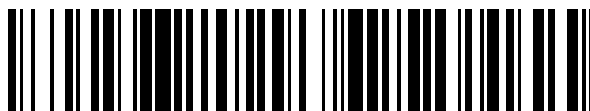


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 754**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2014 PCT/EP2014/058549**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2014 WO14177493**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2014 E 14719769 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2991984**

54 Título: **Acoplamiento catalizado por Pd de pirazol amidas**

30 Prioridad:

**30.04.2013 EP 13166027**

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

**07.07.2017**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
Grenzacherstrasse 124  
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**FANTASIA, SERENA MARIA y  
PUENTENER, KURT**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

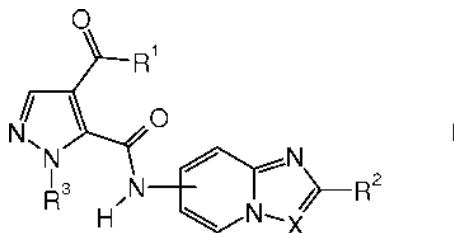
**ES 2 622 754 T3**

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

Acoplamiento catalizado por Pd de pirazol amidas

5 La presente invención se refiere a un novedoso procedimiento para la preparación de compuestos de imidazo[1,2-a]piridina de fórmula



10 en la que

R¹ es alcoxi C<sub>1-4</sub> o NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> en el que

15 R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> o

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno u oxígeno;

20 R² es alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, fenilo que está opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> o halógeno o es NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> en el que

R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> o

25 R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno u oxígeno;

R³ es alquilo C<sub>1-4</sub> y

30 X es nitrógeno o CH.

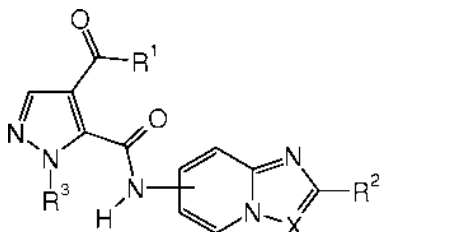
Los compuestos de imidazo[1,2-a]piridina de fórmula I son precursores de principios activos o principios activos por sí mismos, que actúan como inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE), particularmente inhibidores de PDE10. Los inhibidores de PDE10 tienen el potencial para tratar trastornos psicóticos como la esquizofrenia (publicación de patente internacional WO 2012/076430).

35 De acuerdo con la publicación de patente internacional WO 2012/076430 (véase particularmente el esquema 1, página 26), se pueden aplicar procedimientos comúnmente conocidos de formación de amidas para la formación de los compuestos deseados. Por ejemplo, un derivado de ácido pirazina carboxílico se puede activar con un agente de acoplamiento antes de la reacción con el resto imidazo[1,2-a]piridina o, en otro modo de realización, el cloruro de ácido del derivado de ácido pirazina carboxílico se hace reaccionar con el resto imidazo[1,2-a]piridina.

El objetivo de la presente invención, por tanto, era encontrar una estrategia sintética más eficaz que ampliable y que permite obtener los compuestos de imidazo[1,2-a]piridina de fórmula I deseados con alta selectividad y alto rendimiento.

45 Este objetivo se puede lograr con el procedimiento de la presente invención como se describe a continuación.

El procedimiento para la preparación de los compuestos de imidazo[1,2-a]piridina de fórmula



50 en la que

R<sup>1</sup> es alcoxi C<sub>1-4</sub> o NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> en el que

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno u oxígeno;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, fenilo que está opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> o halógeno o es NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> en el que

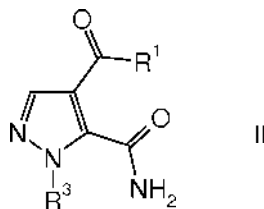
R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno u oxígeno;

R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> y

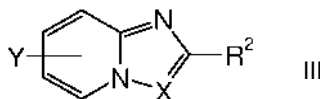
X es nitrógeno o CH;

comprende la reacción de un derivado de pirazol carboxamida de fórmula



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son como anteriormente;

con un derivado de imidazo[1,2-a]piridina de fórmula



en la que R<sup>2</sup> y X son como anteriormente e

Y representa un halógeno, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfoniloxi, mono o polihalógeno-alquil C<sub>1-4</sub>-sulfoniloxi, mono o poli-alquil C<sub>1-4</sub>-fenilsulfoniloxi o fenilsulfoniloxi;

en presencia de un catalizador de paladio, una base y un disolvente orgánico.

A menos que se indique de otro modo, las siguientes definiciones se exponen para ilustrar y definir el significado y alcance de los diversos términos usados para describir la presente invención.

El término "alquilo C<sub>1-4</sub>", solo o combinado con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a cuatro átomos de carbono. Este término se puede ejemplificar por radicales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo o t-butilo. Particularmente, el término alquilo C<sub>1-4</sub> se refiere a metilo o etilo.

El término "alcoxi C<sub>1-4</sub>" representa un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> como se define anteriormente que está unido a un radical oxígeno. Este término se puede ejemplificar por radicales tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi o t-butoxi. Particularmente, el término alcoxi C<sub>1-4</sub> se refiere a metoxi o etoxi.

El término "alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>" representa un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> tal como se define anteriormente que está unido a un radical carbonilo. Este término se puede ejemplificar por radicales como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, i-propoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo, i-butoxycarbonilo o t-butoxycarbonilo. Particularmente, el término alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub> se refiere a metoxycarbonilo o etoxycarbonilo.

El término "alquil C<sub>1-4</sub>-sulfoniloxi" representa un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> como se define anteriormente que está unido a un radical sulfoniloxi. El término se puede ejemplificar por un radical como metilsulfoniloxi (mesiloxi).

El término "mono o polihalógeno-alquilo C<sub>1-4</sub>-sulfonilo" representa un grupo "alquilo C<sub>1-4</sub>-sulfonilo" como se define anteriormente, en el que uno o múltiples átomos de hidrógeno de la cadena de alquilo están remplazados por un átomo de halógeno. El término se puede ejemplificar por un radical como nonafluorobutanossulfonilo (nonaflato).

El término "mono o poli-alquilo C<sub>1-4</sub>-fenilsulfonilo" representa un grupo fenilsulfonilo que está mono o polisustituido por radicales alquilo C<sub>1-4</sub>. El término se puede ejemplificar por un radical como p-toluensulfonilo.

El término "mono o polihalógeno-alquilo C<sub>1-4</sub>" representa un alquilo C<sub>1-4</sub> como se define anteriormente que está mono o polisustituido por un átomo de halógeno. Un ejemplo de este término es trifluorometilo.

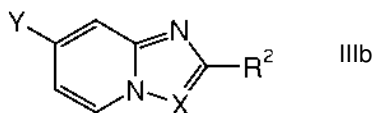
El término "anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros" se refiere al sustituyente R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman dicho anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que puede contener, además, un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno u oxígeno. Ejemplos de dichos anillos son azetidina, piperidina, piperazina o 4-morfolina.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Los derivados de pirazol carboxamida de fórmula II están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la técnica a partir del correspondiente derivado de ácido pirazol carboxílico, por ejemplo, activando el derivado de ácido pirazol carboxílico con 1,1'-carbodiimidazol y posterior amidación con amoníaco. Los derivados de ácido pirazol carboxílico se pueden preparar, por ejemplo, siguiendo los procedimientos descritos en la publicación de patente internacional WO 2012/076430 (esquema 3, página 27).

Los derivados de halógeno de imidazo[1,2-a]piridina de fórmula III están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en Ueda et al. *J.Am.Chem.Soc.* 2009, 131, 15080-15081 o en la publicación de patente internacional WO 2012/076430 (esquema 6, página 29).

En un modo de realización particular de la presente invención, el derivado de halógeno de imidazo[1,2-a]piridina tiene la fórmula



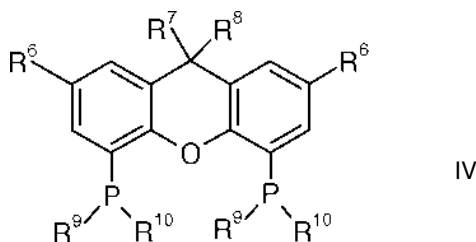
en la que R<sup>2</sup>, X e Y son como anteriormente.

Particularmente, Y representa cloro, bromo, yodo, nonafluorobutanossulfonilo, mesitilo o p-toluensulfonilo.

Más particularmente, Y representa bromo o yodo y X y R<sup>2</sup> son como anteriormente.

La reacción de los derivados de pirazol carboxamida de fórmula II con el derivado de halógeno de imidazo[1,2-a]piridina de fórmula III se caracteriza por la presencia de un catalizador de paladio, una base y un disolvente orgánico.

El catalizador de paladio comprende una fuente de paladio y un ligando de fórmula



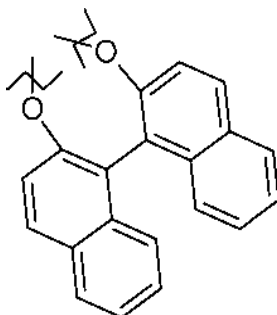
en la que

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son, independientemente uno del otro, alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son, independientemente uno del otro, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, di-(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino o fenilo que está opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub> o

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> juntos forman un ciclo de fórmula



5 El ligando es, particularmente, Xantphos, un compuesto de fórmula IV en la que

R<sup>6</sup> es hidrógeno;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son metilo;

10

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son fenilo.

15

La fuente de paladio se puede seleccionar de bis(dibencilidenacetona)paladio(0), [Pd(dba)<sub>2</sub>]; tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), [Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>]; aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)-cloroformo, [Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>].CHCl<sub>3</sub>; acetato de paladio(II), [Pd(OAc)<sub>2</sub>]; acetilacetato de paladio(II), [Pd(acac)<sub>2</sub>]; bis(acetonitrilo dicloropaladio(II)), [PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]; trifluoroacetato de paladio(II), [Pd(O<sub>2</sub>CCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; di-μ-clorobis[2-[(dimetilamino)metil]fenil-C,M]dipaladio(II), [Pd(C,N-Me<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>Ph)Cl<sub>2</sub>]; dímero de cloruro de alilpaladio(II), [Pd(alil)Cl]<sub>2</sub>, pero particularmente de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), [Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>] o del aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)-cloroformo, [Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>].CHCl<sub>3</sub>.

20

Por regla general, el catalizador de Pd se genera *in situ* suspendiendo la fuente de paladio con el ligando en un disolvente aprótico polar, tal como en éteres como metil terc-butil éter, ciclopentil metil éter, dioxano o tetrahidrofurano o en hidrocarburos halogenados tales como en diclorometano, pero particularmente en tetrahidrofurano.

25

La base es, normalmente, una base orgánica que se puede seleccionar de trialquilaminas tales como trietilamina o diisopropil etil amina, de amidinas tales como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, de alcoholatos de metales alcalinos tales como etilato de sodio o de potasio o t-butilato de sodio o de potasio, y de acetatos de metales alcalinos tales como acetato de sodio, o es una base inorgánica que se puede seleccionar de carbonatos o hidrogenocarbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como carbonato o hidrogenocarbonato de litio, de sodio, de potasio o de cesio, de hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio o de fosfatos o hidrogenofosfatos de metales alcalinos tales como fosfato o hidrogenofosfato de sodio o de potasio.

30

Se han obtenido resultados particularmente buenos con carbonato de potasio.

35

El disolvente orgánico presente es idealmente un disolvente prótico polar o una mezcla de un disolvente prótico polar y un disolvente aprótico polar.

Disolventes próticos polares adecuados son alcoholes alifáticos inferiores tales como etanol o t-butanol, pero particularmente etanol.

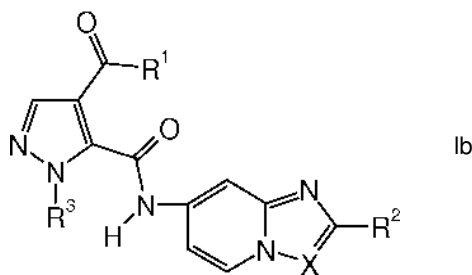
40

Disolventes apróticos polares adecuados son éteres tales como metil terc-butil éter, ciclopentil metil éter, dioxano o tetrahidrofurano o hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, pero particularmente tetrahidrofurano. Más particularmente, el disolvente orgánico es etanol o una mezcla de etanol y tetrahidrofurano.

45

Normalmente, la reacción se realiza a una temperatura de reacción de 20 °C a 150 °C, particularmente de 70 °C a 110 °C.

En un modo de realización particular de la presente invención, la imidazo[1,2-a]piridina tiene la fórmula



en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como anteriormente;

5 Más particularmente,

$R^1$  es alcoxi  $C_{1-4}$  o  $NR^4R^5$  en el que

$R^4$  y  $R^5$  son independientemente alquilo  $C_{1-4}$  o

10

$R^4$  y  $R^5$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno;

$R^2$  es alcoxycarbonilo  $C_{1-4}$ , halógeno, fenilo que está opcionalmente sustituido por halógeno o es  $NR^4R^5$  en el que

15

$R^4$  y  $R^5$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno;

$R^3$  es alquilo  $C_{1-4}$  y

20

X es nitrógeno o CH.

Incluso más particularmente,

25

$R^1$  es etoxi o  $NR^4R^5$  en el que

$R^4$  y  $R^5$  son etilo o

$R^4$  y  $R^5$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de azetidina o un anillo de 4-morfolina;

30

$R^2$  es etoxicarbonilo, halógeno, fenilo que está opcionalmente sustituido por halógeno o es  $NR^4R^5$  en el que

$R^4$  y  $R^5$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4-morfolina;

35

$R^3$  es metilo y

X es nitrógeno o CH.

40

Una vez completada la reacción, el producto deseado se puede aislar siguiendo procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, el disolvente se puede separar por destilación y el residuo se puede purificar adicionalmente por cristalización en un disolvente orgánico adecuado.

## Ejemplos

45

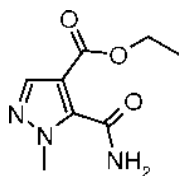
### **Abreviaturas**

Xantphos = 4,5-bis-(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno; t-BuOH = butanol terciario; EtOH = etanol; THF = tetrahidrofurano; Me-THF = 2-metil tetrahidrofurano; EMAR = espectroscopía de masas de alta resolución;  $Pd_2dba_3-CHCl_3$  = aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y cloroformo;  $[Pd(alil)Cl]_2$  = dímero de cloruro de alilpaladio(II);  $Pd(OAc)_2$  = acetato de paladio(II);  $Pd(acac)_2$  = acetilacetato de paladio(II);  $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$  = bis(acetonitrilo dicloropaladio(II));  $[Pd(C,N-Me_2NCH_2Ph)Cl]_2$  = di- $\mu$ -clorobis[2-[(dimetilamino)metil]fenil-C, N]dipaladio(II);  $Pd(O_2CCF_3)_2$  = trifluoroacetato de paladio(II); T3P = trímero cíclico de anhídrido de ácido 1-propanofosfónico; CCP = cromatografía en capa fina; DCM = diclorometano.

55

### **Ejemplo A**

5-Carbamoil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

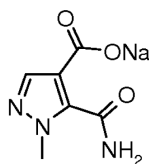


5 A una solución de ácido 4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (100,0 g, 0,50 mol) en THF (1 l) se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (92,0 g, 0,55 mol) y la solución amarillenta resultante se agitó durante 2 h a t.a. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta 10 °C y se burbujeó amoníaco gaseoso a través de la mezcla de reacción durante aprox. 30 min. A la suspensión formada se le añadió agua (1 l) y la solución amarillenta resultante se concentró a 40 °C/100 mbar hasta un volumen de aprox. 1 l. La suspensión blanca formada se enfrió durante la noche a 5 °C y se filtró después de ello. La torta de filtro se lavó con agua enfriada con hielo (200 ml) y heptano (500 ml) y se secó a 40 °C/100 mbar para obtener 91,2 g de 5-carbamoil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (92 % de rendimiento) como cristales blancos.

EM: m/z= 198,10 (M+H)<sup>+</sup>.

### 15 **Ejemplo B**

Sal sódica del ácido 5-carbamoil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

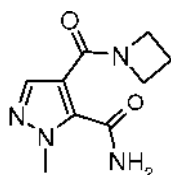


20 Una solución de 5-carbamoil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (26,0 g, 131 mmol) en THF (600 ml) e hidróxido de sodio acuoso 2 N (78 ml, 157 mmol) se agitó a t.a. durante 28 h. La suspensión formada se filtró, la torta de filtro se lavó con THF (100 ml) y se secó a 40 °C/100 mbar para obtener 24,8 g de sal sódica del ácido 5-carbamoil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (> 99 % de rendimiento) como un sólido blanco.

25 EM: m/z= 168,0 (M-Na)<sup>-</sup>

### **Ejemplo C**

30 4-(Azetidín-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

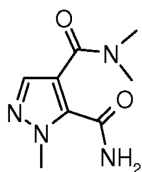


35 A una suspensión de sal sódica del ácido 5-carbamoil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (20,0 g, 105 mmol) en acetato de etilo (200 ml) se le añadió una solución de T3P en acetato de etilo (260 ml, 445 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C. A continuación, se le añadió azetidina (24,4 g, 419 mmol) en 30 min y, después de 40 min a 50 °C, la solución amarillenta formada se dejó enfriar hasta t.a. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad (40 °C/100 mbar). El residuo se disolvió en diclorometano (400 ml) y la solución orgánica formada se lavó con agua (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad (40 °C/100 mbar) para dar 15,5 g de producto en bruto. La cristalización con heptano/acetato de etilo proporcionó 13,8 g de 4-(azetidín-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (63 % de rendimiento) como cristales blancos.

EM: m/z = 209,10 (M+H)<sup>+</sup>.

### 45 **Ejemplo D**

4-(Dimetilaminocarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

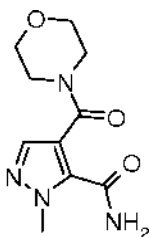


5 A una suspensión de sal sódica del ácido 5-carbamoil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (15,4 g, 79 mmol) en acetato de etilo (200 ml) se le añadió una solución de T3P en acetato de etilo (207 ml, 355 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C y se añadieron clorhidrato de dimetilamina (25,8 g, 316 mmol) y diisopropiletilamina (61,2 g, 474 mmol). Después de 2,5 horas a 50 °C, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta t.a., se le añadió agua (200 ml) a la mezcla de reacción y se separó la capa orgánica. La fase acuosa se lavó 3 veces con acetato de etilo (200 ml) y las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad (40 °C/100 mbar) para proporcionar 55 g de producto en bruto como un aceite amarillento. Después de la cromatografía en gel de sílice y la posterior cristalización en heptano/acetato de etilo, se aislaron 6,1 g de 4-(dimetilaminocarbonyl)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida (40 % de rendimiento) como un sólido cristalino blanco.

EM:  $m/z = 197,10 (M+H)^+$ .

### 15 **Ejemplo E**

1-Metil-4-(4-morfolinilcarbonyl)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

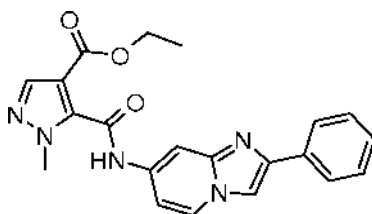


20 A una suspensión de ácido 1-metil-4-(4-morfolinilcarbonyl)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (17,0 g, 71 mmol) en THF (200 ml), se le añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (14,3 g, 85 mmol) y la solución amarillenta resultante se agitó durante 2 h a t.a. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta 10 °C y se burbujeó amoníaco gaseoso a través de la mezcla de reacción durante aprox. 30 minutos. La suspensión formada se concentró a 40 °C/100 mbar hasta un volumen total de aprox. 50 ml, entonces se le añadió diclorometano (500 ml) y la solución orgánica formada se lavó sucesivamente con soluciones acuosas de ácido cítrico (100 ml), cloruro de amonio (50 ml) y cloruro de sodio (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad para dar 15,3 g de 1-metil-4-(4-morfolinilcarbonyl)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (90 % de rendimiento) como un sólido cristalino blanco.

30 EM:  $m/z = 238,1 (M)^+$ .

### **Ejemplo 1.1**

35 Éster etílico del ácido 1-metil-5-(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico



40 Una suspensión de aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo (2,3 mg,  $2,3 \times 10^{-3}$  mmol) y Xantphos (2,7 mg,  $4,5 \times 10^{-3}$  mmol) en THF (1 ml) se añadió en atmósfera de argón a un recipiente de presión que contenía 5-carbamoil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (188 mg,  $942 \times 10^{-3}$  mmol), 7-bromo-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina (250 mg,  $906 \times 10^{-3}$  mmol), carbonato de potasio (152 mg, 1,1 mmol) y EtOH (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante tres horas. La suspensión amarilla se enfrió entonces a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El análisis por HPLC del residuo mostró > 99 % de conversión (tiempos de retención: 2,39 min (5-carbamoil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo), 4,45 min (7-bromo-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina), 4,57 min (éster etílico del ácido 1-metil-5-(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico)). El producto en bruto (83 % de pureza por HPLC) se suspendió en t-BuOH (5 ml) y se filtró. El sólido se lavó con agua y EtOH y, a continuación, se secó a vacío. El éster etílico del ácido 1-metil-5-(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1*H*-pirazol-4-



carboxílico se obtuvo como un sólido verde claro (319 mg, 90 % de rendimiento) con un 94 % de pureza (% de área de HPLC).

EMAR:  $m/z = 390,17 (M+H)^+$ .

Condiciones del análisis por HPLC: Agilent 1100 con detector UV, columna XBridge C18, 2,5 m, 50 x 4,6 mm. Temperatura de la columna: 40 °C, caudal: 1,5 ml/min, detección UV: 252 nm, fase móvil: A = agua/acetonitrilo 95:5, B = acetonitrilo, C = 7,71 g de acetato de amonio disuelto en 950 g de agua y 40 g de acetonitrilo. El gradiente aplicado se muestra en la tabla 1.

Tabla 1:

Tiempo (min)	A (%)	B (%)	C (%)
0	90	0	10
6	5	85	10
7	5	85	10

### Ejemplos 1.2 a 1.7

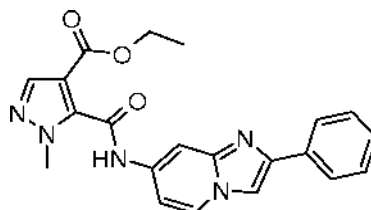
El ejemplo 1.1 se repitió con diferentes fuentes de paladio. Los rendimientos de conversión y de producto se determinaron con el procedimiento de HPLC divulgado en el ejemplo 1.1

Tabla 2:

Ejemplo	Fuente de Pd	Conversión [%]	Rendimiento [%]
1.2	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub>	> 99	73
1.3	Pd(OAc) <sub>2</sub>	> 99	70
1.4	Pd(acac) <sub>2</sub>	> 99	66
1.5	Pd(CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	> 99	69
1.6	[Pd(C,N-Me <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> Ph)Cl] <sub>2</sub>	> 99	73
1.7	Pd(O <sub>2</sub> CCF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	> 99	76

### Ejemplo 2

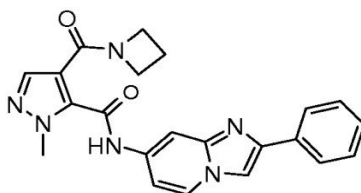
Éster etílico del ácido 1-metil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico



Una suspensión de aducto de tris(dibencilidenaetona)dipaladio-cloroformo (46,9 mg, 45,3 x 10<sup>-3</sup> mmol) y Xantphos (53,5 mg, 90,7 x 10<sup>-3</sup> mmol) en THF (20 ml) se añadió en atmósfera de argón a un recipiente de presión que contenía 5-carbamoil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,80 g, 19,1 mmol), 7-bromo-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina (5,00 g, 18,3 mmol), carbonato de potasio (3,10 g, 21,8 mmol) y EtOH (80 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante tres horas. La suspensión amarilla se enfrió entonces a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El análisis por HPLC del residuo mostró > 99 % de conversión (procedimiento de HPLC cf. ejemplo 1.1. Tiempos de retención: 2,39 min (5-carbamoil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo), 4,45 min (7-bromo-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina), 4,57 min (éster etílico del ácido 1-metil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico)). El residuo se suspendió en t-BuOH (150 ml) y se filtró. El producto en bruto (rendimiento cuantitativo, 90 % de pureza (% de área de HPLC)) se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio (1 mol/l) y luego con agua. Después de secar a vacío, el éster etílico del ácido 1-metil-5-(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1H-pirazol-4-carboxílico se obtuvo como un sólido verde claro (4,46 g, 63 % de rendimiento) con un 98 % de pureza (% de área de HPLC).

### Ejemplo 3

(2-Fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)amida del ácido 4-(azetidín-1-carbonil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

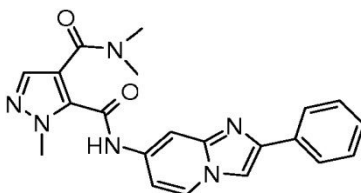


Una suspensión de aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo (94,7 mg,  $91,5 \times 10^{-3}$  mmol) y Xantphos (108 mg,  $183 \times 10^{-3}$  mmol) en THF (20 ml) se añadió en atmósfera de argón a un matraz de fondo redondo de 4 cuellos que contenía 4-(azetidin-1-carbonil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida (4,00 g, 19,2 mmol), 7-bromo-2-fenilimidazo[1,2-  
 5 a]piridina (5,00 g, 18,3 mmol), carbonato de potasio (3,10 g, 21,8 mmol) y EtOH (80 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante cinco horas. El análisis por HPLC de la mezcla de reacción mostró > 99 % de conversión con un 86 % de pureza (procedimiento de HPLC cf. ejemplo 1.1. Tiempos de retención: 1,51-1,70 min (4-(azetidin-1-carbonil)-1-  
 10 metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida), 4,15 min ((2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)amida del ácido 4-(azetidin-1-carbonil)-2-  
 metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico), 4,45 min (7-bromo-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina)). La suspensión amarilla se enfrió entonces a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se cristalizó en Me-THF. La (2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)amida del ácido 4-(azetidin-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico se obtuvo como un sólido cristalino amarillo (4,44 g, 61 % de rendimiento) con un 98 % de pureza (% de área de HPLC).

15 EMAR:  $m/z = 401,17$  (M+H)+.

#### **Ejemplo 4**

20 4-Dimetilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico

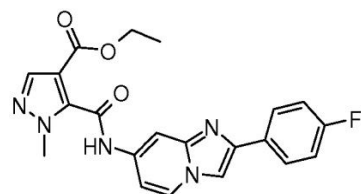


Una suspensión de aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo (9,5 mg,  $9,2 \times 10^{-3}$  mmol) y Xantphos (10,8 mg,  $183 \times 10^{-3}$  mmol) en THF (2 ml) se añadió en atmósfera de argón a un matraz de fondo redondo de 4 cuellos que contenía 4-(dimetilaminocarbonil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida (377 mg, 1,9 mmol), 7-bromo-2-  
 25 fenilimidazo[1,2-a]piridina (500 mg, 1,8 mmol), carbonato de potasio (307 mg, 2,2 mmol) y EtOH (8 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante tres horas. El análisis por HPLC de la mezcla de reacción mostró > 99 % de conversión (92 % de pureza) (procedimiento de HPLC cf. ejemplo 1.1. Tiempos de retención: 1,08 min (4-  
 30 (dimetilaminocarbonil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida), 3,96 min (4-dimetilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-  
 il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico), 4,48 min (7-bromo-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina)). La suspensión amarilla se enfrió entonces a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se cristalizó en Me-THF. La 4-dimetilamida 3-[(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico se obtuvo como un sólido cristalino amarillo (502 mg, 70 % de rendimiento) con un 99 % de pureza (% de área de HPLC).

35 EMAR:  $m/z = 389,17$  (M+H)+.

#### **Ejemplo 5**

40 Éster etílico del ácido 5-[(2-(4-fluoro-fenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico



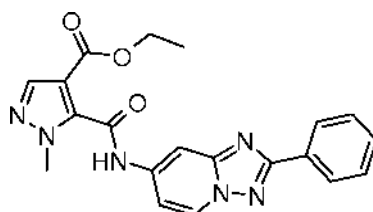
Una suspensión de aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo (7,6 mg,  $7,4 \times 10^{-3}$  mmol) y Xantphos (8,7 mg,  $14,8 \times 10^{-3}$  mmol) en THF (2 ml) se añadió en atmósfera de argón a un matraz de fondo redondo de 4 cuellos que contenía 5-carbamoil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (308 mg, 1,6 mmol), 7-bromo-2-(4-  
 45 fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina (452 mg, 1,5 mmol), carbonato de potasio (247 mg, 1,8 mmol) y EtOH (8 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante tres horas. El análisis por HPLC de la mezcla de reacción mostró > 99 % de

conversión (85 % de pureza) (procedimiento de HPLC cf. ejemplo 1.1. Tiempos de retención: 2,39 min (5-carbamoil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo) 4,67 min (7-bromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridina), 4,74 min (éster etílico del ácido 5-[(2-(4-fluoro-fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico)). La suspensión amarilla se enfrió entonces a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio (2 mol) y luego con agua. Después de secar a vacío, el éster etílico del ácido 5-[(2-(4-fluoro-fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-ilcarbamoil]-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico se obtuvo como un sólido amarillo (548 mg, 91 % de rendimiento) con un 97 % de pureza (% de área de HPLC).

EMAR:  $m/z = 408,15$  (M+H)+.

### Ejemplo 6

Éster etílico del ácido 1-metil-5-(2-fenil-imidazo[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilcarbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico



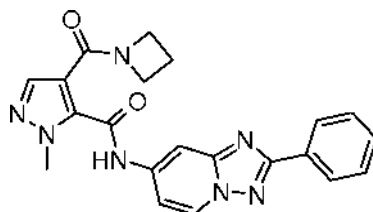
Una suspensión de aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo (9,0 mg,  $8,7 \times 10^{-3}$  mmol) y Xantphos (10,4 mg,  $17,6 \times 10^{-3}$  mmol) en THF (2 ml) se añadió en atmósfera de argón a un recipiente de presión que contenía 5 carbamoil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (380 mg, 1,9 mmol), 7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (500 mg, 1,8 mmol), carbonato de potasio (290 mg, 2,1 mmol) y EtOH (8 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante tres horas. La suspensión amarilla se enfrió entonces a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El análisis por HPLC del residuo mostró > 99 % de conversión (tiempos de retención: 2,39 min (5-carbamoil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo), 4,62 min (7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina), 4,83 min (éster etílico del ácido 1-metil-5-(2-fenil-imidazo[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilcarbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico)).

El producto en bruto (99 % de pureza por HPLC) se suspendió en *t*-BuOH y se filtró. El sólido se lavó con agua y EtOH y, a continuación, se secó a vacío. El éster etílico del ácido 1-metil-5-(2-fenil-imidazo[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilcarbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico se obtuvo como un sólido blanco (637 mg, 90 % de rendimiento) con > 99 % de pureza (% de área de HPLC).

EMAR:  $m/z = 391,15$  (M+H)+.

### Ejemplo 7

(2-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)amida del ácido 4-(azetidín-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico

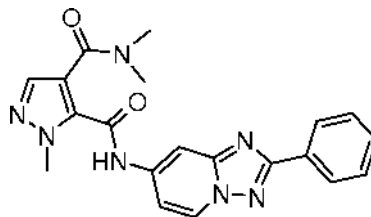


Una suspensión de aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo (9,5 mg,  $9,1 \times 10^{-3}$  mmol) y Xantphos (10,8 mg,  $18,2 \times 10^{-3}$  mmol) en THF (2 ml) se añadió en atmósfera de argón a un matraz de fondo redondo de 4 cuellos que contenía 4-(azetidín-1-carbonil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida (399 mg, 1,9 mmol), 7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (500 mg, 1,8 mmol), carbonato de potasio (306 mg, 2,2 mmol) y EtOH (8 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una hora. El análisis por HPLC de la mezcla de reacción mostró > 99 % de conversión (96 % de pureza) (procedimiento de HPLC cf. ejemplo 1.1. Tiempos de retención: 1,51-1,70 min (4-(azetidín-1-carbonil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida), 4,34 min ((2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)amida del ácido 4-(azetidín-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico), 4,62 min (7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina)). La suspensión amarilla se enfrió entonces a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se cristalizó en Me-THF. La (2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)amida del ácido 4-(azetidín-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico se obtuvo como un sólido cristalino amarillo (570 mg, 78 % de rendimiento) con > 99 % de pureza (% de área de HPLC).

EMAR:  $m/z = 402,17$  (M+H)+.

**Ejemplo 8**

4-Dimetilamida 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico



5

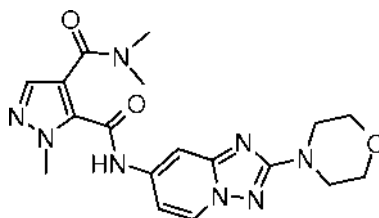
Una suspensión de aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo (9,4 mg,  $9,1 \times 10^{-3}$  mmol) y Xantphos (10,8 mg,  $18,2 \times 10^{-3}$  mmol) en THF (2 ml) se añadió en atmósfera de argón a un matraz de fondo redondo de 4 cuellos que contenía 4-(dimetilaminocarbonil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida (376 mg, 1,9 mmol), 7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (500 mg, 1,8 mmol), carbonato de potasio (306 mg, 2,2 mmol) y EtOH (8 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante dos horas. El análisis por HPLC de la mezcla de reacción mostró > 99 % de conversión (97 % de pureza) (procedimiento de HPLC cf. ejemplo 1.1. Tiempos de retención: 1,08 min (4-(dimetilaminocarbonil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida), 4,13 min (4-dimetilamida 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico), 4,62 min (7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina)). La suspensión amarilla se enfrió entonces a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se cristalizó en Me-THF. La 4-dimetilamida 3-[(2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico se obtuvo como un sólido cristalino amarillo (382 mg, 54 % de rendimiento) con > 99 % de pureza (% de área de HPLC).

20 EMAR:  $m/z = 390,17$  (M+H)+.

**Ejemplo 9**

4-Dimetilamida 3-[(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico

25



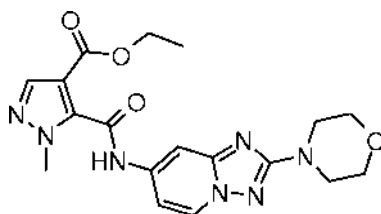
Una suspensión de aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo (1,8 mg,  $1,7 \times 10^{-3}$  mmol) y Xantphos (2,0 mg,  $3,4 \times 10^{-3}$  mmol) en THF (0,4 ml) se añadió en atmósfera de argón a un matraz de fondo redondo de 4 cuellos que contenía 4-(dimetilaminocarbonil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida (72,3 mg,  $368 \times 10^{-3}$  mmol), 4-(7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)morfolina (96,3 mg,  $340 \times 10^{-3}$  mmol), carbonato de potasio (57 mg,  $408 \times 10^{-3}$  mmol) y EtOH (1,6 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante dos horas. El análisis por HPLC de la mezcla de reacción mostró > 99 % de conversión (87 % de pureza) (procedimiento de HPLC cf. ejemplo 1.1. Tiempos de retención: 1,08 min (4-(dimetilaminocarbonil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida), 3,03 min (4-dimetilamida 3-[(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico), 3,25 min (4-(7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)morfolina)). La suspensión amarilla se enfrió entonces a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en THF y se filtró sobre un lecho de sílice. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se suspendió en t-BuOH. El producto se recogió por filtración. La 4-dimetilamida 3-[(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)amida] del ácido 2-metil-2*H*-pirazol-3,4-dicarboxílico se obtuvo como un sólido blanco (52 mg, 38 % de rendimiento) con un 96 % de pureza (% de área de HPLC).

40 EMAR:  $m/z = 399,19$  (M+H)+.

**Ejemplo 10**

45

Éster etílico del ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico

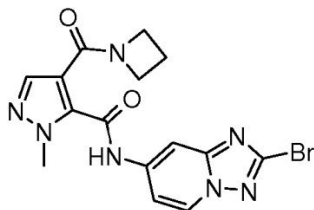


Una suspensión de aducto de tris(dibencilidenaetona)dipaladio-cloroformo (9,1 mg,  $8,8 \times 10^{-3}$  mmol) y Xantphos (10,4 mg,  $17,7 \times 10^{-3}$  mmol) en THF (2 ml) se añadió en atmósfera de argón a un matraz de fondo redondo de 4 cuellos que contenía 5-carbamoyl-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (378 mg, 1,9 mmol), 4-(7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)morfolina (500 mg, 1,8 mmol), carbonato de potasio (296 mg, 2,1 mmol) y EtOH (8 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante cuatro horas. El análisis por HPLC de la mezcla de reacción mostró un 99 % de conversión (73 % de pureza) (procedimiento de HPLC cf. ejemplo 1.1. Tiempos de retención: 2,39 min (5-carbamoyl-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo), 3,25 min (4-(7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)morfolina), 3,65 min (éster etílico del ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoyl)-1*H*-pirazol-4-carboxílico)). La suspensión amarilla se enfrió entonces a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se suspendió en t-BuOH y se filtró. El producto en bruto se lavó con agua y se secó a vacío. El éster etílico del ácido 1-metil-5-(2-morfolin-4-il[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilcarbamoyl)-1*H*-pirazol-4-carboxílico se obtuvo como un sólido verde claro (467 mg, 63 % de rendimiento) con un 94 % de pureza (% de área de HPLC).

EMAR:  $m/z = 400,17$  (M+H)+.

### **Ejemplo 11**

(2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)amida del ácido 4-(azetidín-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico

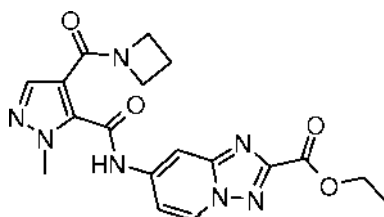


Una suspensión de aducto de tris(dibencilidenaetona)dipaladio-cloroformo (9,3 mg,  $9,0 \times 10^{-3}$  mmol) y Xantphos (10,7 mg,  $18,1 \times 10^{-3}$  mmol) en THF (2 ml) se añadió en atmósfera de argón a un matraz de fondo redondo de 4 cuellos que contenía 4-(azetidín-1-carbonil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida (395 mg, 1,9 mmol), 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (500 mg, 1,8 mmol), carbonato de potasio (302 mg, 2,2 mmol) y EtOH (8 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una hora. El análisis por HPLC de la mezcla de reacción mostró > 99 % de conversión (procedimiento de HPLC cf. ejemplo 1.1. Tiempos de retención: 1,51-1,70 min (4-(azetidín-1-carbonil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida), 3,45 min (2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina), 3,68 min ((2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)amida del ácido 4-(azetidín-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico)). La suspensión amarilla se enfrió entonces a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo (85 % de pureza por HPLC) se suspendió en Me-THF y se filtró. El producto en bruto se lavó con agua y se secó a vacío. La (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)amida del ácido 4-(azetidín-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxílico se obtuvo como un sólido blanco (451 mg, 62 % de rendimiento) con > 99 % de pureza (% de área de HPLC).

EMAR:  $m/z = 404,05$  (M+H)+.

### **Ejemplo 12**

Éster etílico del ácido 7-[[4-(azetidín-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carbonil]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxílico

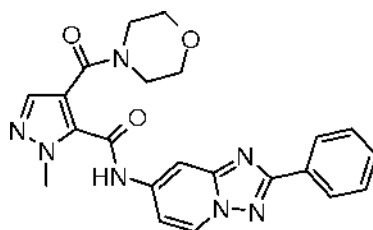


45

Una suspensión de aducto de tris(dibencilidena)cloruro de paladio-cloruro de formilo (9,6 mg,  $9,3 \times 10^{-3}$  mmol) y Xantphos (10,9 mg,  $18,5 \times 10^{-3}$  mmol) en THF (2 ml) se añadió en atmósfera de argón a un matraz de fondo redondo de 4 cuellos que contenía 4-(azetidín-1-carbonil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida (405 mg, 1,9 mmol), 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo (500 mg, 1,9 mmol), carbonato de potasio (310 mg, 2,2 mmol) y EtOH (8 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una hora. El análisis por HPLC de la mezcla de reacción mostró > 99 % de conversión (procedimiento de HPLC cf. ejemplo 1.1. Tiempos de retención: 1,51-1,70 min (4-(azetidín-1-carbonil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida), 3,16 min (7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo), 3,44 min (éster etílico del ácido 7-([4-(azetidín-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carbonil]amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-carboxílico)). La suspensión amarilla se enfrió entonces a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo (81 % de pureza por HPLC) se cristalizó en Me-THF. El éster etílico del ácido 7-([4-(azetidín-1-carbonil)-2-metil-2*H*-pirazol-3-carbonil]amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-carboxílico se obtuvo como un sólido blanco (496 mg, 66 % de rendimiento) con un 97 % de pureza (% de área de HPLC). EMAR:  $m/z = 398,16$  (M+H)+.

### Ejemplo 13

(2-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)amida del ácido 2-metil-4-(morfolín-4-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico



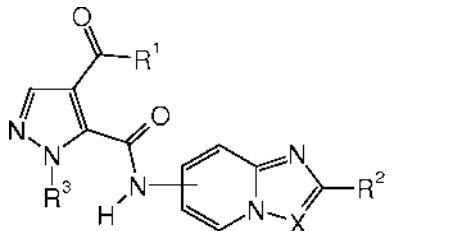
Una suspensión de aducto de tris(dibencilidena)cloruro de paladio-cloruro de formilo (32,0 mg,  $35 \times 10^{-3}$  mmol) y Xantphos (40,9 mg,  $70,6 \times 10^{-3}$  mmol) en THF (8 ml) se añadió en atmósfera de argón a un matraz de fondo redondo de 4 cuellos que contenía 1-metil-4-(4-morfolín-4-carbonil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (1,84 g, 7,7 mmol), 7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (2 g, 7,2 mmol), carbonato de potasio (1,16 g, 8,3 mmol) y EtOH (32 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante tres horas. El análisis por HPLC de la mezcla de reacción mostró > 99 % de conversión (71 % de pureza) (procedimiento de HPLC cf. ejemplo 1.1. Tiempos de retención: 1,11 min (1-metil-4-(4-morfolín-4-carbonil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida), 4,08 min ((2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)amida del ácido 2-metil-4-(morfolín-4-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico), 4,62 min (7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina)). El volumen de la mezcla de reacción se redujo a 28 ml. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con agua y EtOH y, a continuación, se secó a vacío. La (2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)amida del ácido 2-metil-4-(morfolín-4-carbonil)-2*H*-pirazol-3-carboxílico se obtuvo como un sólido gris claro (1,0 g, 32 % de rendimiento) con un 71 % de pureza (% de área de HPLC).

EMAR:  $m/z = 431,17$  (M+H)+.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de compuestos de imidazo[1,2-a]piridina de fórmula

5



en la que

10 R<sup>1</sup> es alcoxi C<sub>1-4</sub> o NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> en el que

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> o

15 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno u oxígeno;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, fenilo que está opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> o halógeno o es NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> en el que

20 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> o

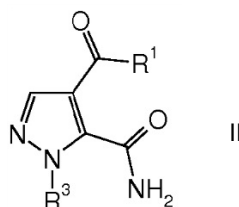
R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno u oxígeno;

25 R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> y

X es nitrógeno o CH;

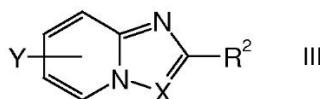
que comprende la reacción de un derivado de pirazol carboxamida de fórmula

30



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son como anteriormente;

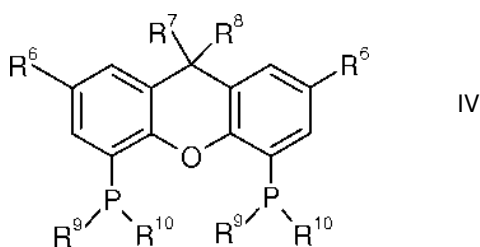
35 con un derivado de halógeno de imidazo[1,2-a]piridina de fórmula



40 en la que R<sup>2</sup> y X son como anteriormente e Y representa un halógeno, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfoniloxi, mono o polihalógeno-alquil C<sub>1-4</sub>-sulfoniloxi, mono o poli-alquil C<sub>1-4</sub>-fenilsulfoniloxi o fenilsulfoniloxi;

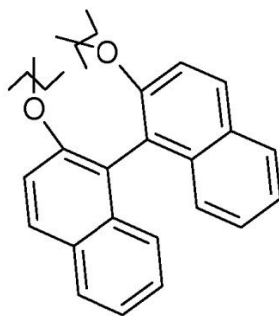
en presencia de un catalizador de paladio, una base y un disolvente orgánico.

45 2. Procedimiento de la reivindicación 1, en el que el catalizador de paladio comprende una fuente de paladio y un ligando de fórmula



en la que

- 5  $R^6$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;
- $R^7$  y  $R^8$  son, independientemente uno del otro, alquilo  $C_{1-4}$ ;
- 10  $R^9$  y  $R^{10}$  son, independientemente uno del otro, alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , di-(alquil  $C_{1-4}$ )amino o fenilo que está opcionalmente sustituido por alquilo  $C_{1-4}$  o alcoxi  $C_{1-4}$  o
- $R^9$  y  $R^{10}$  juntos forman un ciclo de fórmula



- 15 3. Procedimiento de la reivindicación 2, en el que la fuente de paladio se puede seleccionar de bis(dibencilidenacetona)paladio(0),  $[Pd(dba)_2]$ ; tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0),  $[Pd_2dba_3]$ ; aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)-cloroformo,  $[Pd_2dba_3].CHCl_3$ ; acetato de paladio(II),  $[Pd(OAc)_2]$ ; acetilacetionato de paladio(II),  $[Pd(acac)_2]$ ; bis(acetonitrilo dicloropaladio(II)),  $[PdCl_2(CH_3CN)_2]$ ; trifluoroacetato de paladio(II),  $[Pd(O_2CCF_3)_2]$ ;
- 20 di- $\mu$ -clorobis[2-[(dimetilamino)metil]fenil-*C,M*]dipaladio(II),  $[Pd(C,N-Me_2NCH_2Ph)Cl_2]$ ; dímero de cloruro de alilpaladio(II),  $[Pd(allyl)Cl_2]$ .

4. Procedimiento de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el catalizador de paladio comprende una fuente de paladio seleccionada de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0),  $[Pd_2dba_3]$  o del aducto tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)-cloroformo,  $[Pd_2dba_3].CHCl_3$

y un ligando de fórmula IV en la que

- 30  $R^6$  es hidrógeno;
- $R^7$  y  $R^8$  son metilo;
- $R^9$  y  $R^{10}$  son fenilo.

- 35 5. Procedimiento de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la base es una base orgánica que se puede seleccionar de trialkilaminas, amidinas, alcoholatos de metales alcalinos y acetatos de metales alcalinos o es una base inorgánica que se puede seleccionar de carbonatos o hidrogenocarbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, fosfatos o hidrogenofosfatos de metales alcalinos o alcalinotérreos.

- 40 6. Procedimiento de la reivindicación 5, en el que la base es carbonato de potasio.

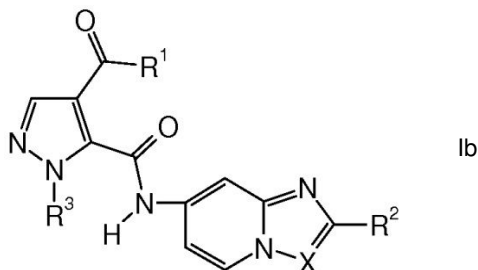
7. Procedimiento de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el disolvente orgánico es un disolvente prótico polar o una mezcla de un disolvente prótico polar y un disolvente aprótico polar.

- 45 8. Procedimiento de la reivindicación 7, en el que el disolvente orgánico es etanol o una mezcla de etanol y tetrahidrofurano.



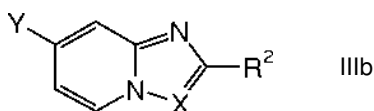
9. Procedimiento de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la reacción se realiza a una temperatura de reacción de 20 °C a 150 °C.

5 10. Procedimiento de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la imidazo[1,2-a]piridina tiene la fórmula



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como anteriormente y

10 el derivado de halógeno de imidazo[1,2-a]piridina tiene la fórmula



en la que R<sup>2</sup>, X e Y son como anteriormente.

15 11. Procedimiento de las reivindicaciones 1 a 10, en el que

R<sup>1</sup> es alcoxi C<sub>1-4</sub> o NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> en el que

20 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno;

25 R<sup>2</sup> es alcóxicarbonilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, fenilo que está opcionalmente sustituido por halógeno o es NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> en el que

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno;

30 R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>;

X es nitrógeno o CH e

Y representa cloro, bromo, yodo, nonafluorobutanilosulfonilo, mesitilo o p-toluensulfonilo.

35