml) y el sólido se recolectó mediante filtración al vacío. El sólido se lavó con Et₂O y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (18 mg, 75% de rendimiento). RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,19-7,14 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,10-3,08 (m, 2H), 2,29-2,19 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H) ppm.

Etapa C: Preparación de 1-(6-cloro-8-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 41, usando diclorhidrato de 6-cloro-8-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-amina en vez de diclorhidrato de 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-amina. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (16 mg, 56 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 519,2 (M-H).

Ejemplo 45



1-(6-cloro-1-etil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

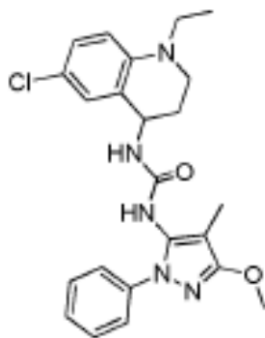
Etapa A: Preparación de (6-cloro-1-etil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbamato de terc-butilo: Una solución de (1-etil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbamato de terc-butilo (165 mg, 0,597 mmol) en CH₃CN seco (3 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió N-clorosuccinimida (85,4 mg, 0,627 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante 6 horas y durante este tiempo la temperatura alcanzó temperatura ambiente. Después de 1 hora. La mezcla de reacción se trató con NaHCO₃ saturado (4 ml) y H₂O (4 ml) y se mezcló. La mezcla se extrajo con Et₂O (3 veces) y los extractos combinados se lavaron con H₂O (2 veces), NaCl saturado y se secó en MgSO₄/carbón activado. La solución seca

se filtró a través de un tapón de SiO₂ (elución de Et₂O) y se concentró. El residuo se purificó en una columna de SiO₂ (gradiente en etapas de CH₂Cl₂-hexanos al 25 %, 50 %, 100 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (70 mg, 38 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,13 (s, 1H), 7,05 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,52 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,70 (sin resolver, 2H), 3,42-3,24 (m, 2H), 3,23 (dd, J=5,4, 5,4 Hz, 2H), 2,01 (dd, J=10,6, 4,7 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,12 (t, J=7,1 Hz, 3H) ppm.

Etapa B: Preparación de diclorhidrato de 6-cloro-1-etil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-amina: A una solución de (6-cloro-1-etil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbamato de terc-butilo (69,0 mg, 0,220 mmol) en EtOAc seco (2,0 ml) se añadió HCl 4M (1,67 ml, 6,68 mmol) en dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se trató con HCl 4M adicional (1,67 ml, 6,68 mmol) en dioxano y MeOH (0,5 ml) y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró hasta obtener un vidrio transparente que se trató con Et₂O y se agitó hasta que se formó una suspensión blanca y fina. El sólido se dejó sedimentar, el disolvente se decantó y el sólido residual se lavó con Et₂O (2 veces). El sólido se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (56 mg, 89 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 194,1 (M-NH₂).

Etapa C: Preparación de 1-(6-cloro-1-etil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: El compuesto del título se preparó utilizando diclorhidrato de 6-cloro-1-etil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-amina en vez de diclorhidrato de 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-amina en la preparación descrita en el Ejemplo 41. El compuesto se aisló como un sólido blanco (16 mg, 62 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 515,2 (M-H).

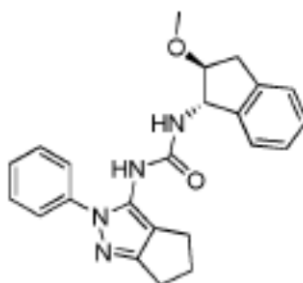
Ejemplo 46



1-(6-cloro-1-etil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)-3-(3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

El compuesto del título se preparó utilizando diclorhidrato de 6-cloro-1-etil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-amina en vez de diclorhidrato de 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-amina en la preparación descrita en el Ejemplo 39, Etapa C. El compuesto se aisló como un sólido blanco (20 mg, 98 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 440,1 (M+H).

Ejemplo 47



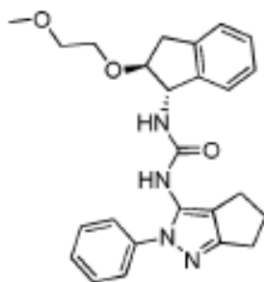
1-((1S,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

Etapa A: Preparación de ((1S,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de terc-butilo: A una suspensión turbia de (1S,2S)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol (140 mg, 0,938 mmol) en DCM (4,7 ml, 0,938 mmol) se añadió trietilamina (262 µl, 1,88 mmol), seguido de Boc₂O (215 mg, 0,985 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 días, se filtró (papel GF/F), se enjuagó con DCM y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (3:1 hexanos/EtOAc) para proporcionar el producto como un sólido blanco (200 mg, 86 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,20-7,26 (m, 4 H), 5,05 (s a, 1 H), 4,88-4,92 (m, 1 H), 4,38-4,45 (m, 1 H), 4,29 (s a, 1 H), 3,25-3,31 (m, 1 H), 2,88-2,94 (m, 1 H), 1,50 (s, 9 H) ppm.

Etapa B: Preparación de ((1S,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de terc-butilo: Una mezcla de (1S,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo (50 mg, 0,20 mmol), óxido de bario (369 mg, 2,4 mmol), Ba(OH)₂ (206 mg, 1,2 mmol) y CH₃I (28 mg, 0,20 mmol) en DMF (1,34 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se volcó en NaHCO₃ saturado (15 ml), y la mezcla acuosa se extrajo con DCM (20 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (15 ml, 3 veces), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 20 %) para proporcionar el producto como un sólido blanco y ceroso (17 mg, 32 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,18-7,30 (m, 4 H), 5,08 (m, 1 H), 4,72 (m, 1 H), 3,93-3,98 (m, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 3,24-3,30 (m, 1 H), 2,83-2,88 (m, 1 H), 1,49 (s, 9 H) ppm.

Etapa C: Preparación de 1-((1S,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea: Una solución de (1S,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo (15,9 mg, 0,0604 mmol) en cloruro de hidrógeno (5-6 N en alcohol isopropilo, 604 µl, 3,02 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de eliminar el disolvente al vacío, el residuo de sólido blanco se absorbió en DMA (302 µl), seguido de la adición de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo (19,3 mg, 0,0604 mmol) y DIEA (52,6 µl, 0,302 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa, (acetonitrilo/agua al 5 a 60 %) para proporcionar el producto como un sólido blanco (6 mg, 26 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 389,1 (M+H).

Ejemplo 48

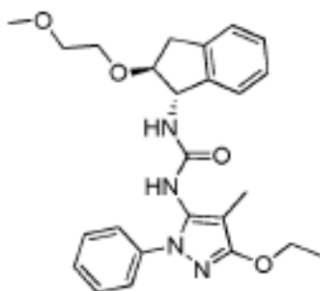


1-((1S,2S)-2-(2-metoxietoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

Etapa A: Preparación de ((1S,2S)-2-(2-metoxietoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de terc-butilo: Una mezcla de (1S,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo (50 mg, 0,20 mmol), óxido de bario (369 mg, 2,4 mmol), Ba(OH)₂ (206 mg, 1,2 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (28 mg, 0,20 mmol) en DMF (1,3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró (papel GF/F), se enjuagó con acetonitrilo, se concentró y se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa, (acetonitrilo/agua al 5 a 60 %) para proporcionar el producto como un sólido blanco (14 mg, 23 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,16-7,29 (m, 4 H), 5,08 (m, 1 H), 4,74-4,76 (m, 1 H), 4,08-4,12 (m, 1 H), 3,87-3,92 (m, 1 H), 3,73-3,79 (m, 1 H), 3,55-3,59 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,24-3,30 (m, 1 H), 2,90-2,95 (m, 1 H), 1,48 (s, 9 H) ppm.

Etapa B: Preparación de 1-((1S,2S)-2-(2-metoxietoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea: Una solución de (1S,2S)-2-(2-metoxietoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butilo (14 mg, 0,046 mmol) en cloruro de hidrógeno (455 µl, 2,3 mmol) [5-6 N, IPA] se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y luego se concentró a presión reducida. El residuo de sólido blanco se absorbió en DMA (228 µl), seguido por la adición de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo (15 mg, 0,046 mmol) y DIEA (40 µl, 0,23 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa, (acetonitrilo/agua al 5 a 60 %) para proporcionar el producto como un sólido blanco (15 mg, 76 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 433,2 (M+H).

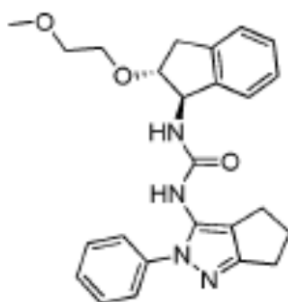
Ejemplo 49



1-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1-pirazol-5-il)-3-((1S,2S)-2-(2-metoxietoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea

- 5 A una solución turbia de clorhidrato de (1S,2S)-2-(2-metoxietoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (30 mg, 0,12 mmol) y 3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (39 mg, 0,12 mmol) en DMA (410 μ l) se añadió DIEA (107 μ l, 0,62 mmol) para obtener una solución transparente, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa, (acetonitrilo/agua al 5 a 70 %) para proporcionar el producto como un sólido blanco (27 mg, 49 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 451,2 (M+H).

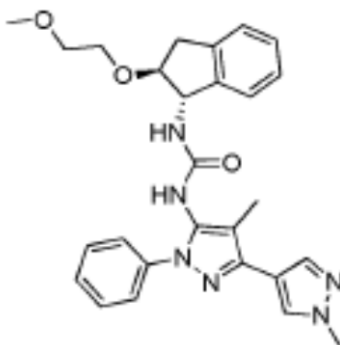
Ejemplo 50



1-((1R,2R)-2-(2-metoxietoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

El producto del título se preparó como se describe para el Ejemplo 48, usando (1R,2R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol en vez de (1S,2S)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol en la etapa inicial. MS (apci) m/z = 433,2 (M+H).

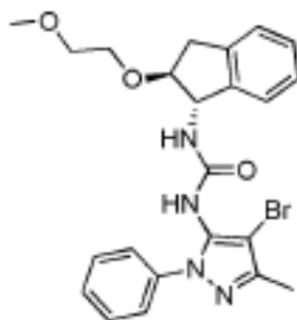
Ejemplo 51



1-(1',4'-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((1S,2S)-2-(2-metoxietoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea

El producto del título se preparó como se describe para el Ejemplo 48, usando (1',4'-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)carbamato de fenilo en la etapa de acoplamiento de urea en lugar de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo. MS (apci) m/z = 487,2 (M+H).

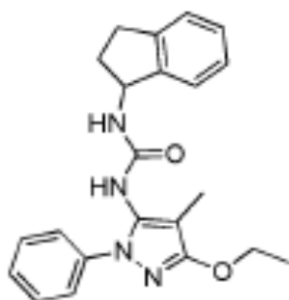
Ejemplo 52



1-(4-bromo-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((1S,2S)-2-(2-metoxietoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea

- 5 A una solución de 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (20 mg, 0,0682 mmol) en DCM (136 μ l) se añadió NBS (12,7 mg, 0,0716 mmol) en una porción, seguido de 4-metilbencenesulfonato de piridin-1-ilo (PPTS, 1,71 mg, 0,00682 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se introdujo clorhidrato de (1S,2S)-2-(2-metoxietoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (17,4 mg, 0,0716 mmol), seguido de DIEA (59,4 μ l, 0,341 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora, y se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa, (acetonitrilo/agua al 5 a 60 %) para proporcionar el producto como un sólido blanco (17 mg, 50 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 485,0 (M+H).

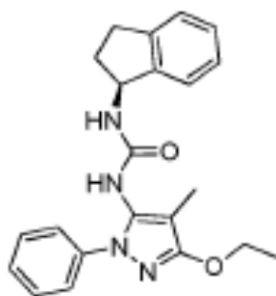
Ejemplo 53



1-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

- 15 El producto del título era como se describió para el Ejemplo 49, usando 2,3-dihidro-1H-inden-1-amina en lugar de clorhidrato de (1S,2S)-2-(2-metoxietoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina. MS (apci) m/z = 376,9 (M+H).

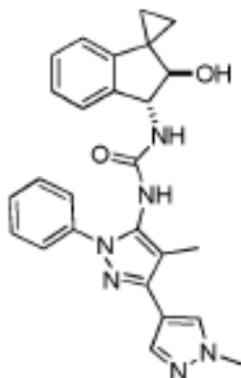
Ejemplo 54



(S)-1-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

- 25 El producto del título se preparó como se describió para el Ejemplo 53, usando (S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina en vez de 2,3-dihidro-1H-inden-1-amina. MS (apci) m/z = 376,9 (M+H).

Ejemplo 55



1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(trans-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)urea

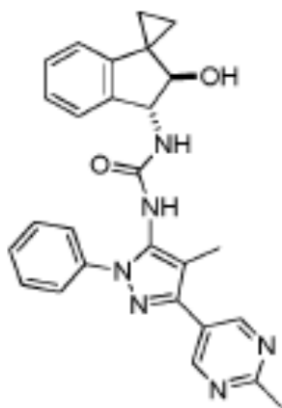
Etapa A: espiro[ciclopropano-1,1'-inden]: A una suspensión de cloruro de N-bencil-N,N-dietiletanaminio (111 mg, 0,487 mmol) en NaOH (50 % en peso acuoso, 18 ml) enfriado a 0 °C se añadió gota a gota una solución de 1H-indeno (4,463 g, 38,42 mmol) y dibromoetano (6,6 ml, 76,84 mmol) en DMSO (7 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60° durante 5 horas y luego se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (30 ml) y se extrajo con Et₂O (30 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (30 ml), después salmuera (30 ml, 3 veces), después se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, con elución con hexanos, para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,24 g, 23 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,42 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 1,70-1,65 (m, 2H), 1,63-1,59 (m, 2H).

Etapa B: 1a',6a'-dihidroespiro[ciclopropano-1,6'-inden][1,2-b]oxireno: A una solución de espiro[ciclopropano-1,1'-inden] (817 mg, 5,745 mmol) en MeOH (40 ml) enfriado a 0 °C se añadió DCC (2,37 g, 11,49 mmol), KHCO₃ (1,15 g, 11,49 mmol), después H₂O₂ (30 % acuoso, 8 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta alcanzar temperatura ambiente durante 3 horas, luego se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) y H₂O (50 ml) y se extrajo con DCM (100 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de sólido blanco/aceite incoloro, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa C: trans-3'-amino-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-inden]-2'-ol: Una mezcla de 1a',6a'-dihidroespiro[ciclopropano-1,6'-inden][1,2-b]oxireno (909 mg, 5,75 mmol) y NH₄OH concentrado (22 ml) se calentó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró parcialmente, después se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo/agua al 5-50 % para proporcionar el producto del título como un sólido azul pálido (493 mg, 49 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,32 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,98 (d, 1H), 1,99 (s a, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,12 (m, 1H), 0,97 (m, 1H), 0,69 (m, 1H).

Etapa D: 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(trans-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)urea: A una solución de trans-3'-amino-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-inden]-2'-ol (18,6 mg, 0,106 mmol) en *i*-PrOH (1 ml) se añadió (1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)carbamato de fenilo (Intermedio 13, 41,6 mg, 0,111 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente, se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con agua/acetonitrilo al 5-70 % con ácido fórmico al 0,1 %, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (38,9 mg, 81 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 455,2 (M+H).

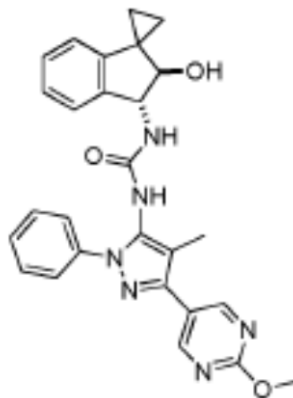
Ejemplo 56



1-(trans-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

A una suspensión de 4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermedio Y4, 22,7 mg, 0,086 mmol) en DCM (1 ml) se añadió trifosgeno (12,7 mg, 0,043 mmol), después DIEA (0,045 ml, 0,257 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se añadió una solución de *trans*-3'-amino-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-inden]-2'-ol (Ejemplo 55, Etapa C, 15 mg, 0,086 mmol) y DIEA (0,045 ml, 0,257 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró, se diluyó con MeCN (1 ml) y se agitó, y la suspensión resultante se filtró y se enjuagó con Et₂O. El producto sólido bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, eluyendo con MeOH/DCM, al 0-10 % para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (7,7 mg, 19 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 467,2 (M+H).

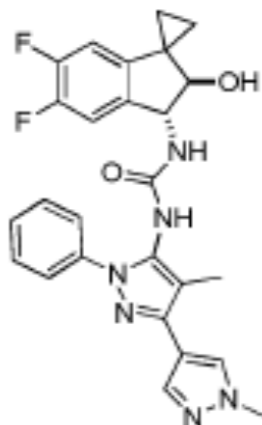
Ejemplo 57



1-(trans-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)-3-(3-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 56, reemplazando 4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina con 3-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermedio Y5, 24,1 mg, 0,086 mmol). El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa (placa de 1 mm), se eluyó con MeOH/DCM al 10 % para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (10,4 mg, 25 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 483,2 (M+H).

Ejemplo 58



1-(trans-5',6'-difluoro-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea

5 Etapa A: 5,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol: A una solución de 5,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (2,0 g, 11,90 mmol) en MeOH (40 ml) enfriado a 0 °C se añadió NaBH₄ (540 mg, 14,27 mmol) en porciones durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 19 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml, 3 veces). Los
10 extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (2438 mg, 120 % de rendimiento), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación y adquirió el rendimiento teórico. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,17 (dd, 1H), 7,00 (dd, 1H), 5,18 (t, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 1,95 (m, 1H).

15 Etapa B: 5,6-difluoro-1H-indeno: A una solución de 5,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (2024 mg, 11,90 mmol) en tolueno (40 ml) se añadió TsOH·H₂O (113 mg, 0,595 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 1 hora, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El
20 aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con hexanos para proporcionar un aceite incoloro que contiene el compuesto del título y tolueno (3,60 g, 200 % de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,25 (m, 2H, tolueno), 7,13-7,18 (m, 6H, producto 2H y tolueno 4H), 7,14 (m, 2H, producto), 6,78 (m, 1H, producto), 6,59 (m, 1H, producto), 3,36 (m, 2H, producto), 2,36 (s, 6H, tolueno).

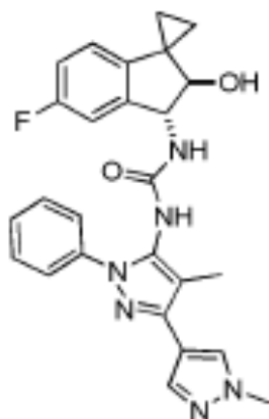
25 Etapa C: 1-(trans-5',6'-difluoro-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea: Se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 55, reemplazando 1H-indeno en la Etapa A con 5,6-difluoro-1H-indeno, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (13,9 mg, 86 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 491,2 (M+H).

30 Los compuestos de la Tabla 2 se prepararon de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 55 y 58, reemplazando el Intermedio 13 con el Intermedio 3, 5 u 11 adecuado.

Tabla 2

N.º de ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
59		215-(3-(trans-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida	432,2 (M+H)

60		1-(trans-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)-3-(3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	405,2 (M+H)
61		1-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(trans-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)urea	419,2 (M+H)
62		1-(trans-5',6'-difluoro-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)-3-(3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	441,2 (M+H)

Ejemplo 63

5

1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(trans-5'-fluoro-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)urea

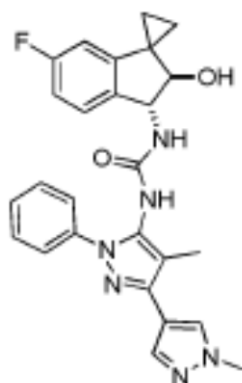
- 10 Etapa A: 5-fluoro-1H-indeno: Se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 58, Etapas A-B, reemplazando 5,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona con 6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,78 g, 87 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,26 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,81-6,89 (m, 2H), 6,63 (m, 1H), 3,35 (m, 2H).

Etapa B: Una mezcla 1:1 de 5'-fluoroespíro[ciclopropano-1,1'-indeno] y 6'-fluoroespíro[ciclopropano-1,1'-indeno]: Se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 55, Etapa A, reemplazando 1H-indeno con 5-fluoro-1H-indeno para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (183 mg, 20 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,30 (dd, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,81-6,86 (m, 4H), 6,66 (dd, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 1,65-1,70 (m, 4H), 1,54-1,58 (m, 4H).

Etapa C: Una mezcla 1:1 de 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(trans-5'-fluoro-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespíro[ciclopropano-1,1'-indeno]-3'-il)urea y 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(trans-6'-fluoro-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespíro[ciclopropano-1,1'-indeno]-3'-il)urea: Preparado de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 55, Etapas B-D, reemplazando espíro[ciclopropano-1,1'-indeno] con una mezcla 1:1 de 5'-fluoroespíro[ciclopropano-1,1'-indeno] y 6'-fluoroespíro[ciclopropano-1,1'-indeno] para proporcionar la mezcla del compuesto del título como un sólido blanco (20,3 mg, 55 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 473,2 (M+H).

Etapa D: 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(trans-5'-fluoro-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespíro[ciclopropano-1,1'-indeno]-3'-il)urea: Una mezcla 1:1 de 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(trans-5'-fluoro-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespíro[ciclopropano-1,1'-indeno]-3'-il)urea y 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(trans-6'-fluoro-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespíro[ciclopropano-1,1'-indeno]-3'-il)urea (20,3 mg, 0,043 mmol) se purificó con HPLC quiral en una columna Chiral Tech IA (4,6 mm x 250 mm, 5 μ), se eluyó con EtOH/hexanos al 25%, y el segundo de los dos picos de producto para eluir se recolectó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (4,5 mg, 22 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 473,2 (M+H). RMN ¹H (CD₂Cl₂) δ 7,80 (d, 1H), 7,45-7,53 (m, 5H), 7,38 (m, 1H), 6,88 (dt, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 4,96 (d, 1H), 3,99 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,31 (m, 1H), 1,00 (m, 1H), 0,85 (m, 1H), 0,59 (m, 1H).

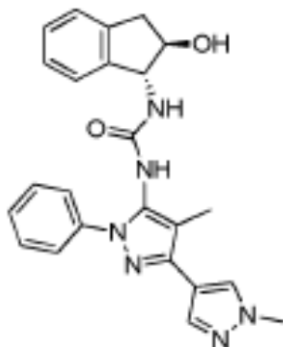
Ejemplo 64



1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(trans-6'-fluoro-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespíro[ciclopropano-1,1'-indeno]-3'-il)urea

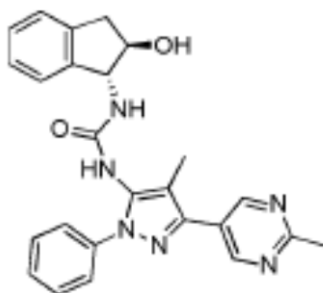
Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 63, pero en la Etapa D el primero de los dos picos de producto para eluir se recolectó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3,7 mg, 18 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 473,2 (M+H). RMN ¹H (CD₂Cl₂) δ 7,80 (d, 1H), 7,45-7,53 (m, 5H), 7,3 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,81 (dt, 1H), 6,41 (dd, 1H), 4,92 (d, 1H), 3,97 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,37 (m, 1H), 1,00 (m, 1H), 0,91 (m, 1H), 0,66 (m, 1H).

Ejemplo 65

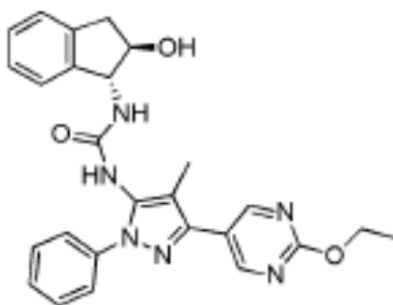


1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea

A una solución turbia de (1R,2R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol (50 mg, 0,335 mmol) en iPrOH (1,4 ml) se
añadió (1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)carbamato de fenilo (125 mg, 0,335 mmol) en una porción. La
suspensión blanca se agitó en un baño de arena de 40 °C durante 2 horas, después se calentó a reflujo. Después,
se enfrió lentamente a temperatura ambiente y se filtró, se enjuagó con IPA, MeOH y éter (10 ml cada uno), lo que
proporcionó el producto del título como un sólido blanco y fino (90 mg, 63 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, d⁶-
DMSO) δ 8,06 (s, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56-7,58 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 1 H), 7,12-
7,17 (m, 3H), 6,91-6,93 (m, 1H), 6,78 (d, J=8,6 Hz, 1H), 5,25 (br d, J=5,5 Hz, 1H), 4,83 (br t, J=7,4 Hz, 1H), 4,13-4,18
(m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,03-3,08 (m, 1H), 2,61-2,67 (m, 1H), 2,05 (s, 3H). MS (apci) m/z = 429,2 (M+H).

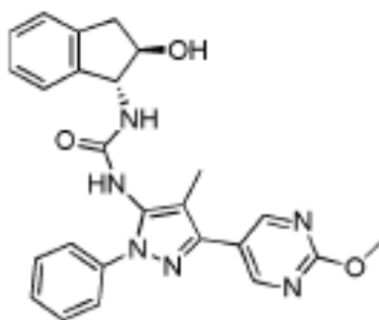
Ejemplo 661-((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

A una suspensión naranja de 4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermedio Y4, 53,4 mg, 0,20
mmol) en DCM de DriSolve (1,0 ml) se añadió trifosgeno (29,8 mg, 0,10 mmol), seguido por DIEA (105 µl, 0,60
mmol). Después de 2 horas, se añadió (1R,2R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol (30 mg, 0,20 mmol) en una
porción. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se filtró al vacío, se enjuagó con DCM y éter (2 ml cada
uno), proporcionando el producto como un polvo blanco (54 mg, 58 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, d⁶-
DMSO) δ 9,01 (s, 2H), 8,40 (s a, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,40-7,44 (m, 1 H), 7,11-7,19 (m, 3H),
6,87-6,91 (m, 2H), 5,26 (br d, J=5,5 Hz, 1H), 4,83 (br t, J=7,8 Hz, 1H), 4,12-4,19 (m, 1H), 3,03-3,09 (m, 1H), 2,66 (s,
3H), 2,61-2,66 (m, 1H), 2,15 (s, 3H). MS (apci) m/z = 441,2 (M+H).

Ejemplo 671-(3-(2-etoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea

El producto del título se preparó como se describió para el Ejemplo 66, usando 3-(2-etoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-
1H-pirazol-5-amina (49,5 mg, 0,17 mmol) en vez de 4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina. El
producto se aisló como un sólido blanco (51 mg, 61 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, d⁶-DMSO) δ 8,90 (s, 2H),
7,61-7,63 (m, 2H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,40-7,43 (m, 1 H), 7,25-7,31 (m, 1H), 7,14 (m, 3H), 6,84-6,91 (m, 2H), 5,26 (br
d, J=5,5 Hz, 1H), 4,83 (br t, J=7,8 Hz, 1H), 4,39 (q, J=7,0 Hz, 2H), 4,11-4,19 (m, 1H), 3,03-3,08 (m, 1H), 2,61-2,67
(m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,35 (t, J=7,0 Hz, 3H). MS (apci) m/z = 471,2 (M+H).

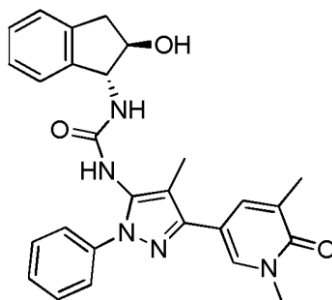
Ejemplo 68



1-((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(3-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

- 5 El producto del título se preparó como se describió para el Ejemplo 66, usando 3-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (47 mg, 0,17 mmol) en vez de 4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina. El producto se aisló como un sólido blanco (50 mg, 62 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, *d*⁶-DMSO) δ 8,92 (s, 2H), 7,61-7,63 (m, 2H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,40-7,43 (m, 1 H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 3H), 6,85-6,92 (m, 2H), 5,26 (br d, J=5,5 Hz, 1H), 4,83 (br t, J=7,4 Hz, 1H), 4,12-4,18 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,03-3,09 (m, 1H), 2,61-2,67 (m, 1H), 2,12 (s, 3H). MS (apci) m/z = 457,2 (M+H).

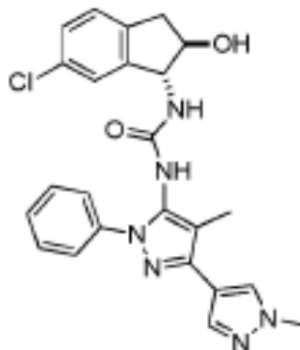
Ejemplo 69



- 15 1-(3-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea

- 20 El producto del título se preparó como se describió para el Ejemplo 66, usando 5-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (49 mg, 0,17 mmol) en vez de 4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina. El producto se aisló como un sólido blanco (45 mg, 54 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 468,2 (M-H).

Ejemplo 70

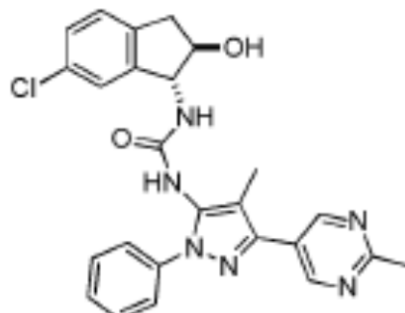


- 25 1-((1,2-trans)-6-cloro-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(1',4'-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea

- 30 El producto del título se preparó como se describió para el Ejemplo 65, usando *trans*-1-amino-6-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol (30 mg, 0,16 mmol) en vez de (1R,2R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol. El producto se aisló como un sólido blanco cristalino (65 mg, 84 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, *d*⁶-DMSO) δ 8,03 (s, 1H), 7,99 (s a, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,33-7,37 (m, 1 H), 7,15-7,22 (m, 2H), 6,93 (br, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,33 (br d, J=5,9 Hz, 1H), 4,81 (br t, J=7,8 Hz, 1H), 4,14-4,21 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,00-3,06 (m, 1H), 2,57-2,63 (m,

1H), 2,04 (s, 3H). MS (apci) m/z = 461,1 (M-H).

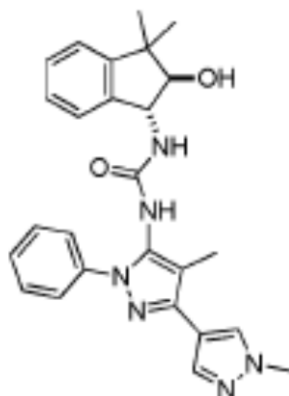
Ejemplo 71



1-((1,2-trans)-6-cloro-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

El producto del título se preparó como se describió para el Ejemplo 66, usando *trans*-1-amino-6-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol (30 mg, 0,16 mmol) en vez de (1R,2R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol. El producto se aisló como un sólido blanco cristalino (12 mg, 44 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 473,2 (M-H).

Ejemplo 72



1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((1,2-trans)-2-hidroxi-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea

Etapa 1. Síntesis de 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol. Una suspensión de 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (2,5 g, 16 mmol) en DriSolve MeOH (52 ml) primero se enfrió en un baño de agua helada, seguido de la adición de NaBH₄ (0,71 g, 19 mmol) en pequeñas porciones. Después, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La reacción se vertió en agua helada (50 ml) en un embudo de separación, se enjuagó con agua, proporcionando una suspensión blanca. La suspensión se extrajo con DCM (50 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera (50 ml cada uno), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron para proporcionar el producto bruto como un aceite incoloro transparente (2,5 g, 99 % de rendimiento), que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37-7,40 (m, 1H), 7,17-7,31 (m, 3H), 5,23-5,28 (m, 1H), 2,35-2,40 (m, 1H), 1,79-1,85 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 1,1-dimetil-1H-indeno. Una solución incolora transparente de 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (1,83 g, 11,3 mmol) e hidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (0,107 g, 0,564 mmol) [5 % mol] en tolueno (37,6 ml) se agitó a 110 °C durante 2 horas. La solución de reacción amarillenta clara se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con Et₂O (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera (50 ml cada uno). La capa orgánica se separó en fases y se secó en Na₂SO₄, se filtró y luego se concentró al vacío. El producto bruto se absorbió en hexanos y se purificó con cromatografía de sílice (hexanos) para proporcionar el producto como un aceite incoloro transparente (0,85 g, 52 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,32 (m, 2H), 7,16-7,23 (m, 2H), 6,62 (d, J=6,3 Hz 1H), 6,36 (d, J=5,5 Hz, 1H), 1,31 (s, 6H).

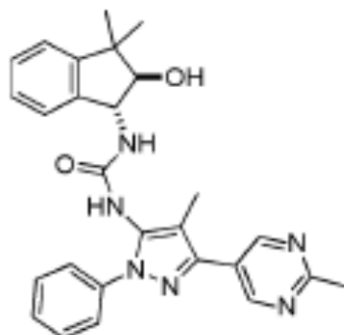
Etapa 3. Síntesis de 6,6-dimetil-6,6a-dihidro-1aH-indeno[1,2-b]oxireno. A una solución de 1,1-dimetil-1H-indeno (590 mg, 4,09 mmol) en DCM (20 ml) se añadió mCPBA (1210 mg, 4,91 mmol) en cuatro porciones a intervalos de 20 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml), se agitó durante 30 minutos adicionales, y después se diluyó con agua y DCM (20 ml cada uno). La capa

acuosa se separó y se extrajo con DCM (30 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía de sílice (DCM) para proporcionar el producto. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23-7,31 (m, 2H), 7,15-7,20 (m, 2H), 4,24 (d, $J=2,7$ Hz 1H), 3,71 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

Etapa 4. Síntesis de (2,3-*trans*)-3-amino-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol. Una mezcla de 6,6-dimetil-6,6a-dihidro-1aH-indeno[1,2-b]oxireno (0,35 g, 2,2 mmol) en NH_4OH concentrado (3,8 g, 109 mmol) se agitó a 60 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se sometió brevemente a vacío suave, después se filtró y se enjuagó con agua. Después, el sólido se enjuagó con una pequeña cantidad de éter para proporcionar el primer lote de producto como un sólido fino (13 mg). Para recuperar el producto adicional, la capa acuosa y el filtrado de éter se concentraron y se trataron con cromatografía de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua al 5 a 40 %) para proporcionar un segundo lote de producto como sólido (78 mg). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,22-7,29 (m, 3H), 7,15-7,18 (m, 1H), 4,08 (d, $J=8,2$ Hz 1H), 3,65 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 2,79 (br, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,11 (s, 3H).

Etapa 5. Síntesis de 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((1,2-*trans*)-2-hidroxi-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea. A una solución transparente de (2,3-*trans*)-3-amino-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol (12 mg, 0,0677 mmol) en iPrOH (282 μl) se añadió (1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)carbamato de fenilo (25,3 mg, 0,0677 mmol) en una porción. La suspensión lechosa resultante se agitó a 40 °C durante 4 horas y después se llevó a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó por otra hora. La mezcla de reacción se filtró al vacío, se enjuagó con iPrOH y éter (2 ml cada una), proporcionando el primer lote de producto (14 mg). Un segundo lote de producto se obtuvo de purificación de fase inversa del filtrado (C18, acetonitrilo/agua al 5 a 60 %). Los dos lotes de producto se combinaron para proporcionar un sólido blanco (26 mg, 82 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,84 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,56-7,60 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 3H), 6,94-6,96 (m, 1H), 5,55 (br, 1H), 5,04 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,66 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,10 (s, 3H). MS (apci) m/z = 457,2 (M+H).

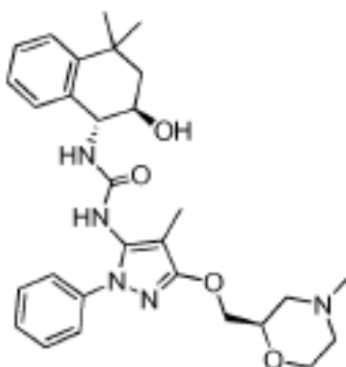
Ejemplo 73



1-((1,2-*trans*)-2-hidroxi-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpiperidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

A una suspensión de 4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermedio Y4, 37 mg, 0,14 mmol) en DCM de DriSolve (0,7 ml) se añadió trifosgeno (21 mg, 0,07 mmol), seguido de DIEA (74 μl , 0,4 mmol). Después de 1 hora, *trans*-3-amino-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol (25 mg, 0,14105 mmol) se añadió en una porción. Después de 30 minutos, la reacción se concentró y se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua al 5 a 60 % con 0,1 % de v/v de ácido fórmico) para proporcionar el producto como sólido blanco (20 mg, 29 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,97 (s, 2H), 7,57-7,59 (m, 2H), 7,43-7,47 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,14-7,18 (m, 2H), 6,94-6,96 (m, 1H), 5,48 (br, 1H), 5,00 (br t, $J=7,0$ Hz, 1H), 3,72 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,20 (m, 1H), 1,08 (s, 3H). MS (apci) m/z = 467,2 (M-H).

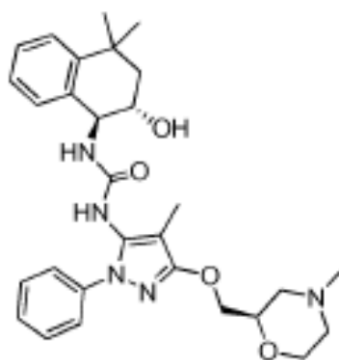
Ejemplo 74



1-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

A una solución de trifosgeno (44,1 mg, 0,146 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1,0 ml) se añadió una solución de (R)-4-metil-3-((4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermedio Y2, 110 mg, 0,364 mmol) y DIEA (76,0 µl, 0,437 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1,0 ml) gota a gota durante 45 minutos. La mezcla se agitó durante 15 minutos y se añadió (1R,2R)-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Intermedio X2, 83,5 mg, 0,437 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y se diluyó con CH₂Cl₂ (4 ml). La mezcla se lavó con NaOH 1M (2 veces) y H₂O. La porción orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró, se concentró y el residuo se purificó en una columna de SiO₂ (EtOAc al 5 %, MeOH/EtOAc al 10 %). La espuma blanca resultante se disolvió en CH₂Cl₂-hexanos al 50 % y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco que se secó al vacío (187 mg, 99 %). MS(apci) m/z = 520,3 (M+H).

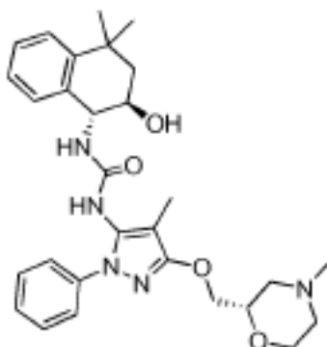
Ejemplo 75



1-((1S, 2S)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

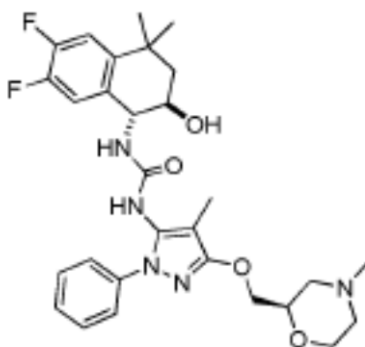
Utilizando (1S,2S)-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Intermedio X3) en el procedimiento para el Ejemplo 74, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (94 mg, 55 %). MS(apci) m/z = 520,3 (M+H).

Ejemplo 76

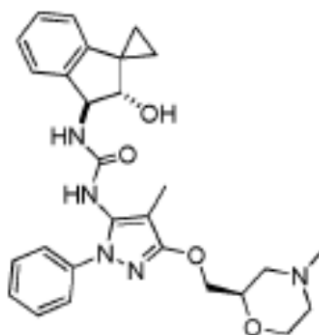


1-((1R, 2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-(((S)-4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Utilizando (S)-4-metil-3-((4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermedio Y1) en el procedimiento para el Ejemplo 74, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (54 mg, 35 %). MS(apci) m/z = 520,3 (M+H).

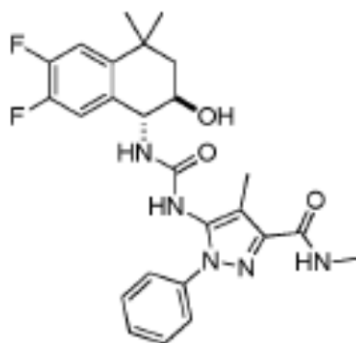
Ejemplo 771-(trans-6,7-difluoro-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Utilizando *trans*-1-amino-6,7-difluoro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol en el procedimiento descrito para el Ejemplo 74, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (31 mg, 28 %). MS(apci) m/z = 556,3 (M+H).

Ejemplo 781-(trans-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

A una solución de (R)-4-metil-3-((4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermedio Y2, 51,8 mg, 0,171 mmol) en DMF seco (1,0 ml) se añadió carbonildiimidazol (33,3 mg, 0,205 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 64 horas. La mezcla de reacción se trató con *trans*-3'-amino-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-inden]-2'-ol (Ejemplo 55, Etapa C, 30,0 mg, 0,171 mmol) en DMF seco (0,5 ml) y se agitó durante 8 horas. La mezcla de reacción se añadió a H₂O (6 ml), se trató con NaOH 2M a pH=11 y se extrajo con EtOAc (4 veces). Los extractos combinados se lavaron con NaCl saturado (2 veces), se secaron en MgSO₄/carbón activado, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de SiO₂ (EtOAc al 5 %, 10 % (9:1 MeOH/NH₄OH)/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (36 mg, 42 %). MS(apci) m/z = 504,2 (M+H).

Ejemplo 79



5-(3-((1,2-*trans*)-6,7-difluoro-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida

Etapa A: Preparación de 6,7-difluoro-4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona: Una bomba de acero inoxidable se equipó con un inserto de Teflón y una barra de agitación se cargó con 1,2-difluorobenceno (9,5 g, 83 mmol), 5,5-dimetildihidrofuran-2(3H)-ona (9,5 g, 83 mmol), y finalmente tricloruro de aluminio (13 g, 100 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche con agitación detrás de una pantalla de protección. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la bomba se colocó en un baño de hielo antes de abrirla. La mezcla de reacción se dividió entre agua (100 ml) y EtOAc (150 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo acuosa con EtOAc (50 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (100 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó con columna de gel de sílice Redi-Sep 330, eluyendo con EtOAc/hexanos al 10 %. Rendimiento: 4,4 g (24 %).

Etapa B: Preparación de 6,7-difluoro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol: Un matraz de fondo redondo se cargó con 6,7-difluoro-4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (4,4 g, 21 mmol) y MeOH (75 ml). Después de añadió NaBH₄ (0,87 g, 23 mmol) en porciones durante un período de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se concentró al vacío. El residuo se dividió entre NaOH 2N (30 ml) y EtOAc (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. Rendimiento: 4,6 g (93 %).

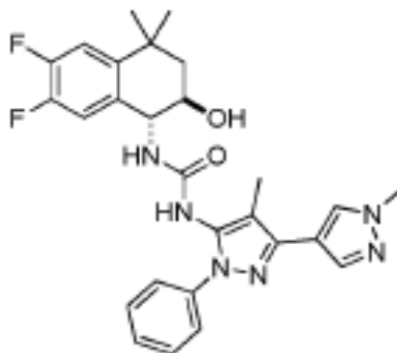
Etapa C: Preparación de 6,7-difluoro-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno: Un matraz de fondo redondo se cargó con 6,7-difluoro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (4,4 g, 21 mmol), 1,2-dicloroetano (50 ml) e hidrato de ácido 4-metilbenzenesulfónico (0,20 g, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se utilizó directamente en la siguiente etapa sin procesamiento.

Etapa D: Preparación de 5,6-difluoro-3,3-dimetil-1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-b]oxireno: La mezcla de reacción de la Etapa C se enfrió en un baño de hielo y se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml). Se añadió ácido 3-clorobenzenoperoxiico (5,6 g, 23 mmol) en porciones durante un período de 10 minutos y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó vigorosamente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró con papel GF/F, enjuagando con DCM. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1N (50 ml). La emulsión resultante se filtró con papel GF/F (que permitió que se separaran las fases. La fase orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío (evaporador giratorio, la temperatura del agua se fijó a 30 °C para evitar la pérdida de producto). El material bruto se colocó a vacío alto durante 10 minutos para proporcionar 5,7 g de producto bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa E: Preparación de *trans*-1-amino-6,7-difluoro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol: Se equipó una bomba de acero inoxidable con un inserto de Teflón y una barra de agitación y se cargó con 5,6-difluoro-3,3-dimetil-1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-b]oxireno (4,3 g, 20 mmol), utilizando unos pocos ml de EtOH para la transferencia, seguido de la adición de hidróxido de amonio acuoso (30 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C en un baño de aceite durante la noche con agitación. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la bomba se colocó en un baño de hielo antes de abrirla. Los contenidos de la bomba se transfirieron a un matraz de fondo redondo (utilizando EtOH para enjuagar la bomba) y se concentró al vacío. EtOH (30 ml, 3 veces) se utilizó en agua residual de azeótropo e hidróxido de amonio. El residuo se dividió entre HCl acuoso 2N (75 ml) y dietiléter (75 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se extrajo con HCl 1N (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con dietiléter (50 ml). La fase acuosa se enfrió en un baño de hielo y se basificó con sedimentos de NaOH (se añadieron 5-6 por vez con un poco de ultrasonido para disolverlos, hasta que el pH fue > 12). El producto se precipitó fuera de la fase acuosa básica. El producto se extrajo con 2:1 dietiléter/EtOAc (50 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto deseado. Rendimiento: 1,7 g (33 %).

Etapa F: Preparación de 5-(3-((1,2-*trans*)-6,7-difluoro-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida: Un recipiente se cargó con 5-amino-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida (Intermedio 10; 25 mg, 0,11 mmol), DCM (0,5 ml) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (58 µl, 0,33 mmol). Se añadió trifosgeno (20 mg, 0,066 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió trans-1-amino-6,7-difluoro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (25 mg, 0,11 mmol), seguido de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (58 µl, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana por comodidad. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y DCM. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó con HPLC preparativa utilizando una columna YMC ODS-AQ de fase inversa (250 x 20 mm). Las fracciones que contienen el producto se agruparon y se concentraron y después se dividieron entre EtOAc (10 ml) y NaHCO₃ saturado (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto se purificó adicionalmente con TLC preparativa (0,5 mm de espesor, R_f = 0,60) eluyendo con MeOH/DCM al 10 %. Rendimiento: 9 mg (17 %). MS m/z (APCI-neg) M-1 = 482,2.

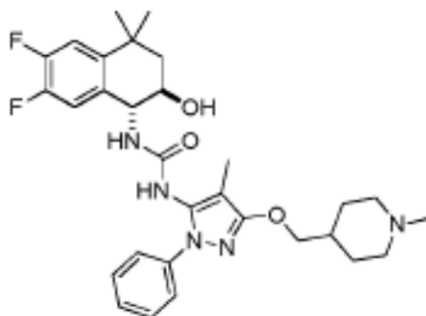
Ejemplo 80



1-((1,2-*trans*)-6,7-difluoro-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea

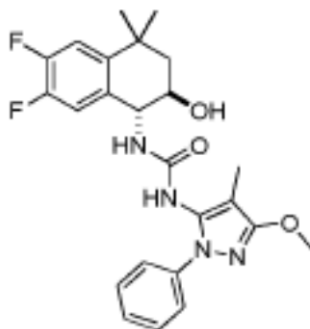
El compuesto del título se preparó a partir de (1,2-*trans*)-1-amino-6,7-difluoro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Ejemplo 79, Etapa E; 25 mg, 0,11 mmol) y 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-amina (Intermedio 12, Etapa C; 28 mg, 0,11 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 79, Etapa F. Rendimiento: 9 mg (16 %). MS m/z (APCI-pos) M+1 = 507,2.

Ejemplo 81



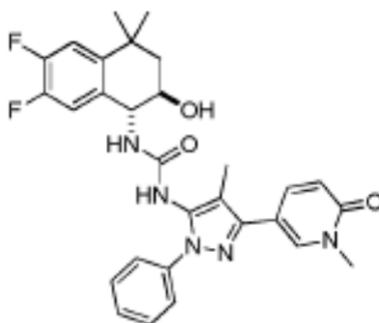
1-((1,2-*trans*)-6,7-difluoro-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

El compuesto del título se preparó a partir de (1,2-*trans*)-1-amino-6,7-difluoro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Ejemplo 79, Etapa E; 25 mg, 0,11 mmol) y 4-metil-3-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermedio Y3; 33 mg, 0,11 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 79, Etapa F. Rendimiento: 10 mg (16 %). MS m/z (APCI-pos) M+1 = 554,3.

Ejemplo 82

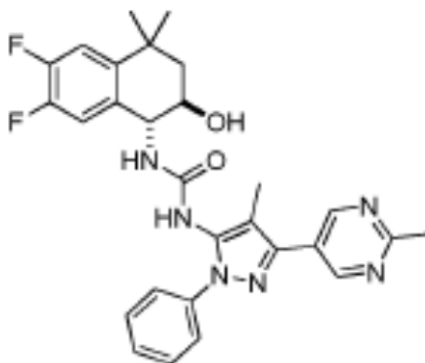
5 1-((1,2-*trans*)-6,7-difluoro-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

El compuesto del título se preparó a partir de *trans*-1-amino-6,7-difluoro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Ejemplo 79, Etapa E; 25 mg, 0,11 mmol) y 3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermedio 2; 22 mg, 0,11 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 79, Etapa F. Rendimiento: 6 mg (12 %). MS m/z (APCI-neg) M-1 = 455,1.

Ejemplo 83

15 1-((1,2-*trans*)-6,7-difluoro-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

El compuesto del título se preparó a partir de *trans*-1-amino-6,7-difluoro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Ejemplo 79, Etapa E; 25 mg, 0,11 mmol) y 5-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (Intermedio 7; 31 mg, 0,11 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 79, Etapa F. Rendimiento: 2 mg (3 %). MS m/z (APCI-neg) M-1 = 532,2.

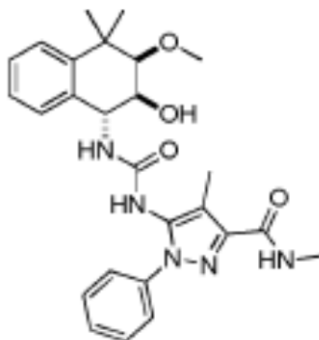
Ejemplo 84

30 1-((1,2-*trans*)-6,7-difluoro-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

El compuesto del título se preparó a partir de *trans*-1-amino-6,7-difluoro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Ejemplo 79, Etapa E; 25 mg, 0,11 mmol) y 4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermedio Y4, 29 mg, 0,11 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 79, Etapa F. Rendimiento: 8 mg (14 %). MS m/z (APCI-neg) M-1 = 517,2.

5

Ejemplo 85



10 5-(3-((r-1,t-2,t-3)-2-hidroxi-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida

Etapa A: Preparación de 1-metilnaftalen-2-ol: Un matraz de fondo redondo se cargó con naftalen-2-ol (100 g, 694 mmol) y MeOH anhidro (250 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo y metanolato de sodio (158 ml, 694 mmol; 25 % en peso en MeOH) se añadió con embudo de adición durante 1 hora en una corriente de N₂ con agitación. Se eliminó el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró con mezcla al vacío, utilizando tolueno (150 ml, 3 veces) para obtener un MeOH residual de azeótropo. Los sólidos resultantes se secaron a vacío alto. Los sólidos se suspendieron en tolueno anhidro (500 ml) y yodometano (129 ml, 2076 mmol) se añadió mientras se agitaba. La mezcla se calentó a reflujo (temperatura del baño de aceite = 70 °C) en N₂ durante la noche. Debido a que la reacción estaba incompleta, se añadió yodometano adicional (100 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 70-75 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre NaOH 1 N (600 ml) y dietiléter (400 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se extrajo con NaOH 1 N (200 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con dietiléter (300 ml). Después, las fases acuosas se enfriaron en un baño de hielo y se acidificaron cuidadosamente con HCl concentrado (aproximadamente 70 ml) y luego se extrajeron con dietiléter (100 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron, después se secaron a vacío alto durante una hora para proporcionar 57,8 g de sólidos marrones que contenían una relación de 69:31 de 1-metilnaftalen-2-ol deseado con respecto al material de partida naftalen-2-ol. El material se utilizó en el siguiente paso sin separación.

30

Etapa B: Preparación de 1,1-dimetilnaftalen-2(1H)-ona: Un matraz de fondo redondo se cargó con 1-metilnaftalen-2-ol de Etapa A (57,8 g, 365 mmol) y MeOH anhidro (100 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo y metanolato de sodio (83,1 ml, 365 mmol; 25 % en peso en MeOH) se añadió gota a gota en N₂ con un embudo de adición mientras se agitaba. Se eliminó el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. Se utilizó tolueno (100 ml, 3 veces) para obtener un MeOH residual azeótropo. A los sólidos resultantes se añadió yodometano (203 ml, 3257 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo (temperatura del baño de aceite = 50 °C) durante 4 horas con agitación. Debido a que no se completó la reacción, se añadió tolueno (300 ml) y DMF (50 ml) y se aumentó el calor a 60 °C. El análisis por 1H RMN del bruto indicó que los materiales de partida se habían consumido. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. El residuo se dividió entre NaOH 1N (300 ml) y dietiléter (300 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con dietiléter (100 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron en un aceite oscuro (75 g). El material bruto se purificó con una columna de gel de sílice de 75 L Biotage Flash eluyendo con hexanos seguido de EtOAc/hexanos al 10 %. Rendimiento de 1,1-dimetilnaftalen-2(1H)-ona: 6,5 g (9 %). El subproducto principal (que se eluyó a partir de una columna de gel de sílice con hexanos) era 2-metoxi-1-metilnaftaleno que resultó de O-metilación.

45

Etapa C: Preparación de 1,1-dimetil-1,2-dihidronaftalen-2-ol: Un matraz de fondo redondo se cargó con 1,1-dimetilnaftalen-2(1H)-ona (3,4 g, 20 mmol) y MeOH (50 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo y NaBH₄ (0,76 g, 20 mmol) se añadió en porciones durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos después de que se completó la adición. Se eliminó el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con NaOH 2N (20 ml), y después se concentró parcialmente la mezcla al vacío. El residuo se extrajo con EtOAc (25

50

ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. Rendimiento: 3,2 g (87 %).

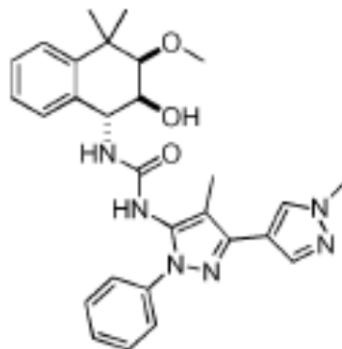
Etapa D: Preparación de 2-metoxi-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno: Un matraz de fondo redondo se cargó con 1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno-2-ol (1,74 g, 10 mmol) y DMF anhidro (30 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo e hidruro de sodio (0,480 g, 12,0 mmol; 60 % en aceite) se añadió en porciones durante 10 minutos en una corriente de N_2 . La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos en un baño de hielo, después se añadió yodometano (0,93 ml, 15 mmol). Se retiró el baño de hielo, se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con NH_4Cl acuoso saturado (20 ml), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml, 2 veces), salmuera (20 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto deseado. Rendimiento: 1,98 g (95 %).

Etapa E: Preparación de (*r*-1a,c-2,c-7b)-2-metoxi-3,3-dimetil-1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-b]oxireno: 2-metoxi-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno (1,5 g, 8,0 mmol) y 1,2-dicloroetano (50 ml) se combinaron en un matraz, y el matraz se colocó en un baño de hielo. Se añadió NaHCO_3 acuoso saturado (50 ml), seguido de la adición de ácido 3-clorobenzoperoxoico (3,9 g, 16 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y DCM (30 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 2N (30 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto deseado. Rendimiento: 1,8 g. Las designaciones estereoquímicas relativas se basaron en correlaciones NOE entre átomos de hidrógeno de gem-dimetilo y átomos de hidrógeno de anillo saturado. El producto bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

Etapa F: Preparación de (*r*-1,t-2,t-3)-1-amino-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol: El compuesto del título se preparó a partir de (*r*-1a,c-2,c-7b)-2-metoxi-3,3-dimetil-1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-b]oxireno (1,6 g, 7,83 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 79, Etapa E. Rendimiento: 538 mg (28 %).

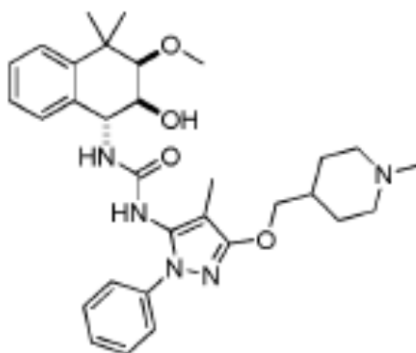
Etapa G: Preparación de 5-(3-((*r*-1,t-2,t-3)-2-hidroxi-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida: El compuesto del título se preparó a partir de (*r*-1,t-2,t-3)-1-amino-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol de la Etapa F (20 mg, 0,090 mmol) y 5-amino-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida (Intermedio 10; 21 mg, 0,090 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 79, Etapa F. Rendimiento: 12 mg (27 %). MS m/z (APCI-neg) M-1 = 476,2.

Ejemplo 86



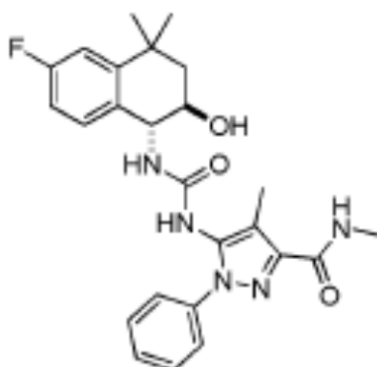
1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((*r*-1,t-2,t-3)-2-hidroxi-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea

El compuesto del título se preparó a partir de (*r*-1,t-2,t-3)-1-amino-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Ejemplo 85, Etapa F; 20 mg, 0,090 mmol) y 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-amina (Intermedio 12, Etapa C; 23 mg, 0,090 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 79, Etapa F. Rendimiento: 10 mg (22 %). MS m/z (APCI-pos) M+1 = 501,2.

Ejemplo 87

- 5 1-((*r*-1,*t*-2,*t*-3)-2-hidroxi-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

El compuesto del título se preparó a partir de (*r*-1,*t*-2,*t*-3)-1-amino-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Ejemplo 85, Etapa F; 20 mg, 0,090 mmol) y 4-metil-3-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermedio Y3; 27 mg, 0,090 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 79, Etapa F. Rendimiento: 12 mg (24 %). MS m/z (APCI-pos) M+1 = 548,3.

Ejemplo 88

5-(3-((1,2-*trans*)-6-fluoro-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida

- 20 Etapa A: Preparación de 6-fluoro-4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona: Se combinó 5,5-dimetildihidrofuran-2(3H)-ona (10,0 g, 87,6 mmol) y fluorobenceno (16,8 g, 175 mmol) en un tubo sellado y se añadió AlCl_3 (26,9 g, 202 mmol) en pequeñas porciones durante 2 horas. El tubo sellado se calentó a 100 °C durante la noche con agitación. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hielo (75 ml) usando más hielo (50 ml) y EtOAc (100 ml) para asistir en la transferencia. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado (50 ml). La emulsión resultante se filtró con papel GF/F, enjuagando con EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El material bruto se purificó con columna de gel de sílice Redi-Sep 330, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos al 5 % - 10 %. RMN ^1H indicó una relación de 70:30 de dos regioisómeros: 6-fluoro-4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona y 7-fluoro-4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona, respectivamente. Rendimiento de la mezcla: 2,7 g (11 %). La mezcla se usó directamente en la etapa siguiente.

Etapa B: Preparación de 6-fluoro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol: Un matraz de fondo redondo se cargó con una mezcla de 70:30 de dos regioisómeros de la etapa A (6-fluoro-4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona y 7-fluoro-4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona, respectivamente) (2,7 g, 14,0 mmol) y MeOH (30 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo. Se añadió NaBH_4 (0,585 g, 15,5 mmol) en porciones durante 15 minutos y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mayoría del disolvente se eliminó al vacío. El residuo se dividió entre NaOH 2N (20 ml) y EtOAc (30 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. Los dos regioisómeros se separaron con columna de gel de sílice Redi-Sep 330, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos al 20%-30%. Rendimiento de 6-fluoro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol: 1,48 g (49 %). Rendimiento de 7-fluoro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol: 601 mg (13 %).

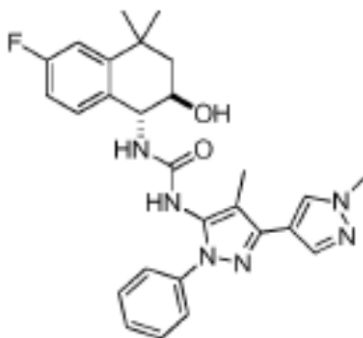
Etapa C: Preparación de 7-fluoro-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno: Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-fluoro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (1,48 g, 7,62 mmol), 1,2-dicloroetano (20 ml) e hidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (0,0725 g, 0,381 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se usó directamente en la siguiente etapa sin procesamiento ni purificación.

Etapa D: Preparación de 5-fluoro-3,3-dimetil-1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-b]oxireno: La mezcla de reacción que contenía 7-fluoro-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno de la Etapa C (1,34 g, 7,60 mmol) se agitó en un baño de hielo y se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml). Se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (2,81 g, 11,4 mmol) y la mezcla de reacción se permitió calentar a temperatura ambiente, y se continuó la agitación durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y DCM (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 2N (20 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. Rendimiento: 1,49 g (71 %).

Etapa E: Preparación de *trans*-1-amino-6-fluoro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol: Una bomba de acero inoxidable equipada con un inserto de Teflon y una barra de agitación se cargó con 5-fluoro-3,3-dimetil-1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-b]oxireno (1,46 g, 7,60 mmol) utilizando unos pocos ml de EtOH para la transferencia e hidróxido de amonio acuoso (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C en un baño de aceite durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la bomba se colocó en un baño de hielo antes de abrirla. Los contenidos de la bomba se transfirieron a un matraz de fondo redondo utilizando EtOH y se concentró al vacío. La mezcla bruta se dividió entre HCl acuoso 1N (15 ml) y dietiléter (15 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se extrajo con HCl 1N (5 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con dietiléter (20 ml). Las fases acuosas se enfriaron en un baño de hielo y se basificó con sedimentos de NaOH (se añadieron unas pocas por vez con ultrasonido para disolver, hasta que el pH fue > 12). El producto se precipitó fuera de la fase acuosa básica. El producto se extrajo con EtOAc al 20 % en dietiléter (20 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto deseado. Rendimiento: 572 mg (32 %). El material bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

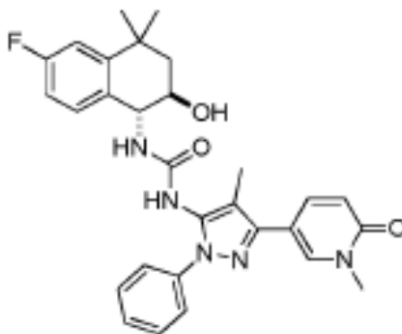
Etapa F: Preparación de 5-(3-((1,2-*trans*)-6-fluoro-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida: El compuesto del título se preparó a partir de *trans*-1-amino-6-fluoro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (20 mg, 0,096 mmol) y 5-amino-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida (Intermedio 10, 22 mg, 0,096 mmol) de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 79, Etapa F. Rendimiento: 12 mg (26 %). MS m/z (APCI-neg) M-1 = 464,2.

Ejemplo 89



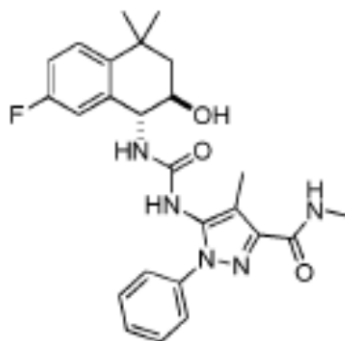
1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((1,2-*trans*)-6-fluoro-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea

El compuesto del título se preparó a partir de *trans*-1-amino-6-fluoro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Ejemplo 88, Etapa E; 20 mg, 0,096 mmol) y 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-amina (Intermedio 12, 24 mg, 0,096 mmol) de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 79, Etapa F. Rendimiento: 9 mg (19 %). MS m/z (APCI-pos) M+1 = 489,2.

Ejemplo 90

- 5 1-(1,2-*trans*)-6-fluoro-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

El compuesto del título se preparó a partir de *trans*-1-amino-6-fluoro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Ejemplo 88, Etapa E; 20 mg, 0,096 mmol) y 5-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (Intermedio 7, 27 mg, 0,096 mmol) de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 79, Etapa F. Rendimiento: 11 mg (22 %). MS m/z (APCI-neg) M-1 = 514,2.

Ejemplo 91

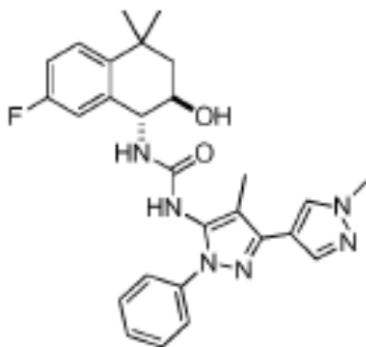
- 15 5-(3-((1,2-*trans*)-7-fluoro-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida

20 Etapa A: Preparación de 6-fluoro-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno: Preparado a partir de 7-fluoro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (Ejemplo 88, Etapa B; 601 mg, 3,09 mmol) de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 88, Etapa C. La mezcla de reacción bruta se llevó a la siguiente etapa sin procedimiento o purificación.

25 Etapa B: Preparación de 6-fluoro-3,3-dimetil-1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-b]oxireno: Preparado a partir de la mezcla de reacción bruta que contiene 6-fluoro-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno de la Etapa A de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 88, Etapa D. El producto bruto purificado mediante la columna en gel de sílice Red-Sep 120 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos al 5 %-10 %. Rendimiento: 110 mg (17 %). La asignación estructural se basó en correlaciones RMN ¹H NOE.

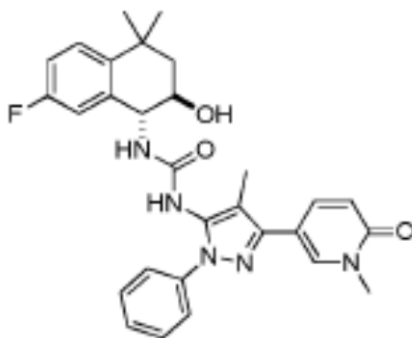
30 Etapa C: Preparación de *trans*-1-amino-7-fluoro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol: Preparado a partir de 6-fluoro-3,3-dimetil-1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-b]oxireno (110 mg, 0,572 mmol) de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 88, Etapa E. Rendimiento: 93 mg (70 %).

35 Etapa D: Preparación de 5-(3-((1,2-*trans*)-7-fluoro-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida: Preparado a partir de *trans*-1-amino-7-fluoro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (20 mg, 0,096 mmol) y 5-amino-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida (Intermedio 10, 22 mg, 0,096 mmol) de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 7, Etapa F. Rendimiento: 9 mg (20 %). MS m/z (APCI-neg) M-1 = 464,2.

Ejemplo 92

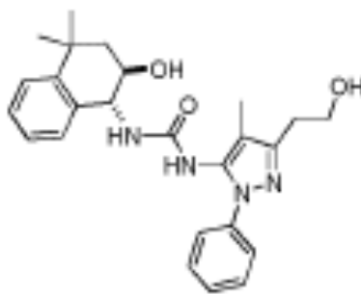
5 1-((1,2-trans)-7-fluoro-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea

El compuesto del título se preparó a partir de *trans*-1-amino-7-fluoro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Ejemplo 91, Etapa C; 20 mg, 0,096 mmol) y 1',4-dimetil-1-fenil-1H-[3,4'-bipirazol]-5-amina (Intermedio 12, 24 mg, 0,096 mmol) de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 79, Etapa F. Rendimiento: 12 mg (24 %). MS m/z (APCI-pos) M+1 = 489,2.

Ejemplo 93

15 1-((1,2-trans)-7-fluoro-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

El compuesto del título se preparó a partir de *trans*-1-amino-7-fluoro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Ejemplo 91, Etapa C; 20 mg, 0,096 mmol) y 5-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (Intermedio 7, 27 mg, 0,096 mmol) de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 79, Etapa F. Rendimiento: 10 mg (19 %). MS m/z (APCI-neg) M-1 = 514,2.

Ejemplo 94

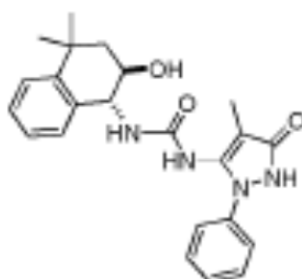
30 1-(trans-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(3-(2-hidroxietil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Etapa A: Preparación de 1-(3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(*trans*-2-hidroxi-4,4-

dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea: Una mezcla de (3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo (13,4 mg, 0,03 mmol), *trans*-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Intermedio X1, 12,5 mg, 0,033 mmol) y trietilamina (15,0 mg, 0,15 mmol) se combinaron en 0,2 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se cargó en un samplet y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo/agua al 0-70 %, para proporcionar el compuesto del título (7,5 mg, 0,014 mmol, 46 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 549,3 (M+H).

Etapa B: Preparación de 1-(*trans*-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(3-(2-hidroxietil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: 1-(3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(*trans*-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea (7,0 mg, 0,0128 mmol) y HCl (21,3 μ l, 0,128 mmol) (en IPA) se combinaron en 1 ml de DCM y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró y purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo/agua al 0-60 % para proporcionar el compuesto del título (2,3 mg, 0,00529 mmol, 41,5 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 435,2 (M+H).

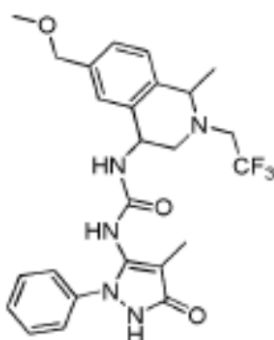
Ejemplo 95



1-(*trans*-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-5-oxo-2-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)urea

CDI (565,6 mg, 3,488 mmol), 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (Intermedio 2, Etapa A, 300 mg, 1,586 mmol) y NEt_3 (497,2 μ l, 3,567 mmol) se combinaron en 3 ml de DMF y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió CDI adicional (200 mg) y la reacción se agitó durante 3 días. Se añadió 1 ml de la solución resultante a una solución de *trans*-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Intermedio X1, 50 mg, 0,26 mmol) y NEt_3 (109 μ l, 0,78 mmol) en 0,2 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se cargó en un samplet y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo/agua al 0-70 % para proporcionar el compuesto del título (36 mg, 0,089 mmol, 34 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 407,2 (M+H).

Ejemplo 96

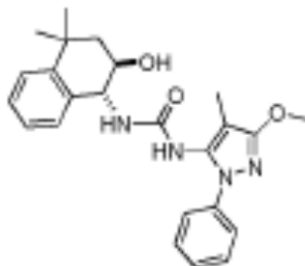


1-(6-(metoximetil)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-3-(4-metil-5-oxo-2-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)urea

CDI (565,6 mg, 3,488 mmol), 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (Intermedio 2, Etapa A, 300 mg, 1,586 mmol) y NEt_3 (497 μ l, 3,567 mmol) se combinaron en 3 ml de DMF y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió CDI adicional (200 mg) y la reacción se agitó durante 3 días. Se añadió 0,1 ml de la solución resultante a una solución de 6-(metoximetil)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-amina (10 mg, 0,035 mmol), y NEt_3 (11 μ l, 0,078 mmol) en 0,1 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se cargó en un samplet y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo/agua al 0-50 % para proporcionar el compuesto del título (6,9 mg, 0,014 mmol, 40 % de rendimiento). MS

(apci) $m/z = 504,2$ (M+H).

Ejemplo 97

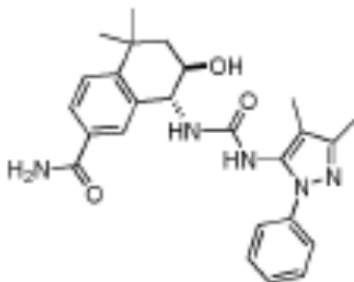


5

1-(trans-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

- 10 1-(trans-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-5-oxo-2-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)urea (Ejemplo 95, 77 mg, 0,19 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y MeOH (10 ml) y una solución de TMS-Diazometano en hexanos (142 μ l, 0,28 mmol) se añadió gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró y se purificó con cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo/agua al 0-70 %, para proporcionar el producto del título como un sólido blanco (40 mg, 0,095 mmol, 50 % de rendimiento) (pico 2, MS (apci) $m/z = 421,1$ (M+H)) y el subproducto regioisomérico 1-(1,4-dimetil-5-oxo-2-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)-3-(trans-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea (11 mg, 0,026 mmol, 14 % de rendimiento) (pico 1, MS (apci) $m/z = 421,2$ (M+H)).
- 15

Ejemplo 98



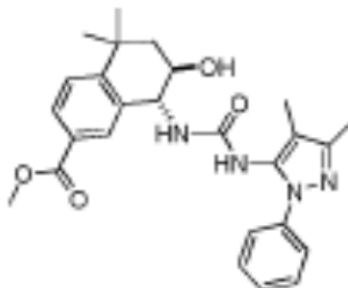
20

trans-8-(3-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureido)-7-hidroxi-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxamida

- 25 Etapa A: Preparación de 3,3-dimetil-1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-b]oxiren-6-carboxilato de metilo: Se disolvió 6-bromo-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno (200 mg, 0,843 mmol) (preparado como se describe en la Etapa B, Intermedio X4) en THF (10 ml) y se enfrió a -78°C . Una solución 1,7 N de *tert*-BuLi en pentano (1,141 ml, 1,94 mmol) se añadió gota a gota y la reacción se agitó a -78°C durante 20 minutos. Se añadió clorofornato de metilo (130 μ l, 1,69 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche, se inactivó con salmuera (10 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de papel separador de fases y se concentraron. El producto bruto se purificó con columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos al 0-10 %, para proporcionar 5,5-dimetil-5,6-dihidronaftalen-2-carboxilato de metilo (69 mg, 0,319 mmol, 37,8 % de rendimiento) que se disolvió en DCM (5 ml) y NaHCO_3 (acuoso saturado, 5 ml) y se agitó a 0°C . Se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (87 mg, 0,35 mmol) y la reacción se permitió a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extrajo con varias porciones de DCM, y los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de un papel separador de fase y se concentraron para proporcionar 3,3-dimetil-1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-b]oxiren-6-carboxilato de metilo (66 mg, 0,28 mmol, 89 % de rendimiento). RMN ^1H (CDCl_3) 8,10-8,12 (m, 1H), 7,96-8,00 (m, 1H), 7,41-7,46 (m, 1H), 3,90-3,95 (m, 4H), 3,72-3,77 (m, 1H), 2,18-2,28 (s, 6H), 1,18-1,90 (m, 1H), 1,37 (s, 1H), 1,32 (s, 1H) ppm.
- 30
- 40 Etapa B: Preparación de la "Solución A": Se combinó CDI (144 mg, 0,534 mmol), 3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (100 mg, 0,534 mmol) y NEt_3 (250 μ l, 1,79 mmol) en 1,75 ml de DMF y se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La solución resultante se utilizó en el procedimiento que se describe a continuación.
- 45 Etapa C: Preparación de trans-8-(3-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureido)-7-hidroxi-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxamida: 3,3-dimetil-1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-b]oxireno-6-carboxilato de metilo (66 mg, 0,2841 mmol) e hidróxido de amonio concentrado (3,161 ml, 28,41 mmol) se combinaron en un recipiente sellado y se agitó en un baño de arena a 50°C durante 5 horas. La reacción se enfrió, se concentró y se disolvió en DMF (1

ml). Se añadieron 1052 μ l de "Solución A" seguido de NEt_3 (196 μ l, 1,40 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se cargó en un samplet y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo/agua al 0-70 % , para proporcionar el producto del título como un sólido blanco (4,1 mg, 0,00916 mmol, 3,26 % de rendimiento) (pico 2, MS (apci) m/z = 448,3 (M+H)), así como también un subproducto ácido *trans*-8-(3-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureido)-7-hidroxi-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico (11,3 mg, 0,0252 mmol, 8,97 % de rendimiento) (peak 1, (MS (apci) m/z = 449,2 (M+H)).

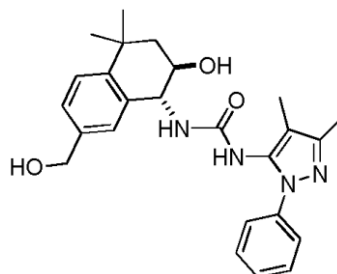
Ejemplo 99



trans-metil 8-(3-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureido)-7-hidroxi-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato

Se disolvió ácido *trans*-8-(3-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureido)-7-hidroxi-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico (Subproducto del Ejemplo 98, 5,0 mg, 0,011 mmol) se disolvió en MeOH (0,5 ml) y DCM (0,5 ml) y se añadió una solución 2M de TMS-Diazometano en hexanos (11,1 μ l, 0,022 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora, se añadió ácido fórmico (1 gota) y la reacción se concentró para proporcionar *trans*-metil 8-(3-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureido)-7-hidroxi-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato (5,10 mg, 0,011 mmol, 98,9 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 463,3 (M+H).

Ejemplo 100



(1-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(*trans*-2-hidroxi-7-(hidroximetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea

Se disolvió 8-(3-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureido)-7-hidroxi-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de *trans*-metilo (10 mg, 0,0216 mmol) en THF (1 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución 1M de LiAlH_4 en THF (21,6 μ l, 0,0216 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió decahidrato de sulfato de sodio (69 mg, 0,22 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo/agua al 0-60 %, para proporcionar 1-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(*trans*-2-hidroxi-7-(hidroximetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea (4,2 mg, 0,01 mmol, 44,7 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 435,2 (M+H).

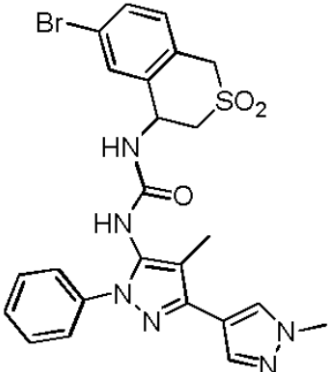
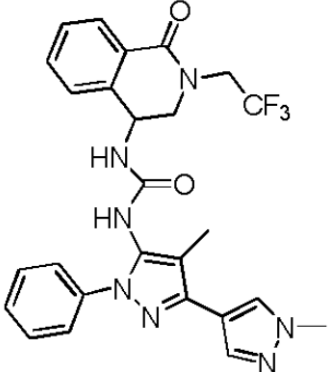
Los compuestos listados en la Tabla 3 se prepararon de una manera similar como se describe en el Ejemplo 1, reemplazando 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina y 1',4'-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato de fenilo con los materiales de partida de amina y fenilcarbamato adecuados, respectivamente.

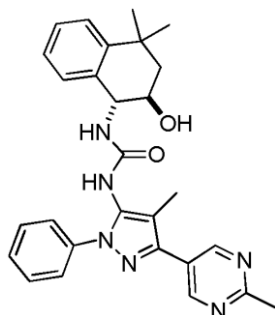
Tabla 3

N.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
101		1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(<i>trans</i> -2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea	443,2 (M+H)
102		1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(<i>trans</i> -2-hidroxi-7-(metoximetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea	515,3
103		(S)-1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea	445,2 (M+H)
104		1-(<i>trans</i> -7-cloro-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	505,3 (M+H)
105		1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(<i>trans</i> -2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea	471,2 (M+H)
106		1-(<i>trans</i> -2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	496,2 (M-H)

N.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
107		1-(trans-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	496,2 (M-H)
108		1-(trans-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(2-fenil-4,6-dihidro-2H-furo[3,4-c]pirazol-3-il)urea	517,2 (M-H)
109		1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(6-(metoximetil)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)urea	568,3 (M+H)
110		5-(3-(6-(metoximetil)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida	529,2 (M-H)

N.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
111		1-(6-(metoximetil)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-fenil-1H-pirazo 1-5-il)urea	568,2 (M+H)
112		1-(6-bromotiocroman-4-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	523,0 525,0 (M+H)
113		1-(6-bromo-1,1-dioxidotiocroman-4-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	555,1 557,1 (M+H)
114		1-(6-bromoisotiocroman-4-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	521,1 523,1 (M-H)

N.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
115		1-(6-bromo-2,2-dioxidoisotiocroman-4-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	553,0 555,0 (M-H)
116		1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)urea	522,1 (M-H)

Ejemplo 117

5

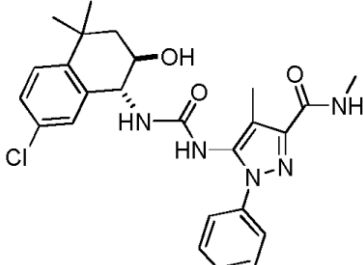
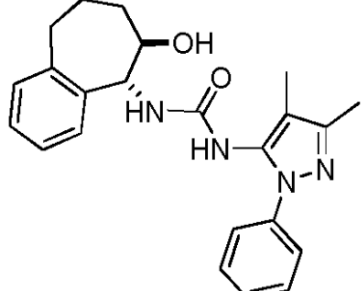
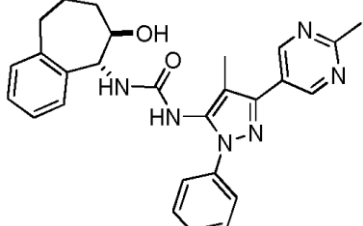
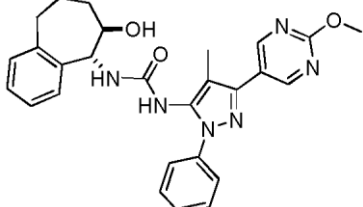
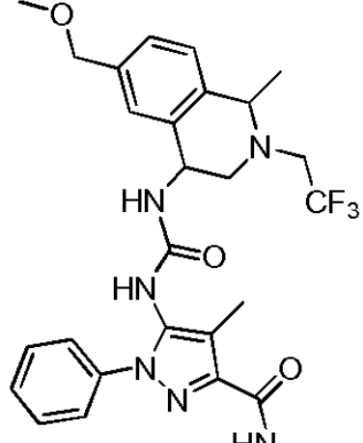
1-((1,2-trans)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Una mezcla de CDI (61,1 mg, 0,226 mmol) (se estima una potencia de 60 % basándose en experimentos anteriores), se combinó 4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermedio Y4, 60 mg, 0,226 mmol) y NEt₃ (99,3 µl, 0,712 mmol) en DMF (0,9 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Una alícuota de esta solución que contenía 5-(5-isocianato-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpirimidina (aprox. 0,22 M, 108 µl, 0,024 mmol) se diluyó con DMF (0,2 ml), seguido de la adición de *trans*-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Intermedio X1, 5 mg, 0,026 mmol) y trietilamina (12 mg, 0,12 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía de fase inversa, (C18, de acetonitrilo/agua al 0-70 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (4,3 mg, 37 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 483,3 (M+H).

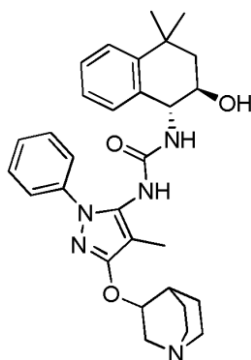
Los compuestos listados en la Tabla 4 se prepararon de una manera similar como se describe en el Ejemplo 117, reemplazando 4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina y *trans*-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol con los materiales de partida de aminopirazol y amina adecuados, respectivamente.

Tabla 4

N.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
118		1-(<i>trans</i> -2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	455,2 (M+H)
119		1-(<i>trans</i> -2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(3-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	471,2 (M+H)
120		5-(3-(<i>trans</i> -2-hidroxi-7-(metoximetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida	490,3 (M-H)
121		1-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(<i>trans</i> -2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea	377,2 (M+H)
122		1-(<i>trans</i> -2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	518,3 (M+H)
123		1-(<i>trans</i> -2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	490,3 (M+H)
124		5-(3-(<i>trans</i> -2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida	448,2 (M+H)

N.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
125		5-(3-(trans-7-cloro-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida	482,2 (M+H)
126		1-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(trans-6-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)urea	391,2 (M+H)
127		1-(trans-6-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	469,2 (M+H)
128		1-(trans-6-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-il)-3-(3-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	485,2 (M+H)
129		5-(3-(6-(metoximetil)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida	543,2 (M-H)

N.º de ejemplo	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
130		1-(4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)urea	534,2 (M-H)
131		1-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)urea	458,2 (M+H)

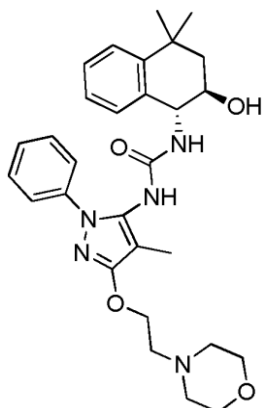
Ejemplo 132

5

1-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-1-fenil-3-(quinuclidin-3-iloxi)-1H-pirazol-5-il)urea

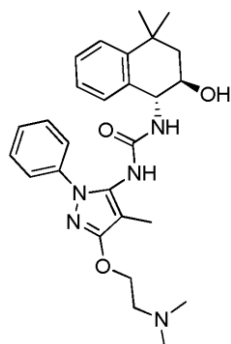
10 A una solución de 4-metil-1-fenil-3-(quinuclidin-3-iloxi)-1H-pirazol-5-amina (0,051 g, 0,17 mmol) en DCM de DriSolve (1,7 ml) se enfrió con un baño de agua helada, se añadió trifosgeno (0,0304 g, 0,10 mmol) seguido de DIEA (0,089 ml, 0,51 mmol). Se agitó a 0 °C durante 1 hora, después se añadió (1R,2R)-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Intermedio X2, 0,033 g, 0,17 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa, (C18, metanol/agua al 5 a 70 %) para proporcionar el producto como un sólido blanco (28,3 mg, 32 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 516,3 (M+H).

15

Ejemplo 133

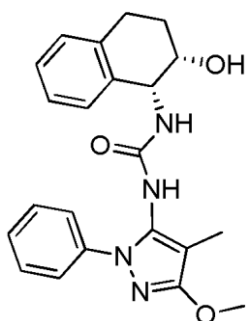
5 1-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-(2-morfolinoetoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

El producto del título se preparó como se describió para el Ejemplo 132, utilizando 4-metil-3-(2-morfolinoetoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermedio P141, 0,025 g, 0,0827 mmol) en vez de 4-metil-1-fenil-3-(quinuclidin-3-iloxi)-1H-pirazol-5-amina. El material bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa, (C18, acetonitrilo/agua al 5 a 50 %) para proporcionar el producto como un sólido blanco (24 mg, 55 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 520,3 (M+H).

Ejemplo 134

20 1-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea

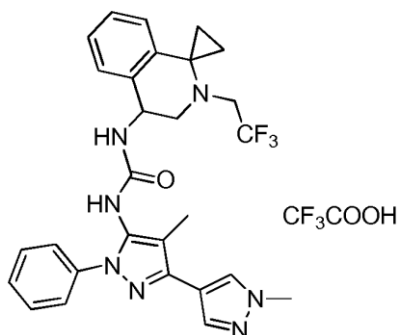
El producto del título se preparó como se describió para el Ejemplo 132, utilizando 3-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermedio Y6, 0,030 g, 0,115 mmol) en vez de 4-metil-1-fenil-3-(quinuclidin-3-iloxi)-1H-pirazol-5-amina. El producto se aisló directamente mediante cromatografía de fase inversa, (C18, acetonitrilo/agua al 5 a 50 %) como un sólido blanco (10 mg, 18 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 478,3 (M+H).

Ejemplo 135

1-((1R,2S)-2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Etapa 1. Síntesis de ((1R,2S)-2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo. Se disolvió carbamato de terc-butilo (363 mg, 3,10 mmol) en 1-propanol (4 ml) en un recipiente de centelleo de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética. A esta solución se añadió una solución recién preparada de hidróxido de sodio (122 mg, 3,05 mmol) en agua (7,5 ml) mientras se agitaba, seguido de hipoclorito de terc-butilo recién preparado (331 mg, 3,05 mmol, 0,35 ml). Se añadió una solución de (DHQD)2PHAL ligando (38,9 mg, 0,0499 mmol) en 1-propanol (3,5 ml) para proporcionar una solución incolora transparente. El recipiente de reacción se sumergió en un baño de agua a temperatura ambiente y se agitó durante unos pocos minutos y luego se añadió 1,2-dihidronaftaleno (130 mg, 0,999 mmol) seguido de K₂OsO₄·2H₂O (14,7 mg, 0,0399 mmol) en una porción. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (7 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron. El material bruto se purificó primero con cromatografía de sílice (acetona en hexanos al 10 %) y después con cromatografía de fase inversa (C18, MeOH/agua al 5 a 65 %) para proporcionar el producto como un sólido vidrioso incoloro (50 mg, 19 % de rendimiento).

Etapa 2. Síntesis de 1-((1R,2S)-2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea. ((1R,2S)-2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato de terc-butilo (25 mg, 0,095 mmol) se trató con 1:1 v/v TFA/DCM (1 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora, después se concentró. El residuo se absorbió en DCM (2 ml), se lavó con NaOH 1N y salmuera (1 ml cada uno) y la fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se absorbió en IPA (0,4 ml), seguido por la adición de (3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo (intermedio 3, 31 mg, 0,095 mmol) en una porción. La suspensión lechosa resultante se calentó brevemente con una pistola de calor para obtener una solución transparente y después se calentó a 50 °C durante 3 horas, después a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, se enjuagó con IPA enfriada con hielo primero seguido por éter (0,5 ml cada uno), proporcionando el producto como un sólido blanco (10 mg, 27 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 393,2 (M+H).

Ejemplo 136

Trifluoroacetato de 1-((1',4'-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolin]-4'-il)urea

Etapa A: Preparación de N-(2,2-dimetoxietil)-1-fenilciclopropanamina: Una solución de 1-fenilciclopropanamina (3,14 g, 23,6 mmol) en DCM anhidro (100 ml) se trató con 2,2-dimetoxiacetaldehído (4,09 g, 60 % en agua, 23,6 mmol) seguido de ácido acético (135 µl, 2,36 mmol) y MgSO₄ (6,0 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de DCM y el filtrado se trató con Na(OAc)₃BH (5,5 g, 25,9 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla se trató con hielo y NaOH 2N y después se extrajo con DCM (30 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na₂SO₄, filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 4:1 de hexanos/EtOAc para proporcionar N-(2,2-dimetoxietil)-1-fenilciclopropanamina (2,31 g, 44 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS (EI) m/z = 220,05 (M-H).

Etapa B: Preparación de N-(2,2-dimetoxietil)-1-fenil-N-(2,2,2-trifluoroetil)ciclopropanamina: A una solución de N-(2,2-dimetoxietil)-1-fenilciclopropanamina (2,31 g, 10,44 mmol) en DMF anhidro (10 ml) se añadió 2,2,2-trifluoroetiltriflato (3,76 ml, 26,1 mmol) seguido de Et₃N (6,36 ml, 36,5 mmol). La mezcla se calentó en un recipiente sellado a 45 °C durante 16 horas, luego se trató con 2,2,2-trifluoroetiltriflato (5 ml) y se agitó a 65 °C durante 6 horas. La mezcla enfriada se dividió entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml 4 veces) y salmuera (20 ml), después se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 9:1 a 4:1 de hexanos:EtOAc para proporcionar N-(2,2-dimetoxietil)-1-fenil-N-(2,2,2-trifluoroetil)ciclopropanamina (934 mg, 29 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS (apci) m/z = 303,2 (M+H).

Etapa C: Preparación de 2'-(2,2,2-trifluoroetil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolin]-4'-ol: N-(2,2-dimetoxietil)-1-fenil-N-(2,2,2-trifluoroetil)ciclopropanamina (934 mg, 3,08 mmol) se trató con ácido perclórico (3,72 ml,

61,6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se trató con hielo y NaOH 2N, se agitó durante 1 hora y después se extrajo con DCM (20 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 9:1 hexanos:EtOAc, para proporcionar 2'-(2,2,2-trifluoroetil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolin]-4'-ol (328 mg, 41 % de rendimiento) como un sólido cristalino cremoso. MS (apci) m/z = 258,1 (M+H).

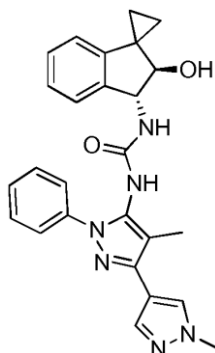
Etapa D: Preparación de 4'-cloro-2'-(2,2,2-trifluoroetil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolina]: A una solución de 2'-(2,2,2-trifluoroetil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolin]-4'-ol (50 mg, 0,19 mmol) en DCM anhidro (1 ml) a 0 °C se añadió cloruro de mesilo (17 µl, 0,21 mmol) seguido de DIEA (68 µl, 0,39 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se dividió entre agua (10 ml) y DCM (10 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (5 ml, 2 veces) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) y se concentró para proporcionar 4'-cloro-2'-(2,2,2-trifluoroetil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolina] (50 mg, 93 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS (EI) m/z = 275,89 (M+H).

Etapa E: Preparación de 4'-azido-2'-(2,2,2-trifluoroetil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolina]: A una solución de 4'-cloro-2'-(2,2,2-trifluoroetil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolina] (50 mg, 0,18 mmol) en DMF anhidro (1 ml) se añadió azida de sodio (24 mg, 0,36 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 3 horas, luego se enfrió y se dividió entre agua (10 ml) y EtOAc (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml, 2 veces) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml, 4 veces), salmuera (5 ml), luego se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 9:1 hexanos:EtOAc, para proporcionar 4'-azido-2'-(2,2,2-trifluoroetil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolina] (19 mg, 37 % de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (apci) m/z = 255,1 (M-[N₂]+H).

Etapa F: Preparación de 2'-(2,2,2-trifluoroetil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolin]-4'-amina: Una solución de 4'-azido-2'-(2,2,2-trifluoroetil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolina] (19 mg, 0,067 mmol) en metanol (5 ml) se trató con Pd/C al 5 % (húmedo, tipo Degussa, 2 mg) y se agitó a una atmósfera de globo de hidrógeno durante 3 horas. La mezcla se filtró con papel GF y el filtrado se concentró para proporcionar 2'-(2,2,2-trifluoroetil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolin]-4'-amina (14 mg, 81 % de rendimiento) como una goma incolora. MS (apci) m/z = 257,1 (M+H).

Etapa G: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(2'-(2,2,2-trifluoroetil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolin]-4'-il)urea: A una solución de 2'-(2,2,2-trifluoroetil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolin]-4'-amina (14 mg, 0,055 mmol) en DCM anhidro (1 ml) se añadió (1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)carbamato de fenilo [Intermedio 13] (18 mg, 0,50 mmol) seguido de DIEA (26 µl, 0,15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se dividió entre agua (10 ml) y DCM (10 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (5 ml, 2 veces) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con MeOH/DCM al 2 %, después con HPLC de fase inversa (ACN/agua al 5-95 % /TFA al 0,1 % durante 20 minutos) para proporcionar el compuesto del título sal de TFA (3,7 mg, 11 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 534,2 (M-H).

Ejemplo 137



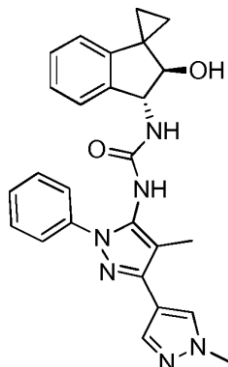
1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(2'(R,3'R)-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-3'-il)urea

A (2'R,3'R)-3'-amino-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-2'-ol (Intermedio X9, 10,6 mg, 0,0605 mmol) se añadió iPrOH (0,6 ml) después (1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)carbamato de fenilo (Intermedio 13, 22,6 mg, 0,0605 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 15 minutos y luego se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. La suspensión se filtró, se enjuagó con Et₂O (1 ml, 4 veces) y el sólido se

recolectó para proporcionar el producto como un sólido blanco (20,4 mg, 74 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 455,2 (M+H).

Ejemplo 138

5



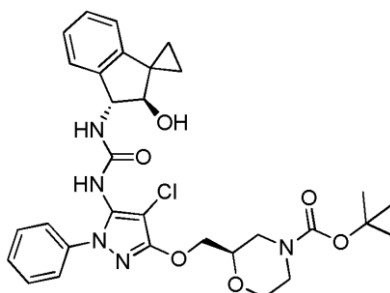
1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((2'S,3'S)-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)urea

10

A (2'S,3'S)-3'-amino-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-inden]-2'-ol (Intermedio X10, 18,4 mg, 0,105 mmol) se añadió iPrOH (1 ml) después (1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)carbamato de fenilo (Intermedio 13, 39,2 mg, 0,105 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 15 minutos y se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. La suspensión se filtró, se enjuagó con Et₂O (1 ml, 4 veces) y el sólido se recolectó para proporcionar el producto como un sólido blanco (37,4 mg, 78 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 455,2 (M+H).

15

Ejemplo 139



20

2-(((4-cloro-5-((2'R,3'R)-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)ureido)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolino-4-carboxilato de (R)-terc-butilo

Etapa A: Preparación de 2-(((5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolino-4-carboxilato de (R)-terc-butilo: A una solución de 2-(((5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolino-4-carboxilato de (R)-terc-butilo (Intermedio Y8, 200 mg, 0,534 mmol) en EtOAc (5 ml) se añadió NaOH acuoso (2 M, 0,534 ml, 1,068 mmol) después cloroformato de fenilo (100 µl, 0,8012 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas y luego transfirió a un embudo separador con EtOAc (25 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con H₂O (25 ml), salmuera (25 ml), se secó (MgSO₄), se filtraron y concentraron hasta obtener un jarabe espeso. Se añadió hexanos (10 ml), se sometió a ultrasonido, se decantaron los hexanos, después se secó a vacío alto para proporcionar el producto como un sólido marrón (242 mg, 92 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 495,2 (M+H).

25

30

Etapa B: Preparación de 2-(((4-cloro-5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolino-4-carboxilato de (R)-terc-butilo: A una solución de 2-(((5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolino-4-carboxilato de (R)-terc-butilo (242 mg, 0,489 mmol) en DCM (5 ml) se añadió NCS (85 mg, 0,636 mmol) y PPTS (12,3 mg, 0,049 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 días, luego se diluyó con H₂O (10 ml), se extrajo con DCM (10 ml, 3 veces), y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, con elución con acetona/hexanos al 0-30 % para proporcionar el producto como un sólido anaranjado (153 mg, 66 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 429,1 (M-Boc).

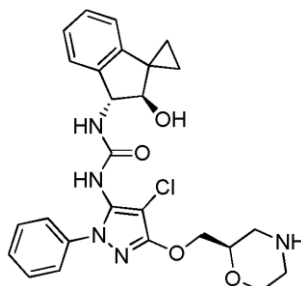
35

40

Etapa C: Preparación de 2-(((4-cloro-5-((2'R,3'R)-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)ureido)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolino-4-carboxilato de (R)-terc-butilo: A una solución de (2'R,3'R)-3'-amino-2',3'-

dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-inden]-2'-ol (Intermedio X9, 24,2 mg, 0,138 mmol) en iPrOH (1,4 ml) se añadió 2-(((4-cloro-5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolino-4-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (73 mg, 0,138 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se diluyó con DCM (2 ml) y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, eluyendo con MeOH/DCM al 0-10 % para proporcionar el producto como un sólido blancuzco (64 mg, 76 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 510,2 (M-Boc).

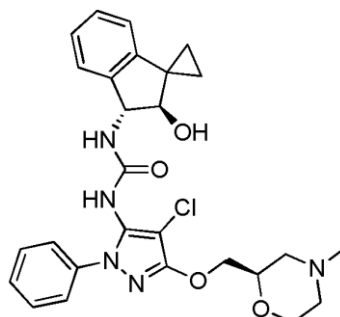
Ejemplo 140



1-(4-cloro-3-(((R)-morfolin-2-ilmetoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((2'R,3'R)-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)urea

A una suspensión de 2-(((4-cloro-5-(3-((2'R,3'R)-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)ureido)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolino-4-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (Ejemplo 139, 61 mg, 0,100 mmol) en iPrOH (0,2 ml) se añadió HCl (5-6M en iPrOH, 500 μ l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas, luego se diluyó con NaHCO_3 acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con DCM (15 ml). La fase acuosa se diluyó con H_2O (5 ml), después la fase acuosa se extrajo con MeOH al 10 %/DCM al 90% (10 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron, se concentraron y se secaron a alto vacío para proporcionar el producto como un sólido blanco (44,7 mg, 88 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 510,2 (M+H).

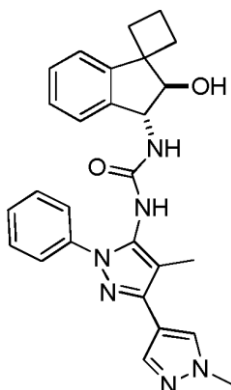
Ejemplo 141



1-(4-cloro-3-(((R)-4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((2'R,3'R)-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)urea

A una suspensión de 1-(4-cloro-3-(((R)-morfolin-2-ilmetoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((2'R,3'R)-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)urea (Ejemplo 140, 25 mg, 0,049 mmol) en DCE (1 ml) se añadió paraformaldehído (3,5 mg, 0,117 mmol), después triacetoxiborohidrido de sodio (15,6 mg, 0,074 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego a 50 °C durante 1 hora. Se añadió triacetoxiborohidruo de sodio adicional (8 mg, 0,038 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se añadió triacetoxiborohidruo de sodio adicional (8 mg, 0,038 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (10 ml). Las fases se separaron y se extrajo la fase acuosa con MeOH al 10 %/DCM al 90 % (10 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, eluyendo con NH_3 /MeOH al 0-10 % en DCM para proporcionar el producto como un sólido blanco (14,3 mg, 56 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 524,2 (M+H).

Ejemplo 142

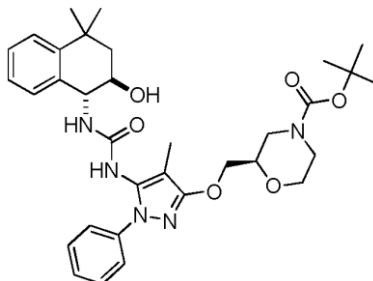


1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(trans-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-inden]-3'-il)urea

- 5 Etapa A: Preparación de espiro[ciclobutano-1,1'-indeno]: A una solución de 1H-indeno (1,00 g, 8,609 mmol) y 1,3-dibromopropano (967 μ l, 9,470 mmol) en DMSO (43 ml) se añadió KOTBu (2,125 g, 18,939 mmol) en 4 porciones durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, después se diluyó con H₂O (50 ml) y se extrajo con Et₂O (50 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (50 ml), después salmuera (50 ml, 3 veces), después se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, con elución con hexanos, para proporcionar el producto como un aceite incoloro (0,57 g, 42 % de rendimiento).

- 15 Etapa B: Preparación de 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(trans-2'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-inden]-3'-il)urea: Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 55, Etapas B-D, reemplazando espiro[ciclopropano-1,1'-indeno] en la Etapa B con espiro[ciclobutano-1,1'-indeno]. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con acetona/hexanos al 0-60 % para proporcionar el producto como un sólido blanco (5,2 mg, 42 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 469,2 (M+H).

Ejemplo 143

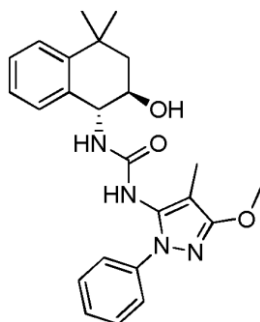


2-(((5-(3-(trans-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolino-4-carboxilato de (R)-terc-butilo

- 25 Etapa A: Preparación de 2-(((4-metil-5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolino-4-carboxilato de (R)-terc-butilo: A una solución de 2-(((5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolino-4-carboxilato de (R)-terc-butilo (Intermedio Y7, 20 mg, 0,0515 mmol) en EtOAc (0,5 ml) se añadió NaOH acuoso (2M, 51 μ l, 0,103 mmol) después clorformato de fenilo (10 μ l, 0,077 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días y luego transfirió a un embudo separador con EtOAc (10 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con H₂O (10 ml), salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron hasta obtener un jarabe espeso. Se añadió hexanos (10 ml), se sometió a ultrasonido, se decantaron los hexanos, después se secó a vacío alto para proporcionar el producto como un sólido naranja (20,5 mg, 78 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 509,2 (M+H).

- 35 Etapa B: Preparación de 2-(((5-(3-(trans-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolino-4-carboxilato de (R)-terc-butilo: A una solución de 2-(((4-metil-5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolino-4-carboxilato de (R)-terc-butilo (20 mg, 0,033 mmol) en iPrOH (0,5 ml) se añadió trans-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Intermedio X1, 7,5 mg, 0,039 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se purificó directamente mediante cromatografía en columna de sílice, eluyendo con MeOH/DCM al 0-10 % para proporcionar el producto como un sólido blancuzco (13,7 mg, 53 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 606,3 (M+H).

Ejemplo 144



1-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

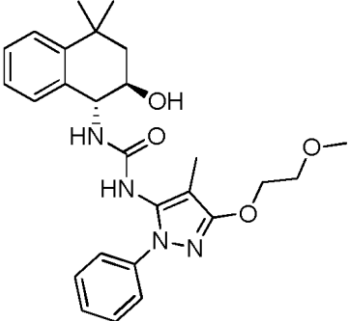
- 5 Etapa A: Preparación de (3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo: A una solución de 3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermedio 2, 646 mg, 3,179 mmol) en EtOAc (32 ml) se añadió NaOH acuoso (2M, 3,18 ml, 6,357 mmol), después cloróformato de fenilo (0,5981 ml, 4,768 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y luego se transfirió a un embudo separador con EtOAc (25 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con H₂O (25 ml), salmuera (25 ml), se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron hasta obtener un jarabe espeso. Se añadió hexano (10 ml) y la mezcla se sometió a ultrasonido. Los hexanos se decantaron y después se secaron a vacío alto para proporcionar el producto como un sólido amarillo pálido (908 mg, 88 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 324,1 (M+H).
- 10
- 15 Etapa B: Preparación de 1-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: A (1R,2R)-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Intermedio X2, 198 mg, 1,04 mmol) se añadió iPrOH (5 ml) y (3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo (335 mg, 1,04 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 45 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión se filtró, se enjuagó con iPrOH (0,5 ml, 2 veces), después Et₂O (1 ml, 5 veces). Se recolectó el sólido, después se recrystalizó en iPrOH (2 ml), para proporcionar el producto como un sólido blanco (95 mg, 22 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 421,2 (M+H).
- 20

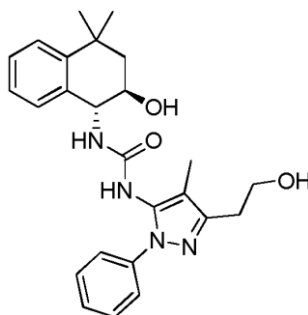
Los ejemplos en la Tabla 5 se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 144, sustituyendo el intermedio de aminopirazol adecuado en la Etapa A.

25

Tabla 5

N.º de ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
145		1-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	391,2 (M+H)
146		1-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea	435,3 (M+H)

N.º de ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
147		1-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(3-(2-metoxietoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	465,3 (M+H)

Ejemplo 148

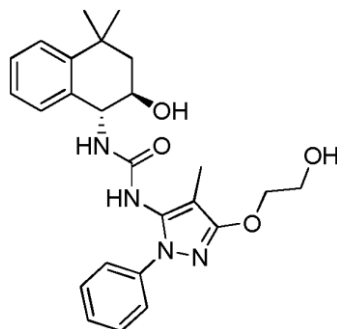
5

1-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(3-(2-hidroxi-etil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

10 Etapa A: Preparación de 1-3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea: Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 144, reemplazando 3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina en la Etapa A con 3-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermedio Y9). La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, con elución con acetona/hexanos al 0-60 % para proporcionar el producto como un sólido amarillo pálido (26,8 mg, 47 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 549,3 (M+H).

15 Etapa B: Preparación de 1-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(3-(2-hidroxi-etil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: A una solución de 1-3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea (26,8 mg, 0,0488 mmol) en EtOH (0,5 ml) se añadió HCl (5-6 M en iPrOH, 0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se recolectó, después se diluyó con Et₂O (3 ml, 3 veces) y se concentró después de cada adición y se secó a vacío alto para proporcionar el producto como un sólido amarillo pálido (24,1 mg, 113 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 435,3 (M+H).

20

Ejemplo 149

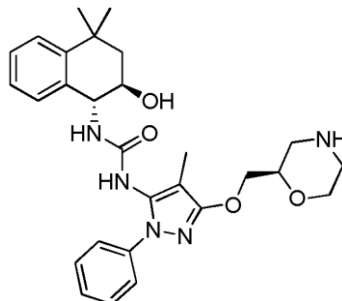
25

1-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(3-(2-hidroxi-etoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

30 Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 148, reemplazando 3-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina en la Etapa A con 3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

(Intermedio P203), para proporcionar el producto del título como un sólido blancuzco (33,7 mg, 106 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 451,3 (M+H).

Ejemplo 150

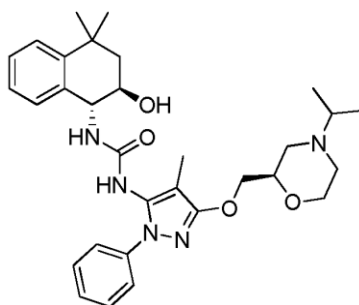


1-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-((R)-morfolin-2-ilmetoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Etapa A: Preparación de 2-(((5-(3-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolino-4-carboxilato de (R)-terc-butilo: Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 143, reemplazando *trans*-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol en la Etapa B con (1R,2R)-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Intermedio X2), para proporcionar el producto como un sólido amarillo pálido (134 mg, 75 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 606,3 (M+H).

Etapa B: Preparación de 1-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-((R)-morfolin-2-ilmetoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: A una solución de 2-(((5-(3-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolino-4-carboxilato de (R)-terc-butilo (134 mg, 0,221 mmol) en iPrOH (3 ml) se añadió HCl (5-6M en iPrOH, 350 μ l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas después se añadió HCl adicional (5-6M en iPrOH, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, luego se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml) y se extrajo con DCM (25 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y se secaron a alto vacío para proporcionar el producto como un sólido amarillento tostado (99 mg, 81 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 506,3 (M+H).

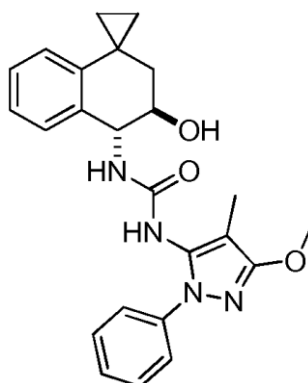
Ejemplo 151



1-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(3-(((R)-4-isopropilmorfolin-2-il)metoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

A una suspensión de 1-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-((R)-morfolin-2-ilmetoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea (Ejemplo 150, 20 mg, 0,040 mmol) en DCE (0,5 ml) se añadió acetona (29 μ l, 0,396 mmol) después NaBH(OAc)₃ (13 mg, 0,059 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 19 horas, después se añadió acetona adicional (60 μ l, 0,817 mmol) y NaBH(OAc)₃ (20 mg, 0,094 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se diluyó con DCM (10 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). Las fases se separaron y se extrajo la fase acuosa con MeOH al 10 %/DCM al 90 % (10 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, eluyendo con NH₃/MeOH al 0-10 % en DCM para proporcionar el producto como un sólido blanco (16,3 mg, 75 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 548,3 (M+H).

Ejemplo 152



5 1-((trans-3'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftalen]-4'-il)-3-(3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

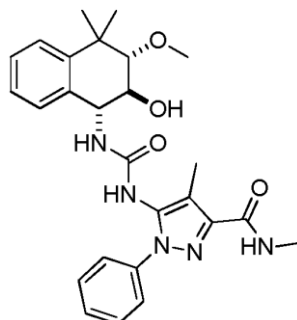
Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 144, reemplazando (1R,2R)-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol en la Etapa B con *trans*-4'-amino-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftalen]-3'-ol (Intermedio X11). La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, eluyendo con NH₃/MeOH al 0-10 % en DCM para proporcionar el producto como un sólido blanco (5,0 mg, 40 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 419,2 (M+H).

Los siguientes ejemplos en la Tabla 6 se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 85, usando el intermedio de aminopirazol adecuado.

Tabla 6

N.º de ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
153		1-((r-1,t-2,t-3)-2-hidroxi-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	451,2 (M+H)
154		1-((r-1,t-2,t-3)-2-hidroxi-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	528,2 (M+H)
155		1-((r-1,t-2,t-3)-2-hidroxi-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	513,2 (M+H)

Ejemplo 156



5 5-(3-((*r*-1,*t*-2,*c*-3)-2-hidroxi-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida

10 Etapa A: Preparación de (*r*-1a,*c*-2,*t*-7b)-3,3-dimetil-1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-*b*]oxiren-2-ol: 1,1-dimetil-1,2-dihidronaftalen-2-ol agitado (Ejemplo 85, Etapa C, 1,2 g, 6,89 mmol) con 1,2-dicloroetano (15 ml) en un baño de hielo y se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (15 ml). Se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (2,55 g, 10,3 mmol) y la mezcla de reacción se permitió calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y DCM (30 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 2N (30 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos al 25 %
15 seguido de EtOAc/hexanos al 40 %. Rendimiento: 662 mg (51 %).

20 Etapa B: Preparación de (*r*-1a,*c*-2,*t*-7b)-2-metoxi-3,3-dimetil-1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-*b*]oxireno: Se cargó un matraz de fondo redondo con (*r*-1a,*c*-2,*t*-7b)-3,3-dimetil-1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-*b*]oxiren-2-ol (662 mg, 3,48 mmol) y DMF anhidro (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo e hidruro de sodio (209 mg, 5,22 mmol; 60 % en aceite) se añadió en porciones durante 10 minutos en una corriente de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos en un baño de hielo y luego se añadió yodometano (433 ml, 6,96 mmol). Se retiró el matraz del baño de hielo, se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con NH₄Cl acuoso saturado (10 ml), después se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El material bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. (rendimiento teórico asumido. Rendimiento: 777 g (109 %).

30 Etapa C: Preparación de (*r*-1,*t*-2,*c*-3)-1-amino-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol: El compuesto del título se preparó a partir de (*r*-1a,*c*-2,*t*-7b)-2-metoxi-3,3-dimetil-1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-*b*]oxireno (711 mg, 3,48 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 79, Etapa E. Rendimiento: 315 mg (41 %).

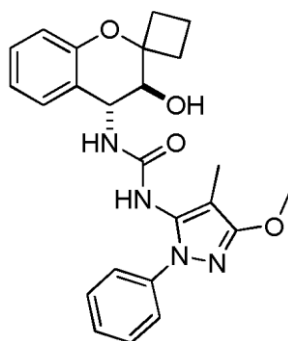
35 Etapa D: Preparación de 5-(3-((*r*-1,*t*-2,*c*-3)-2-hidroxi-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida: El compuesto del título se preparó a partir de (*r*-1,*t*-2,*c*-3)-1-amino-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (20 mg, 0,090 mmol) y 5-amino-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida (Intermedio 10; 21 mg, 0,090 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 79, Etapa F. Rendimiento: 4 mg (9 %). MS *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 478,2.

40 Los compuestos de la Tabla 7 se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 156 usando los intermedios de aminopirazol adecuados.

Tabla 7

N.º de ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) <i>m/z</i>
------------	------------	--------	----------------------

N.º de ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
157		1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((r-1,t-2,c-3)-2-hidroxi-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea	501,2 (M+H)
158		1-((r-1,t-2,c-3)-2-hidroxi-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	548,3 (M+H)

Ejemplo 159

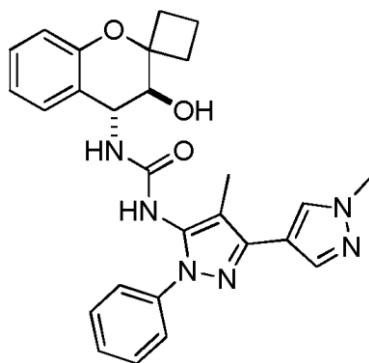
5

1-(trans-3-hidroxispiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

10

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 144, reemplazando (1R,2R)-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol en la Etapa B con *trans*-4-aminoespiro[croman-2,1'-ciclobutan]-3-ol (Intermedio X12, 10 mg, 0,049 mmol). La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con acetona/hexanos al 0-50 % para proporcionar el producto como un sólido blanco (17,2 mg, 81 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 435,3 (M+H).

Ejemplo 160



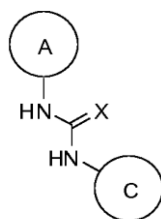
5 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(trans-3-hidroxispiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-il)urea

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 159, reemplazando (3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo con (1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)carbamato de fenilo (Intermedio 13, 18,2 mg, 0,049 mmol). La mezcla de reacción se filtró y se enjuagó Et₂O (3 x 0,5 ml) para proporcionar el producto como un

10 sólido blanco (17,1 mg, 72 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 485,2 (M+H).

REIVINDICACIONES

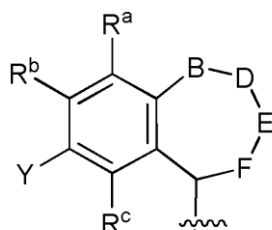
1. Un compuesto que tiene la fórmula I:



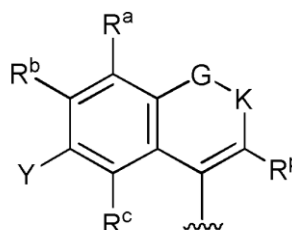
I

o estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos, en la que:

X es O, S, NH o N-CN;
el Anillo A es de fórmula A-1 o A-2



A-1



A-2

Y es H, halógeno, (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alquilo(1-6C) [opcionalmente sustituido con 1-5 fluoros], cianoalquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), dihidroxialquilo(2-6C), aminocarbonilalquilo(1-6C), alcoxi(1-6C) [opcionalmente sustituido con 1-5 fluoros], CN, aminocarbonilo o (alcoxi 1-4C)carbonilo;

R^a, R^b y R^c se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo(1-3C), alcoxi(1-3C) y CN;

B es NR¹, O, un enlace, CR^dR^e, S o SO₂;

D es NR¹, O, un enlace, CR^fR^g, S o SO₂;

E es NR¹, O, un enlace o CR^hRⁱ, S o SO₂;

F es CR^jR^k;

con la condición de que el anillo formado por B, D, E y F junto con los átomos a los que están unidos contenga al menos cinco átomos y ninguno o uno de B, D o E sea NR¹ u O;

G es CR^mRⁿ;

K es NR¹;

R¹ es alquilo(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], cicloalquilo(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], (alcoxi 1-3C)alquilo(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], alquilo(1-6C)C(=O)- o (alcoxi 1-6C)C=O-;

R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j y R^k son independientemente H, OH, alquilo(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], cicloalquilo(3-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], (alcoxi 1-3C)alquilo(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], hidroxialquilo(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], cianoalquilo(2-6C), alcoxi(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros] o (alcoxi 1-3C)alcoxi(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros],

o uno de un par de R^d y R^e, o R^f y R^g, o R^h y Rⁱ, o R^j y R^k, junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo(3-6C), oxetanilo o acetidinilo,

o uno de un par de R^d y R^e, o R^f y R^g, o R^h y Rⁱ, o R^j y R^k forman un grupo oxo,

y en la que solo uno de R^d y R^e puede ser OH y ninguno es OH si B está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^f y R^g puede ser OH y ninguno es OH si D está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^h y Rⁱ puede ser OH y ninguno es OH si E está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^j y R^k puede ser OH y ninguno es OH si F está conectado a un heteroátomo;

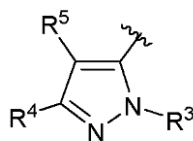
R^m es H, alquilo(1-3C) [opcionalmente sustituido con 1-5 fluoros], ciclopropilo o ciclobutilo, y

Rⁿ es H o alquilo(1-3C) [opcionalmente sustituido con 1-5 fluoros], o

R^m y Rⁿ en conjunto forman un grupo oxo;

R^p es H, alquilo(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], cicloalquilo(3-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], (alcoxi 1-3C)alquilo(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], hidroxialquilo(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros] o cianoalquilo (2-6C);

el Anillo C es de fórmula C-1



C-1 ;

R³ es alquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), Ar², hetCyc¹, cicloalquilo(3-7C) o hetAr²;

Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno y alquilo(1-6C);

hetCyc¹ es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N y O;

hetAr² es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C) y halógeno;

R⁴ es OH, alquilo(1-6C), monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C), pentafluoroalquilo(2-6C), cianoalquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), dihidroxialquilo(2-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), aminoalquilo(1-6C), aminocarbonilalquilo(1-6C), alquil(1-3C)sulfonamidoalquilo(1-6C), sulfamidoalquilo(1-6C), hidroxycarbonilalquilo(1-6C), hetAr³alquilo(1-6C), Ar³alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), monofluoroalcoxi(1-6C), difluoroalcoxi(1-6C), trifluoroalcoxi(1-6C), tetrafluoroalcoxi(2-6C), pentafluoroalcoxi(2-6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C), dihidroxialcoxi(2-6C), aminoalcoxi(2-6C), hidroxilcarbonilalcoxi(1-6C), hetCyc²alcoxi(1-6C), hetAr³alcoxi(1-6C), Ar³alcoxi(1-6C), (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C), (alquilsulfonil 1-3C)alcoxi(1-6C), cicloalquilo(3-6C) [opcionalmente sustituido con F, OH, (alquilo 1-6C), alcoxi(1-6C) o (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C)], hetAr⁴, hetAr⁴-O-, Ar⁴, hetCyc²(O)CH₂-, (alcoxycarbonilo 1-4C)alcoxi(1-6C), hidroxycarbonilalcoxi(1-6C), aminocarbonilalcoxi(1-6C), hetCyc²C(=O)alcoxi(1-6C), hidroxil(alcoxi 1-3C)alcoxi(1-6C), hidroxitrifluoroalcoxi(1-6C), alquil(1-3C)sulfonamidoalcoxi(1-6C), alquilamido(1-3C)alcoxi(1-6C), di(alquil 1-3C)aminocarboxi, hetCyc²C(=O)O-, hidroxidifluoroalquilo(1-6C), (alquilcarboxi 1-4C)alquilo(1-6C), alcoxycarbonilo(1-6C), hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, (alcoxi 1-3C)aminocarbonilo, hetCyc³, halógeno, CN, trifluorometilsulfonil, N-(alquil 1-3C)oxadiazolonilo, hetAr⁵ o hetCyc⁴-O-;

hetCyc² es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N y O y está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), (alquilcarboxi 1-4C)alquilo(1-6C) y acilo(1-6C);

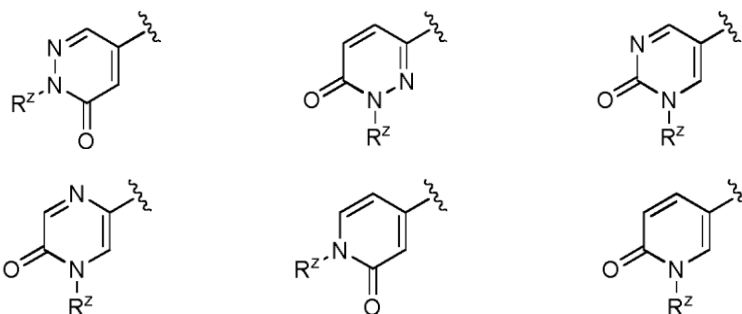
hetCyc³ es un heterociclo de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N y O y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, CN, alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), acilo(1-6C)-, alquilsulfonilo(1-6C), trifluorometilsulfonilo y (alcoxi 1-4C)carbonilo;

hetAr³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 átomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con alquilo(1-6C);

Ar³ es fenilo opcionalmente sustituido con alcoxi(1-4C);

hetAr⁴ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, S y O y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), halógeno, CN, hidroxialquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), fluoroalquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C), (cicloalquil 3-6C)CH₂- (cicloalquil 3-6C)C(=O)-, (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), alquilsulfonilo(1-6C), NH₂, (alquil 1-6C)amino, di(alquil 1-6C)amino, (trifluoroalcoxi 1-3C), fluoro(alquil 1-6C)amino, difluoro(alquil 1-6C)amino, trifluoro(alquil 1-6C)amino y (cicloalquil 3-4C)amino;

hetAr⁵ es un grupo seleccionado de las estructuras:



donde R^Z es cicloalquilo(3-4C) o alquilo(1-3C) (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), en el que cada uno de dichos grupos hetAr⁵ está opcionalmente sustituido además con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de F y alquilo(1-3C) opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros.

hetCyc⁴ es un anillo heterocíclico unido por puente de 7-8 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C) y halógeno;

Ar⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), halógeno, CN, CF₃, CF₃O-, alcoxi(1-6C), (alquil 1-6C)OC(=O)-, aminocarbonilo, alquiltio(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), (alquil 1-6C)SO₂-, HOC(=O)- y (alcoxi 1-3C)(alquil 1-3C)OC(=O)-;

R⁵ es alquilo(1-6C), monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C), pentafluoroalquilo(2-6C), halógeno, CN, alcoxi(1-4C), hidroxialquilo(1-4C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-4C), (alquilo 1-4C)OC(=O)-, alquiltio(1-6C), cicloalquilo(3-4C), amino, aminocarbonilo, trifluoro(alquil 1-3C)amido o fenilo [opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C)]; o

R⁴ y R⁵ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o insaturado de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que se selecciona de N, O o S, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de (alquilo 1-6C)C(=O)O-, acilo(1-6C), alquilo(1-6C) y oxo, y dicho átomo del anillo de azufre está opcionalmente oxidado con S(=O) o SO₂.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es O.

3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que cero a cuatro de R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j y R^k son independientemente H, OH, alquilo(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], cicloalquilo(3-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], (alcoxi 1-3C)alquilo(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], hidroxialquilo(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros], cianoalquilo(2-6C), alcoxi(1-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros] o (alcoxi 1-3C)alcoxi(2-6C) [opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros],

o uno de un par de R^d y R^e, o R^f y R^g, o R^h y Rⁱ, o R^j y R^k, junto con el átomo de carbono al cual se unen forman un anillo cicloalquilo(3-6C), oxetanilo o acetidinilo, o uno de un par de R^d y R^e, o R^f y R^g, o R^h y Rⁱ o R^j y R^k forman un grupo oxo, y los restantes son hidrógeno, en los que solo uno de R^d y R^e puede ser OH y ninguno es OH si B está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^f y R^g puede ser OH y ninguno es OH si D está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^h y Rⁱ puede ser OH y ninguno es OH si E está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^j y R^k puede ser OH y ninguno es OH si F está conectado a un heteroátomo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, donde cero a dos de R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j y R^k son independientemente OH, metilo, metoxi, CH₃OCH₂CH₂O-, o ciclopropilo,

o uno de un par de R^d y R^e, o R^f y R^g, o R^h y Rⁱ, o R^j y R^k, junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo(3-6C), oxetanilo o acetidinilo, o uno de un par de R^d y R^e, o R^f y R^g, o R^h y Rⁱ o R^j y R^k forman un grupo oxo, y los restantes son hidrógeno, en los que solo uno de R^d y R^e puede ser OH y ninguno es OH si B está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^f y R^g puede ser OH y ninguno es OH si D está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^h y Rⁱ puede ser OH y ninguno es OH si E está conectado a un heteroátomo, y solo uno de R^j y R^k puede ser OH y ninguno es OH si F está conectado a un heteroátomo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el Anillo A es A-1.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que B es un enlace o CR^dR^e, D es un enlace o CR^fR^g, E es un enlace o CR^hRⁱ y F es CR^jR^k, con la condición de que el anillo formado por B, D, E y F junto con los átomos a los cuales están unidos contenga al menos cinco átomos.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que Y es H, halógeno o (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C).

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R^a, R^b y R^c se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-3C), alcoxi(1-3C) y CN.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que:

R⁴ es OH, alquilo(1-6C), monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C), pentafluoroalquilo(2-6C), cianoalquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), dihidroxialquilo(2-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), aminoalquilo(1-6C), aminocarbonilalquilo(1-6C), alquil(1-3C)sulfonamidoalquilo(1-6C), sulfamidoalquilo(1-6C), hidroxycarbonilalquilo(1-6C), hetAr³alquilo(1-6C), Ar³alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), monofluoroalcoxi(1-6C), difluoroalcoxi(1-6C), trifluoroalcoxi(1-6C), tetrafluoroalcoxi(2-6C), pentafluoroalcoxi(2-6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C), dihidroxialcoxi(2-6C), aminoalcoxi(2-6C), hidroxilcarbonilalcoxi(1-6C), hetCyc²alcoxi(1-6C), hetAr³alcoxi(1-6C), Ar³alcoxi(1-6C), (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C), (alquilsulfonil 1-3C)alcoxi(1-6C), cicloalquilo(3-6C) [opcionalmente sustituido con F, OH, (alquilo 1-6C), alcoxi(1-6C) o (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C)], hetAr⁴, hetAr⁴-O-, Ar⁴, hetCyc²(O)CH₂-, (alcoxicarbonil 1-4C)alcoxi(1-6C), hidroxycarbonilalcoxi(1-6C), aminocarbonilalcoxi(1-6C), hetCyc²C(=O)alcoxi(1-6C), hidroxi(alcoxi 1-3C)alcoxi(1-6C), hidroxitrifluoroalcoxi(1-6C), alquil(1-3C)sulfonamidoalcoxi(1-6C), alquilamido(1-3C)alcoxi(1-6C), di(alquil 1-3C)aminocarboxi,

hetCyc²C(=O)O-, hidroxidifluoroalquilo(1-6C), (alquilcarboxi 1-4C)alquilo(1-6C), alcoxicarbonilo(1-6C), hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, (alcoxi 1-3C)aminocarbonilo, hetCyc³, halógeno, CN, trifluorometilsulfonil, N-(alquil 1-3C)oxadiazolonilo o hetAr⁵;

y
R⁵ es alquilo(1-6C), monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C), pentafluoroalquilo(2-6C), halógeno, CN, alcoxi(1-4C), hidroxialquilo(1-4C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-4C), (alquilo 1-4C)OC(=O)-, alquiltio(1-6C), cicloalquilo(3-4C), amino, aminocarbonilo, trifluoro(alquil 1-3C)amido o fenilo [opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C)].

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R⁴ se selecciona de alcoxi(1-6C), hetAr⁴ y hetAr⁵.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R⁴ es hetAr⁴ o hetAr⁵.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que R⁵ se selecciona de halógeno, CN, alquilo(1-6C), alcoxi(1-4C), hidroxialquilo(1-4C), alquiltio(1-6C) o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C).

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que R⁵ es alquilo(1-6C).

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que R³ se selecciona de Ar² y alquilo(1-6C).

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que R³ es Ar².

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde R⁴ se selecciona de H, alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), monofluoroalcoxi(1-6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C), dihidroxialcoxi(2-6C), hetCyc²-alcoxi(1-6C), Ar³alcoxi(1-6C), (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C), (alquilsulfonil 1-3C)alcoxi(1-6C), cicloalquilo (3-6C), hetAr⁴, hetAr⁴-O-, Ar⁴ y hetAr⁵.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en el que R⁴ es hetCyc² alcoxi(1-6C).

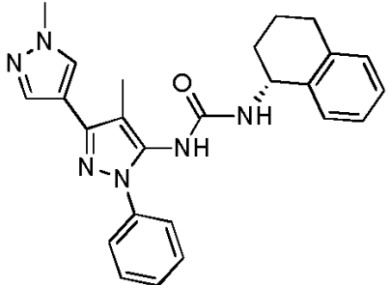
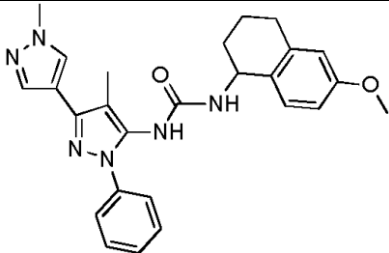
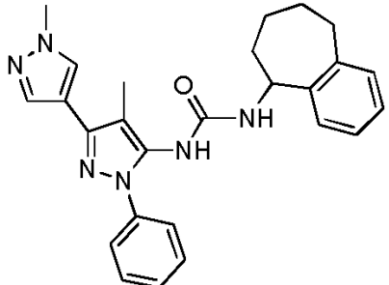
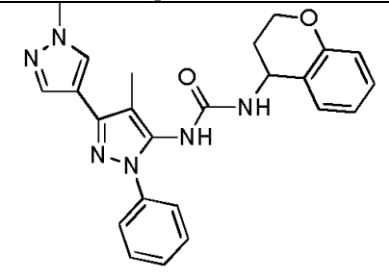
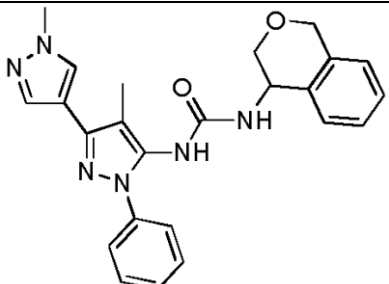
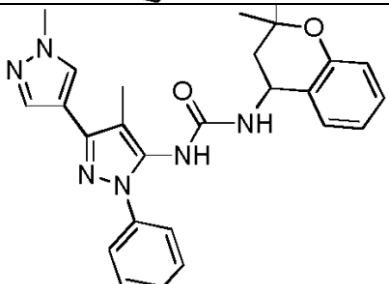
18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que R⁵ es alquilo (1-6C).

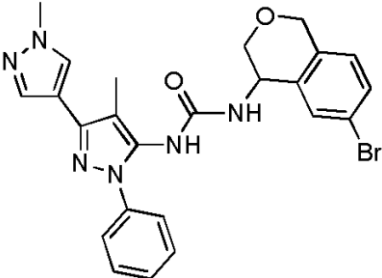
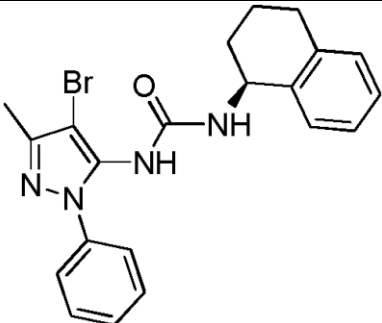
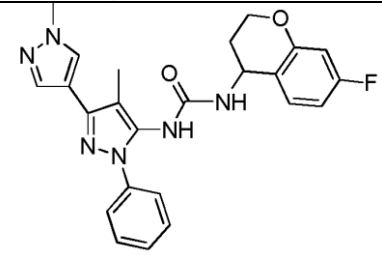
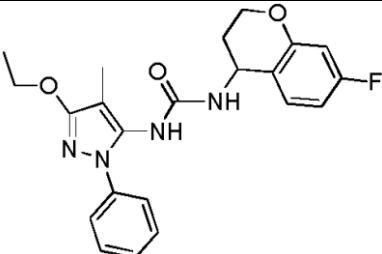
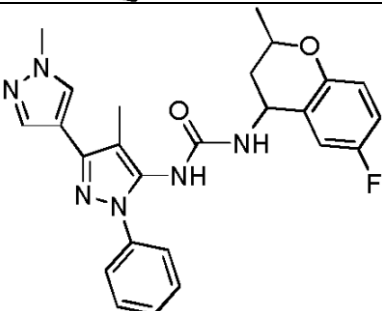
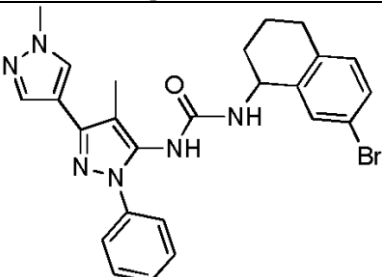
19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en el que R³ es Ar².

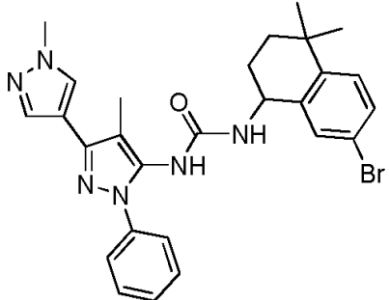
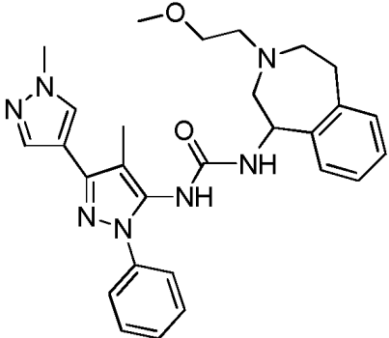
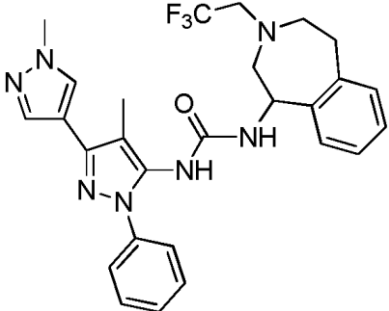
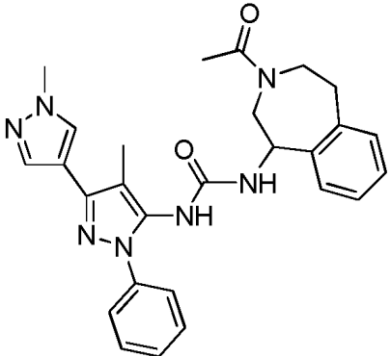
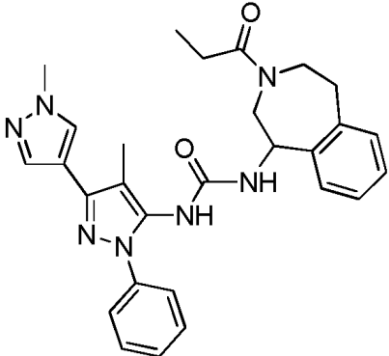
20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en el que Y es H.

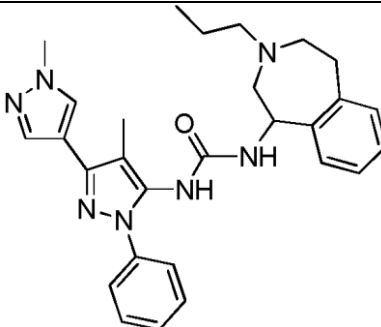
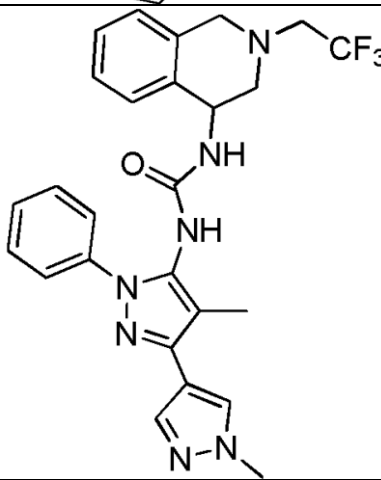
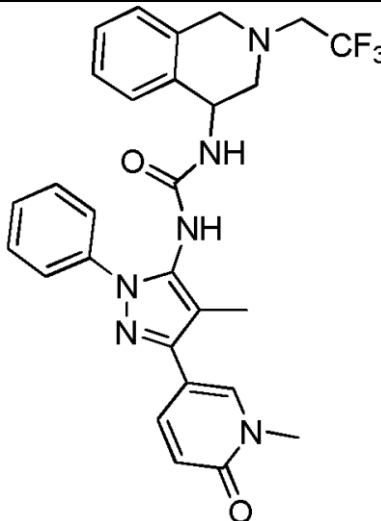
21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de

N.º de Ej.	Estructura
1	
2	

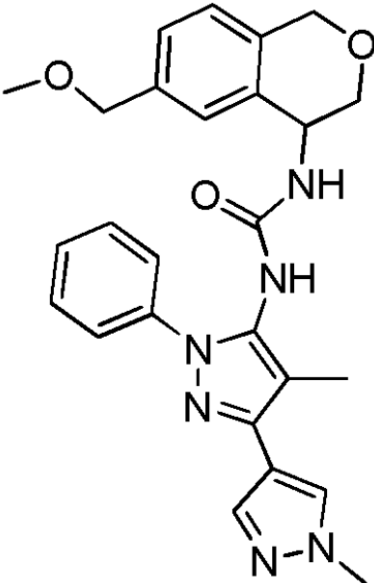
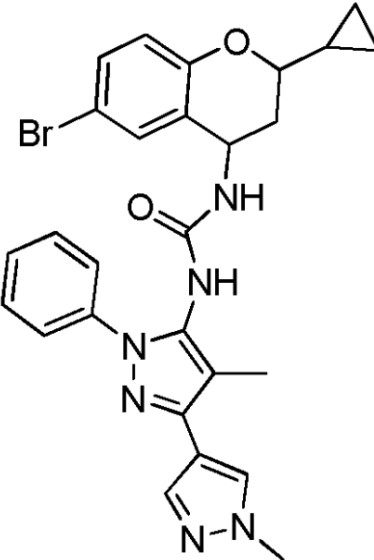
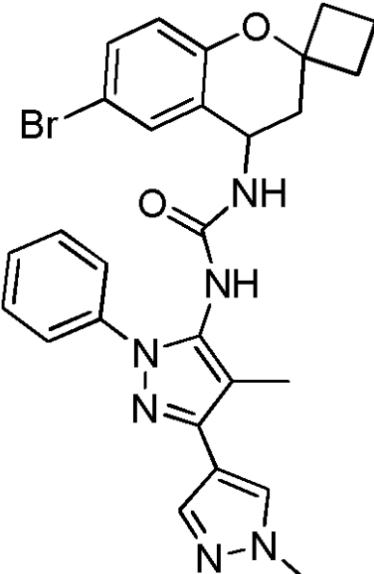
N.º de Ej.	Estructura
4	
5	
6	
7	
8	
9	

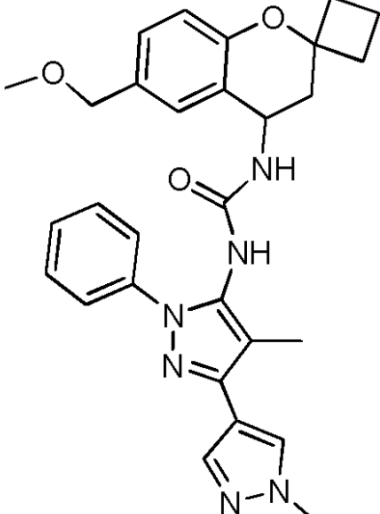
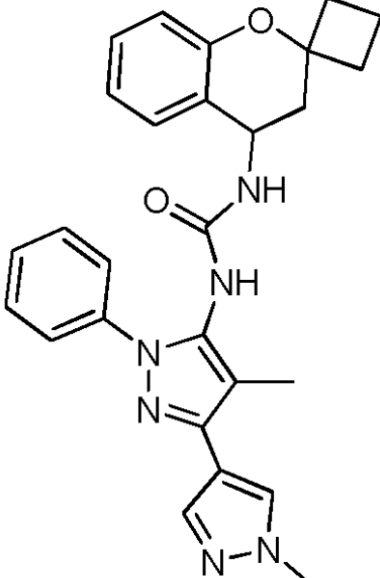
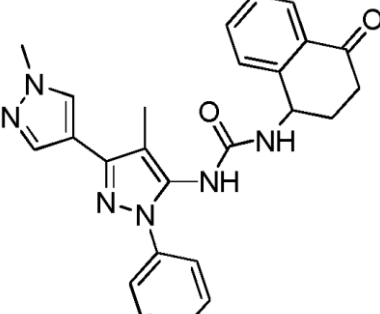
N.º de Ej.	Estructura
10	
11	
12	
13	
14	
15	

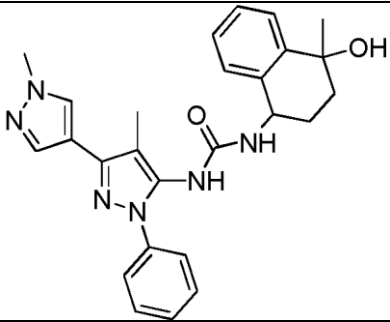
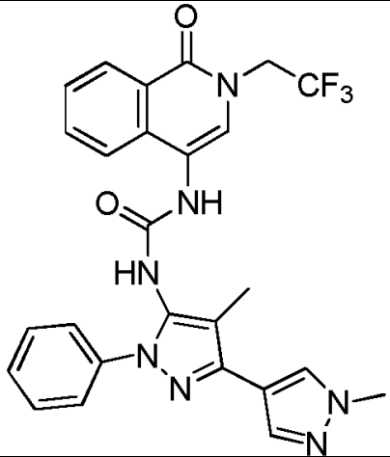
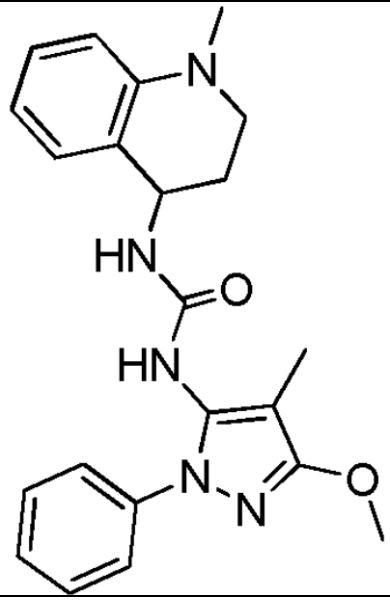
N.º de Ej.	Estructura
16	
17	
18	
19	
20	

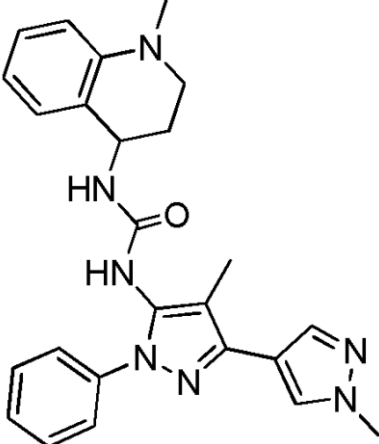
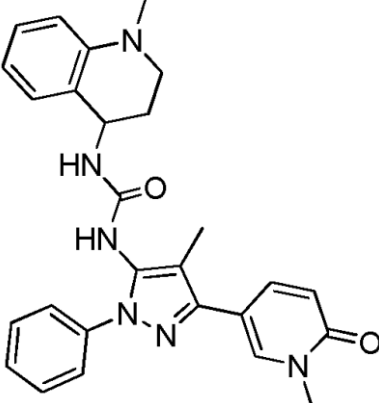
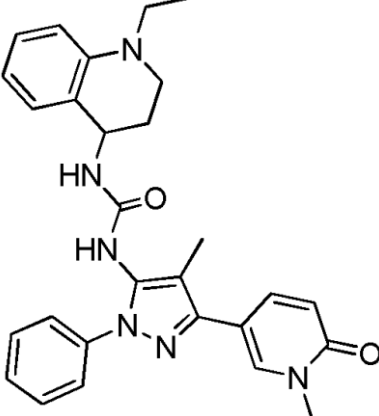
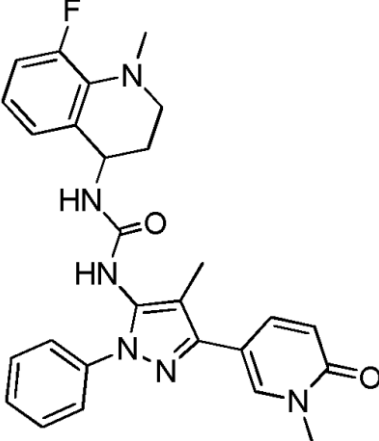
N.º de Ej.	Estructura
21	
25	
26	

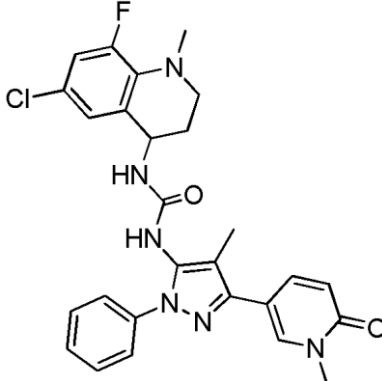
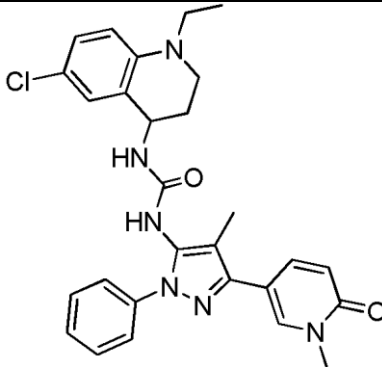
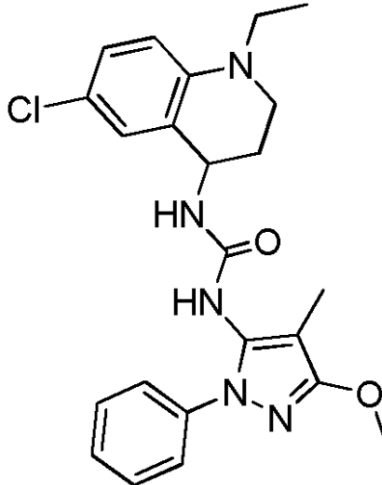
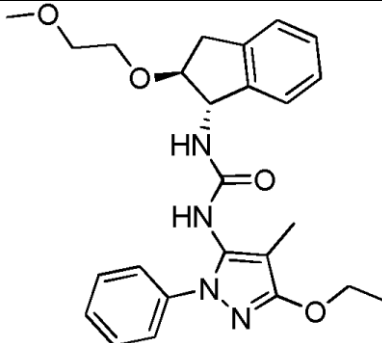
N.º de Ej.	Estructura
27	
29	
30	
31	

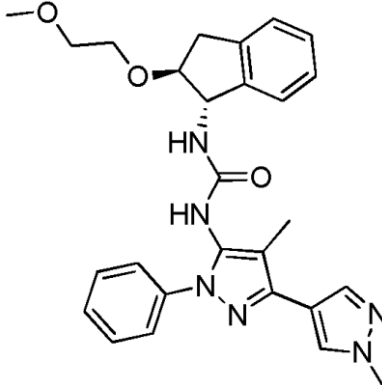
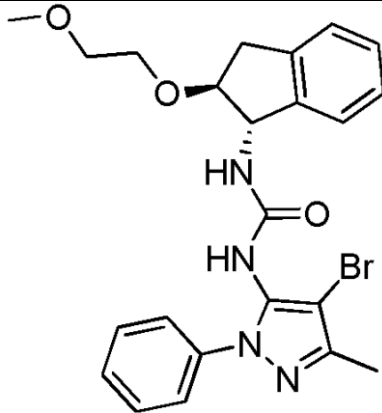
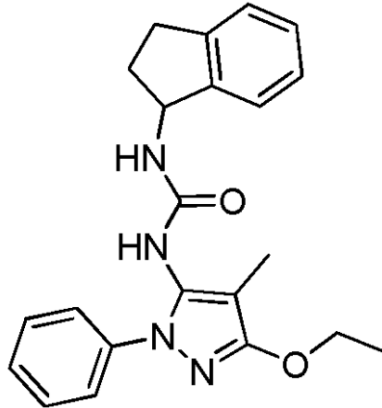
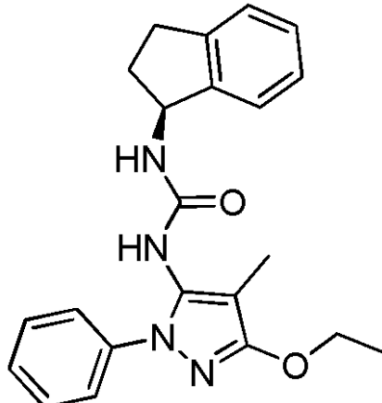
N.º de Ej.	Estructura
32	 <chem>COCC1=CC=C2C(=C1)OCC(N2)C(=O)Nc1nc(C)c(c1nN2C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C5N=CN(C)C=C45</chem>
33	 <chem>BrC1=CC=C2C(=C1)OCC(C2)C3CC3C(=O)Nc4nc(C)c(c4nN2C5=CC=CC=C5)C6=CC=CC=C7N=CN(C)C=C67</chem>
34	 <chem>BrC1=CC=C2C(=C1)OCC(C2)C3CCC3C(=O)Nc4nc(C)c(c4nN2C5=CC=CC=C5)C6=CC=CC=C7N=CN(C)C=C67</chem>

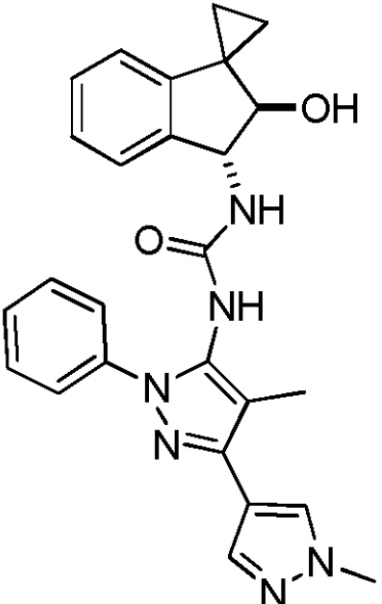
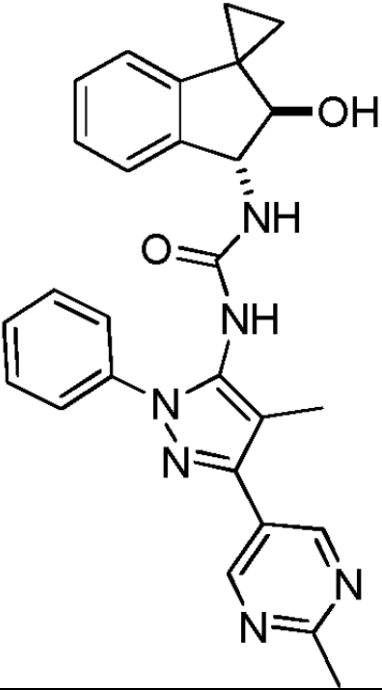
N.º de Ej.	Estructura
35A	
35B	
36	

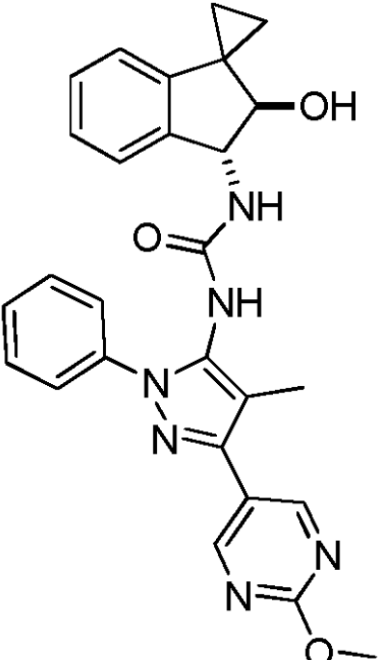
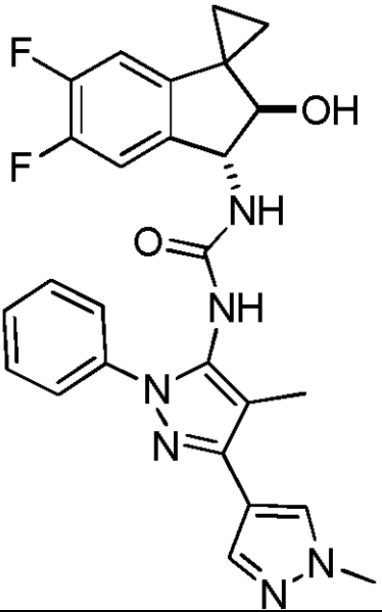
N.º de Ej.	Estructura
37	
38	
39	

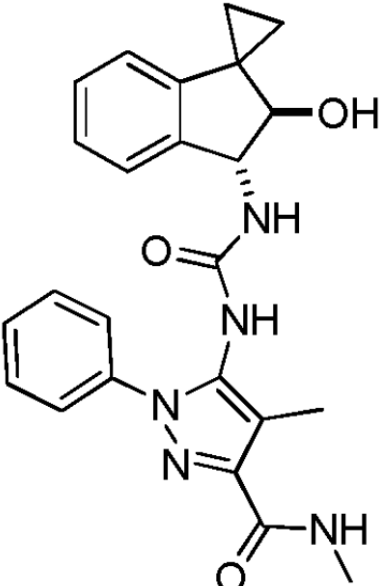
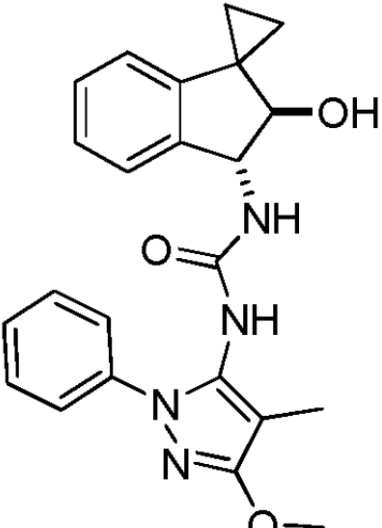
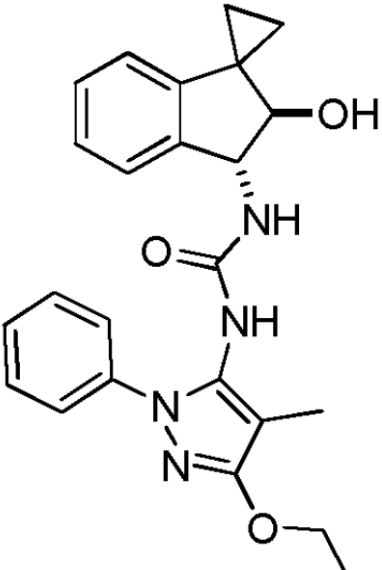
N.º de Ej.	Estructura
40	
41	
42	
43	

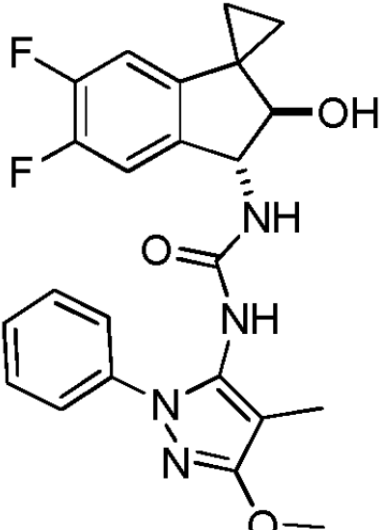
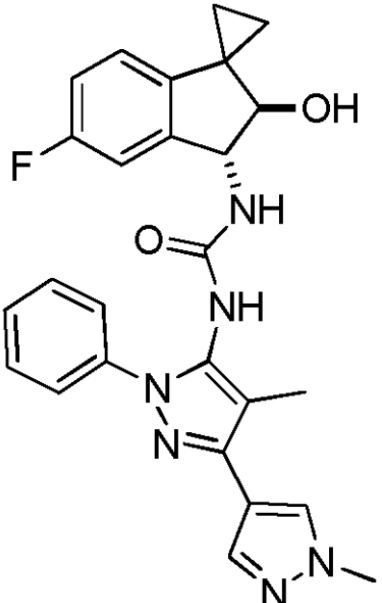
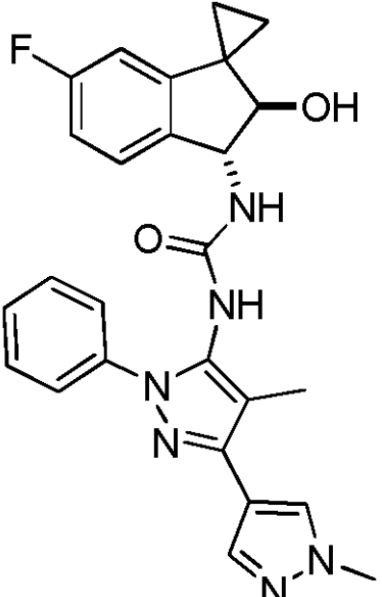
N.º de Ej.	Estructura
44	
45	
46	
49	

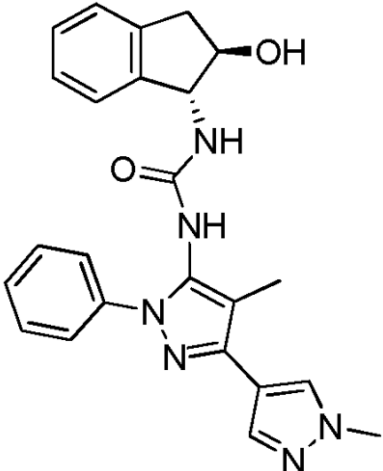
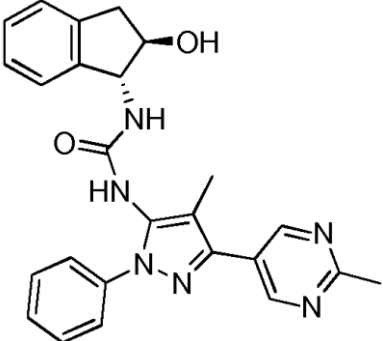
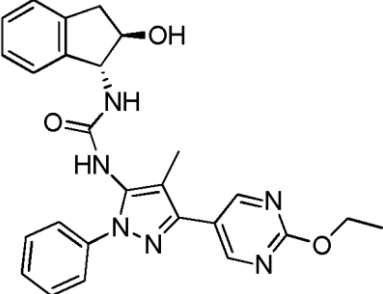
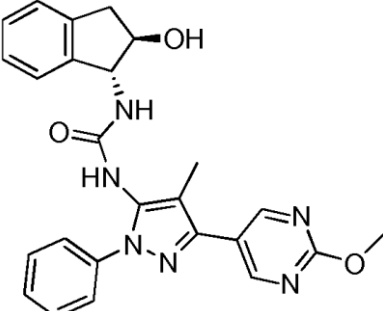
N.º de Ej.	Estructura
51	
52	
53	
54	

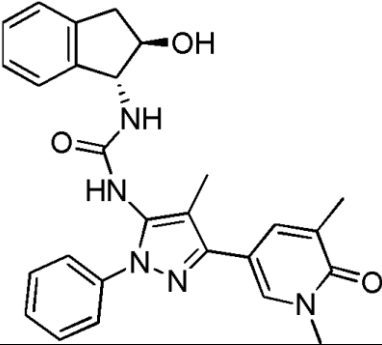
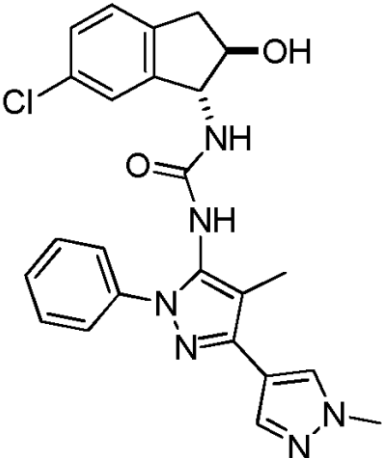
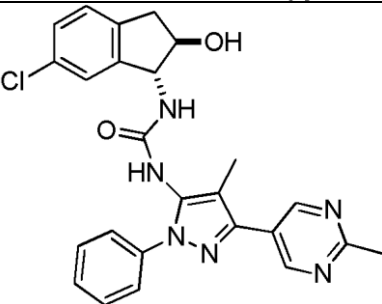
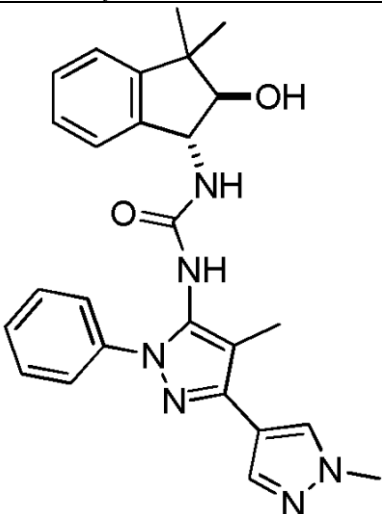
N.º de Ej.	Estructura
55	 <chem>Cc1nc(C2=CC=CC=C2)n(C3=CC=CC=C3)c1NC(=O)N[C@H]4[C@@H](O)C5=CC=CC=C5C43</chem>
56	 <chem>Cc1nc(C2=CC=CC=C2)n(C3=CC=CC=C3)c1NC(=O)N[C@H]4[C@@H](O)C5=CC=CC=C5C43</chem>

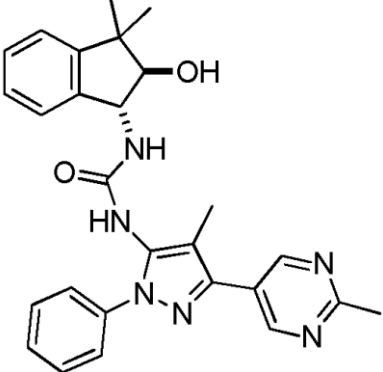
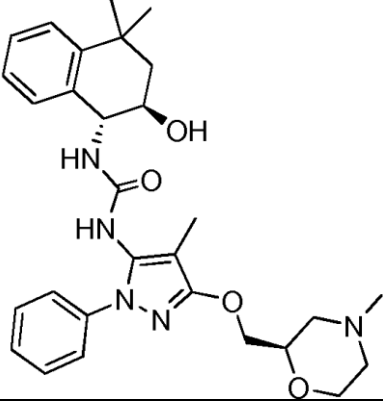
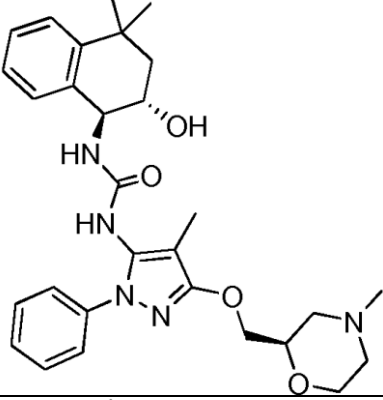
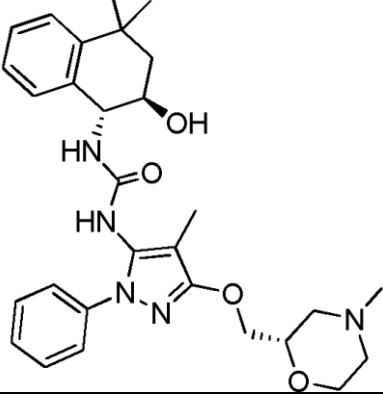
N.º de Ej.	Estructura
57	 Chemical structure 57: A complex molecule featuring a bicyclic system (indane derivative) with a hydroxyl group and a chiral center, linked via an amide bond to a pyrazole ring. The pyrazole ring is substituted with a phenyl group and a pyrimidine ring.
58	 Chemical structure 58: A complex molecule featuring a bicyclic system (indane derivative) with a hydroxyl group and a chiral center, linked via an amide bond to a pyrazole ring. The pyrazole ring is substituted with a phenyl group and a pyrimidine ring.

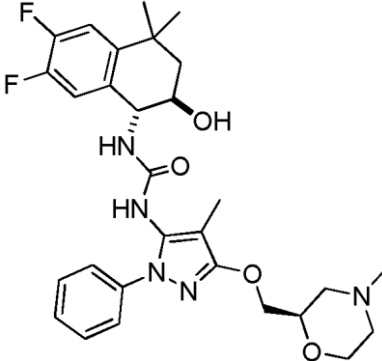
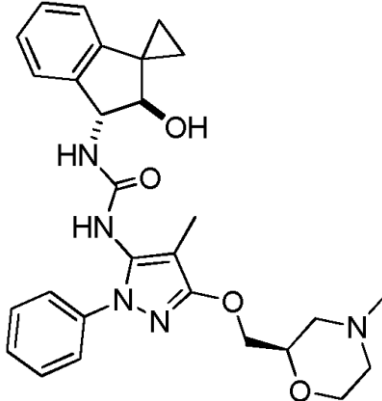
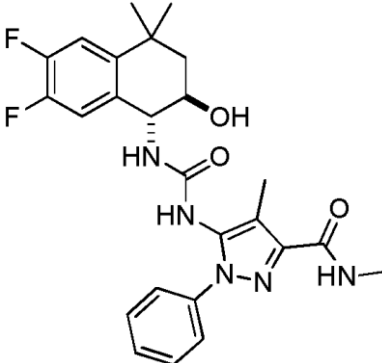
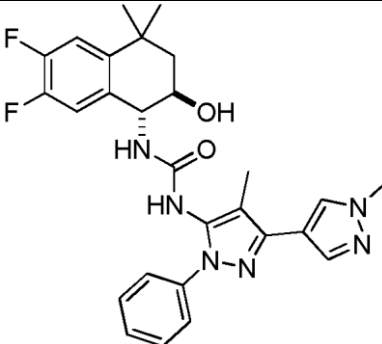
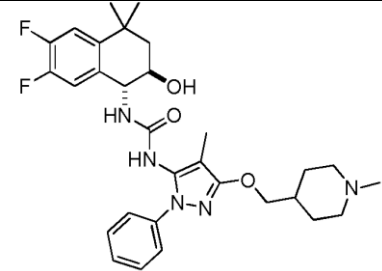
N.º de Ej.	Estructura
59	 <chem>CN(C)C(=O)Nc1nc(C)c(NC(=O)N[C@@H]2[C@H](O)[C@H]3Cc4ccccc4[C@]32)c1Nc5ccccc5</chem>
60	 <chem>COc1nc(C)c(NC(=O)N[C@@H]2[C@H](O)[C@H]3Cc4ccccc4[C@]32)c1Nc5ccccc5</chem>
61	 <chem>CCOC1=CN(C)C(=N1)NC(=O)N[C@@H]2[C@H](O)[C@H]3Cc4ccccc4[C@]32</chem>

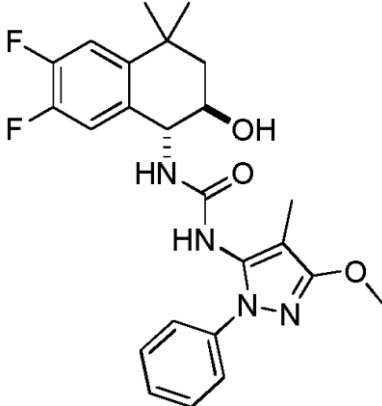
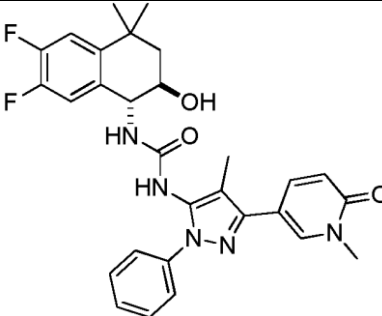
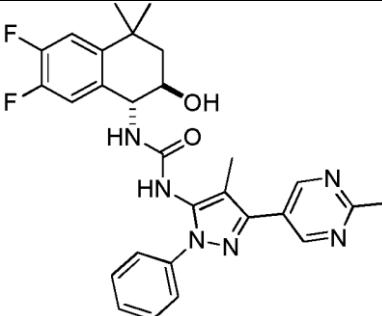
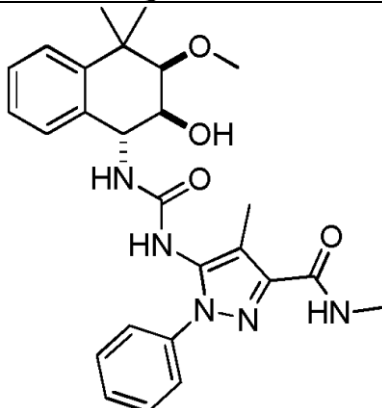
N.º de Ej.	Estructura
62	 <chem>COc1nc(NC(=O)N[C@@H]2C[C@H](C3=CC=C(C=C3)F)C2)c1Nc4ccccc4</chem>
63	 <chem>COc1nc(NC(=O)N[C@@H]2C[C@H](C3=CC=C(C=C3)F)C2)c1Nc4ccccc4C5=CN(C)NN5</chem>
64	 <chem>COc1nc(NC(=O)N[C@@H]2C[C@H](C3=CC=C(C=C3)F)C2)c1Nc4ccccc4C5=CN(C)NN5</chem>

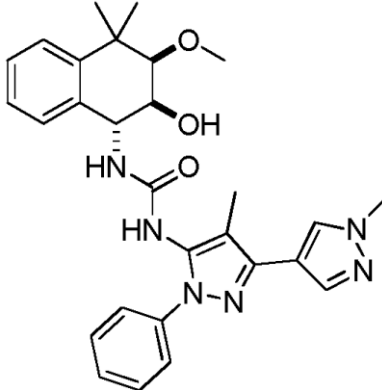
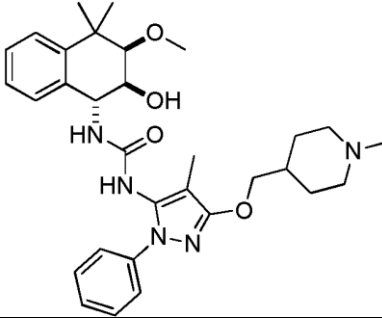
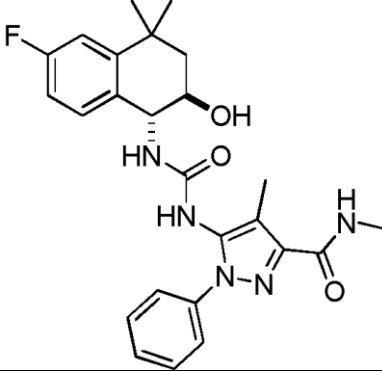
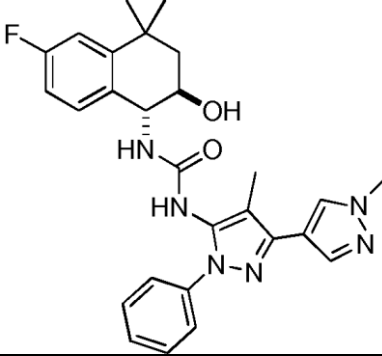
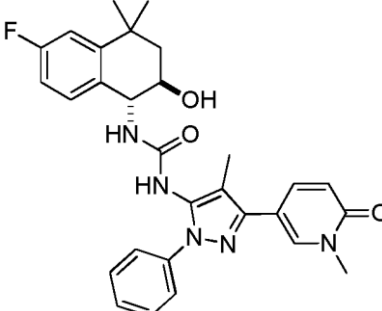
N.º de Ej.	Estructura
65	
66	
67	
68	

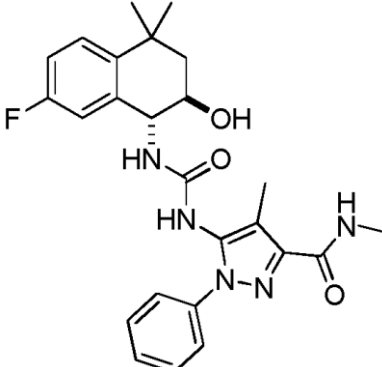
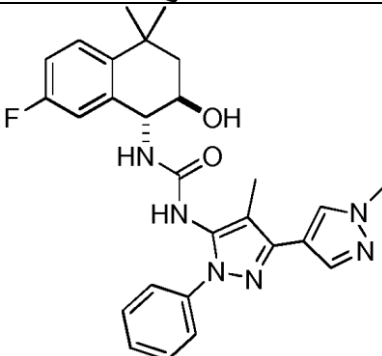
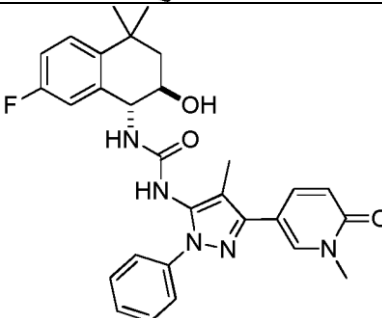
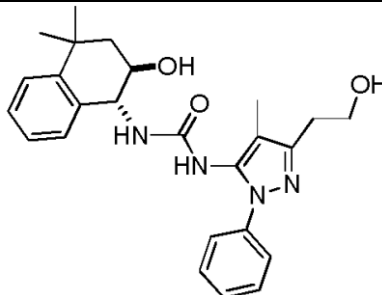
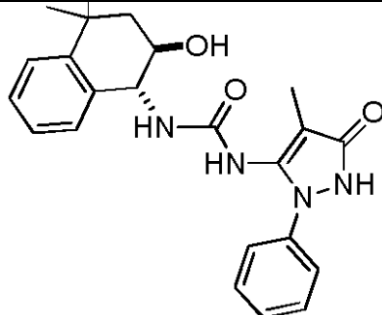
N.º de Ej.	Estructura
69	
70	
71	
72	

N.º de Ej.	Estructura
73	
74	
75	
76	

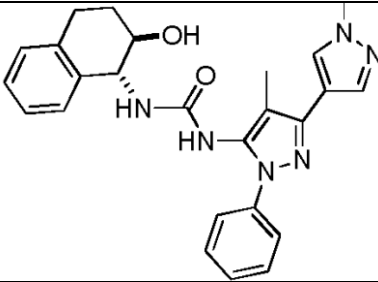
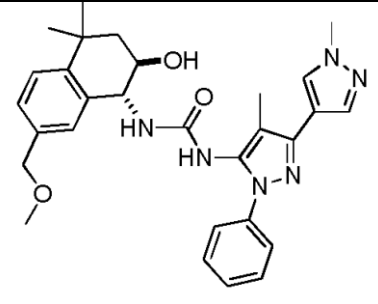
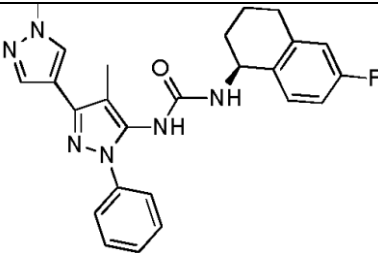
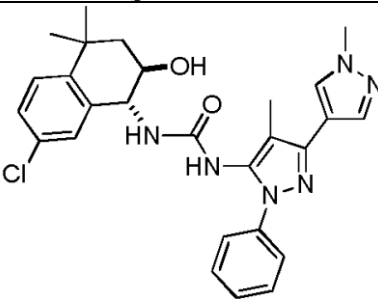
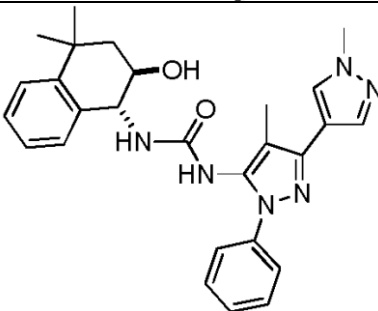
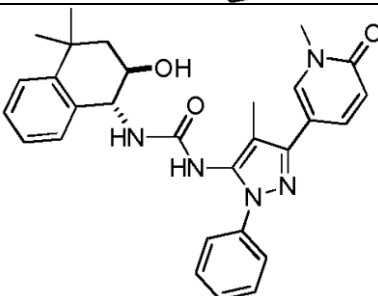
N.º de Ej.	Estructura
77	
78	
79	
80	
81	

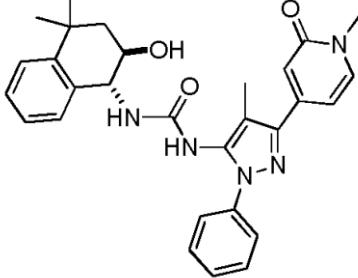
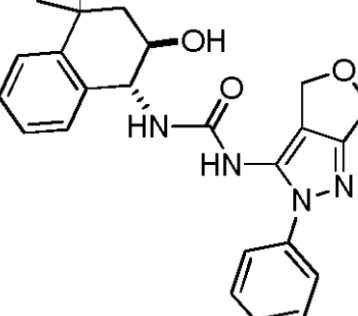
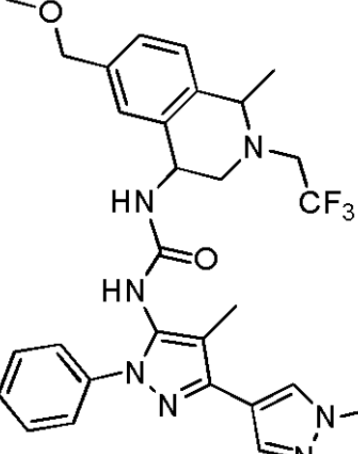
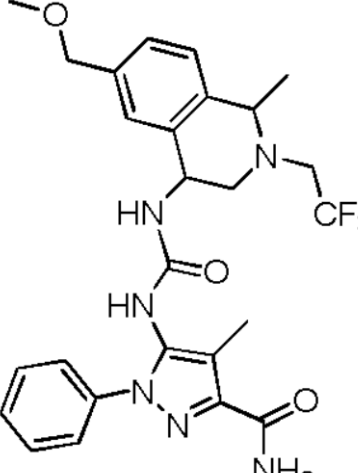
N.º de Ej.	Estructura
82	 <chem>COc1nc(NC[C@H](C2=CC=CC=C2)c3nc(NC[C@@H](C4=CC=C(C=C4)F)C5=CC=C(C=C5)F)C=C3)c1</chem>
83	 <chem>CC1=CC=NC(=C1)C2=CC=CC=C2N2C3=CC=CC=C3N(C)C=C3</chem>
84	 <chem>CC1=CC=NC(=C1)C2=CC=CC=C2N2C3=CC=CC=C3N(C)C=C3</chem>
85	 <chem>CC1=CC=NC(=C1)C2=CC=CC=C2N2C3=CC=CC=C3N(C)C=C3</chem>

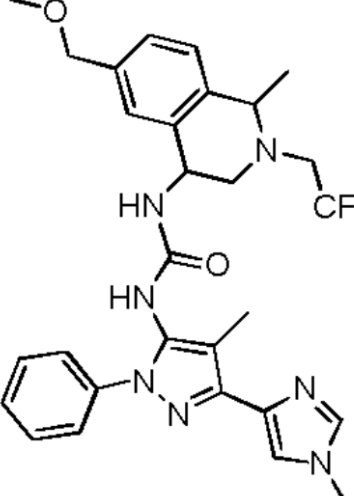
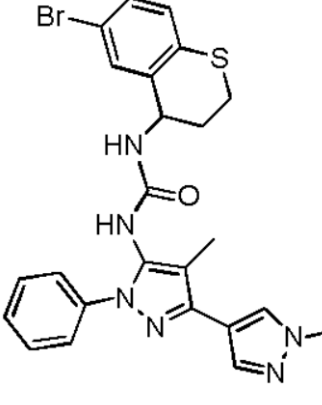
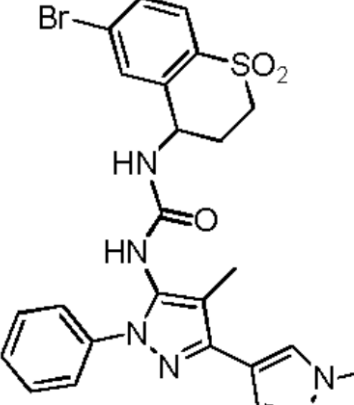
N.º de Ej.	Estructura
86	
87	
88	
89	
90	

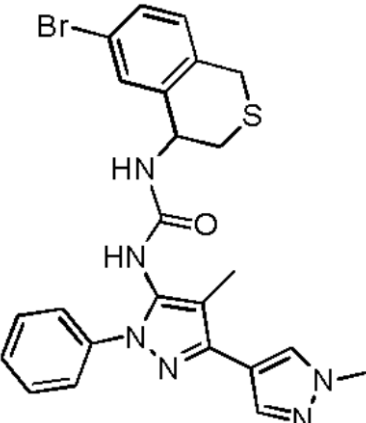
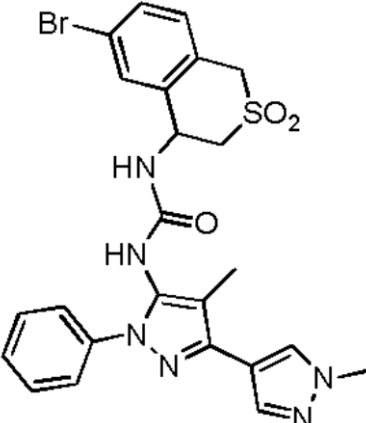
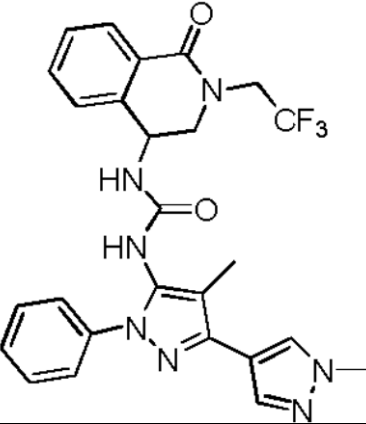
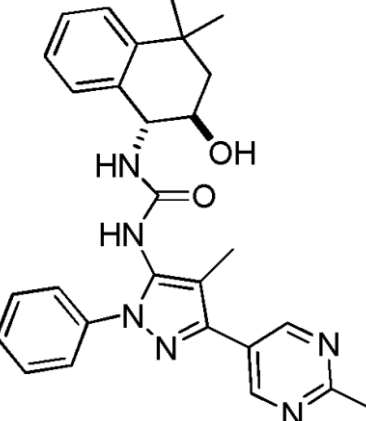
N.º de Ej.	Estructura
91	
92	
93	
94	
95	

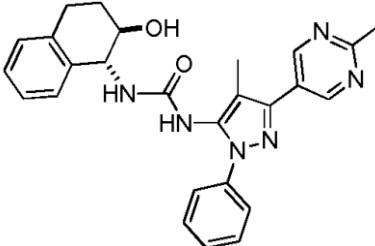
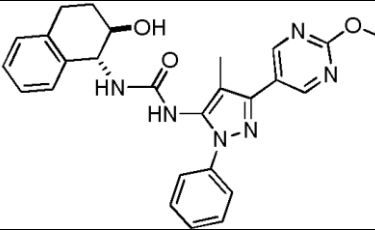
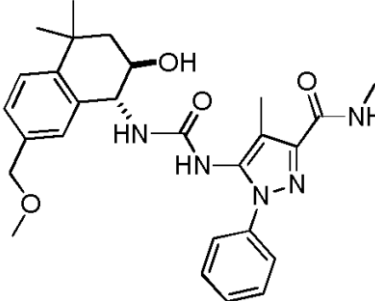
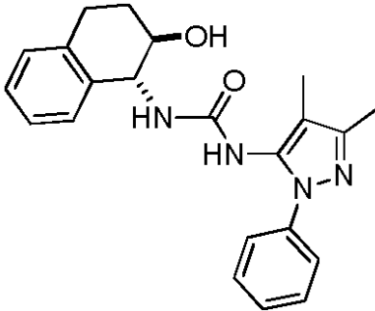
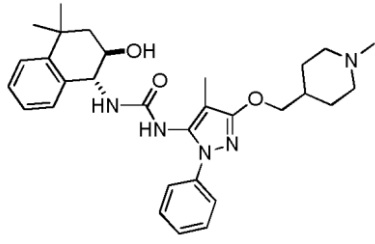
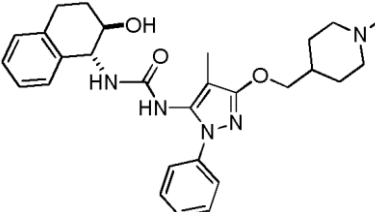
N.º de Ej.	Estructura
96	
97	
98	
99	
100	

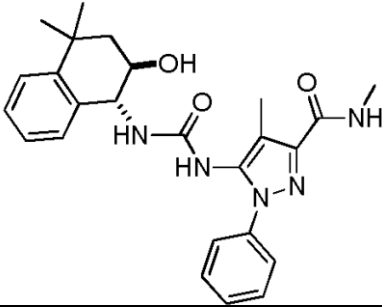
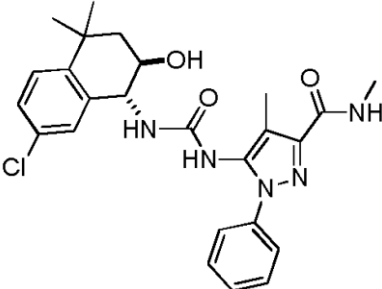
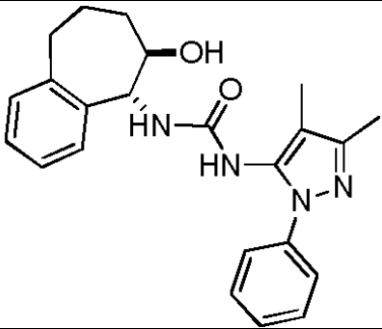
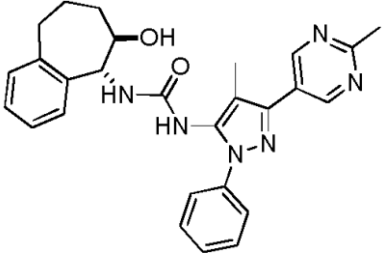
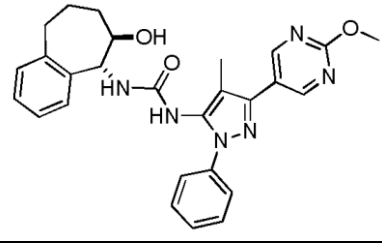
N.º de Ej.	Estructura
101	
102	
103	
104	
105	
106	

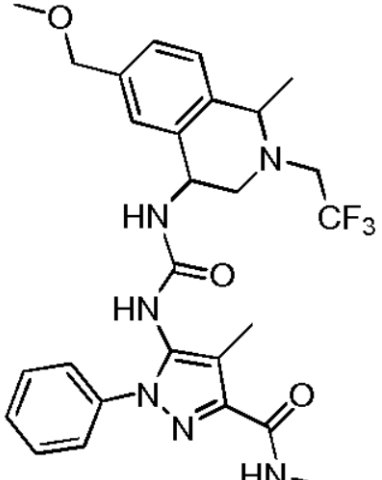
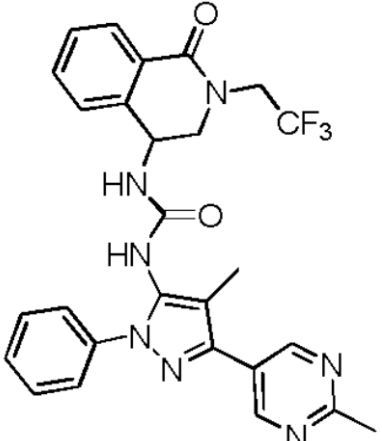
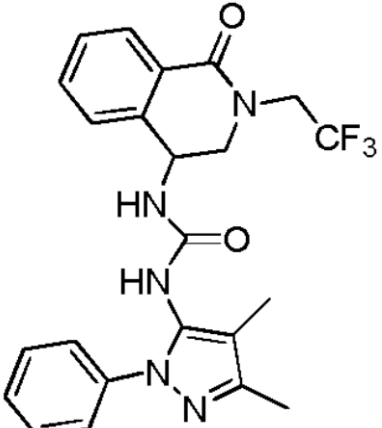
N.º de Ej.	Estructura
107	
108	
109	
110	

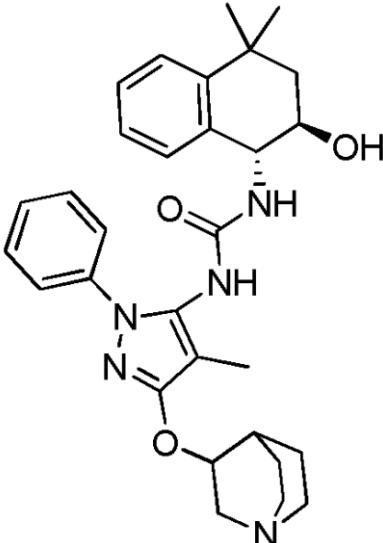
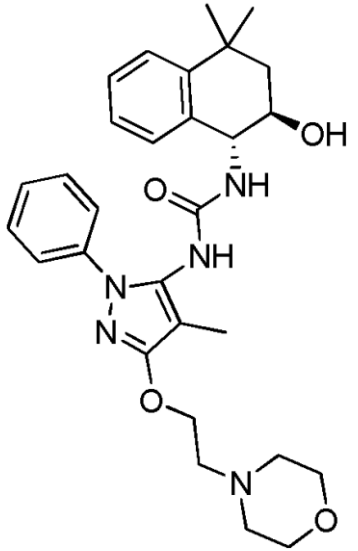
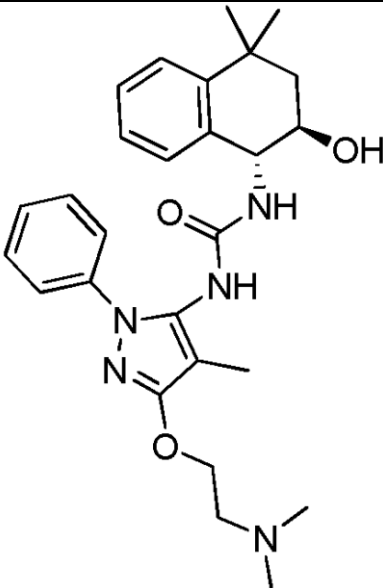
N.º de Ej.	Estructura
111	
112	
113	

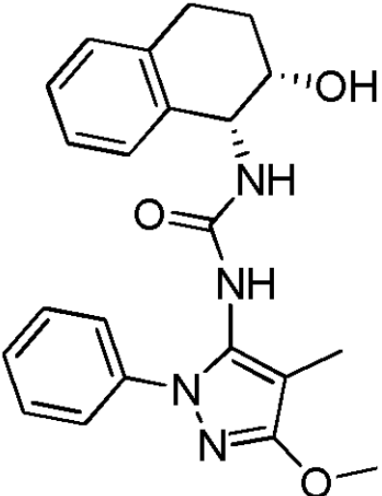
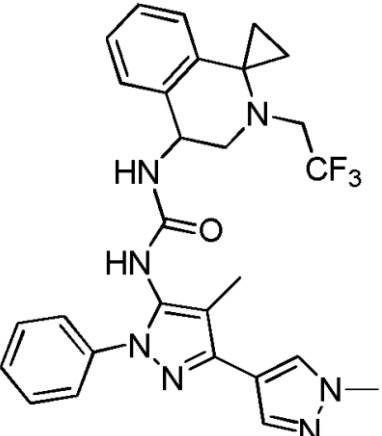
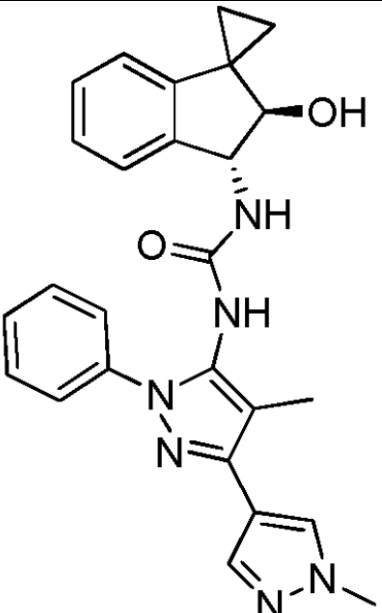
N.º de Ej.	Estructura
114	 <chem>BrC1=CC=C2C(=C1)SCC2NC(=O)Nc3c(C)c(C4=CN(C)C=C4)n(C5=CC=CC=C5)n3</chem>
115	 <chem>BrC1=CC=C2C(=C1)SC(S(=O)(=O))CC2NC(=O)Nc3c(C)c(C4=CN(C)C=C4)n(C5=CC=CC=C5)n3</chem>
116	 <chem>CC1=CN(C=C1C2=CC=CC=C2N2C3=CC=CC=C3N2)c4c(C)nn(C)c4C(=O)Nc5c6ccccc6c(=O)n(C7=CC=CC=C7C7)CC5</chem>
117	 <chem>CC1=CN(C=C1C2=CC=CC=C2N2C3=CC=CC=C3N2)c4c(C)nn(C)c4C(=O)N[C@@H]5C[C@H](O)CC5</chem>

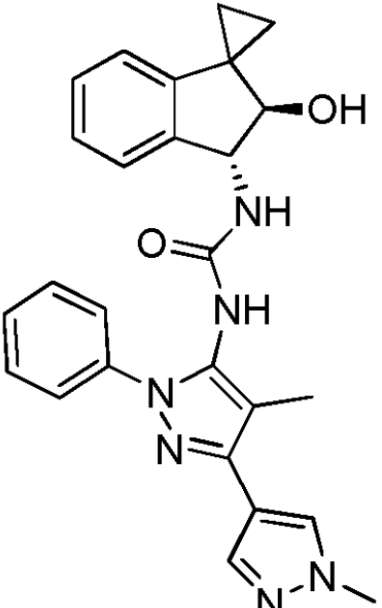
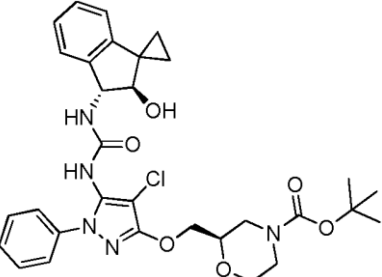
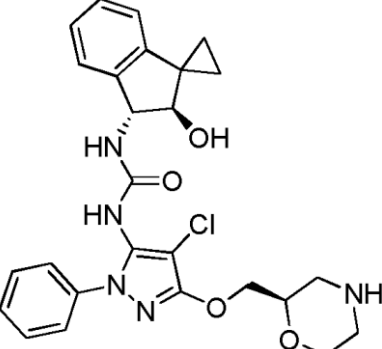
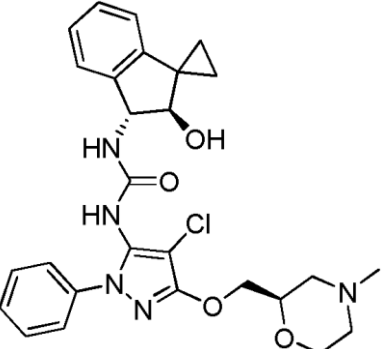
N.º de Ej.	Estructura
118	
119	
120	
121	
122	
123	

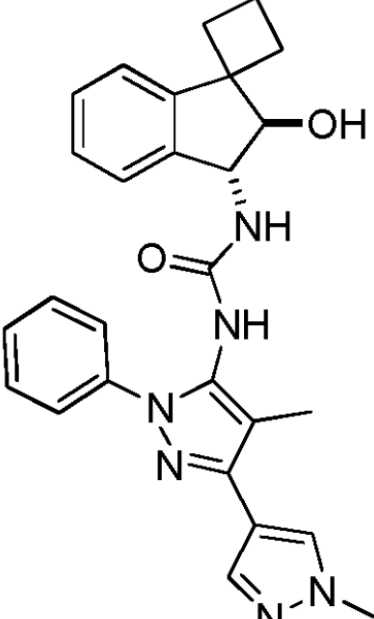
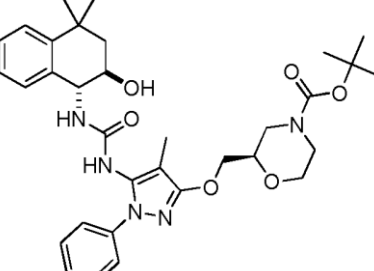
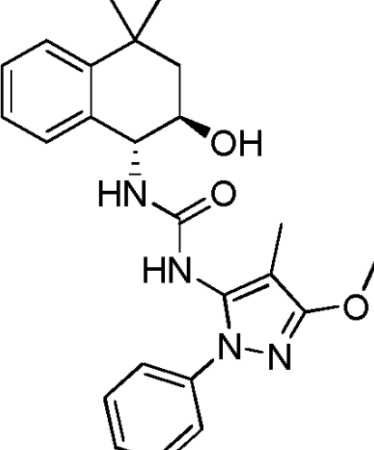
N.º de Ej.	Estructura
124	
125	
126	
127	
128	

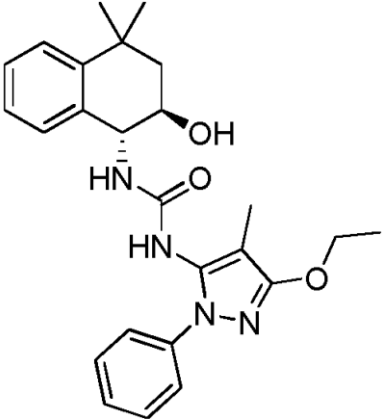
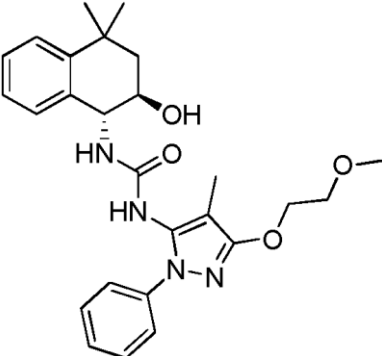
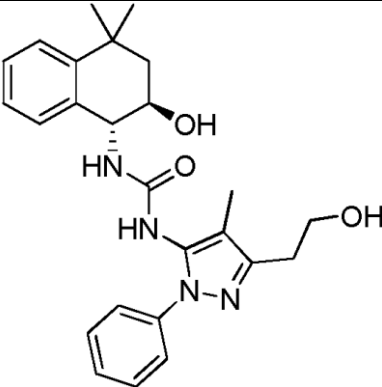
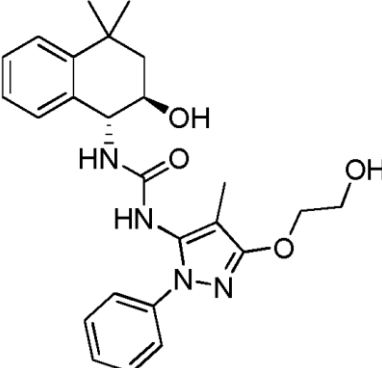
N.º de Ej.	Estructura
129	
130	
131	

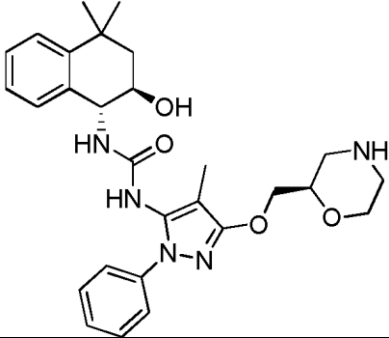
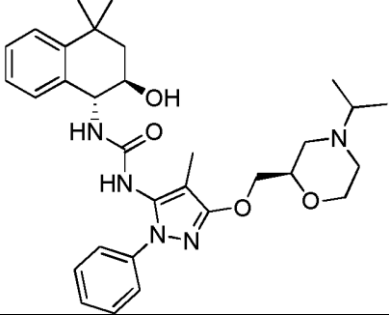
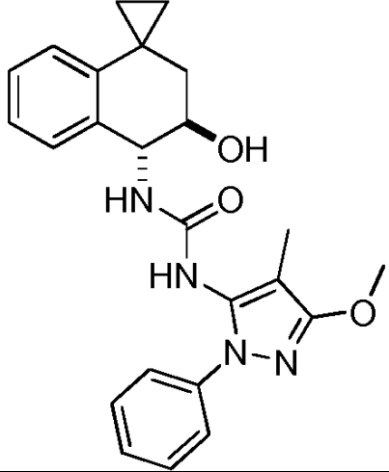
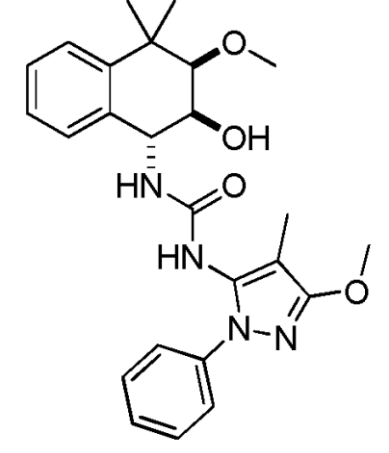
N.º de Ej.	Estructura
132	
133	
134	

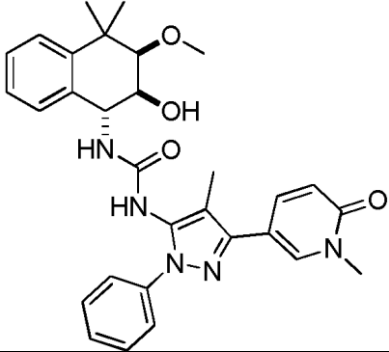
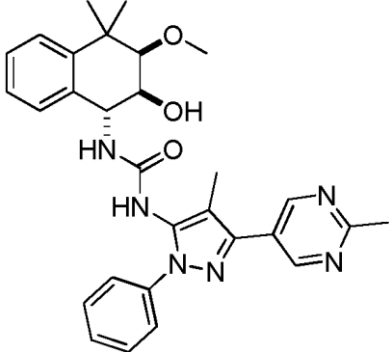
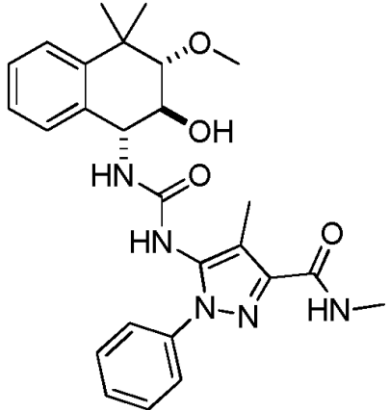
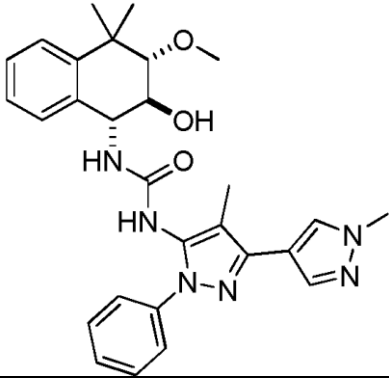
N.º de Ej.	Estructura
135	 <chem>COc1nn(c2c(c1)N2C(=O)N[C@@H]3C[C@H](C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C53)C6=CC=CC=C6</chem>
136	 <chem>CC1=CN(C)C=C1c2c(c3nnc3N2)N(C(=O)N[C@@H]4C[C@H](C5=CC=CC=C5)C6=CC=CC=C64)N7CC8(C)CC8N(C(F)(F)F)C7</chem>
137	 <chem>CC1=CN(C)C=C1c2c(c3nnc3N2)N(C(=O)N[C@@H]4C[C@H](C5=CC=CC=C5)C6=CC=CC=C64)C7=CC=CC=C7</chem>

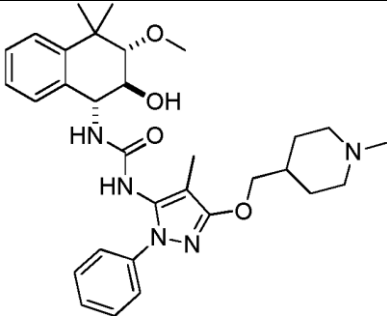
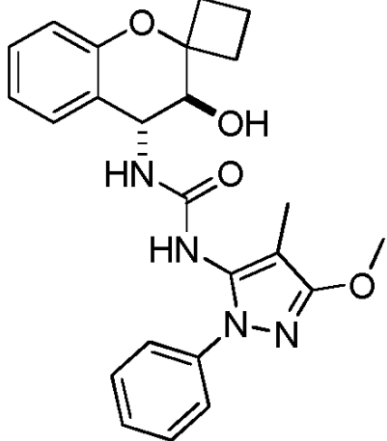
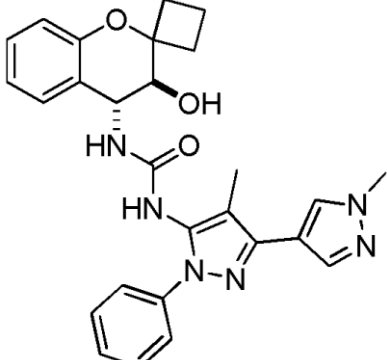
N.º de Ej.	Estructura
138	
139	
140	
141	

N.º de Ej.	Estructura
142	
143	
144	

N.º de Ej.	Estructura
146	
147	
148	
149	

N.º de Ej.	Estructura
150	
151	
152	
153	

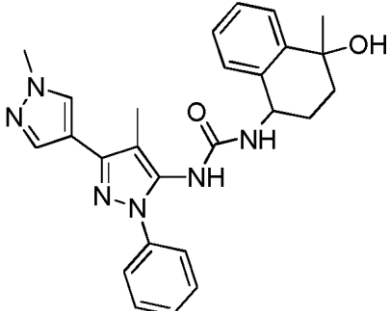
N.º de Ej.	Estructura
154	
155	
156	
157	

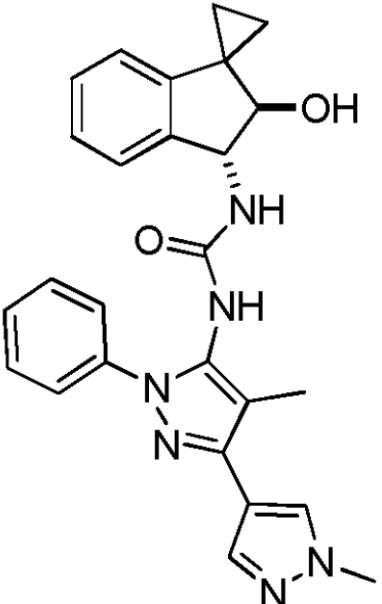
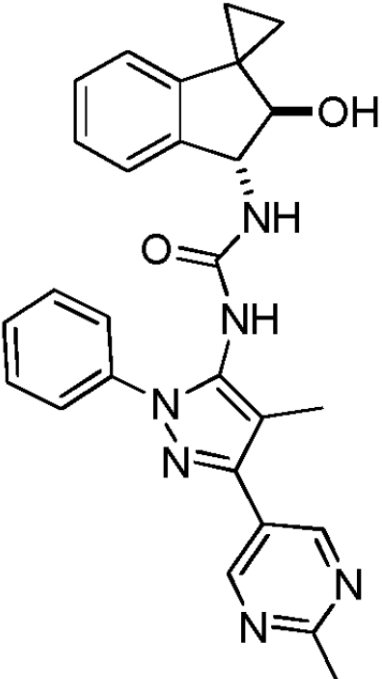
N.º de Ej.	Estructura
158	
159	
160	

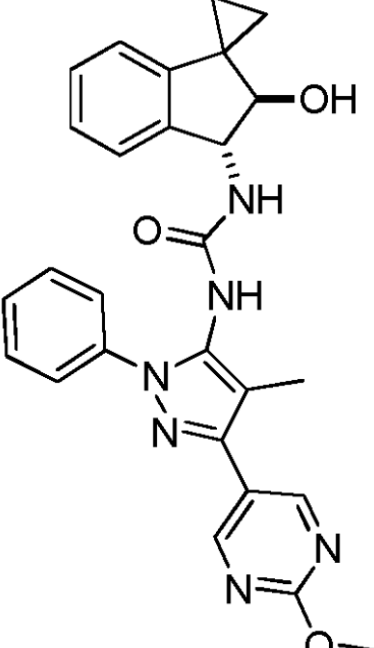
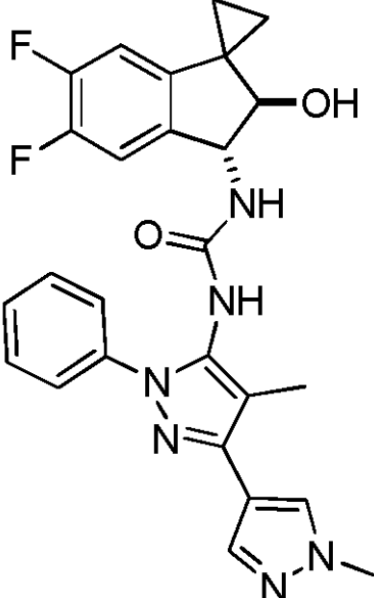
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

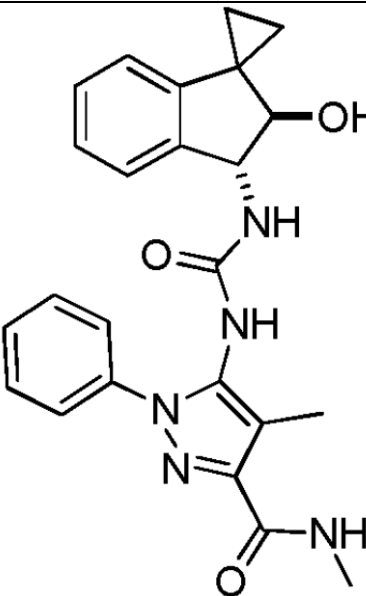
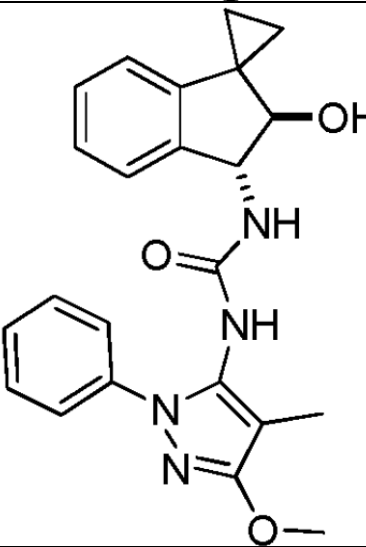
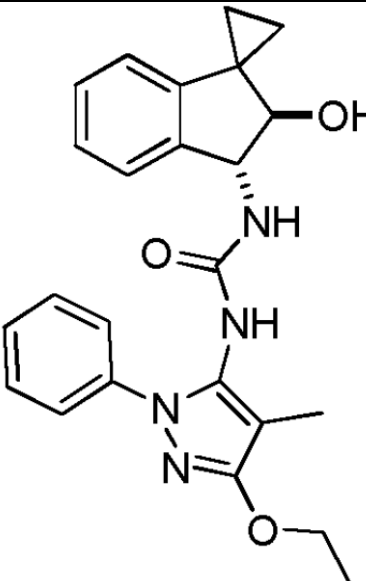
22. Un compuesto de la reivindicación 21, seleccionado de

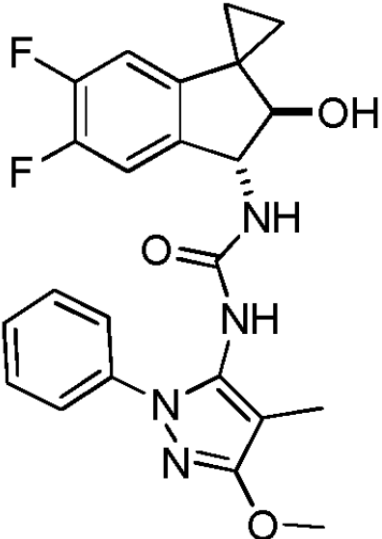
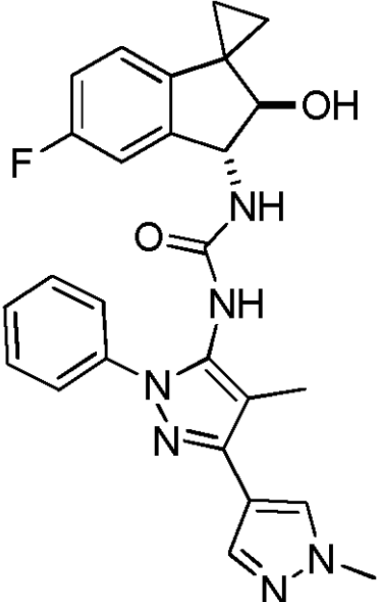
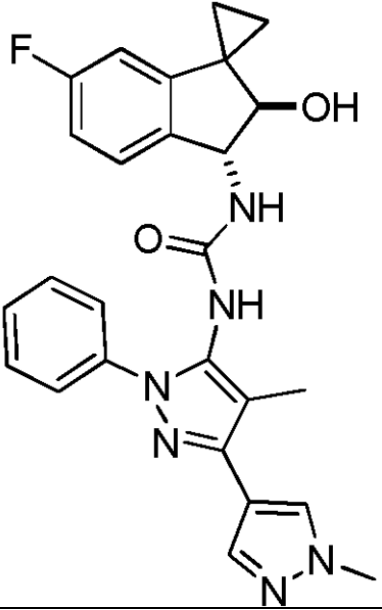
5

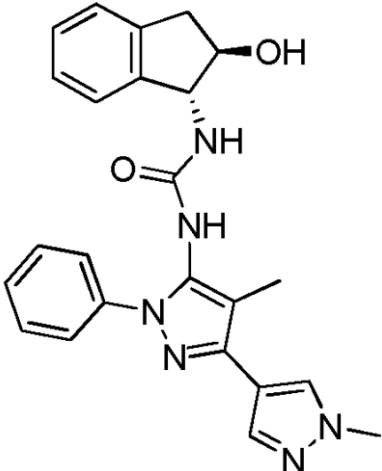
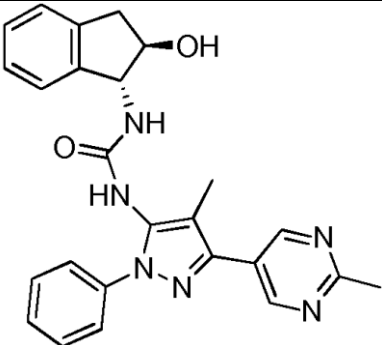
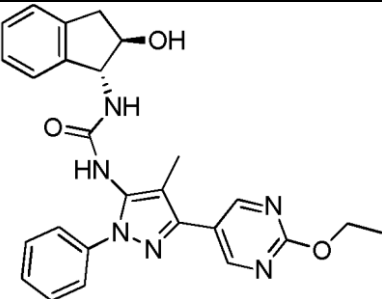
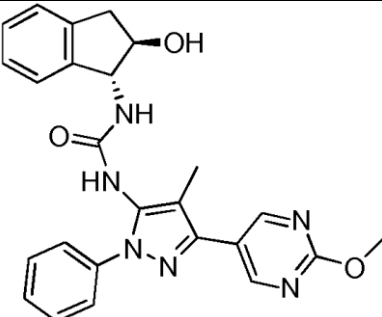
N.º de Ej.	Estructura
37	

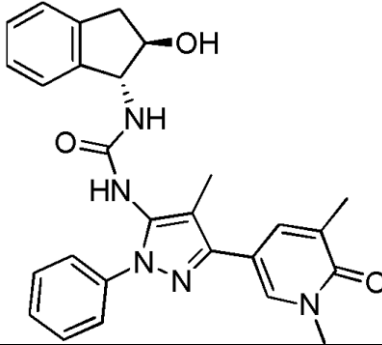
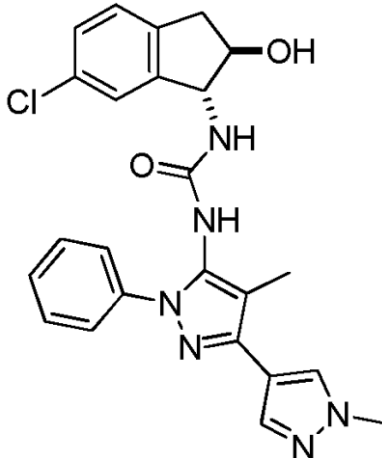
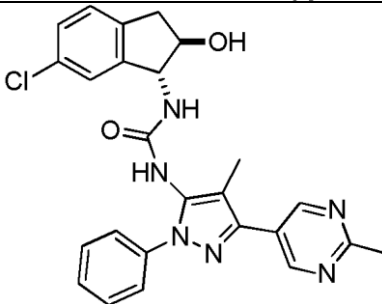
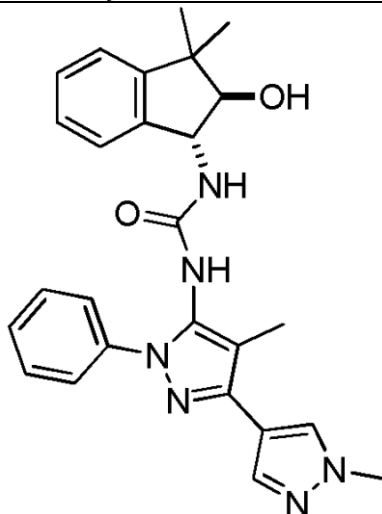
N.º de Ej.	Estructura
55	 <chem>Cc1nc(C2=CN(C)C=C2)c3nc(NC(=O)N[C@@H]4[C@H](O)[C@H]5C6=CC=CC=C6[C@@H]4C5)c3n1</chem>
56	 <chem>Cc1nc(C2=CN(C)C=C2)c3nc(NC(=O)N[C@@H]4[C@H](O)[C@H]5C6=CC=CC=C6[C@@H]4C5)c3n1</chem>

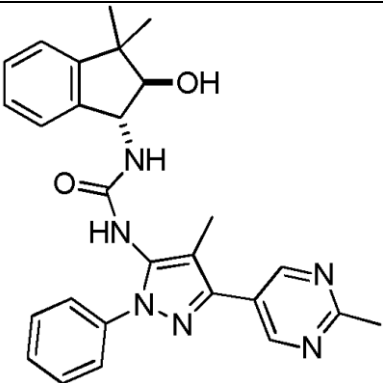
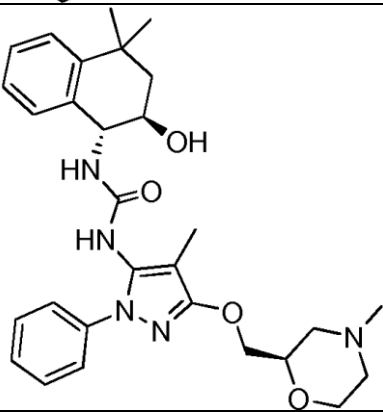
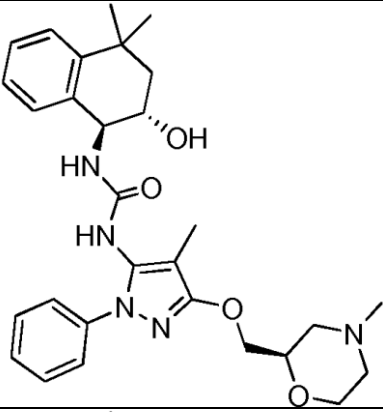
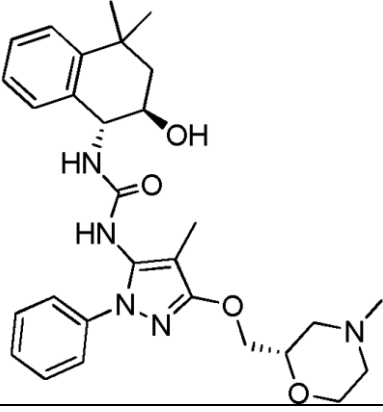
N.º de Ej.	Estructura
57	 Chemical structure 57: A complex molecule featuring a bicyclic system (indane derivative) with a hydroxyl group and a chiral center. It is linked via an amide bond to a pyrazole ring, which is further substituted with a phenyl group and a pyrimidine ring.
58	 Chemical structure 58: A complex molecule featuring a bicyclic system (indane derivative) with a hydroxyl group and a chiral center. It is linked via an amide bond to a pyrazole ring, which is further substituted with a phenyl group and a pyrimidine ring.

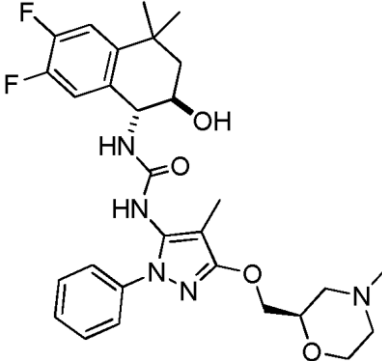
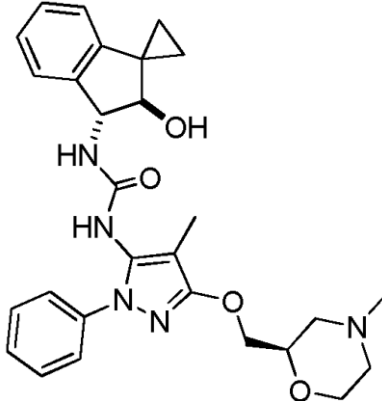
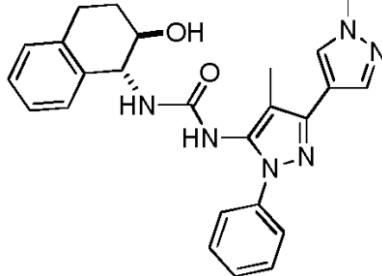
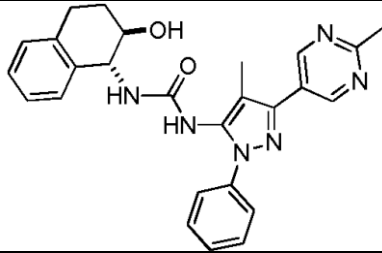
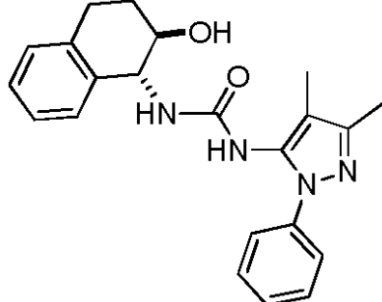
N.º de Ej.	Estructura
59	 <chem>CCN(C)C(=O)Nc1nc(C)c(NC(=O)N[C@H]2[C@@H](O)[C@H]3Cc4ccccc4[C@H]23)c1Nc5ccccc5</chem>
60	 <chem>COc1nc(C)c(NC(=O)N[C@H]2[C@@H](O)[C@H]3Cc4ccccc4[C@H]23)c1Nc5ccccc5</chem>
61	 <chem>CCOC1=CN(C)C(=N1)C(=C2C(=CN2)C(=O)N[C@H]3[C@@H](O)[C@H]4Cc5ccccc5[C@H]34)</chem>

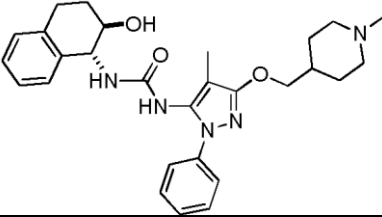
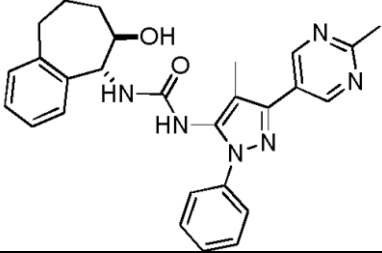
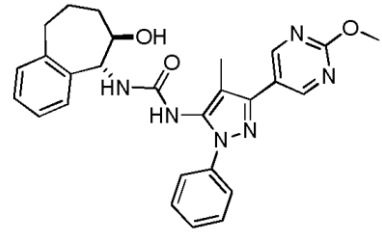
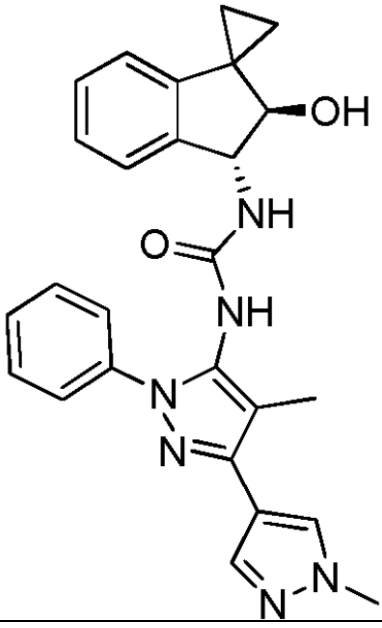
N.º de Ej.	Estructura
62	
63	
64	

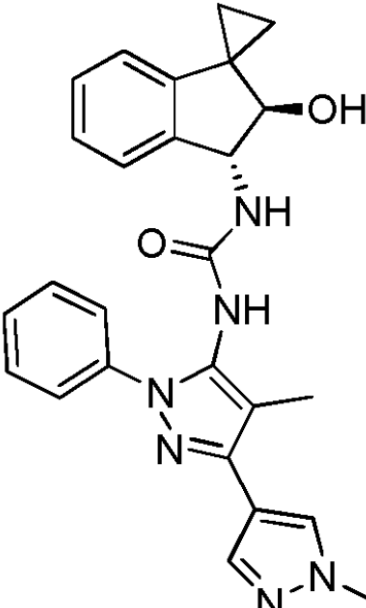
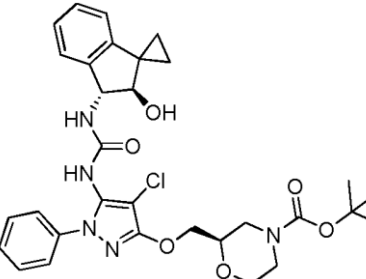
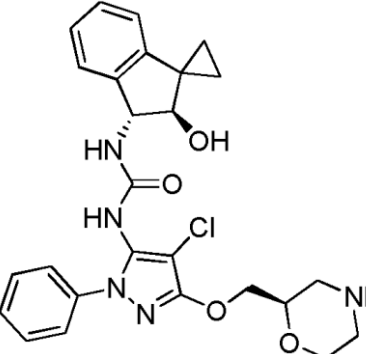
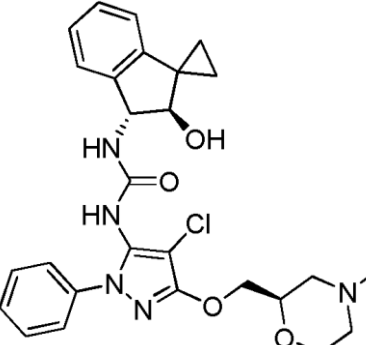
N.º de Ej.	Estructura
65	
66	
67	
68	

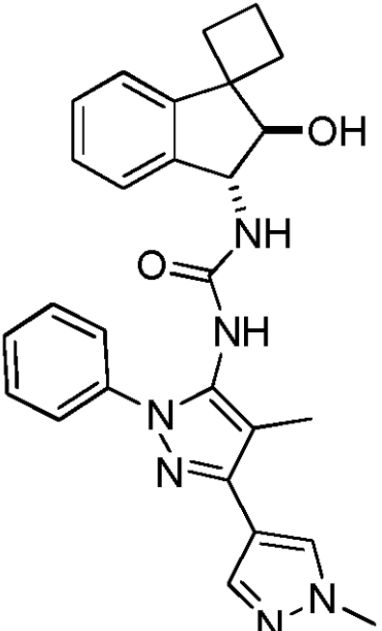
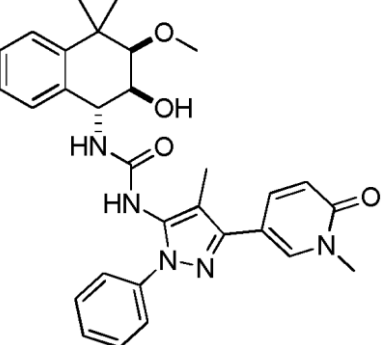
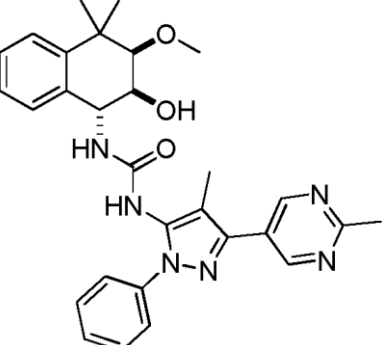
N.º de Ej.	Estructura
69	
70	
71	
72	

N.º de Ej.	Estructura
73	
74	
75	
76	

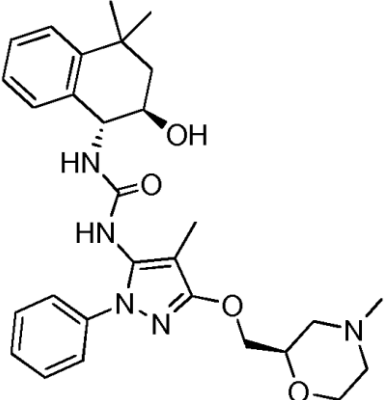
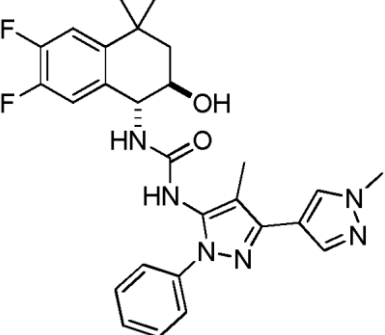
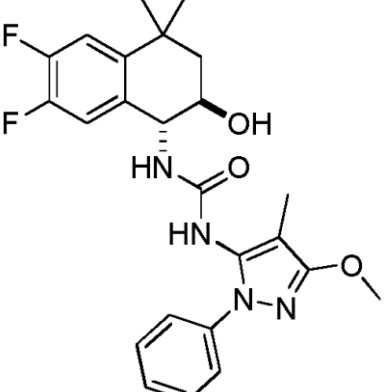
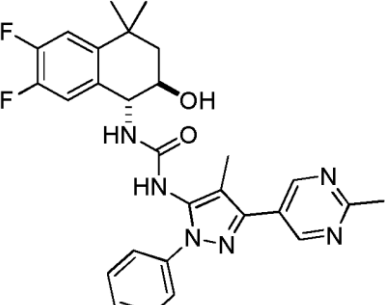
N.º de Ej.	Estructura
77	
78	
101	
118	
121	

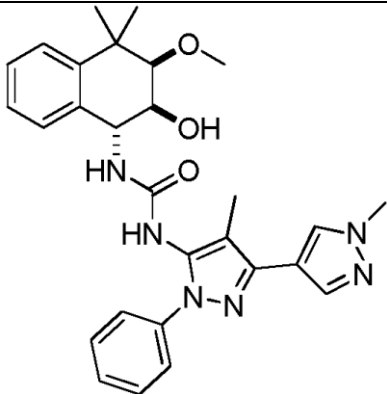
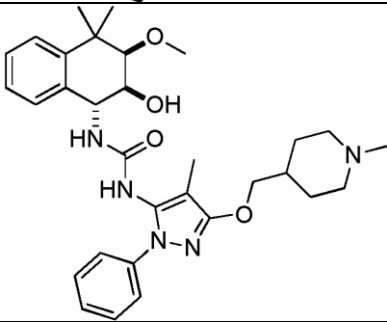
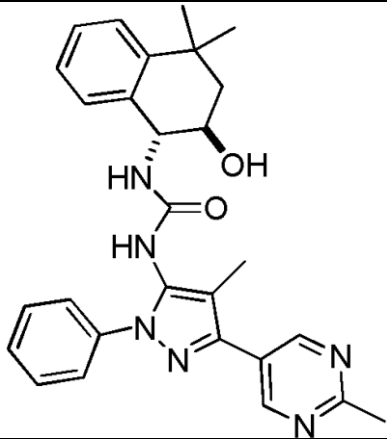
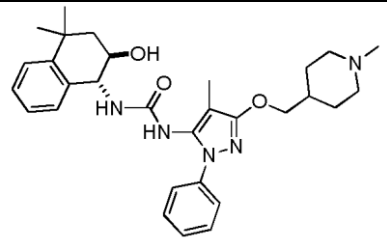
N.º de Ej.	Estructura
123	
127	
128	
137	

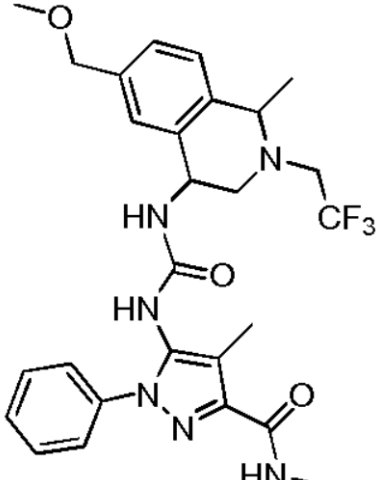
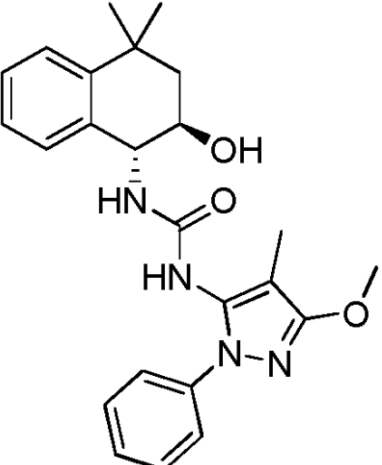
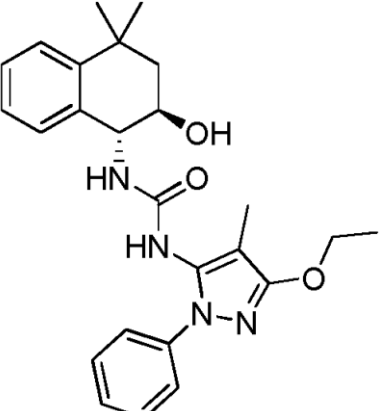
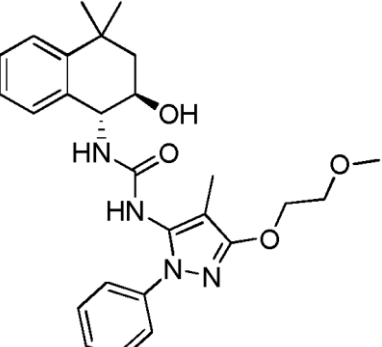
N.º de Ej.	Estructura
138	
139	
140	
141	

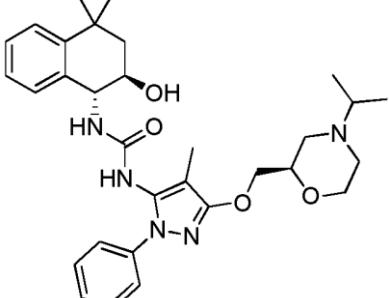
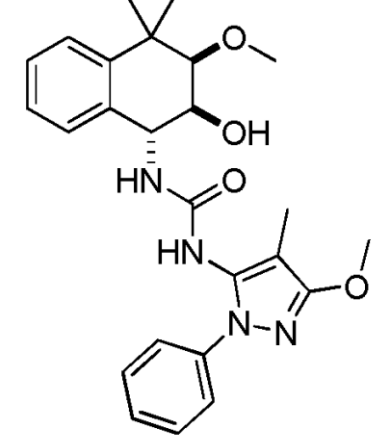
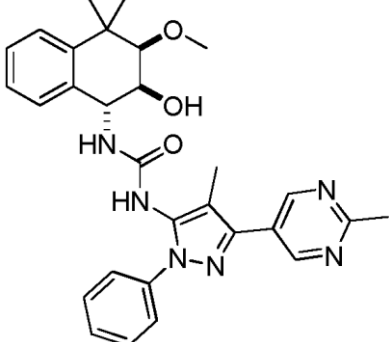
N.º de Ej.	Estructura
142	
154	
155	

23. Un compuesto de la reivindicación 21, seleccionado de:

N.º de Ej.	Estructura
74	 <chem>CC1(C)C(C2=CC=CC=C2)C[C@H](C1)C(=O)N[C@@H](C2=CC=CC=C2)C3=CC(=C(C=C3)OC4CCN(C)CC4)C5=CC=CC=C5</chem>
80	 <chem>CC1(C)C(C2=CC(=C(C=C2)F)F)C[C@H](C1)C(=O)N[C@@H](C2=CC=CC=C2)C3=CC(=C(C=C3)OC4=CN=CN=C4)C5=CC=CC=C5</chem>
82	 <chem>COc1cc(C(=O)N[C@@H](C2=CC=CC=C2)C3=CC(=C(C=C3)OC4=CC(=C(C=C4)F)F)C5(C)C(C6=CC=CC=C6)C[C@H](C5)O)nn1</chem>
84	 <chem>CC1(C)C(C2=CC(=C(C=C2)F)F)C[C@H](C1)C(=O)N[C@@H](C2=CC=CC=C2)C3=CC(=C(C=C3)OC4=CN=CN=C4)C5=CC=CC=C5</chem>

N.º de Ej.	Estructura
86	
87	
117	
122	

N.º de Ej.	Estructura
129	
144	
146	
147	

N.º de Ej.	Estructura
151	
153	
155	

24. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 25. Un compuesto de fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24, para usar en terapia.

10 26. Un compuesto de fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24, para usar en el tratamiento de dolor, cáncer, inflamación/enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, ciertas enfermedades infecciosas, síndrome de Sjogren, endometriosis, neuropatía periférica diabética, prostatitis y síndrome de dolor pélvico.

15 27. El compuesto o la composición farmacéutica de la reivindicación 26, para usar en el tratamiento del dolor.

28. El compuesto o la composición farmacéutica para usar como se define en la reivindicación 27, en los que el dolor es dolor crónico.

20 29. El compuesto o la composición farmacéutica para usar como se define en la reivindicación 27, en los que el dolor es dolor agudo.

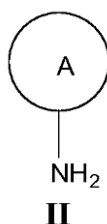
30. El compuesto o la composición farmacéutica para usar como se define en la reivindicación 27, en los que el dolor es dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor asociado al cáncer, dolor asociado a la cirugía o dolor asociado a la fractura ósea.

5 31. El compuesto o la composición farmacéutica para usar como se define en la reivindicación 26, en los que dicho cáncer es un cáncer que tiene una desregulación de TrkA.

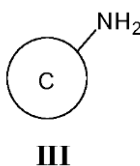
10 32. Un compuesto de Fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en la preparación de un medicamento para tratar dolor, cáncer, inflamación/enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, ciertas enfermedades infecciosas, síndrome de Sjogren, endometriosis, neuropatía periférica diabética, prostatitis y síndrome de dolor pélvico.

33. Un proceso para la preparación de un compuesto de la reivindicación 1, que comprende:

15 (a) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, que se acopla con un compuesto correspondiente que tiene fórmula II

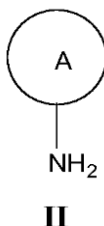


20 con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula III



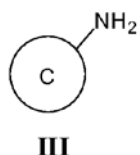
en presencia de carbonildiimidazol o trifosgeno y una base; o

25 (b) para un compuesto de Fórmula I donde X es S, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula II



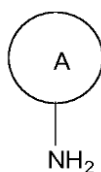
con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula III

30



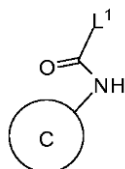
en presencia de di(1H-imidazol-2-il)metanotiona y una base; o

35 (c) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, acoplar un compuesto correspondiente que tiene fórmula II



II

con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula **IV**

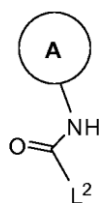


IV

5

donde L^1 es un grupo saliente, en la presencia de una base; o

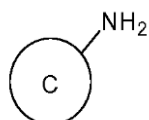
(d) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, acoplar un compuesto correspondiente que tiene fórmula V



V

10

donde L^2 es un grupo saliente, con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula **III**

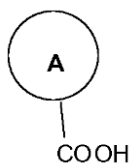


III

15

en presencia de una base; o

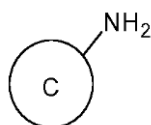
(e) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, activar un compuesto correspondiente que tiene fórmula VI



VI

20

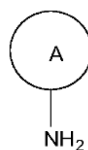
con difenilfosforil azida seguido del acoplamiento del intermedio activado con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula **III**



III

en presencia de una base; o

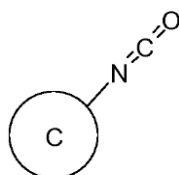
(f) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, acoplar un compuesto correspondiente que tiene fórmula **II**



II

5

con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula **VII**

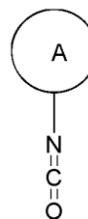


VII

10

en presencia de una base; o

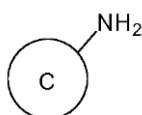
(g) para un compuesto de Fórmula I, donde X es O, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula **VIII**



VIII

15

con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula **III**



III

20

en presencia de una base; y

opcionalmente retirando los grupos protectores y opcionalmente preparando una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.