

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 784**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.08.2014 PCT/EP2014/066780**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.02.2015 WO15018814**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2014 E 14749778 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 3030562**

54 Título: **Pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamidas sustituidas y su uso**

30 Prioridad:

08.08.2013 EP 13179782

02.05.2014 EP 14166893

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

30.11.2017

73 Titular/es:

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

(100.0%)

Müllerstrasse 178

13353 Berlin , DE

72 Inventor/es:

VAKALOPOULOS, ALEXANDROS;

FOLLMANN, MARKUS;

BUCHGRABER, PHILIPP;

GROMOV, ALEXEY;

HARTUNG, INGO;

LINDNER, NIELS;

WUNDER, FRANK;

STASCH, JOHANNES-PETER;

MARQUARDT, TOBIAS;

REDLICH, GORDEN;

DIETZ, LISA y

LI, VOLKHART MIN-JIAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 644 784 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

Pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamidas sustituidas y su uso

5 La presente solicitud se refiere a novedosas pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamidas sustituidas, a procedimientos para su preparación, a su uso solas o en combinación para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, y a su uso para producir medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, especialmente para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos cardiovasculares.

10 Uno de los sistemas de transmisión celular más importante en las células mamíferas es el guanosina monofosfato cíclico (GMPc). Junto con el monóxido de nitrógeno (NO), el cual es liberado desde el endotelio y transmite señales hormonales y mecánicas, forma el sistema NO/GMPc. Las guanilato ciclasas catalizan la biosíntesis de GMPc a partir del trifosfato de guanosina (GTP). Los representantes de esta familia conocidos a la fecha se pueden dividir en dos grupos ya sea de acuerdo con las características estructurales o de acuerdo con el tipo de ligandos: las guanilato ciclasas en partículas que pueden ser estimuladas por péptidos natriuréticos, y las guanilato ciclasas solubles que pueden ser estimuladas por NO. Las guanilato ciclasas solubles consisten en dos subunidades y contienen muy probablemente un hemo por heterodímero, el cual es parte del centro regulador. Esto es de importancia central para el mecanismo de activación. El NO puede unirse al átomo de hierro del hemo y de este modo aumentar considerablemente la actividad de la enzima. Las preparaciones libres de hemo no pueden, por el contrario, ser estimuladas por NO. Además el monóxido de carbono (CO) puede unirse al átomo de hierro central del hemo, pero la estimulación por CO es mucho menor que por NO.

20 A través de la formación del GMPc, y la regulación resultante de las fosfodiesterasas, los canales iónicos y las proteína quinasas, la guanilato ciclasa cumple una función importante en diferentes procedimientos fisiológicos, más en particular en la relajación y proliferación de las células del músculo liso, en la agregación plaquetaria y la adherencia de plaquetas, y en la transmisión de la señal neuronal, y además en el caso de trastornos basados en la ruptura de los procedimientos antes mencionados. En condiciones patofisiológicas, el sistema de NO/GMPc puede ser suprimido, lo cual puede conducir, por ejemplo, a hipertensión, activación plaquetaria, aumento de la proliferación celular, disfunción endotelial, aterosclerosis, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio, trombosis, accidente cerebrovascular y disfunción sexual.

25 Debido a la alta eficiencia esperada y al bajo nivel de los efectos colaterales, un tratamiento independiente de NO posible para estos trastornos focalizando la influencia de la trayectoria de la señal del GMPc en organismos es un enfoque promisorio.

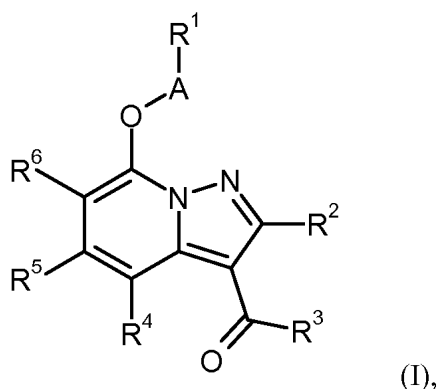
30 Hasta la fecha se ha logrado la estimulación terapéutica de la guanilato ciclasa soluble mediante el uso exclusivamente de compuestos tales como nitratos orgánicos, cuyo efecto se basa en NO. Esto último se forma por la bioconversión y activa la guanilato ciclasa soluble mediante el ataque en el átomo de hierro central del hemo. Además de los efectos colaterales, el desarrollo de tolerancia es una de las desventajas cruciales de este modo de tratamiento.

35 En los últimos pocos años, ha habido descripciones de algunas sustancias las cuales estimulan la guanilato ciclasa soluble directamente, es decir, sin la liberación previa de NO, por ejemplo, 3-(5'-hidroximetil-2'-fúril)-1-bencilindazol [YC-1; Wu y col., *Blood* 84 (1994), 4226; Mülsch y col., *Brit. J. Pharmacol.* 120 (1997), 681], ácidos grasos [Goldberg y col., *J. Biol. Chem.* 252 (1977), 1279], difenilyodonio hexafluorofosfato [Pettibone y col., *Eur. J. Pharmacol.* 116 (1985), 307], isoliquiritigenina [Yu y col., *Brit. J. Pharmacol.* 114 (1995), 1587] y varios derivados pirazol sustituidos (WO 98/16223).

40 WO 2012/072512-A1 y WO 2010/117787, entre otros documentos, describen varios derivados de pirazolo[1,5-a]piridina que se pueden usar para el tratamiento de trastornos.

Fue un objetivo de la presente invención proporcionar novedosas sustancias que actúan como estimuladores de la guanilato ciclasa soluble y son adecuadas como tal para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades.

45 Son objeto de la presente invención compuestos de la fórmula general (I)



en la que

A es CH₂, CD₂ o CH(CH₃),

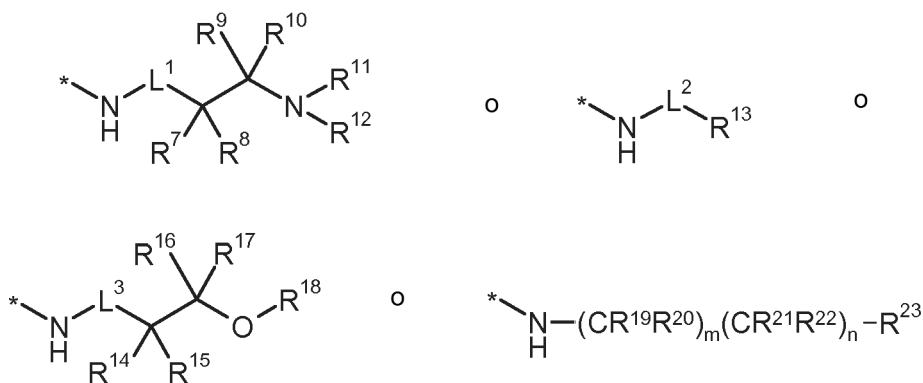
R¹ es alquilo (C₄-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), piridilo o fenilo, donde alquilo (C₄-C₆) puede estar sustituido hasta seis veces con flúor, donde cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo flúor, trifluorometilo y alquilo (C₁-C₄), donde piridilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno, ciano y alquilo (C₁-C₄),

y

donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alquino (C₂-C₃), alcoxi (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₅), difluorometoxi y trifluorometoxi, o puede estar sustituido sobre dos átomos de carbono adyacentes del fenilo con un puente difluorometilendioxi,

R² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alcóximetilo (C₁-C₄), ciclopropilo, monofluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo,

R³ es un grupo de la fórmula



en la que

* es el sitio de unión al grupo carbonilo,

L¹ es un enlace, metanodiilo o 1,2-etanodiilo, en la que metanodiilo y 1,2-etanodiilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₅), hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄),

L² es un enlace o alcanodiilo (C₁-C₄), en la que alcanodiilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₅), hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄),

L³ es un enlace, metanodiilo o 1,2-etanodiilo,

en la que metanodifilo o 1,2-etanodifilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄),

5 R⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,
 en la que alquilo (C₁-C₆) puede esta sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxycarbonilo (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), alquilsulfonilo (C₁-C₄), fenilo, fenoxi y benciloxi,
 10 en la que fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes de halógeno,
 en la que cicloalquilo (C₃-C₇) puede esta sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄),
 y
 en la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo,
 15 alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), difluorometoxi, trifluorometoxi y alquilsulfonilo (C₁-C₄),

R⁸ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

o

20 R⁷ y R⁸ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,
 en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),

25 R⁹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), o heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,
 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), benciloxi, fenoxi y fenilo,
 en la que benciloxi, fenoxi y fenilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes de halógeno,
 en la que cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de flúor o alquilo (C₁-C₄)
 30 y
 en la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), y alquilsulfonilo (C₁-C₄),

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

35 o

R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,
 en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),
 40

o

R⁷ y R⁹ junto con los átomos de carbono, a los cuales están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

45 con la condición de que no más de uno de los pares de radicales R⁷ y R⁸, R⁹ y R¹⁰, y R⁷ y R⁹ al mismo tiempo forma un carbo- o heterociclo,

con la condición de que los radicales R⁷ y R⁹ no sean al mismo tiempo ambos fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros.

R¹¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, hidroxilo, y alcoxi (C₁-C₄),

50 R¹² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo o bencilo,
 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) y fenoxi,
 y
 en la que fenilo y bencilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno y trifluorometilo,
 55

o

R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno, al cual están unidos, forman un azaheterociclo de 4 a 7 miembros,

R¹³ es un azaheterociclilo de 5 a 9 miembros unidos mediante un átomo de carbono del anillo, en la que azaheterociclilo de 5 a 9 miembros puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇) y bencilo,

y

en la que azaheterociclilo de 5 a 9 miembros puede estar fusionado a un anillo fenilo, el cual a su vez puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo (C₁-C₄) y trifluorometilo,

R¹⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxicarbonilo (C₁-C₄), -(C=O)NR²⁴R²⁵, o heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxicarbonilo (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), alquilsulfonilo (C₁-C₄), fenilo, fenoxi y benciloxi,

en la que fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 a 3 sustituyentes de halógeno,

en la que cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄),

en el cual R²⁴ es alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), arilo o naftilo,

en la que R²⁵ es hidrógeno o metilo,

y

en la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), y alquilsulfonilo (C₁-C₄),

R¹⁵ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con hidroxilo,

o

R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),

R¹⁶ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxicarbonilo (C₁-C₄), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxicarbonilo (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), alquilsulfonilo (C₁-C₄), fenilo, fenoxi y benciloxi,

en la que fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 a 3 sustituyentes de halógeno,

en la que cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄),

y

en la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), y alquilsulfonilo (C₁-C₄),

R¹⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con hidroxilo,

o

R¹⁶ y R¹⁷ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),

con la condición de que los radicales R¹⁴ y R¹⁶ no sean al mismo tiempo ambos fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros.

o

R¹⁴ y R¹⁶ junto con los átomos de carbono, a los cuales están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

con la condición de que no más de uno de los pares de radicales R¹⁴ y R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷, y R¹⁴ y R¹⁶ al mismo tiempo forma un carbo- o heterociclo,

R¹⁸ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,

5 m es 0, 1 o 2,

n es 0 o 1,

R¹⁹ es hidrógeno, ciano o alquilo (C₁-C₄),
en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,

10 R²⁰ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,

R²¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,

R²² es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor,

15 o

R¹⁹ y R²⁰ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,
en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),

20

o

R²¹ y R²² junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

25 en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),

o

R¹⁹ y R²¹ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

30 en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),

con la condición de que no más de uno de los pares de radicales R¹⁹ y R²⁰, R²¹ y R²², o R¹⁹ y R²¹ al mismo tiempo forma un carbo- o heterociclo,

35 R²³ es alquilo (C₁-C₆), heterociclilo de 5 a 9 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo, carbociclilo de 5 a 9 miembros, fenilo, indanilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros,
donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo y ciano,

40 donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, alquilo (C₁-C₆), alquilcarbonilo (C₁-C₄), alcóxicarbonilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, -(C=O)NR²⁶R²⁷, alquilsulfonilo (C₁-C₄), cicloalquilsulfonilo (C₃-C₆), alquiltio (C₁-C₄), alcoxí (C₁-C₄), trifluorometoxi, difluorometoxi, fenoxi, hidroxilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y cicloalquilo (C₃-C₇),

45 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, trifluorometoxi, alquilcarbonilo (C₁-C₄), -(C=O)NR²⁶R²⁷, alcoxí (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, fenilo, hidroxilo y amino,
en la que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de halógeno,

50 en la que amino puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de alquilo (C₁-C₆), alquilcarbonilo (C₁-C₄), cicloalquilsulfonilo (C₃-C₆), alquilsulfonilo (C₁-C₄) y metoxi alquilo (C₁-C₄),

en la que cicloalquilo (C₃-C₆) puede estar sustituido con amino o hidroxilo,
y en la que

R²⁶ y R²⁷ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇),

donde indanilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo e hidroxilo,

donde heteroarilo de 5 a 10 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, alcoxicarbonilo (C₁-C₄), hidroxycarbonilo, -(C=O)NR²⁵R²⁶, fenilo, piridilo, pirimidilo, 1,3-tiazol-5-ilo y cicloalquilo (C₃-C₇),

en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno, ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo, difluorometilo, alquilsulfonilo (C₁-C₄), alquilcarbonilo (C₁-C₄), alcoxicarbonilo (C₁-C₄), hidroxycarbonilo, alquiltio (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi, difluorometoxi, fenoxi, fenilo, piridilo, pirimidilo, heteroarilo de 5 miembros, tetrahidrotiofenil-1,1-dióxido, cicloalquilo (C₃-C₇), morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, piperazinilo, tetrahidrotiofenil-1,1-dióxido, tiomorfolinil-1,1-dióxido y azetidina,

en la que heteroarilo de 5 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄),

en la que piperidinilo puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes de flúor,

en la que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄),

en la que azetidina puede estar sustituida con hidroxilo,

en la que piperazinilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇) y trifluorometilo,

y en la que R²⁶ y R²⁷ son respectivamente independiente uno de otro hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇), donde el heterociclilo de 5 a 9 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de oxo, flúor, hidroxilo y alquilo (C₁-C₄),

y

donde carbociclilo de 5 a 9 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de trifluorometilo, flúor, hidroxilo, hidroxycarbonilo, alcoxicarbonilo (C₁-C₄) y alquilo (C₁-C₄),

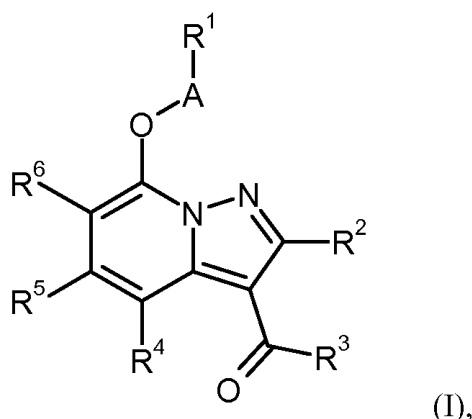
R⁴ es hidrógeno,

R⁵ es hidrógeno, halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), alquinilo (C₂-C₄), alquilamino (C₁-C₄), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), amino, heterociclilo de 4 a 7 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

R⁶ es hidrógeno, ciano o halógeno,

así como los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de los N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos y las sales de los mismos.

Son objeto de la presente invención compuestos de la fórmula general (I)



en la que

A es CH₂, CD₂ o CH(CH₃),

R¹ es alquilo (C₄-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), piridilo o fenilo, donde alquilo (C₄-C₆) puede estar sustituido hasta seis veces con flúor, donde cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo flúor, trifluorometilo y alquilo (C₁-C₄),

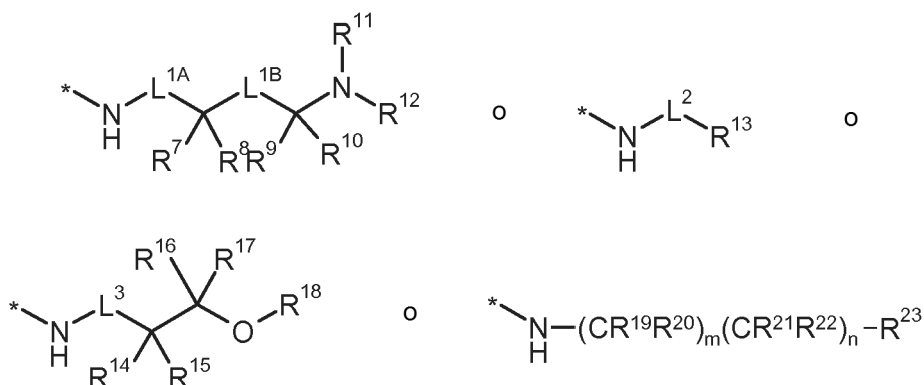
donde piridilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno, ciano y alquilo (C₁-C₄),

y

5 donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alquinilo (C₂-C₃), alcoxi (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₅), difluorometoxi y trifluorometoxi, o puede estar sustituido sobre dos átomos de carbono adyacentes en el fenilo con un puente difluorometilendioxi,

R² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoximetilo (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclobutilo, monofluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo,

10 R³ es un grupo de la fórmula



en la que

* es el sitio de unión al grupo carbonilo,

15 L^{1A} es un enlace, metanodiilo, 1,2-etanodiilo o 1,3-propanodiilo, en la que metanodiilo, 1,2-etanodiilo o 1,3-propanodiilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₅), hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄),

L^{1B} es un enlace, metanodiilo o 1,2-etanodiilo,

20 L² es un enlace o alcanodiilo (C₁-C₄), en la que alcanodiilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₅), hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄),

25 L³ es un enlace, metanodiilo o 1,2-etanodiilo, en la que metanodiilo o 1,2-etanodiilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄),

30 R⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), ciano, heteroarilo de 5 a 10 miembros o fenilo, en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxicarbonilo (C₁-C₄), alquilsulfonilo (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), benciloxi, fenoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, y puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,

35 en la que benciloxi, fenoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno y alcoxi (C₁-C₄), en la que cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄),

40 en la que fenilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄), alcoxi (C₁-C₄), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxicarbonilo (C₁-C₄) y alquilsulfonilo (C₁-C₄),

en la que alcoxi (C₁-C₄) puede estar sustituido con hidroxilo,

y

en la que fenilo puede estar sustituido sobre dos átomos de carbono adyacentes en el fenilo con un puente

- metilendioxi o puente etilendioxi,
o
puede ser flúor cuando L^{1A} no es un enlace,
- 5 R⁸ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),
o
puede ser flúor cuando L^{1A} no es un enlace,
- o
- 10 R⁷ y R⁸ junto con el átomo de carbono, al cual están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,
en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),
- 15 R⁹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alquenilo (C₂-C₆), alquínilo (C₂-C₆), ciano, heteroarilo de 5 a 10 miembros o fenilo,
en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxycarbonilo (C₁-C₄), alquilsulfonilo (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), benciloxi, fenoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, y puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,
20 en la que benciloxi, fenoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno y alcoxi (C₁-C₄), en la que cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄), en la que fenilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄), alcoxi (C₁-C₄), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxycarbonilo (C₁-C₄) y alquilsulfonilo (C₁-C₄),
25 en la que alcoxi (C₁-C₄) puede estar sustituido con hidroxilo,
y
en la que fenilo puede estar sustituido sobre dos átomos de carbono adyacentes en el fenilo con un puente metilendioxi o puente etilendioxi,
- 30 R¹⁰ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),
o
- 35 R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,
en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),
- o
- 40 R⁷ y R⁹ junto con los átomos de carbono, a los cuales están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,
en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes de alquilo (C₁-C₄),
y
45 en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden estar fusionados con un anillo fenilo o un anillo piridilo, los cuales a su vez pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo (C₁-C₄) y trifluorometilo,
- con la condición de que no más de uno de los pares de radicales R⁷ y R⁸, R⁹ y R¹⁰ o R⁷ y R⁹ al mismo tiempo forma un carbo- o heterociclo,
con la condición de que los radicales R⁷ y R⁹ no sean al mismo tiempo ambos fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros.
- 50 R¹¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄), y puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,
- 55 R¹² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alquylcarbonilo (C₁-C₄), alcoxycarbonilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo o bencilo,
en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos

independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) y fenoxi,

y

en la que fenilo y bencilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno y trifluorometilo,

5 o

R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno, al cual están unidos, forman un azaheterociclo de 4 a 7 miembros, en la que el azaheterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con alquilo (C₁-C₄),

R¹³ es un azaheterociclilo de 5 a 10 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo, en la que azaheterociclilo de 5 a 10 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₇), oxo y bencilo, y hasta cuatro veces con alquilo (C₁-C₄) y hasta dos veces con flúor,

10

en la que azaheterociclilo de 5 a 10 miembros puede estar fusionado a un anillo fenilo o un anillo piridilo, el cual a su vez puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y trifluorometilo,

15

o

puede ser amino cuando L² es un enlace,

en la que amino puede estar sustituido con alquilo (C₁-C₁₀), alquilcarbonilo (C₁-C₄), carbociclilo C₃-C₆), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

20

en la que alquilcarbonilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con monoalquilamino o dialquilamino,

en la que carbociclilo (C₃-C₆) y heterociclilo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con hidroxilo,

y

en la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno, alquilo (C₁-C₄) y trifluorometilo,

25

R¹⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxicarbonilo (C₁-C₄), -(C=O)NR²⁴R²⁵, o heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

30

en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxicarbonilo (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), alquilsulfonilo (C₁-C₄), fenilo, fenoxi, y benciloxi y puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,

35

en la que fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 a 3 sustituyentes de halógeno,

en la que cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄),

en el cual R²⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), arilo o naftilo.

en la que R²⁵ es hidrógeno o metilo,

y

en la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), y alquilsulfonilo (C₁-C₄),

40

R¹⁵ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con hidroxilo,

o

R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

45

en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),

R¹⁶ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxicarbonilo (C₁-C₄), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

50

en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxicarbonilo (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), alquilsulfonilo (C₁-C₄), fenilo, fenoxi, y benciloxi y puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,

55

en la que fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 a 3 sustituyentes de halógeno,

en la que cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄),

y

en la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo

(C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), y alquilsulfonilo (C₁-C₄),

R¹⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),
en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con hidroxilo,

o

5 R¹⁶ y R¹⁷ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,
en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),

10 con la condición de que los radicales R¹⁴ y R¹⁶ no sean al mismo tiempo ambos fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros.

o

R¹⁴ y R¹⁶ junto con los átomos de carbono, a los cuales están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

15 con la condición de que no más de uno de los pares de radicales R¹⁴ y R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ o R¹⁴ y R¹⁶ al mismo tiempo forma un carbo- o heterociclo,

R¹⁸ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,

m es 0, 1 o 2,

20 n es 0 o 1,

R¹⁹ es hidrógeno, ciano o alquilo (C₁-C₆),
en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,

R²⁰ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,

25 R²¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),
en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,

R²² es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,

o

30 R¹⁹ y R²⁰ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,
en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),

35 o

R²¹ y R²² junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,
en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),

40

o

R¹⁹ y R²¹ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,
en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),

45

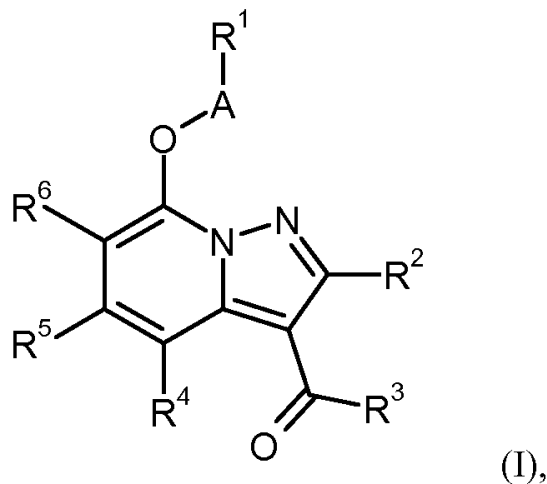
con la condición de que no más de uno de los pares de radicales R¹⁹ y R²⁰, R²¹ y R²² o R¹⁹ y R²¹ al mismo tiempo forma un carbo- o heterociclo,

R²³ es alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₄), hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo,

- heterociclilo de 5 a 10 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo, carbociclilo de 5 a 10 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros,
 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con ciano, y hasta seis veces con flúor,
 en la que alcoxi (C₁-C₆) puede estar sustituido con hidroxilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino,
 5 ciclopropilo, fenilo o alqueno (C₂-C₄),
 en la que aminocarbonilo puede estar sustituido con alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆),
 en la que aminosulfonilo puede estar sustituido con alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆),
 en la que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos del grupo de
 10 halógeno, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, alquilo (C₁-C₆), alquilcarbonilo (C₁-C₄), alcoxicarbonilo (C₁-
 C₄), hidroxicarbonilo, -(C=O)NR²⁶R²⁷, alquilsulfonilo (C₁-C₄), cicloalquilsulfonilo (C₃-C₆), alquiltio (C₁-C₄),
 alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi, difluorometoxi, fenoxi, hidroxilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo
 de 4 a 7 miembros y cicloalquilo (C₃-C₇),
 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos
 independientemente del grupo de flúor, trifluorometoxi, alquilcarbonilo (C₁-C₄), -(C=O)NR²⁶R²⁷, alcoxi (C₁-
 15 C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, fenilo, hidroxilo y amino,
 en la que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de halógeno,
 en la que amino puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos
 independientemente del grupo de alquilo (C₁-C₆), alquilcarbonilo (C₁-C₄), cicloalquilsulfonilo (C₃-C₆),
 alquilsulfonilo (C₁-C₄) y metoxi alquilo (C₁-C₄),
 20 en la que cicloalquilo (C₃-C₆) puede estar sustituido con amino o hidroxilo,
 y en la que
 R²⁶ y R²⁷ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇),
 en la que heteroarilo de 5 a 10 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada
 uno de ellos independientemente del grupo de flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, alcoxi (C₁-
 25 C₄), amino, alcoxicarbonilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, -(C=O)NR²⁵R²⁶, fenilo, piridilo, pirimidilo, 1,3-tiazol-5-ilo
 y cicloalquilo (C₃-C₇),
 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos
 independientemente del grupo de halógeno, ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo, difluorometilo,
 alquilsulfonilo (C₁-C₄), alquilcarbonilo (C₁-C₄), alcoxicarbonilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, alquiltio (C₁-C₄),
 30 alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi, difluorometoxi, fenoxi, fenilo, piridilo, pirimidilo, heteroarilo de 5 miembros,
 tetrahidrotiofenil-1,1-dióxido, cicloalquilo (C₃-C₇), morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo,
 piperazinilo, tetrahidrotiofenil-1,1-dióxido, tiomorfolinil-1,1-dióxido y azetidina,
 en la que heteroarilo de 5 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno
 de ellos independientemente del grupo de halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄),
 35 en la que piperidinilo puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes de flúor,
 en la que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos
 independientemente del grupo de halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄),
 en la que azetidina puede estar sustituida con hidroxilo,
 en la que piperazinilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos
 40 independientemente del grupo de alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇) y trifluorometilo,
 y en la que
 R²⁶ y R²⁷ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇),
 en la que el heterociclilo de 5 a 10 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo puede estar
 sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de oxo,
 45 flúor, trifluorometilo, hidroxilo y alquilo (C₁-C₄),
 en la que el heterociclilo de 5 a 10 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo puede estar
 fusionado a un anillo de fenilo o un anillo piridilo, el cual a su vez puede estar sustituido con 1 a 3
 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo (C₁-C₄) y trifluorometilo,
 y
 50 en la que carbociclilo de 5 a 10 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados
 cada uno de ellos independientemente del grupo de trifluorometilo, flúor, ciano, hidroxilo, hidroxicarbonilo,
 alcoxicarbonilo (C₁-C₄), amino y alquilo (C₁-C₄),
 en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con hidroxilo o hidroxicarbonilo,
 en la que carbociclilo de 5 a 10 miembros puede estar fusionado a un anillo fenilo o un anillo piridilo, el cual
 55 a su vez puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo (C₁-
 C₄), alcoxi (C₁-C₄) y trifluorometilo,
- R⁴ es hidrógeno,
 R⁵ es hidrógeno, halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), alquino
 (C₂-C₄), alquilamino (C₁-C₄), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), amino, heterociclilo de 4 a 7
 60 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros,
 R⁶ es hidrógeno, ciano o halógeno,

así como los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de los N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos y las sales de los mismos.

Son objeto de la presente invención compuestos de la fórmula general (I)



en la que

A es CH₂, CD₂ o CH(CH₃),

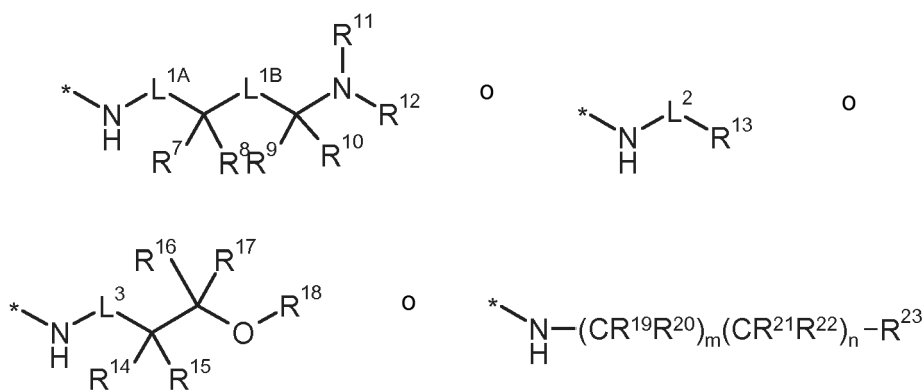
5 R¹ es alquilo (C₄-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), piridilo o fenilo, donde alquilo (C₄-C₆) puede estar sustituido hasta seis veces con flúor, donde cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente de flúor, trifluorometilo y alquilo (C₁-C₄), donde piridilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno, ciano y alquilo (C₁-C₄),

y

10 donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alquinilo (C₂-C₃), alcoxi (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₅), difluorometoxi y trifluorometoxi, o puede estar sustituido sobre dos átomos de carbono adyacentes en el fenilo con un puente difluorometilendioxi,

15 R² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoximetilo (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclobutilo, monofluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo,

R³ es un grupo de la fórmula



20 en la que

* es el sitio de unión al grupo carbonilo,

L^{1A} es un enlace, metanodiilo, 1,2-etanodiilo o 1,3-propanodiilo, en la que metanodiilo, 1,2-etanodiilo o 1,3-propanodiilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₅), hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄),

25

- L^{1B} es un enlace, metanodiilo o 1,2-etanodiilo,
- L² es un enlace o alcanodiilo (C₁-C₄),
 en la que alcanodiilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₅), hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄),
- 5 L³ es un enlace, metanodiilo o 1,2-etanodiilo,
 en la que metanodiilo o 1,2-etanodiilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄),
- 10 R⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), ciano, heteroarilo de 5 a 10 miembros o fenilo,
 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxycarbonilo (C₁-C₄), alquilsulfonilo (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), benciloxi, fenoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, y
- 15 puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,
 en la que benciloxi, fenoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno, y alcoxi (C₁-C₄),
 en la que cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄),
- 20 en la que fenilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄), alcoxi (C₁-C₄), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxycarbonilo (C₁-C₄) y alquilsulfonilo (C₁-C₄),
 en la que alcoxi (C₁-C₄) puede estar sustituido con hidroxilo,
- 25 en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con amino o hidroxilo,
 y
 en la que fenilo puede estar sustituido sobre dos átomos de carbono adyacentes en el fenilo con un puente metilendioxi o puente etilendioxi,
 o
- 30 puede ser flúor cuando L^{1A} no es un enlace,
- R⁸ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),
 o
 puede ser flúor cuando L^{1A} no es un enlace,
- o
- 35 R⁷ y R⁸ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,
 en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),
- 40 R⁹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), ciano, heteroarilo de 5 a 10 miembros o fenilo,
 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxycarbonilo (C₁-C₄), alquilsulfonilo (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), benciloxi, fenoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, y
- 45 puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,
 en la que benciloxi, fenoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno, y alcoxi (C₁-C₄),
 en la que cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄),
- 50 en la que fenilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄), alcoxi (C₁-C₄), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxycarbonilo (C₁-C₄) y alquilsulfonilo (C₁-C₄),
 en la que alcoxi (C₁-C₄) puede estar sustituido con hidroxilo,
- 55 y
 en la que fenilo puede estar sustituido sobre dos átomos de carbono adyacentes en el fenilo con un puente metilendioxi o puente etilendioxi,
- R¹⁰ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

o

R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,
 en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar
 5 sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),

o

R⁷ y R⁹ junto con los átomos de carbono, a los cuales están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un
 heterociclo de 4 a 7 miembros,
 10 en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar
 sustituidos con 1 o 2 sustituyentes de alquilo (C₁-C₄),

y

en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden estar fusionados a un
 anillo fenilo o un anillo piridilo el cual a su vez puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados
 15 de halógeno, alquilo (C₁-C₄) y trifluorometilo,

con la condición de que no más de uno de los pares de radicales R⁷ y R⁸, R⁹ y R¹⁰ o R⁷ y R⁹ al mismo tiempo forma
 un carbo- o heterociclo,

con la condición de que los radicales R⁷ y R⁹ no sean al mismo tiempo ambos fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros.

R¹¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 20 en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos
 independientemente del grupo de hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄), y puede estar sustituido hasta seis veces con
 flúor,

R¹² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alquilcarbonilo (C₁-C₄), alcoxicarbonilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo o
 bencilo,
 25 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos
 independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) y fenoxi,

y

en la que fenilo y bencilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos
 independientemente del grupo de halógeno y trifluorometilo,

o

R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un azaheterociclo de 4 a 7 miembros,
 en la que el azaheterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con alquilo (C₁-C₄),

R¹³ es azaheterociclilo de 5 a 10 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo o heterociclilo de 5 o
 6 miembros unido mediante un átomo de nitrógeno el anillo.
 35 en la que azaheterociclilo de 5 a 10 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo puede estar
 sustituido con 1 a 2 sustituyentes trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₇), oxo y bencilo, y hasta cuatro veces con
 alquilo (C₁-C₄) y hasta dos veces con flúor,

en la que azaheterociclilo de 5 a 10 miembros puede estar fusionado a un anillo fenilo o un anillo piridilo, el
 cual a su vez puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo (C₁-C₄),
 40 alcoxi (C₁-C₄) y trifluorometilo,

en la que heterociclilo de 5 o 6 miembros unido mediante un átomo de nitrógeno del anillo puede estar
 sustituido con alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₁-C₄),
 en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con difluorometilo o trifluorometilo,

o

puede ser amino cuando L² es un enlace,
 en la que amino puede estar sustituido con alquilo (C₁-C₁₀), alquilcarbonilo (C₁-C₄), carbociclilo (C₃-C₆),
 heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,
 en la que alquilcarbonilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con monoalquilamino, dialquilamino o heterociclilo
 de 5 o 6 miembros unido mediante un átomo de nitrógeno del anillo,
 50 en la que heterociclilo de 5 o 6 miembros unido mediante un átomo de nitrógeno del anillo puede estar
 sustituido con oxo,

en la que carbociclilo (C₃-C₆) y heterociclilo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con hidroxilo,
 y
 en la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes
 55 seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno, alquilo (C₁-C₄) y
 trifluorometilo,

R¹⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxicarbonilo (C₁-
 C₄), -(C=O)NR²⁴R²⁵, o heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

- en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxicarbonilo (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), alquilsulfonilo (C₁-C₄), fenilo, fenoxi, y benciloxi y puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,
- 5 en la que fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 a 3 sustituyentes de halógeno, en la que cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄), en el cual R²⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), arilo o naftilo.
- 10 en la que R²⁵ es hidrógeno o metilo,
y
en la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), y alquilsulfonilo (C₁-C₄), en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con amino o hidroxilo,
- 15 R¹⁵ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),
en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con hidroxilo,
- o
- R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,
- 20 en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),
- R¹⁶ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxicarbonilo (C₁-C₄), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,
- 25 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxicarbonilo (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), alquilsulfonilo (C₁-C₄), fenilo, fenoxi, y benciloxi y puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,
- 30 en la que fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 a 3 sustituyentes de halógeno, en la que cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄),
- 35 y
en la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), y alquilsulfonilo (C₁-C₄),
- R¹⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),
en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con hidroxilo,
- o
- 40 R¹⁶ y R¹⁷ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,
en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),
- 45 con la condición de que los radicales R¹⁴ y R¹⁶ no sean al mismo tiempo ambos fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros.
- o
- R¹⁴ y R¹⁶ junto con los átomos de carbono, a los cuales están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,
50 con la condición de que no más de uno de los pares de radicales R¹⁴ y R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ o R¹⁴ y R¹⁶ al mismo tiempo forma un carbo- o heterociclo,
- R¹⁸ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
- m es 0, 1 o 2,
- n es 0 o 1,
- 55 R¹⁹ es hidrógeno, ciano o alquilo (C₁-C₆),

- en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
- 5 R²⁰ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
- R²¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),
5 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
- R²² es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
- o
- 10 R¹⁹ y R²⁰ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,
en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),
- o
- 15 R²¹ y R²² junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,
en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),
- 20 o
- R¹⁹ y R²¹ junto con el átomo de carbono, al que están unidos forman, un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,
en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),
- 25 con la condición de que no más de uno de los pares de radicales R¹⁹ y R²⁰, R²¹ y R²² o R¹⁹ y R²¹ al mismo tiempo forma un carbo- o heterociclo,
- R²³ es alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₄), hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, heterociclilo de 5 a 10 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo, carbociclilo de 5 a 10 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros,
30 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con ciano, y hasta seis veces con flúor,
en la que alcoxi (C₁-C₆) puede estar sustituido con hidroxilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, ciclopropilo, fenilo o alqueno (C₂-C₄),
- 35 en la que aminocarbonilo puede estar sustituido con alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆),
en la que aminosulfonilo puede estar sustituido con alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆),
en la que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, alquilo (C₁-C₆), alquilcarbonilo (C₁-C₄), alcoxycarbonilo (C₁-C₄), hidroxycarbonilo, -(C=O)NR²⁶R²⁷, alquilsulfonilo (C₁-C₄), cicloalquilsulfonilo (C₃-C₆), alquiltio (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi, difluorometoxi, fenoxi, hidroxilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 7 miembros y cicloalquilo (C₃-C₇),
- 40 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, trifluorometoxi, alquilcarbonilo (C₁-C₄), -(C=O)NR²⁶R²⁷, alcoxi (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, fenilo, hidroxilo y amino,
en la que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de halógeno,
- 45 en la que amino puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de alquilo (C₁-C₆), alquilcarbonilo (C₁-C₄), cicloalquilsulfonilo (C₃-C₆), alquilsulfonilo (C₁-C₄) y metoxi alquilo (C₁-C₄),
en la que cicloalquilo (C₃-C₆) puede estar sustituido con amino o hidroxilo,
y en la que
- 50 R²⁶ y R²⁷ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇),
en la que heteroarilo de 5 a 10 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, alcoxycarbonilo (C₁-C₄), hidroxycarbonilo, -(C=O)NR²⁵R²⁶, fenilo, piridilo, pirimidilo, 1,3-tiazol-5-ilo y cicloalquilo (C₃-C₇),
- 55 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno, ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo, difluorometilo, alquilsulfonilo (C₁-C₄), alquilcarbonilo (C₁-C₄), alcoxycarbonilo (C₁-C₄), hidroxycarbonilo, alquiltio (C₁-C₄),

- alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi, difluorometoxi, fenoxi, fenilo, piridilo, pirimidilo, heteroarilo de 5 miembros, tetrahidrotiofenil-1,1-dióxido, cicloalquilo (C₃-C₇), morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, piperazinilo, tetrahidrotiofenil-1,1-dióxido, tiomorfolinil-1,1-dióxido y azetidina,
- 5 en la que heteroarilo de 5 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄), en la que piperidinilo puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes de flúor, en la que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄), en la que azetidina puede estar sustituida con hidroxilo,
- 10 en la que piperazinilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇) y trifluorometilo, y en la que R²⁶ y R²⁷ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇),
- 15 en la que el heterociclilo de 5 a 10 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de oxo, flúor, trifluorometilo, hidroxilo y alquilo (C₁-C₄), en la que el heterociclilo de 5 a 10 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo puede estar fusionado a un anillo de fenilo o un anillo piridilo, el cual a su vez puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo (C₁-C₄) y trifluorometilo,
- 20 y en la que carbociclilo de 5 a 10 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de trifluorometilo, flúor, ciano, hidroxilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo (C₁-C₄), amino y alquilo (C₁-C₄), en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con hidroxilo o hidroxicarbonilo,
- 25 en la que carbociclilo de 5 a 10 miembros puede estar fusionado a un anillo fenilo o un anillo piridilo, el cual a su vez puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y trifluorometilo,
- R⁴ es hidrógeno,
- R⁵ es hidrógeno, halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), alquínilo (C₂-C₄), alquilamino (C₁-C₄), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), amino, heterociclilo de 4 a 7 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros,
- 30 R⁶ es hidrógeno, ciano o halógeno,

así como los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de los N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos o las sales de los mismos.

- 35 Los compuestos de la invención son los compuestos de la fórmula (I) y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, los compuestos comprendidos en la fórmula (I), de las fórmulas que se especifican de aquí en adelante y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, y los compuestos comprendidos en la fórmula (I) y que se especifican de aquí en adelante como ejemplos de realización y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, en la medida que los compuestos comprendidos en la fórmula (I) y que se especifican de aquí en adelante ya no sean las sales, solvatos y solvatos de las sales.
- 40

En el contexto de la presente invención, las sales preferidas son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención. Además están comprendidas las sales las cuales no son en sí mismas adecuadas para las aplicaciones farmacéuticas pero se pueden usar, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los compuestos de la invención.

- 45 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido tolueno sulfónico, ácido benceno sulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.
- 50 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención además incluyen sales de bases convencionales, a modo de ejemplo y con referencia a las sales de metal alcalino (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales de metal alcalinotérreo (sales de calcio y magnesio) y sales de amonio derivadas de amoníaco o aminas orgánicas que tienen 1 a 16 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitlohexilamina,
- 55 dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

En el contexto de la invención, solvatos se refieren a esas formas de los compuestos de la invención las cuales, en estado sólido o líquido, forman un complejo por la coordinación con moléculas disolventes. Los hidratos son una forma específica de los solvatos en los cuales la coordinación es con agua. Los solvatos preferidos en el contexto de

la presente invención son los hidratos.

Dependiendo de su estructura, los compuestos de la invención pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas, es decir, en la forma de isómeros configuracionales o además si fuera apropiado como isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, incluyendo aquéllos en el caso de atropisómeros). La presente invención, por lo tanto, abarca los enantiómeros y diastereómeros, y las respectivas mezclas de los mismos. Los constituyentes estereoisoméricamente homogéneos se pueden aislar de estas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros de manera conocida; preferentemente se usan procedimientos de cromatografía para este fin, más particularmente la cromatografía HPLC sobre una fase acquiral o quiral.

Si los compuestos de la invención pueden ocurrir en formas tautoméricas, la presente invención abarca todas las formas tautoméricas.

La presente invención además abarca todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de la invención. Una variante isotópica de un compuesto de la invención se entiende en esta memoria descriptiva que significa un compuesto en el cual al menos un átomo dentro del compuesto de la invención ha sido intercambiado por otro átomo del mismo número atómico, pero con una masa atómica diferente de la masa atómica la cual usualmente o predominantemente se produce en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en un compuesto de la invención son aquéllos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I e ^{131}I . Las variantes isotópicas particulares de un compuesto de la invención, especialmente aquéllos en los cuales se han incorporado uno o más isótopos radioactivos, pueden ser beneficiosos, por ejemplo, para el análisis del mecanismo de acción o de la distribución del ingrediente activo en el cuerpo, debido a la preparación y detección comparativamente fácil, especialmente los compuestos etiquetados con isótopos ^3H o ^{14}C son adecuados para este fin. Además, la incorporación de isótopos, por ejemplo, de deuterio, puede conducir a beneficios terapéuticos particulares como consecuencia de mayor estabilidad metabólica del compuesto, por ejemplo, una extensión de la vida media en el cuerpo o una reducción en la dosis activa requerida; estas modificaciones de los compuestos de la invención pueden, por lo tanto, en algunos casos, constituir además una forma de realización preferente de la presente invención. Las variantes isotópicas de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante los procedimientos que se describen a continuación y los procedimientos descritos en los ejemplos de realización, usando las correspondientes modificaciones isotópicas de los respectivos reactivos y/o compuestos de partida.

Además, la presente invención abarca profármacos de los compuestos de la invención. El término "profármacos" en la presente memoria denota los compuestos que en sí mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos pero se convierten a compuestos de la invención durante su tiempo de residencia en el cuerpo.

En el contexto de la presente invención, los sustituyentes, a menos que se especifique lo contrario, se definen cada uno de ellos de la siguiente forma:

Alquilo en el contexto de la invención es un radical alquilo lineal o ramificado que tiene el número particular de átomos de carbono especificado. Ejemplos preferidos incluyen: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, 1-metilpropilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, 1-etilpropilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo y 2-etilbutilo.

Cicloalquilo o carbociclo o carbociclilo en el contexto de la invención es un radical alquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado que tiene el número particular de átomos de carbono del anillo especificado. Ejemplos preferidos incluyen: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y adamantilo.

Alquenilo en el contexto de la invención es un radical alquenilo lineal o ramificado que tiene 2 a 6 átomos de carbono y uno o dos enlaces dobles. Se da preferencia a un radical alquenilo lineal o ramificado que tiene 2 a 4 átomos de carbono y un enlace doble. Ejemplos preferidos incluyen: vinilo, alilo, isopropenilo y n-but-2-en-1-ilo.

Alquinilo en el contexto de la invención es un radical alquinilo lineal o ramificado que tiene 2 a 6 átomos de carbono y un enlace triple. Ejemplos preferidos incluyen: etinilo, n-prop-1-in-1-ilo, n-prop-2-in-1-ilo, n-but-2-in-1-ilo y n-but-3-in-1-ilo.

Alcanodiilo en el contexto de la invención es un radical alquilo divalente lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos preferidos incluyen: metileno, 1,2-etileno, etano-1,1-diilo, 1,3-propileno, propano-1,1-diilo, propano-1,2-diilo, propano-2,2-diilo, 1,4-butileno, butano-1,2-diilo, butano-1,3-diilo y butano-2,3-diilo.

Monoalquilamino en el contexto de la invención es un grupo amino que tiene un sustituyente alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos preferidos incluyen: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino y *terc*-butilamino.

Dialquilamino en el contexto de la invención es un grupo amino que tiene dos sustituyentes alquilo, idénticos o diferentes lineales o ramificados que tienen cada uno de ellos 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos preferidos incluyen: *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-n-propilamino, *N*-isopropil-*N*-

propilamino y *N-terc-butil-N-metilamino*.

Alcoxi en el contexto de la invención es un radical alcoxi lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos preferidos incluyen: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, 1-metilpropoxi, n-butoxi, isobutoxi y *terc-butoxi*.

5 Alcoxicarbonilo en el contexto de la invención es un radical alcoxi lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono y un grupo carbonilo unido al átomo de oxígeno. Ejemplos preferidos incluyen: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y *terc-butoxicarbonilo*.

Alquilsulfonilo en el contexto de la invención es un radical alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono y se une mediante un grupo sulfonilo. Ejemplos preferidos incluyen: metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo y *terc-butilsulfonilo*.

10 Un heterociclilo de 4 a 7 miembros o de 5 a 10 miembros en el contexto de la invención es un heterociclo monocíclico saturado el cual tiene un total de 4 a 7 átomos del anillo o 5 a 10 átomos del anillo, contiene uno o dos heteroátomos del anillo del grupo de N, O, S, SO y/o SO₂ y está unido mediante un átomo de carbono del anillo o, donde sea apropiado, un átomo de nitrógeno del anillo. Ejemplos incluyen azetidino, oxetano, pirrolidino, pirazolidino, tetrahidrofuranilo, tiolanilo, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, morfolino, tiomorfolino, hexahidroazepino y hexahidro-1,4-diazepino. Se da preferencia a azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, tetrahidropirano y morfolino.

15

Un azaheterociclo de 4 a 7 miembros en el contexto de la invención, en R¹¹ y R¹², es un heterociclo monocíclico saturado el cual tiene un total de 4 a 7 átomos del anillo, contiene un átomo de nitrógeno y puede contener además otro heteroátomo del anillo del grupo de N, O, S, SO y SO₂, y se une mediante un átomo de nitrógeno del anillo. Ejemplos incluyen: azetidino, pirrolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, hexahidroazepino y hexahidro-1,4-diazepino.

20

Azaheterociclo de 5 a 10 miembros en el contexto de la invención, en R¹³ es un heterociclo monocíclico o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado el cual tiene un total de 5 a 10 átomos del anillo, contiene un átomo de nitrógeno y puede contener además uno o dos heteroátomo del anillo más del grupo de N, O, S, SO y/o SO₂, y se une mediante un átomo de carbono del anillo. Ejemplos incluyen: pirrolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, hexahidroazepino, hexahidro-1,4-diazepino, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino, 1,2,3,4-tetrahidroquinolino, indolino, 8-azabicyclo[3.2.1]octano, 9-azabicyclo[3.3.1]nonano, 3-azabicyclo[4.1.0]heptano y quinuclidino.

25

Heteroarilo en el contexto de la invención es un heterociclo aromático mono o bicíclico (heteroaromático) el cual contiene hasta cuatro heteroátomos del anillo idéntico o diferente del grupo de N, O y/o S y se une mediante un átomo de carbono del anillo o, donde sea apropiado, mediante un átomo de nitrógeno del anillo. Ejemplos preferidos incluyen: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, quinolino, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidino, piridazino, pirazino y triazino.

30

Halógeno en el contexto de la invención incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Se da preferencia a cloro o flúor.

35 En la fórmula del grupo que pueden representar R³ o R¹, el punto extremo de la línea marcada por el símbolo * y # no representa un átomo de carbono o un grupo CH₂ sino que es parte del enlace al respectivo átomo al cual se une R³ o R¹.

40 Cuando se sustituyen radicales en los compuestos de la invención, los radicales pueden ser mono o polisustituídos, a menos que se especifique lo contrario. En el contexto de la presente invención, todos los radicales que se producen más de una vez se definen independientemente uno de otro. Es preferente la sustitución con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes.

45 En el contexto de la presente invención, el término "tratamiento" o "que trata" incluye la inhibición, el retardo, la revisión, el alivio, la atenuación, la restricción, reducción, supresión, el rechazo o la curación de una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud, o el desarrollo, el curso o el avance de estos estados y/o los síntomas de estos estados. El término "terapia" se entiende aquí como sinónimo del término "tratamiento".

Los términos "prevención", "profilaxis" o "exclusión" se usan como sinónimos en el contexto de la presente invención y se refieren a la evasión o reducción del riesgo de contraer, experimentar, sufrir de o tener una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o problema de salud, o un desarrollo o avance de estos estados y/o los síntomas de estos estados.

50 El tratamiento o la prevención de una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud puede ser parcial o completo.

Se da preferencia en el contexto de la presente invención a los compuestos de la fórmula (I) en la que

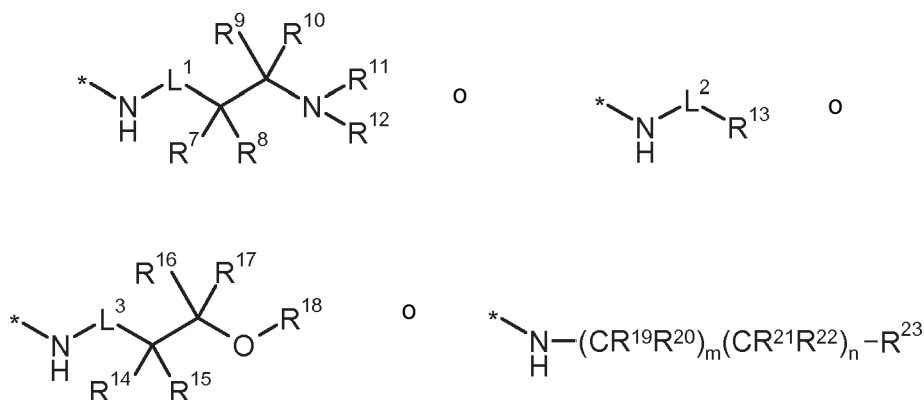
A es CH₂ o CD₂,

R¹ es cicloalquilo (C₃-C₆), piridilo o fenilo,
donde cicloalquilo (C₃-C₆) puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos
independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, metilo y etilo,
donde piridilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes F,

5 y
en la que fenilo puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos
independientemente del grupo de halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-
C₄) y cicloalquilo (C₃-C₅),

R² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, difluorometilo o trifluorometilo,

10 R³ es un grupo de la fórmula



en la que

* es el sitio de unión al grupo carbonilo,

15 L¹ es un enlace, metanodiílo o 1,2-etanodiílo,

L² es un enlace, metanodiílo o 1,2-etanodiílo,

L³ es un enlace, metanodiílo o 1,2-etanodiílo,

R⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,
en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,

20 y
en la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes
seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo,
metilo, etilo, metoxi o etoxi,

R⁸ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

25 o

R⁷ y R⁸ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 5 miembros,

R⁹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₅), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,
en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,

30 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con alcoxi (C₁-C₄), benciloxi o fenoxi,
en la que benciloxi y fenoxi pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de
ellos independientemente del grupo de flúor, cloro y bromo,
en la que cicloalquilo (C₃-C₅) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de flúor o alquilo (C₁-C₄)

35 y
en la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes
seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo,
metilo, etilo, metoxi o etoxi,

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

o

R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 5 miembros,

o

R⁷ y R⁹ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,
 en la que el carbociclo de 3 a 6 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar
 5 sustituidos con 1 o 2 sustituyentes de flúor o alquilo (C₁-C₄),

con la condición de que no más de uno de los pares de radicales R⁷ y R⁸, R⁹ y R¹⁰ o R⁷ y R⁹ al mismo tiempo forma un carbo- o heterociclo,

y

con la condición de que los radicales R⁷ y R⁹ no sean al mismo tiempo ambos fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros.

10 R¹¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,

R¹² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₇),
 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,

o

15 R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un azaheterociclo de 4 a 7 miembros,

R¹³ es un azaheterociclilo de 5 a 9 miembros unidos mediante un átomo de carbono del anillo,
 en la que azaheterociclilo de 5 a 9 miembros puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados
 cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, metilo y etilo,

20 R¹⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₅), -(C=O)NR²⁴R²⁵, heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,
 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos
 independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, y alcoxi (C₁-
 C₄),

en la que R²⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), arilo o naftilo,

en la que R²⁵ es hidrógeno,

25 y
 en la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes
 seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, metilo
 y etilo,

R¹⁵ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

30 o

R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 5 miembros,

R¹⁶ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₅),
 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,

y

35 en la que cicloalquilo (C₃-C₅) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de
 ellos independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, hidroxilo, y alquilo (C₁-C₄),

R¹⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

o

40 R¹⁶ y R¹⁷ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros,
 en la que el carbociclo de 3 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de flúor o alquilo
 (C₁-C₄)

o

R¹⁴ y R¹⁶ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros o un
 heterociclo de 4 a 7 miembros,

45 en la que el carbociclo de 3 a 6 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar
 sustituidos con 1 o 2 sustituyentes de flúor o alquilo (C₁-C₄),

con la condición de que los radicales R¹⁴ y R¹⁶ no sean al mismo tiempo ambos fenilo,

y

50 con la condición de que no más de uno de los pares de radicales R¹⁴ y R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ o R¹⁴ y R¹⁶ al mismo tiempo
 forma un carbo- o heterociclo,

- R¹⁸ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
- m es 0 o 1,
- n es 0 o 1,
- 5 R¹⁹ es hidrógeno, ciano o alquilo (C₁-C₄),
 en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
- R²⁰ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
- 10 R²¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
- R²² es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
- o
- 15 R¹⁹ y R²⁰ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 5 miembros,
 en la que el carbociclo de 3 a 5 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados
 cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, metilo y etilo,
- o
- 20 R²¹ y R²² junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 5 miembros,
 en la que el carbociclo de 3 a 5 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados
 cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, metilo y etilo,
- o
- R¹⁹ y R²¹ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 5 miembros,
 en la que el carbociclo de 3 a 5 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados
 cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, metilo y etilo,
- 25 con la condición de que no más de uno de los pares de radicales R¹⁹ y R²⁰, R²¹ y R²² o R¹⁹ y R²¹ al mismo tiempo
 forma un carbo- o heterociclo,
- R²³ es alquilo (C₁-C₆), heterociclilo de 5 a 9 miembros unida mediante un átomo de carbono del anillo,
 carbociclilo de 5 a 9 miembros, fenilo, indanilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros,
 donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con ciano o hasta tres veces con flúor,
 30 donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos
 independientemente del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-
 C₄), y heteroarilo de 5 a 10 miembros,
 en la que alquilo (C₁-C₄) pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos
 independientemente del grupo de flúor, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxilo y amino,
 35 donde indanilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos
 independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo e hidroxilo,
 donde heteroarilo de 5 a 10 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada
 uno de ellos independientemente del grupo de flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-
 C₄), amino e hidroxilo,
 40 en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos
 independientemente del grupo de halógeno, ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo, difluorometilo, alcoxi (C₁-
 C₄), trifluorometoxi, difluorometoxi y fenilo,
 en la que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de halógeno,
 45 donde el heterociclilo de 5 a 9 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo puede estar
 sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de oxo,
 flúor, hidroxilo y alquilo (C₁-C₄),
 y
 donde carbociclilo de 5 a 9 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada
 uno de ellos independientemente del grupo de trifluorometilo, flúor, hidroxilo, hidroxicarbonilo,
 50 alcoxicarbonilo (C₁-C₄) y alquilo (C₁-C₄),
- R⁴ es hidrógeno,
- R⁵ es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alquinilo (C₂-C₄) o
 cicloalquilo (C₃-C₅),

R⁶ es hidrógeno o flúor,

así como los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de los N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos y las sales de los mismos.

Son preferentes en el contexto de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) en la que

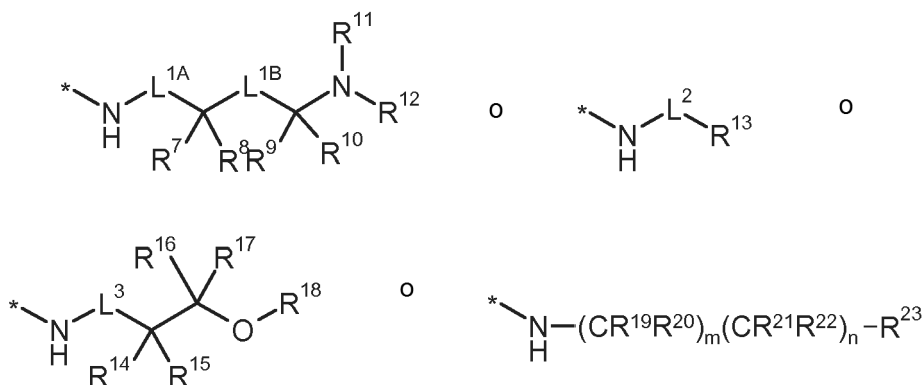
5 A es CH₂ o CD₂,

R¹ es cicloalquilo (C₃-C₆), piridilo o fenilo,
donde alquilo (C₃-C₆) puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos
independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, metilo y etilo,
donde piridilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes de flúor,

10 y
en la que fenilo puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos
independientemente del grupo de halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-
C₄) y cicloalquilo (C₃-C₅),

R² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo o trifluorometilo,

15 R³ es un grupo de la fórmula



en la que

* es el sitio de unión al grupo carbonilo,

L^{1A} es un enlace, metanodiílo, 1,2-etanodiílo o 1,3-propanodiílo,

20 L^{1B} es un enlace, metanodiílo o 1,2-etanodiílo,

L² es un enlace, metanodiílo o 1,2-etanodiílo,

L³ es un enlace, metanodiílo o 1,2-etanodiílo,

R⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

25 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido hasta cinco veces con flúor,
en la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes
seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro,
trifluorometilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo,

30 y
en la que fenilo puede estar sustituido sobre dos átomos de carbono adyacentes en el fenilo con un puente
metilendioxi o puente etilendioxi,

o
puede ser flúor cuando L^{1A} no es un enlace,

R⁸ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

35 o
puede ser flúor cuando L^{1A} no es un enlace,

o

R⁷ y R⁸ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros,

- R⁹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₅), heteroarilo de 5 a 10 miembros o fenilo, en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con alcoxi (C₁-C₄), alcoxycarbonilo (C₁-C₄), alquilsulfonilo (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), benciloxi, fenoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, y puede estar sustituido hasta cinco veces con flúor,
- 5 en la que benciloxi, fenoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, cloro, bromo, metoxi y etoxi,
- 10 en la que cicloalquilo (C₃-C₅) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxi o etoxi,
- 15 en la que fenilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, trifluorometilo, metilo, etilo, etenilo, propenilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxycarbonilo y etoxycarbonilo,
- en la que metoxi y etoxi pueden estar sustituidos con hidroxilo,
- y
- en la que fenilo puede estar sustituido sobre dos átomos de carbono adyacentes en el fenilo con un puente metilendioxi o puente etilendioxi,
- R¹⁰ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
- o
- 20 R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,
- o
- R⁷ y R⁹ junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,
- 25 en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes de alquilo (C₁-C₄),
- y
- 30 en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden estar fusionados a un anillo fenilo o anillo piridilo el cual a su vez puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, bromo, metilo, etilo y trifluorometilo,
- con la condición de que no más de uno de los pares de radicales R⁷ y R⁸, R⁹ y R¹⁰ o R⁷ y R⁹ al mismo tiempo forma un carbo- o heterociclo,
- con la condición de que los radicales R⁷ y R⁹ no sean al mismo tiempo ambos fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros.
- R¹¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
- 35 en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido hasta cinco veces con flúor,
- R¹² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₅) o alquilcarbonilo (C₁-C₄),
- en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido hasta cinco veces con flúor,
- o
- 40 R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno, al cual están unidos, forman un azaheterociclo de 4 a 7 miembros,
- en la que el azaheterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con metilo o etilo,
- R¹³ es un azaheterociclilo de 5 a 10 miembros unidos mediante un átomo de carbono del anillo,
- 45 en la que azaheterociclilo de 5 a 10 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₇), oxo y bencilo, y hasta cuatro veces con alquilo (C₁-C₄) y hasta dos veces con flúor,
- 50 en la que azaheterociclilo de 5 a 10 miembros puede estar fusionado a un anillo fenilo o un anillo piridilo el cual a su vez puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, metilo, alquilo (C₁-C₄) y trifluorometilo,
- o
- 55 puede ser amino cuando L² es un enlace,
- en la que amino puede estar sustituido con alquilo (C₁-C₄), alquilcarbonilo (C₁-C₄), carbociclilo C₃-C₆), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,
- en la que alquilcarbonilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con monoalquilamino o dialquilamino,
- en la que carbociclilo (C₃-C₆) y heterociclilo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con hidroxilo,
- y
- en la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, cloro, metilo y trifluorometilo,

- R¹⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), -(C=O)NR²⁴R²⁵, heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo, en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄), y puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,
- 5 en la que R²⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), arilo o naftilo, en la que R²⁵ es hidrógeno, y
- 10 en la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, metilo y etilo,
- R¹⁵ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆), en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con hidroxilo,
- o
- R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros,
- 15 R¹⁶ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₇), en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄), y puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,
- 20 en la que cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄),
- R¹⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),
- o
- R¹⁶ y R¹⁷ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros, en la que el carbociclo de 3 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, metilo y etilo,
- 25 o
- R¹⁴ y R¹⁶ junto con los átomos de carbono, a los cuales están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros, con la condición de que no más de uno de los pares de radicales R¹⁴ y R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ o R¹⁴ y R¹⁶ al mismo tiempo forma un carbo- o heterociclo,
- 30 R¹⁸ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
- m es 0 o 1,
- n es 0 o 1,
- 35 R¹⁹ es hidrógeno, ciano o alquilo (C₁-C₄), en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
- R²⁰ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
- 40 R²¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
- R²² es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
- o
- 45 R¹⁹ y R²⁰ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros, en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),
- o
- 50 R²¹ y R²² junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un

heterociclo de 4 a 7 miembros,
 en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar
 sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor
 y alquilo (C₁-C₄),

5 o

R¹⁹ y R²¹ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un
 heterociclo de 4 a 7 miembros,
 en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar
 sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor
 y alquilo (C₁-C₄),

10

con la condición de que no más de uno de los pares de radicales R¹⁹ y R²⁰, R²¹ y R²² o R¹⁹ y R²¹ al mismo tiempo
 forma un carbo- o heterociclo,

R²³ es alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₄), hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo,
 heterociclilo de 5 a 10 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo, carbociclilo de 5 a 10
 miembros, fenilo, indanilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros,
 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con ciano, y hasta seis veces con flúor,
 en la que alcoxi (C₁-C₆) puede estar sustituido con hidroxilo o alqueno (C₂-C₄),
 en la que aminocarbonilo puede estar sustituido con alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆),
 en la que aminosulfonilo puede estar sustituido con alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆),
 en la que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos
 independientemente del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-
 C₄), y heteroarilo de 4 a 7 miembros.

15

20

25

30

35

en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos
 independientemente del grupo de flúor, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxilo y amino,
 en la que heteroarilo de 5 a 10 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada
 uno de ellos independientemente del grupo de flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxi (C₁-
 C₄) y amino,
 en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos
 independientemente del grupo de halógeno, ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo, difluorometilo, alcoxi (C₁-
 C₄), trifluorometoxi, difluorometoxi y fenilo,
 en la que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de halógeno,
 en la que el heterociclilo de 5 a 10 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo puede estar
 sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de oxo,
 flúor, trifluorometilo, hidroxilo y alquilo (C₁-C₄),
 en la que el heterociclilo de 5 a 10 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo puede estar
 fusionado a un anillo de fenilo o un anillo piridilo, el cual a su vez puede estar sustituido con 1 a 3
 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y trifluorometilo,
 y

40

en la que carbociclilo de 5 a 10 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados
 cada uno de ellos independientemente del grupo de trifluorometilo, flúor, ciano, hidroxilo, hidroxycarbonilo,
 alcoxycarbonilo (C₁-C₄), amino y alquilo (C₁-C₄),
 en la que carbociclilo de 5 a 10 miembros puede estar fusionado a un anillo fenilo o un anillo piridilo, el cual
 a su vez puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo (C₁-
 C₄), alcoxi (C₁-C₄) y trifluorometilo,

45

R⁴ es hidrógeno,

R⁵ es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₅) o
 alquinilo (C₂-C₄),

R⁶ es hidrógeno o flúor,

así como los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de los N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos y las sales de
 los mismos.

50

Son preferentes en el contexto de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) en la que

A es CH₂ o CD₂,

R¹ es cicloalquilo (C₃-C₆), piridilo o fenilo,
 donde alquilo (C₃-C₆) puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos
 independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, metilo y etilo,
 donde piridilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes de flúor,
 y

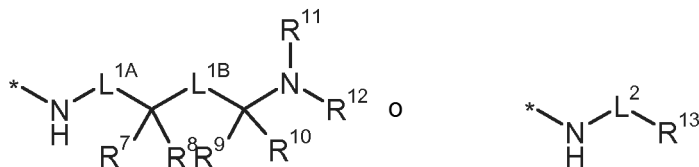
55

y

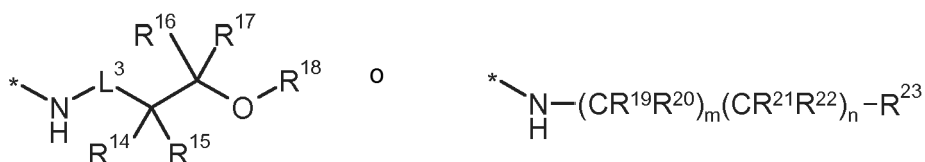
en la que fenilo puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), y cicloalquilo (C₃-C₅),

R² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo o trifluorometilo,

5 R³ es un grupo de la fórmula



o



en la que

* es el sitio de unión al grupo carbonilo,

L^{1A} es un enlace, metanodiílo, 1,2-etanodiílo o 1,3-propanodiílo,

10 L^{1B} es un enlace, metanodiílo o 1,2-etanodiílo,

L² es un enlace, metanodiílo o 1,2-etanodiílo,

L³ es un enlace, metanodiílo o 1,2-etanodiílo,

R⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

15 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido hasta cinco veces con flúor, en la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo,

20 y en la que fenilo puede estar sustituido sobre dos átomos de carbono adyacentes en el fenilo con un puente metilendioxi o puente etilendioxi,

o puede ser flúor cuando L^{1A} no es un enlace,

25 R⁸ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), o puede ser flúor cuando L^{1A} no es un enlace,

o

R⁷ y R⁸ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros,

30 R⁹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₅), heteroarilo de 5 a 10 miembros o fenilo, en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con alcoxi (C₁-C₄), alcoxycarbonilo (C₁-C₄), alquilsulfonilo (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), benciloxi, fenoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, y puede estar sustituido hasta cinco veces con flúor,

35 en la que benciloxi, fenoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, cloro, bromo, metoxi y etoxi,

en la que cicloalquilo (C₃-C₅) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxi o etoxi,

en la que fenilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes

- seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, trifluorometilo, metilo, etilo, etenilo, propenilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo,
 5 en la que metoxi y etoxi pueden estar sustituidos con hidroxilo,
 y
 en la que fenilo puede estar sustituido sobre dos átomos de carbono adyacentes en el fenilo con un puente metilendioxi o puente etilendioxi,
- R¹⁰ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 o
- 10 R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,
 o
- R⁷ y R⁹ junto con los átomos de carbono, a los cuales están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,
 15 en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes de alquilo (C₁-C₄),
 y
 en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden estar fusionados a un anillo fenilo o un anillo piridilo el cual a su vez puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados
 20 de flúor, cloro, bromo, metilo, etilo y trifluorometilo,
- con la condición de que no más de uno de los pares de radicales R⁷ y R⁸, R⁹ y R¹⁰ o R⁷ y R⁹ al mismo tiempo forma un carbo- o heterociclo,
 con la condición de que los radicales R⁷ y R⁹ no sean al mismo tiempo ambos fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros.
- R¹¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 25 en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido hasta cinco veces con flúor,
- R¹² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₅) o alquilcarbonilo (C₁-C₄),
 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido hasta cinco veces con flúor,
 o
- R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno, al cual están unidos, forman un azaheterociclo de 4 a 7 miembros,
 30 en la que el azaheterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con metilo o etilo,
- R¹³ es azaheterociclilo de 5 a 10 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo o heterociclilo de 5 o 6 miembros unido mediante un átomo de nitrógeno el anillo.
 en la que azaheterociclilo de 5 a 10 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo puede estar
 35 sustituido con 1 o 2 sustituyentes trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₇), oxo y bencilo, y hasta cuatro veces con alquilo (C₁-C₄) y hasta dos veces con flúor,
 en la que azaheterociclilo de 5 a 10 miembros puede estar fusionado a un anillo fenilo o un anillo piridilo el cual a su vez puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, metilo, alquilo (C₁-C₄) y trifluorometilo,
 40 en la que heterociclilo de 5 o 6 miembros unido mediante un átomo de nitrógeno del anillo puede estar sustituido con alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₁-C₄),
 o
 puede ser amino cuando L² es un enlace,
 en la que amino puede estar sustituido con alquilo (C₁-C₄), alquilcarbonilo (C₁-C₄), carbociclilo C₃-C₆), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,
 45 en la que alquilcarbonilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con monoalquilamino, dialquilamino o heterociclilo de 5 o 6 miembros unido mediante un átomo de nitrógeno del anillo,
 en la que heterociclilo de 5 o 6 miembros unido mediante un átomo de nitrógeno del anillo puede estar sustituido con oxo,
 en la que carbociclilo (C₃-C₆) y heterociclilo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con hidroxilo,
 50 y
 en la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, cloro, metilo y trifluorometilo,
- R¹⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), -(C=O)NR²⁴R²⁵, heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,
 55 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄), y puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,

- en la que R²⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), arilo o naftilo,
 en la que R²⁵ es hidrógeno,
 y
 en la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes
 seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, cloro, bromo, trifluorometilo,
 difluorometilo, metilo, etilo y 1-amino-2-metilpropilo,
- 5 R¹⁵ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),
 en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con hidroxilo,
- o
- 10 R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros,
 R¹⁶ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₇),
 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos
 independientemente del grupo de hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄), y puede estar sustituido hasta seis veces con
 flúor,
- 15 en la que cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de
 ellos independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄),
- R¹⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),
- o
- 20 R¹⁶ y R¹⁷ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros,
 en la que el carbociclo de 3 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados
 cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, metilo y etilo,
- o
- R¹⁴ y R¹⁶ junto con los átomos de carbono, a los cuales están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un
 heterociclo de 4 a 7 miembros,
- 25 con la condición de que no más de uno de los pares de radicales R¹⁴ y R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ o R¹⁴ y R¹⁶ al mismo tiempo
 forma un carbo- o heterociclo,
- R¹⁸ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
- m es 0 o 1,
- 30 n es 0 o 1,
- R¹⁹ es hidrógeno, ciano o alquilo (C₁-C₄),
 en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
- R²⁰ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
- 35 R²¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
- R²² es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
- o
- 40 R¹⁹ y R²⁰ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un
 heterociclo de 4 a 7 miembros,
 en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar
 sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor
 y alquilo (C₁-C₄),
- 45 o
- R²¹ y R²² junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un
 heterociclo de 4 a 7 miembros,
 en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar

sustituídos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),

o

5 R¹⁹ y R²¹ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros, en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),

10 con la condición de que no más de uno de los pares de radicales R¹⁹ y R²⁰, R²¹ y R²² o R¹⁹ y R²¹ al mismo tiempo forma un carbo- o heterociclo,

R²³ es alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₄), hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, heterociclilo de 5 a 10 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo, carbociclilo de 5 a 10 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con ciano, y hasta seis veces con flúor, en la que alcoxi (C₁-C₆) puede estar sustituido con hidroxilo o alqueno (C₂-C₄), en la que aminocarbonilo puede estar sustituido con alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆), en la que aminosulfonilo puede estar sustituido con alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆), en la que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), y heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 4 a 7 miembros.

15 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxilo y amino, en la que heteroarilo de 5 a 10 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄) y amino,

20 en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de halógeno, ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo, difluorometilo, alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi, difluorometoxi y fenilo,

25 en la que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de halógeno, en la que el heterociclilo de 5 a 10 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de oxo, flúor, trifluorometilo, hidroxilo y alquilo (C₁-C₄),

30 en la que el heterociclilo de 5 a 10 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo puede estar fusionado a un anillo de fenilo o un anillo piridilo, el cual a su vez puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y trifluorometilo,

35 y en la que carbociclilo de 5 a 10 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de trifluorometilo, flúor, ciano, hidroxilo, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo (C₁-C₄), amino y alquilo (C₁-C₄),

40 en la que carbociclilo de 5 a 10 miembros puede estar fusionado a un anillo fenilo o un anillo piridilo, el cual a su vez puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y trifluorometilo,

R⁴ es hidrógeno,

45 R⁵ es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), metoxi, cicloalquilo (C₃-C₅) o alquinilo (C₂-C₄),

R⁶ es hidrógeno o flúor,

así como los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de los N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos y las sales de los mismos.

Son preferentes en el contexto de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) en la que

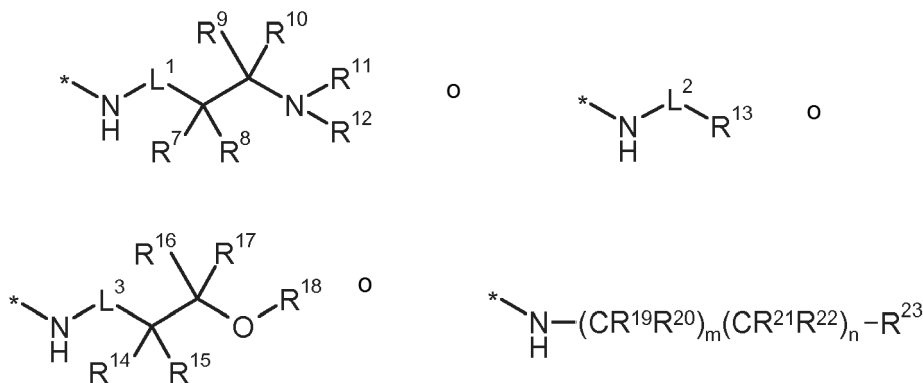
50 A es CH₂,

R¹ es ciclohexilo, piridilo o fenilo, donde ciclohexilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor y metilo, donde piridilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes F,

55 y donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, cloro, metilo, metoxi y ciclopropilo,

R² es metilo, ciclopropilo o trifluorometilo,

R³ es un grupo de la fórmula

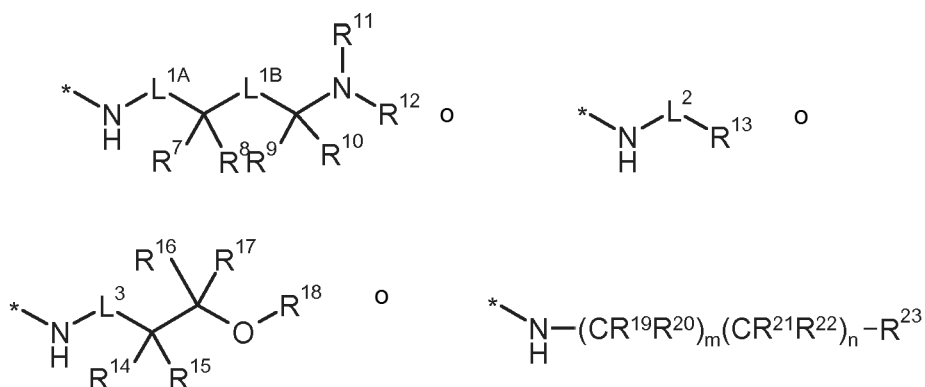


en la que

- 5 * es el sitio de unión al grupo carbonilo,
- L¹ es un enlace,
- L² es un enlace,
- L³ es un enlace,
- 10 R⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o fenilo,
 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
 y
 en la que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos
 independientemente del grupo de flúor, cloro, trifluorometilo, metilo o metoxi,
- R⁸ es hidrógeno, metilo o etilo,
- 15 R⁹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), ciclopropilo o ciclobutilo,
 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
- R¹⁰ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
- o
- R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros,
- 20 R¹¹ es hidrógeno, metilo o etilo,
 en la que etilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor,
- R¹² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₅),
- o
- R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno, al cual están unidos, forman un anillo morfolinilo o anillo piperidinilo,
- 25 R¹³ es 9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ilo o piperidin-4-ilo,
 en la que 9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ilo está sustituido con metilo,
 en la que piperidin-4-ilo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de metilo,
- R¹⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), -(C=O)NR²⁴R²⁵ o fenilo,
 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con un radical hidroxilo o metoxi o hasta cinco veces con
 flúor,
 en la que R²⁴ es arilo o naftilo,
 en la que R²⁵ es hidrógeno,
- 30 y
 en la que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos
 independientemente del grupo de flúor, cloro, trifluorometilo y metilo,
- 35

- R¹⁵ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
- R¹⁶ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), ciclopropilo o ciclobutilo,
 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
 en la que ciclopropilo y ciclobutilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno
 5 de ellos independientemente del grupo de flúor y metilo,
- R¹⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 o
 R¹⁶ y R¹⁷ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros,
 en la que el carbociclo de 3 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de flúor o metilo,
- 10 R¹⁸ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 en la que alquilo (C₁-C₃) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
- m es 0 o 1,
 n es 0 o 1,
- R¹⁹ es hidrógeno, ciano o metilo,
 en la que metilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor,
 15 R²⁰ es hidrógeno o metilo,
 en la que metilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor,
- R²¹ es hidrógeno o metilo,
 en la que metilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor,
- 20 R²² es hidrógeno o metilo,
 en la que metilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor,
 o
 R¹⁹ y R²⁰ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 5 miembros,
 o
- 25 R¹⁹ y R²¹ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo,
 con la condición de que no más de uno de los pares de radicales R¹⁹ y R²⁰ o R¹⁹ y R²¹, al mismo tiempo forma un
 carbociclo,
- R²³ es alquilo (C₁-C₆), 2-oxopirrolidin-3-ilo, 2-oxotetrahidrofuran-3-ilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, indanilo,
 30 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, quinolin-4-ilo o
 pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo,
 donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con ciano o hasta tres veces con flúor,
 donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos
 independientemente del grupo de flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxi y piridilo,
 donde indanilo puede estar sustituido con hidroxilo,
 35 donde 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, quinolin-4-ilo o
 pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos
 independientemente del grupo de flúor, cloro, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₃), amino e hidroxilo,
 en la que alquilo (C₁-C₃) puede estar sustituido con flúor, hidroxilo, amino o trifluorometilo,
 donde ciclopentilo y ciclohexilo están sustituidos con metoxicarbonilo o etoxicarbonilo,
- 40 R⁴ es hidrógeno,
 R⁵ es hidrógeno, flúor, cloro, metilo o etilo,
 R⁶ es hidrógeno,
- así como los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de los N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos y las sales de
 los mismos.
- 45 Son preferentes en el contexto de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) en la que
- A es CH₂,

- R¹ es ciclohexilo, piridilo o fenilo,
 donde piridilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes F,
 y
 donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos
 independientemente del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, metoxi, etoxi y ciclopropilo,
 R² es metilo, ciclopropilo, difluorometilo o trifluorometilo,
 R³ es un grupo de la fórmula



en la que

- * es el sitio de unión al grupo carbonilo,
 L^{1A} es un enlace o metanodiílo,
 L^{1B} es un enlace,
 L² es un enlace,
 L³ es un enlace,
 R⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o fenilo,
 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido hasta cinco veces con flúor,
 en la que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos
 independientemente del grupo de flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, metilo, metoxi, difluorometoxi y
 trifluorometoxi,
 y
 en la que fenilo puede estar sustituido sobre dos átomos de carbono adyacentes en el fenilo con un puente
 metilendioxi o puente etilendioxi,
 o
 puede ser flúor cuando L^{1A} no es un enlace,
 R⁸ es hidrógeno, metilo o etilo,
 o
 puede ser flúor cuando L^{1A} no es un enlace,
 R⁹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), ciclopropilo o ciclobutilo,
 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido hasta cinco veces con flúor,
 en la que ciclopropilo y ciclobutilo pueden estar sustituidos con trifluorometilo,
 R¹⁰ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 o
 R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros,
 R¹¹ es hidrógeno, metilo o etilo,
 en la que etilo puede estar sustituido hasta tres veces con flúor,
 R¹² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo o ciclobutilo,
 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido hasta cinco veces con flúor,
 o

- R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno, al cual están unidos, forman un anillo morfolinilo,
- R¹³ es 9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ilo, pirrolidinilo, piperidin-4-ilo, azepanilo o 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, en la que piperidin-4-ilo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de metilo y puede estar sustituido hasta dos veces con flúor,
- 5 en la que 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, oxo, metilo, etilo, metoxi, etoxi y trifluorometilo, en la que 9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ilo puede estar sustituido con metilo, en la que pirrolidinilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, oxo, metilo y etilo,
- 10 R¹⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), -(C=O)NR²⁴R²⁵ o fenilo, en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con hidroxilo o metoxi y hasta cinco veces con flúor, en la que R²⁴ es arilo o naftilo, en la que R²⁵ es hidrógeno,
- 15 y en la que fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, cloro, trifluorometilo y metilo,
- R¹⁵ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),
- R¹⁶ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), ciclopropilo o ciclobutilo, en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,
- 20 R¹⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),
- o
- R¹⁶ y R¹⁷ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros, en la que el carbociclo de 3 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor y metilo,
- 25 R¹⁸ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
- m es 0 o 1,
- n es 0 o 1,
- 30 R¹⁹ es hidrógeno, ciano o metilo, en la que metilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor,
- R²⁰ es hidrógeno o metilo, en la que metilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor,
- R²¹ es hidrógeno o metilo, en la que metilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor,
- 35 R²² es hidrógeno o metilo, en la que metilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor,
- o
- R¹⁹ y R²⁰ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 5 miembros,
- o
- 40 R¹⁹ y R²¹ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo, con la condición de que no más de uno de los pares de radicales R¹⁹ y R²⁰ o R¹⁹ y R²¹, al mismo tiempo forma un carbociclo,
- R²³ es alquilo (C₁-C₆), 2-oxopirrolidin-3-ilo, 2-oxotetrahidrofuran-3-ilo, ciclopentilo, ciclohexilo, indanilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, quinolin-4-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, biciclo[2.2.2]octanilo, croman-4-ilo, 2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, 3,4-dihidroquinolinilo, 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridinilo o fenilo, en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con ciano, y hasta tres veces con flúor, en la que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxi, 1H-imidazol-1-ilo y
- 50

piridilo,

en la que 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, quinolin-4-ilo o pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo de flúor, cloro, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₃), amino e hidroxilo,

5 en la que alquilo (C₁-C₃) puede estar sustituido con flúor, hidroxilo, amino o trifluorometilo,

en la que ciclopentilo, ciclohexilo y biciclo[2.2.2]octanilo pueden estar sustituidos con metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, hidroxicarbonilo y ciano,

10 en la que croman-4-ilo, 2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, 3,4-dihidroquinolinilo y 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridinilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi y trifluorometilo,

y

en la que 2,3-dihidro-1H-indenilo e indanilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi hidroxilo y trifluorometilo,

en la que metilo y etilo pueden estar sustituidos con hidroxilo,

15 R⁴ es hidrógeno,

R⁵ es hidrógeno, flúor, cloro, metilo o etilo,

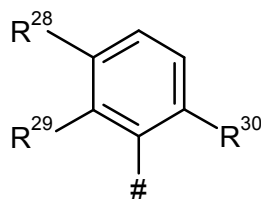
R⁶ es hidrógeno,

así como los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de los N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos y las sales de los mismos.

20 Son preferentes en el contexto de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) en la que

A es CH₂,

R¹ es un grupo fenilo de la fórmula



25 en la que # es el sitio de unión a A,

y

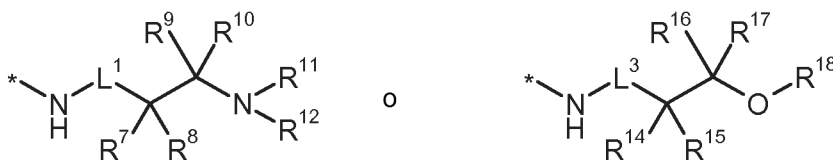
R²⁸ es hidrógeno o flúor,

R²⁹ es flúor,

R³⁰ es flúor,

30 R² es metilo,

R³ es un grupo de la fórmula



en la que

35 * es el sitio de unión al grupo carbonilo,

L¹ es un enlace,

L³ es un enlace,

R⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o fenilo,

en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,

y

40 en la que fenilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes de cloro o flúor,

R⁸ es hidrógeno, metilo o etilo,

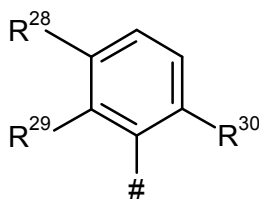
R⁹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo o ciclopropilo,

en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor,
 R¹⁰ es hidrógeno, metilo o etilo,
 R¹¹ es hidrógeno,
 R¹² es hidrógeno,
 5 R¹⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o fenilo,
 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con un radical hidroxilo o hasta cinco veces con flúor,
 y
 en la que fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de flúor,
 R¹⁵ es hidrógeno, metilo o etilo,
 10 R¹⁶ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),
 R¹⁷ es hidrógeno, metilo o etilo,
 o
 R¹⁶ y R¹⁷ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros,
 R¹⁸ es hidrógeno,
 15 R⁴ es hidrógeno,
 R⁵ es hidrógeno o metilo,
 R⁶ es hidrógeno,

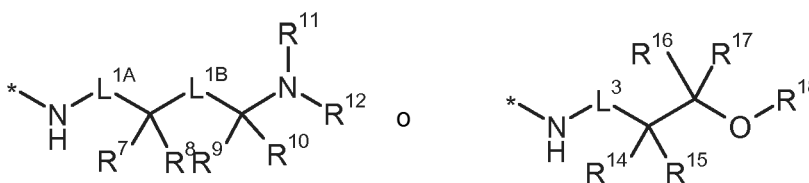
así como los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de los N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos y las sales de los mismos.

20 Son preferentes en el contexto de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) en la que

A es CH₂,
 R¹ es un grupo fenilo de la fórmula



25 en la que
 # es el sitio de unión a A,
 y
 R²⁸ es hidrógeno o flúor,
 R²⁹ es flúor,
 R³⁰ es flúor,
 30 R² es metilo o ciclopropilo,
 R³ es un grupo de la fórmula



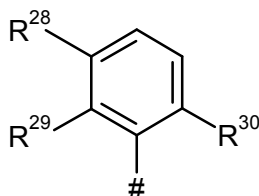
35 en la que
 * es el sitio de unión al grupo carbonilo,
 L^{1A} es un enlace,
 L^{1B} es un enlace,
 R⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o fenilo,
 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido hasta cinco veces con flúor,
 en la que fenilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes de cloro o flúor,
 40 R⁸ es hidrógeno, metilo o etilo,
 R⁹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o ciclopropilo,
 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido hasta cinco veces con flúor,
 R¹⁰ es hidrógeno, metilo o etilo,
 R¹¹ es hidrógeno,
 45 R¹² es hidrógeno,
 R¹⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o fenilo,
 en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con hidroxilo y hasta cinco veces con flúor,

y
 en la que fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de flúor,
 R¹⁵ es hidrógeno, metilo o etilo,
 R¹⁶ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),
 5 R¹⁷ es hidrógeno, metilo o etilo,
 o
 R¹⁶ y R¹⁷ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros,
 R¹⁸ es hidrógeno,
 R⁴ es hidrógeno,
 10 R⁵ es hidrógeno o metilo,
 R⁶ es hidrógeno,

así como los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de los N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos y las sales de los mismos.

En el contexto de la presente invención, además son preferentes los compuestos de la fórmula (I) en la que

15 R¹ es un grupo fenilo de la fórmula



en la que
 # es el sitio de unión a A,
 y
 20 R²⁸ es hidrógeno o flúor,
 R²⁹ es flúor,
 R³⁰ es flúor,

así como los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de los N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos y las sales de los mismos.

25 En el contexto de la presente invención, además son preferentes los compuestos de la fórmula (I) en la cual

R² es metilo o ciclopropilo,

así como los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de los N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos y las sales de los mismos.

En el contexto de la presente invención, además son preferentes los compuestos de la fórmula (I) en la cual

30 R² es metilo,

así como los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de los N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos y las sales de los mismos.

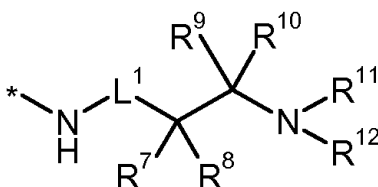
En el contexto de la presente invención, además son preferentes los compuestos de la fórmula (I) en la cual

R² es ciclopropilo,

35 así como los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de los N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos y las sales de los mismos.

En el contexto de la presente invención, además son preferentes los compuestos de la fórmula (I) en la cual

R³ es un grupo de la fórmula



en la que

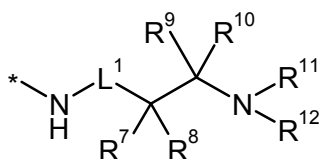
* es el sitio de unión al grupo carbonilo,
L¹ es un enlace,

5 así como los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de los N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos y las sales de los mismos.

En el contexto de la presente invención, además son preferentes los compuestos de la fórmula (I) en

la cual

R³ es un grupo de la fórmula



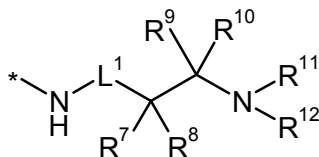
10 en la que

* es el sitio de unión al grupo carbonilo,
R⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o fenilo,
en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido hasta cinco veces con flúor,
en la que fenilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes de cloro o flúor,

15 así como los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de los N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos y las sales de los mismos.

En el contexto de la presente invención, además son preferentes los compuestos de la fórmula (I) en la cual

R³ es un grupo de la fórmula



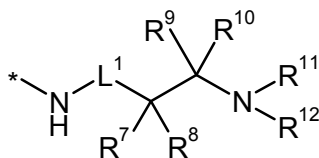
20 en la que

* es el sitio de unión al grupo carbonilo,
R⁸ es hidrógeno,

así como los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de los N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos y las sales de los mismos.

25 En el contexto de la presente invención, además son preferentes los compuestos de la fórmula (I) en la cual

R³ es un grupo de la fórmula



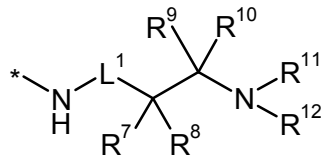
en la que

30 * es el sitio de unión al grupo carbonilo,
R⁹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o ciclopropilo,
en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido hasta cinco veces con flúor,

así como los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de los N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos y las sales de los mismos.

En el contexto de la presente invención, además son preferentes los compuestos de la fórmula (I) en la cual

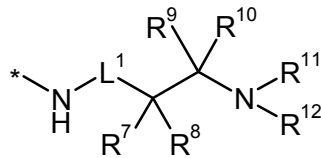
35 R³ es un grupo de la fórmula



5 en la que
* es el sitio de unión al grupo carbonilo,
y
R¹⁰ es hidrógeno o metilo,

así como los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de los N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos y las sales de los mismos.

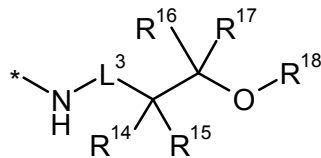
En el contexto de la presente invención, además son preferentes los compuestos de la fórmula (I) en la cual
R³ es un grupo de la fórmula



10 en la que
* es el sitio de unión al grupo carbonilo,
y
15 R¹¹ es hidrógeno,
R¹² es hidrógeno,

así como los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de los N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos y las sales de los mismos.

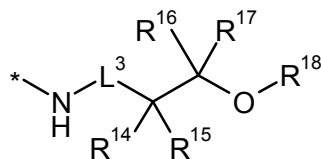
En el contexto de la presente invención, además son preferentes los compuestos de la fórmula (I) en la cual
R³ es un grupo de la fórmula



20 en la que
* es el sitio de unión al grupo carbonilo,
L³ es un enlace,

25 así como los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de los N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos y las sales de los mismos.

En el contexto de la presente invención, además son preferentes los compuestos de la fórmula (I) en la cual
R³ es un grupo de la fórmula



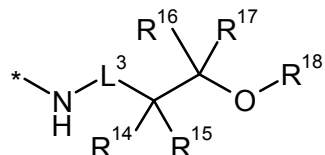
30 en la que
* es el sitio de unión al grupo carbonilo,
R¹⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o fenilo,
en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con hidroxilo y hasta cinco veces con flúor,
y

en la que fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de flúor,

así como los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de los N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos y las sales de los mismos.

En el contexto de la presente invención, además son preferentes los compuestos de la fórmula (I) en la cual

5 R³ es un grupo de la fórmula



en la que

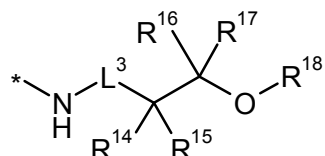
* es el sitio de unión al grupo carbonilo,

R¹⁵ es hidrógeno,

10 así como los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de los N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos y las sales de los mismos.

En el contexto de la presente invención, además son preferentes los compuestos de la fórmula (I) en la cual

R³ es un grupo de la fórmula



15 en la que

* es el sitio de unión al grupo carbonilo,

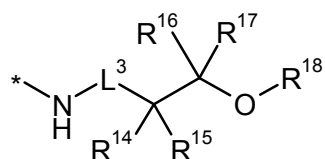
y

R¹⁷ es hidrógeno o metilo,

20 así como los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de los N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos y las sales de los mismos.

En el contexto de la presente invención, además son preferentes los compuestos de la fórmula (I) en la cual

R³ es un grupo de la fórmula



25 en la que

* es el sitio de unión al grupo carbonilo,

y

R¹⁸ es hidrógeno,

así como los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de los N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos y las sales de los mismos.

30 En el contexto de la presente invención, además son preferentes los compuestos de la fórmula (I) en la que

R⁵ es hidrógeno o metilo,

así como los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de los N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos y las sales de los mismos.

En el contexto de la presente invención, además son preferentes los compuestos de la fórmula (I) en la que

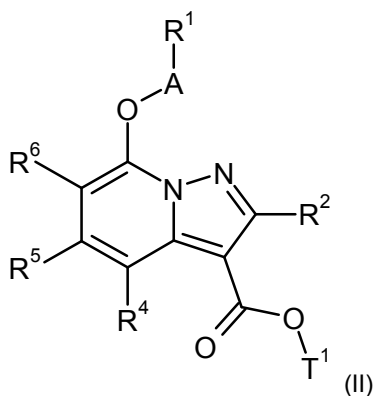
R⁵ es metilo,

así como los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de los N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos y las sales de los mismos.

5 Las definiciones del radical individuales especificadas en las combinaciones particulares o las combinaciones preferidas de los radicales, independientemente de las combinaciones particulares de los radicales especificados, se reemplazan además según se desee con las definiciones del radical de otras combinaciones.

Son preferentes en particular las combinaciones de dos o más de los intervalos preferidos mencionados anteriormente.

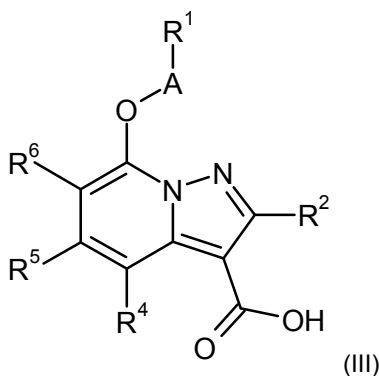
10 La invención además proporciona un procedimiento para preparar los compuestos de la invención de la fórmula (I), caracterizados porque un compuesto de la fórmula (II)



en la que A, R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁶ tienen cada uno de ellos los significados indicados anteriormente y

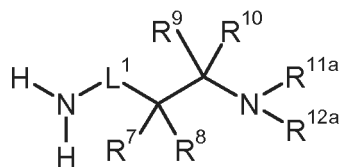
T¹ es alquilo (C₁-C₄) o bencilo,

15 se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base o ácido adecuado para dar un ácido carboxílico de la fórmula (III)

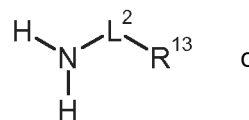


en la que A, R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁶ tienen cada uno de ellos los significados indicados anteriormente,

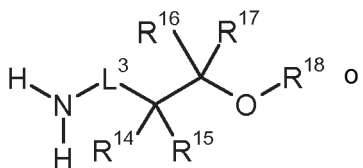
20 y estos últimos se hacen reaccionar posteriormente, en un disolvente inerte en condiciones de acoplamiento amida, con una amina de la fórmula (IV-A), (IV-B), (IV-C) o (IV-D)



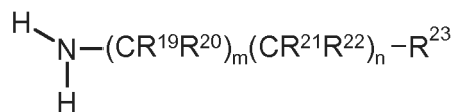
(IV-A)



(IV-B)



(IV-C)



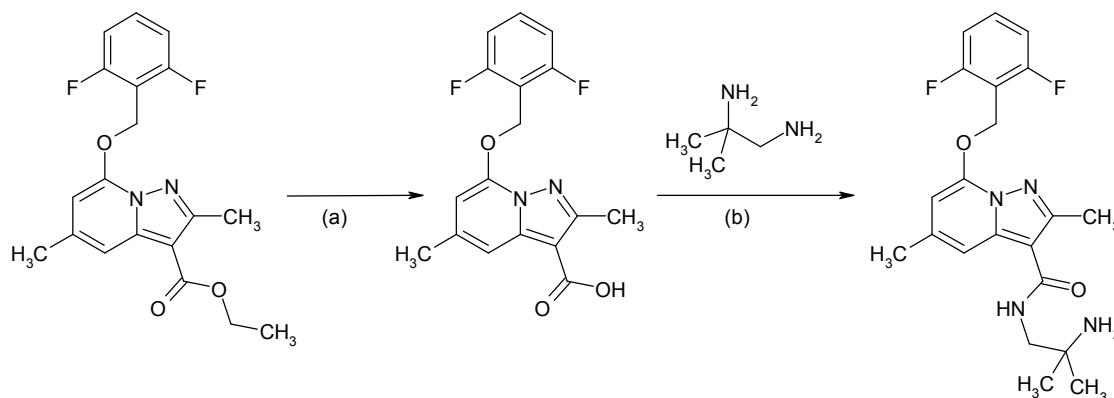
(IV-D),

en la que L^1 , L^2 , L^3 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} y R^{23} tienen cada uno de ellos los significados indicados anteriormente

y

- 5 R^{11A} y R^{12A} tienen los significados indicados anteriormente para R^{11} y R^{12} o son un grupo protector amino, por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o bencilo, posteriormente grupos protectores opcionalmente presentes se separan, y los compuestos resultantes de la fórmula (I) se convierten opcionalmente con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases para los solvatos, las sales y/o los solvatos de las sales de los mismos.
- 10 El procedimiento de preparación descrito se puede ilustrar a modo de ejemplo mediante el esquema de síntesis (Esquema 1):

Esquema 1:



[(a) hidróxido de sodio, 1,4-dioxano, 90°C; (b) HATU, N,N-diisopropiletilamina, DMF, temperatura ambiente].

- 15 Los compuestos de las fórmulas (IV-A), (IV-B), (IV-C) y (IV-D) están disponibles en el comercio o se conocen a partir de la literatura, o se pueden preparar en analogía con los procedimientos de la literatura.

Los disolventes inertes para las etapas del procedimiento (III) + (IV) \rightarrow (I) son, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahydrofurano, dimetiléter de glicol o dimetiléter de dietilenglicol, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, halohidrocarburos tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, u otros disolventes tales como acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, piridina, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU) o N-metilpirrolidona (NMP). De igual modo es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia al diclorometano, tetrahydrofurano, dimetilformamida o

20

mezclas de estos disolventes.

Los agentes de condensación adecuados para la formación de amida en las etapas del procedimiento (III) + (IV) → (I) son carbodiimidas tales como N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC), o clorhidrato N-(3-dimetilaminoisopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), derivados de fosgeno tales como N,N-carbonildiimidazol (CDI), compuestos 1,2-oxazolío tales como 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolío 3-sulfato o 2-*terc*-butil-5-metil-oxazolío perclorato, compuestos acilamino tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o cloroformiato de isobutilo, anhídrido propanofosfónico (T3P), 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina, éster dietílico de cianofosfonato, cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo, benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato, benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio hexafluorofosfato (PyBOP), O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (TBTU), O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU), 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TPTU), O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU), o O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TCTU), opcionalmente en combinación con otros auxiliares tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), o N-hidroxisuccinimida (HOSu), y además, como bases, carbonatos de metal alcalino, por ejemplo, carbonato de calcio o carbonato de potasio, o hidrógeno carbonato de sodio o hidrógeno carbonato de potasio, o bases orgánicas tales como trialkilaminas, por ejemplo, por ejemplo, trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, o N,N-diisopropiletilamina. Se da preferencia al uso de TBTU en combinación con N-metilmorfolina, HATU en combinación con N,N-diisopropiletilamina o 1-cloro-N,N-2-trimetilprop-1-en-1-amina.

La condensación (III) + (IV) → (I) se lleva a cabo en general dentro de un intervalo de temperatura desde -20°C hasta +100°C, preferentemente a 0°C hasta +60°C. La conversión se puede efectuar bajo presión estándar, elevada o reducida (por ejemplo, desde 0,5 hasta 5 bar). En general se emplea presión estándar.

De forma alternativa, el ácido carboxílico de la fórmula (III) también se puede convertir primero al correspondiente cloruro de carbonilo y éste último se puede convertir directamente o en una reacción separada con una amina de la fórmula (IV) a los compuestos de la invención. La formación de los cloruro de carbonilo a partir de los ácidos carboxílicos se efectúa mediante los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, por ejemplo, mediante el tratamiento con cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo o cloruro de oxalilo, en presencia de una base adecuada, por ejemplo, en presencia de piridina, y opcionalmente con la adición de dimetilformamida, opcionalmente en un disolvente inerte adecuado.

La hidrólisis del grupo éster T¹ en los compuestos de la fórmula (II) se efectúa mediante procedimientos habituales, mediante el tratamiento de los ésteres en disolventes inertes con ácidos o bases, en este último caso las sales formadas primero se convierten a los ácidos carboxílicos libres mediante el tratamiento con ácido. En el caso de los ésteres de *terc*-butilo, la hidrólisis del éster se efectúa preferentemente con ácidos. En el caso de los ésteres de bencilo, la hidrólisis del éster se efectúa preferentemente mediante la hidrogenólisis con paladio sobre carbono activado o níquel Raney. Los disolventes inertes adecuados para esta reacción son agua o los disolventes orgánicos habituales para la hidrólisis del éster. Estos incluyen preferentemente alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o *terc*-butanol, o éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano o dimetiléter de glicol, u otros disolventes tales como acetona, diclorometano, dimetilformamida o dimetil sulfóxido. De igual modo es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. En el caso de una hidrólisis del éster básica, se da preferencia al uso de mezclas de agua con dioxano, tetrahidrofurano, metanol y/o etanol.

Las bases adecuadas para la hidrólisis del éster son las bases inorgánicas habituales. Estas incluyen preferentemente hidróxidos de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio o hidróxido de bario, o carbonatos de metal alcalino o alcalinotérreo, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de calcio. Se da particular preferencia al hidróxido de sodio o hidróxido de litio.

Los ácidos adecuados para la hidrólisis del éster son en general ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno/ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno/ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, o ácido trifluorometanosulfónico, o mezclas de los mismos, opcionalmente con la adición de agua. Se da preferencia al cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en el caso de los ésteres de *terc*-butilo y al ácido clorhídrico en el caso de los ésteres de metilo.

En general la hidrólisis del éster se efectúa dentro de un intervalo de temperatura desde 0°C hasta +100°C, preferentemente a +0°C hasta +50°C.

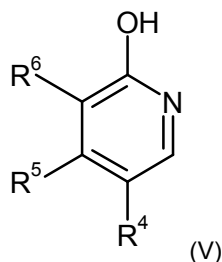
Estas conversiones se pueden llevar a cabo a presión estándar, elevada o reducida (por ejemplo, desde 0,5 a 5 bar). En general, se emplea presión estándar en cada caso.

El grupo protector amino que se usa es preferentemente *terc*-butilcarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Z). Los grupos protectores que se usan para una función hidroxilo o carboxilo son preferentemente *terc*-butilo o bencilo. Estos grupos protectores se separan mediante procedimientos habituales, preferentemente mediante la reacción con un ácido fuerte tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en un disolvente

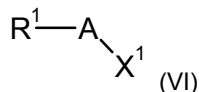
5 inerte tales como dioxano, éter dietílico, diclorometano o ácido acético; opcionalmente también es posible la separación sin un disolvente inerte adicional. En el caso de bencilo y benciloxycarbonilo como grupos protectores, éstos pueden ser removidos además por hidrogenólisis en presencia de un catalizador de paladio. La separación de los grupos protectores mencionados se puede emprender de forma simultánea en una reacción en un solo tubo o en etapas de reacción separadas.

Los compuestos de la fórmula (III) se conocen a partir de la literatura o se pueden preparar

[A] haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (V)

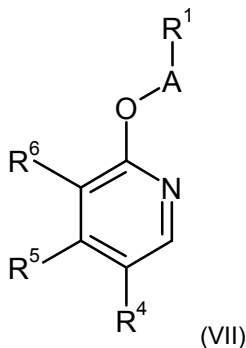


10 en la que R⁴, R⁵ y R⁶ tienen cada uno de ellos los significados indicados anteriormente, en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de la fórmula (VI)

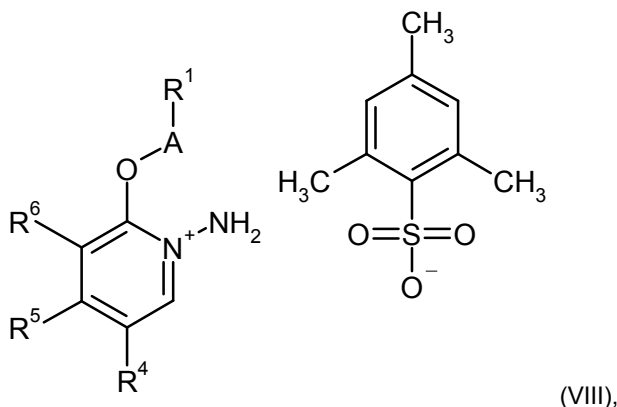


en la que A y R¹ tienen cada uno de ellos los significados indicados anteriormente y

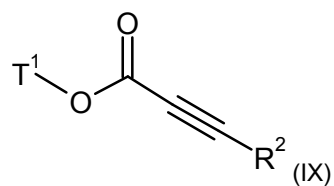
X¹ es un grupo saliente adecuado, especialmente cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilado, para dar un compuesto de la fórmula (VII)



15 en la que A, R¹, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen cada uno de ellos los significados indicados anteriormente, posteriormente convirtiendo éste último con O-(2-mesitileno-sulfonil)hidroxilamina (MSH) a un compuesto (VIII)

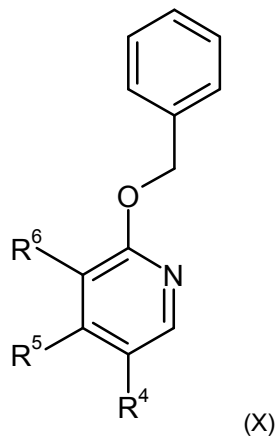


y posteriormente haciendo reaccionar éste en un disolvente inerte con un compuesto de la fórmula (IX)



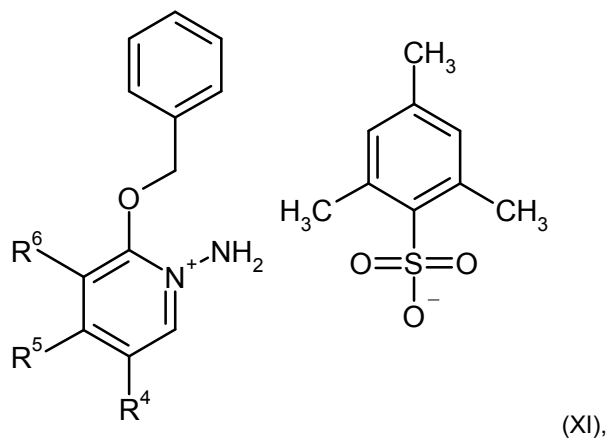
en la que R² y T¹ tienen cada uno de ellos los significados indicados anteriormente,

[B] convirtiendo un compuesto de la fórmula (X)

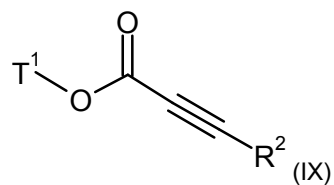


5

en la que R⁴, R⁵ y R⁶ tienen cada uno de ellos los significados indicados anteriormente, posteriormente convirtiendo éste último con O-(2-mesitilensulfonyl)hidroxilamina (MSH) a un compuesto (VIII)

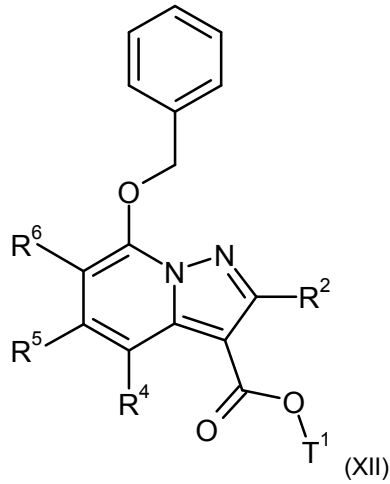


posteriormente haciendo reaccionar éste en un disolvente inerte con un compuesto de la fórmula (IX)



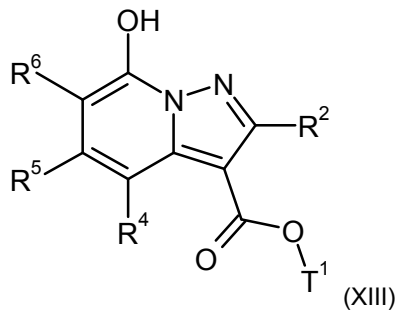
10

en la que R² y T¹ tienen cada uno de ellos los significados indicados anteriormente para dar un compuesto (XII)



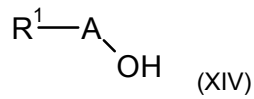
en la que R^2 , R^4 , R^5 , y R^6 tienen cada uno de ellos los significados indicados anteriormente y T^1 es alquilo (C_1 - C_4) o bencilo,

5 posteriormente separando el grupo bencilo del mismo mediante los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica y haciendo reaccionar el compuesto resultante (XIII)



en la que R^2 , R^4 , R^5 y R^6 tienen cada uno de ellos los significados indicados anteriormente y T^1 es alquilo (C_1 - C_4) o bencilo,

en un disolvente inerte en las condiciones Mitsunobu con un compuesto de la fórmula (XIV)

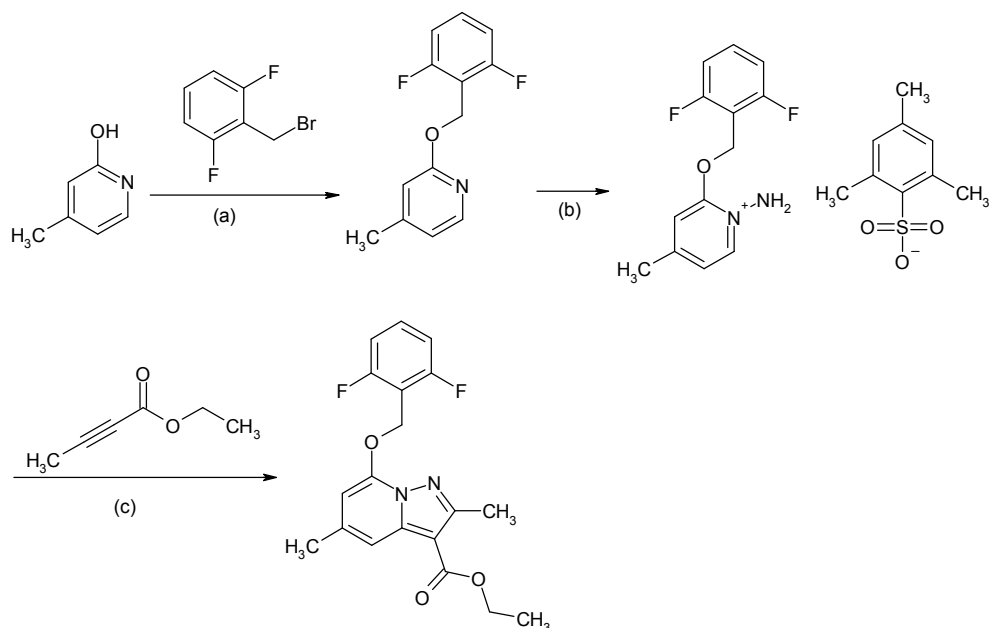


10

en la que A y R^1 tienen cada uno de ellos los significados indicados anteriormente.

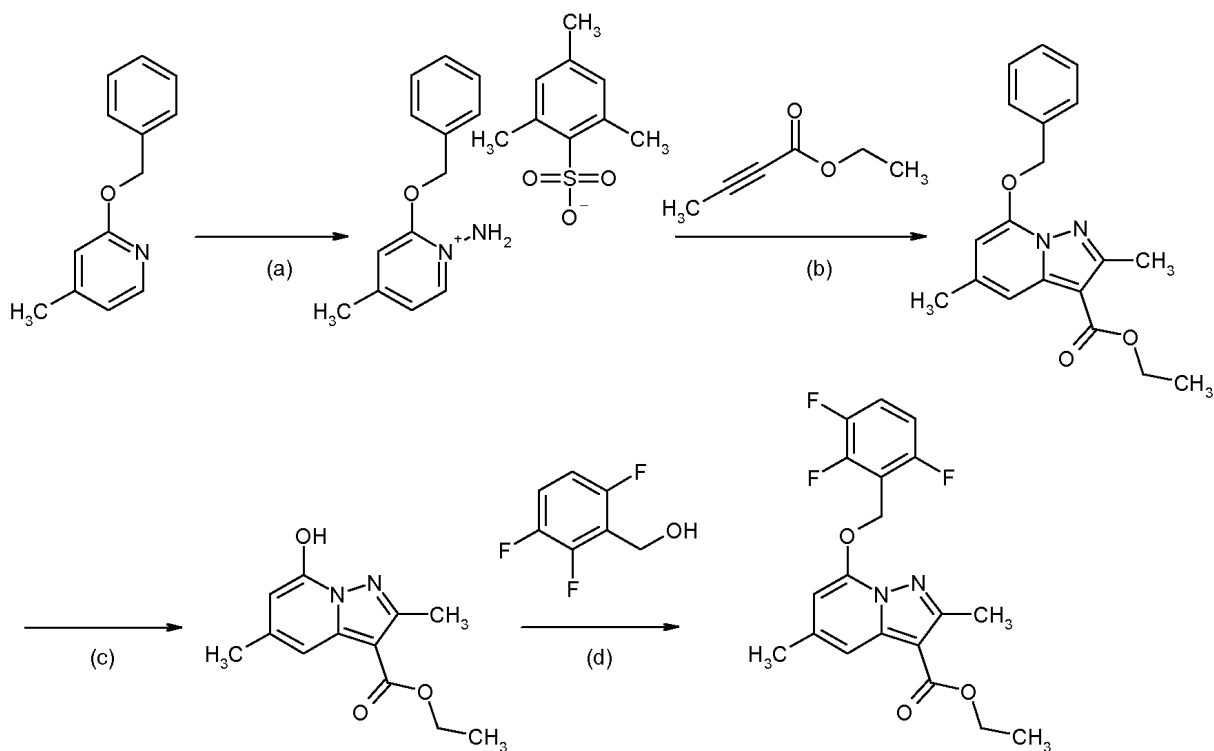
Los procedimientos descritos se ilustran a modo de ejemplo mediante los esquemas debajo (Esquemas 2 y 3):

Esquema 2:



[(a) Ag_2CO_3 , THF, reflujo; (b) *O*-(2-mesitilenosulfonyl)hidroxilamina (MSH), diclorometano, temperatura ambiente; (c) K_2CO_3 , DMF, temperatura ambiente].

Esquema 3:

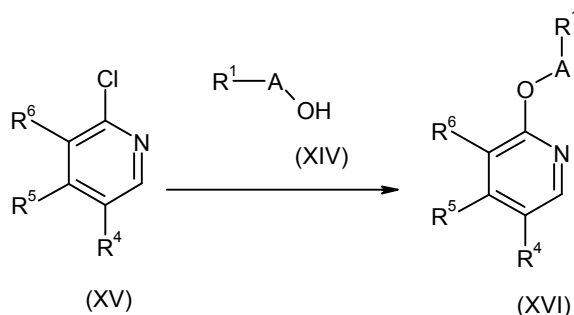


5

[(a) *O*-(2-mesitilenosulfonyl)hidroxilamina (MSH), diclorometano, temperatura ambiente; (b) K_2CO_3 , DMF, temperatura ambiente; (c) ciclohexeno, Pd/C, etanol, reflujo; (d) trifenilfosfina, diisopropil (E)-diazeno-1,2-dicarboxilato (DIAD), THF, temperatura ambiente].

10 Como alternativa a la introducción de R^1 mediante la reacción de los compuestos (V) con compuestos de la fórmula (VI), como se muestra en el esquema 2, es posible de igual modo, como se muestra en el esquema 4, hacer reaccionar los compuestos (XV) con alcoholes de la fórmula (XIV) para dar compuestos (XVI).

Esquema 4:



Las condiciones de reacción típicas para estas reacciones se pueden encontrar en la literatura del especialista, por ejemplo, Poon, K. W.C. *Synlet* **2005**, 6, 841. Típicamente, la conversión se efectúa en presencia de una base tal como hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, opcionalmente con la adición de un éter 18-corona-6, en un disolvente inerte, por ejemplo, THF o tolueno, a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente usado.

Los disolventes inertes para la etapa del procedimiento (V) + (VI) → (VII) son, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, dimetoximetano, dimetiléter de glicol o dimetiléter de dietilenglicol, u otros disolventes tales como acetona, metil etil cetona, acetato de etilo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetil sulfóxido, N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU) o N-metilpirrolidona (NMP). De igual modo es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia al uso de dimetoxietano.

Las bases adecuadas para la etapa del procedimiento (V) + (VI) → (VII) son las bases inorgánicas u orgánicas habituales. Estas incluyen preferentemente hidróxidos de metal alcalino tales como, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos de metal alcalino o alcalinotérreo tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio o carbonato de cesio, opcionalmente con la adición de un yoduro de metal alcalino como, por ejemplo, yoduro de sodio o yoduro de potasio, alcoholatos de metales alcalinos tales como metanolato de sodio o metanolato de potasio, etanolato de sodio o etanolato de potasio o *terc*-butilato de sodio o potasio, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio o hidruro de potasio, amidas tales como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio o bis(trimetilsilil)amida de potasio o diisopropilamida de litio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina (DMAP), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO®). Se da preferencia al uso de *terc*-butilato de sodio o *terc*-butilato de potasio.

La reacción se efectúa en general dentro de un intervalo de temperatura desde 0°C a +120°C, preferentemente a +20°C hasta +80°C, opcionalmente en un microondas. La reacción se puede llevar a cabo a presión estándar, elevada o reducida (por ejemplo, desde 0,5 a 5 bar).

Los disolventes inertes para la etapa del procedimiento (VII) → (VIII) son, por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, u otros disolventes tales como acetona, metil etil cetona, acetato de etilo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetil sulfóxido, N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU) o N-metilpirrolidona (NMP). De igual modo es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia al uso de diclorometano.

La reacción se efectúa en general dentro de un intervalo de temperatura desde 0°C hasta +120°C, preferentemente a +20°C hasta +80°C. La reacción se puede llevar a cabo a presión estándar, elevada o reducida (por ejemplo, desde 0,5 hasta 5 bar).

Los disolventes inertes para el cierre del anillo para dar el esqueleto de la base de imidazo[1,2-a]pirazina (VIII) + (IX) → (II) son los disolventes orgánicos habituales. Estos incluyen preferentemente alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, n-pentanol o *terc*-butanol, o éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano o dimetiléter de glicol, u otros disolventes tales como acetona, diclorometano, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, dimetilformamida o dimetil sulfóxido. De igual modo es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Es preferente el uso de etanol.

El cierre del anillo en general se efectúa dentro de un intervalo de temperatura desde +50°C a +150°C, preferentemente a +50°C hasta +100°C, opcionalmente en un microondas.

El cierre del anillo (VIII) + (IX) → (II) se efectúa opcionalmente en presencia de aditivos de la reacción de deshidratación, por ejemplo, en presencia de tamiz molecular (tamaño del poro 3Å o 4Å) o por medio de un separador de agua. La reacción (VIII) + (IX) → (II) se efectúa mediante el uso de un exceso del reactivo de la fórmula (VIII), por ejemplo, con 1 a 20 equivalentes del reactivo (VIII), opcionalmente con la adición de bases (por

ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio), en cuyo caso esta adición se puede efectuar toda de inmediato o en varias porciones.

La separación del grupo bencilo en la etapa de la reacción (XII) → (XIII) se efectúa mediante procedimientos habituales conocidos a partir de la química del grupo protector, preferentemente por hidrogenólisis en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo, paladio sobre carbono activado, en un disolvente inerte, por ejemplo, etanol o acetato de etilo [véase además, por ejemplo, T. W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999]. La condensación Mitsunobu (XIII) + (XIV) → (II) se efectúa en presencia de un reactivo de activación, por ejemplo, 1,2-dicarboxilato de (E)-diazeno de dietilo (DEAD) o diisopropil dicarboxilato de (E)-diazeno-1,2 (DIAD), y de un reactivo fosfina, por ejemplo, trifenilfosfina o tributilfosfina, en un disolvente inerte, por ejemplo, THF, diclorometano, tolueno o DMF, a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente usado.

Otros compuestos de la invención además se pueden preparar opcionalmente por conversiones de grupos funcionales de sustituyentes individuales, especialmente los mencionados para R³, procediendo de compuestos de la fórmula (I) que se obtienen mediante los procedimientos anteriores. Estas conversiones se realizan mediante procedimientos habituales conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, reacciones tales como sustituciones nucleofílicas y electrofílicas, oxidaciones, reducciones, hidrogenaciones, reacciones de acoplamiento catalizadas por metal de transición, eliminaciones, alquilación, aminación, esterificación, escisión del éster, eterificación, escisión del éter, formación de carbonamidas, e introducción y remoción de grupos protectores temporarios.

Los compuestos de la invención tienen propiedades farmacológicas y se pueden usar para la prevención y el tratamiento de enfermedades en humanos y animales. Los compuestos de la invención ofrecen otro tratamiento alternativo y extienden la farmacia.

Los compuestos de la invención provocan la vasorelajación y la inhibición de la agregación plaquetaria, y conducen a una disminución de la presión arterial y a un aumento del flujo sanguíneo coronario. Estos efectos están mediados por una estimulación directa de la guanilato ciclasa soluble y el aumento del GMPc intracelular. Además, los compuestos de la invención potencian la acción de sustancias que aumentan el nivel de GMPc, por ejemplo, EDRF (factor de relajación derivado del endotelio), donantes de NO, protoporfirina IX, ácido araquidónico o derivados de fenilhidrazina.

Los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos cardiovasculares, pulmonares, tromboembólicos y fibróticos.

Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden usar en medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos cardiovasculares, por ejemplo, hipertensión arterial (hipertensión), hipertensión resistente, insuficiencia cardíaca aguda y crónica, arteriopatía coronaria, angina de pecho estable e inestable, trastornos periféricos y cardiovasculares, arritmias, arritmias auriculares y ventriculares y conducción deficiente como, por ejemplo, bloqueos atrioventricular de grado I-III (bloqueo I-III AB), taquiarritmia supraventricular, fibrilación auricular, aleteo auricular, fibrilación ventricular, aleteo ventricular, taquiarritmia ventricular, taquicardia Torsade de pointes, extrasístole auricular y ventricular, extrasístole de la unión-AV, síndrome de disfunción sinusal, síncope, taquicardia de reentrada del nódulo AV, síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndrome coronario agudo (ACS), trastornos cardíacos autoinmunes (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, cardiomiopatías), choque, tal como choque cardiogénico, choque septicémico y choque anafiláctico, aneurismas, miocardiopatía dilatada (contracción ventricular prematura (PVC)), para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades tromboembólicas e isquemias tales como isquemia miocárdica, infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, hipertrofia cardíaca, ataques transitorios e isquémicos, preeclampsia, trastornos cardiovasculares inflamatorios, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas, formación de edema, por ejemplo, edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema causado por insuficiencia cardíaca, molestias circulatorias periféricas, lesión por revascularización, trombosis arterial y venosa, microalbuminaria, insuficiencia del miocardio, disfunción endotelial, para prevención de la reestenosis, por ejemplo, después de los tratamientos de trombólisis, angioplastias transluminales percutáneas (PTA), angioplastias coronarias transluminales percutáneas (PTCA), trasplantes cardíacos y revascularización quirúrgica, y además lesión micro- y cerebrovascular (vasculitis), niveles elevados de fibrinógeno y de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y concentraciones elevadas del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), y además para el tratamiento y/o profilaxis de disfunción eréctil y disfunción sexual femenina.

En el contexto de la presente invención, el término "insuficiencia cardíaca" abarca ambas formas aguda y crónica de la insuficiencia cardíaca, y además más tipos específicos o relacionados de la enfermedad, tales como insuficiencia cardíaca descompensada aguda, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia global, miocardiopatía isquémica, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía hipertrofica, miocardiopatía idiopática, defectos cardíacos congénitos, insuficiencia cardíaca asociada con defectos de la válvula cardíaca, estenosis de la válvula mitral, insuficiencia de la válvula mitral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia de la válvula aórtica, estenosis de la válvula tricuspídea, insuficiencia de la válvula tricuspídea, estenosis de la válvula pulmonar, defectos de la válvula cardíaca combinados, inflamación del miocardio (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis viral, insuficiencia cardíaca diabética, miocardiopatía alcohólica, tesaurismosis cardíaca, insuficiencia cardíaca diastólica e insuficiencia cardíaca sistólica, y fases agudas del empeoramiento de la insuficiencia cardíaca

crónica existente (empeoramiento de la insuficiencia cardíaca).

Además, los compuestos de la invención también se pueden usar para el tratamiento y/o la profilaxis de arteriosclerosis, metabolismo lipídico alterado, hipolipoproteinemias, dislipidemias, hipertrigliceridemias, hiperlipidemias, hipercolesterolemias, abetalipoproteinemias, sitosterolemia, xantomatosis, enfermedad de Tangier (adiposidad), adiposis (obesidad) e hiperlipidemias combinadas, y síndrome metabólico.

5 Los compuestos de la invención se pueden usar además para el tratamiento y/o profilaxis del fenómeno de Raynaud primario y secundario, de deficiencias de microcirculación, claudicación, neuropatías periféricas y autónomas, microangiopatías diabéticas, retinopatía diabética, úlceras diabéticas en las extremidades, gangrena, síndrome de CREST, eritematosis, onicomicosis, trastornos reumáticos, y para la promoción de curación de heridas.

10 Los compuestos de la invención son además adecuados para el tratamiento de trastornos urológicos, por ejemplo, síndrome de próstata benigno (BPS), hiperplasia de próstata benigna (BPH), adenoma de próstata benigno (BPE), obstrucción de la vejiga urinaria (BOO), síndrome del tracto genitourinario inferior (LUTS, incluyendo síndrome urológico del felino (FUS)), trastornos del sistema genitourinario incluyendo vejiga hiperactiva neurógena (OAB) e (IC), incontinencia (UI), por ejemplo, incontinencia urinaria mixta, incontinencia urinaria imperiosa, incontinencia urinaria de esfuerzo o incontinencia urinaria por rebosamiento (MUI, UUI, SUI, OUI), dolor pélvico, trastornos benignos y malignos de los órganos en los sistemas genitourinarios masculinos y femeninos.

15 Los compuestos de la invención también son adecuados para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos renales, en particular, de insuficiencia renal aguda y crónica, y de insuficiencia renal aguda y crónica. En el contexto de la presente invención, el término "insuficiencia renal" abarca ambas manifestaciones aguda y crónica de insuficiencia real, y además trastornos renales subyacentes o relacionadas tales como hipoperfusión renal, hipotensión intradialítica, uropatía obstructiva, glomerulopatías, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda, glomerulosclerosis, enfermedades tubulointersticiales, enfermedades nefropáticas tales como enfermedad renal primaria y congénita, nefritis, trastornos renales inmunológicos tales como rechazo del trasplante de riñón y trastornos renales inducidos por inmunocomplejo, nefropatía inducida por sustancias tóxicas, nefropatía inducida por agentes de contraste, nefropatía diabética y no diabética, pielonefritis, quistes renales, nefrosclerosis, nefrosclerosis hipertensiva y síndrome nefrótico, las cuales se pueden caracterizar de forma diagnóstica, por ejemplo, por reducción de creatinina de forma anormal y/o excreción de agua, aumento de las concentraciones sanguíneas de urea de forma anormal, nitrógeno, potasio y/o creatinina, actividad alterada de las enzimas renales, por ejemplo, glutamil sintetasa, osmolaridad urinaria alterada o volumen de la orina alterado, microalbuminuria elevada, macroalbuminuria, lesiones en los glomérulos y las arteriolas, dilatación tubular, hiperfosfatemia y/o necesidad de diálisis. La presente invención además abarca el uso de compuestos de la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de secuelas de la insuficiencia renal, por ejemplo, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, uremia, anemia, trastornos electrolíticos (por ejemplo, hipercalemia, hiponatremia) y trastornos en huesos y el metabolismo de los hidratos de carbono.

20 Además, los compuestos de la invención también son adecuados para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos asmáticos, hipertensión arterial pulmonar (PAH) y otras formas de hipertensión pulmonar (PH) incluyendo hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad cardíaca izquierda, VIH, anemia drepanocítica, tromboembolismos (CTEPH), sarcoidosis, EPOC o hipertensión pulmonar asociada con la fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva-crónica (EPOC), síndrome disneico respiratorio agudo (SDRA), lesión pulmonar aguda (LPA), deficiencia de la alfa-1 antitripsina (AATD), fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar (por ejemplo, enfisema pulmonar inducido por el humo del cigarrillo) y fibrosis quística (FQ).

25 Los compuestos que se describen en la presente invención además son ingredientes activos para el control de los trastornos del sistema nervioso central caracterizado por trastornos del sistema NO/GMPc. Son adecuados, en particular, para mejorar la percepción, la concentración, el aprendizaje o la memoria después de deficiencias cognitivas como las que se producen en particular asociadas con situaciones/ enfermedades/ síndromes tales como insuficiencia cognitiva suave, aprendizaje asociado con la edad y deficiencias de la memoria, pérdidas de memoria asociadas con la edad, demencia vascular, trauma craneoencefálico, accidente cerebrovascular, demencia que se produce después del accidente cerebrovascular (demencia pos accidente cerebrovascular), trauma craneoencefálico pos traumático, trastornos de la concentración generales, trastornos de la concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de lewy, demencia con degeneración de los lóbulos frontales incluyendo el síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis amiot lateral (ALS), enfermedad de Huntington, desmielinización, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeldt-Jacob, demencia por VIH, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff. Además son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos del sistema nervioso central tales como la ansiedad, la tensión y la depresión, disfunciones sexuales relacionadas con el SNC y trastornos del sueño, y para controlar los trastornos patológicos de la ingesta de alimentos, estimulantes y sustancias adictivas.

30 Los compuestos de la invención además son adecuados para controlar el torrente sanguíneo cerebral y de este modo representan agentes eficaces para controlar la migraña. Además son adecuados para la profilaxis y el control de secuelas del infarto cerebral (Apoplexia cerebri) tales como accidente cerebrovascular, isquemias cerebrales, y trauma cráneo-cerebral. Los compuestos de la invención se pueden usar, de igual modo, para controlar estados de

dolor y acúfenos.

5 Además, los compuestos de la invención tienen acción antiinflamatoria y por lo tanto se pueden usar como agentes antiinflamatorios para el tratamiento y/o la profilaxis de septicemia (SIRS), insuficiencia orgánica múltiple (MODS, MOF), trastornos inflamatorios del riñón, inflamación del intestino crónica (IBD, enfermedad de Crohn, UC), pancreatitis, peritonitis, trastornos reumatoides, enfermedades inflamatorias de la piel y enfermedades oculares inflamatorias.

Además, los compuestos de la invención se pueden usar para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades autoinmunes.

10 Además, los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento y la profilaxis de trastornos fibróticos de los órganos internos, por ejemplo, del pulmón, del corazón, de los riñones, de la médula ósea y en particular del hígado, y además de la fibrosis dermatológica y los trastornos fibróticos del ojo. En el contexto de la presente invención, el término trastornos fibróticos incluye en particular los siguientes términos: fibrosis hepática, cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis endomiocárdica, nefropatía, glomerulonefritis, fibrosis renal intersticial, lesión fibrótica que surge de la diabetes, fibrosis medular y trastornos fibróticos similares, escleroderma, morfea, queloides, cicatrización hipertrófica (que siguen después de las intervenciones quirúrgicas), nevos, retinopatía diabética, vitreoretinopatía proliferativa y trastornos del tejido conectivo (por ejemplo, sarcoidosis).

Los compuestos de acuerdo con la invención son además adecuados para controlar la cicatrización posoperatoria, por ejemplo, como resultado de operaciones de glaucoma.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar, de igual modo, de forma cosmética para la piel envejecida y con queratina.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y la profilaxis de hepatitis, neoplasmas, osteoporosis, glaucoma y gastroparesia.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos, en particular, de los trastornos antes mencionados.

25 Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, trastornos vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, trastornos fibróticos y arteriosclerosis.

30 Otro objeto de la presente invención son los compuestos de la invención para el uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, trastornos vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, trastornos fibróticos y arteriosclerosis.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, especialmente de los trastornos antes mencionados.

35 Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, trastornos vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, trastornos fibróticos y arteriosclerosis.

40 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, en particular de los trastornos antes mencionados, mediante el uso de una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, trastornos vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, trastornos fibróticos y arteriosclerosis usando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

45 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear solos o, si se requiere, en combinación con otros ingredientes activos. La presente invención proporciona además medicamentos que comprenden al menos uno de los compuestos de la invención y uno o más de otros compuestos activos, especialmente para el tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos antes mencionados. Como combinaciones de ingredientes activos adecuadas y ventajosas se mencionan a modo de ejemplo:

- 50
- nitratos orgánicos y donantes de NO, por ejemplo, nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, y NO inhalado;
 - compuestos que inhiben la descomposición de la guanosina monofosfato cíclica (GMPc), por ejemplo, inhibidores de fosfodiesterasas (PDE) 1, 2 y/o 5, en particular, los inhibidores de la PDE 5 tales como sildenafil,

vardenafil y tadalafil;

- agentes de acción antitrombótica, a modo de ejemplo y preferentes del grupo de los inhibidores de agregación plaquetaria, los anticoagulantes o las sustancias profibrinolíticas;
- 5 • ingredientes activos hipotensores, a modo de ejemplo y preferentes del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de la angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores del receptor alfa, bloqueadores del receptor beta, antagonistas del receptor mineralocorticoide, y los diuréticos; y/o
- 10 • ingredientes activos que alteran el metabolismo lipídico a modo de ejemplo y preferentes del grupo de los agonistas del receptor tiroide, inhibidores de la síntesis del colesterol, tales como, a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de la HMG-CoA reductasa o inhibidores de la síntesis de esqualeno, los inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbentes del ácido biliar polimérico, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar y antagonistas de lipoproteína (a).

15 Se entiende que los agentes de acción antitrombótica preferentemente se refieren a compuestos del grupo de los inhibidores de agregación plaquetaria, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de agregación plaquetaria, a modo de ejemplo y preferentemente aspirina, clopidogrel, ticlopidin o dipyridamol.

20 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina, a modo de ejemplo y preferentemente ximelagatran, dabigatran, melagatran, bivalirudin o clexano.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa tales como, a modo de ejemplo y preferentemente tirofiban o abciximab.

25 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor del factor Xa, a modo de ejemplo y preferentemente rivaroxaban (BAY 59-7939), DU-176b, apixaban, otamixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

30 En una forma de forma de realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (BPM).

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de vitamina K, a modo de ejemplo y preferentemente cumarina.

35 Preferentemente los agentes hipotensores se refieren a los compuestos del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores del receptor alfa, bloqueadores del receptor beta, antagonistas del receptor mineralocorticoide, y los diuréticos.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de calcio, a modo de ejemplo y preferentemente nifedipina, amlodipina, verapamil o diltiazem.

40 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un bloqueador del receptor alfa-1, a modo de ejemplo y preferentemente prazosin.

45 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un bloqueador del receptor beta, a modo de ejemplo y preferentemente, propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de angiotensina AII, a modo de ejemplo y preferentemente losartan, candesartan, valsartan, telmisartan o embursatan.

50 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACE, a modo de ejemplo y preferentemente enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.

- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de endotelina, a modo de ejemplo y preferentemente bosentan, darusentan, ambrisentan o sitaxsentan.
- 5 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de renina, a modo de ejemplo y preferentemente aliskiren, SPP-600 o SPP-800.
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor mineralocorticoide, a modo de ejemplo y preferentemente espironolactona o eplerenona.
- 10 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un diurético de asa, por ejemplo, furosemida, torasemida, bumetanida y piretanida, con diuréticos que ahorran potasio, por ejemplo, amilorida y triamtereno, con antagonistas de aldosterona, por ejemplo, espironolactona, canrenoato de potasio y eplerenona, y además diuréticos de tiazida, por ejemplo, hidroclorotiazida, clortalidona, xipamida e indapamida.
- 15 Preferentemente los agentes que modifican el metabolismo lipídico se refieren a compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas del receptor tiroide, inhibidores de la síntesis del colesterol tales como inhibidores de HMG-CoA reductasa o inhibidores de la síntesis de esqualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción del colesterol, adsorbentes del ácido biliar polimérico, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar, inhibidores de lipasa y antagonistas de lipoproteína (a).
- 20 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de CETP, a modo de ejemplo y preferentemente dalcetrapib, BAY 60-5521, vacuna de anacetrapiboder CETP (CETi-1).
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista del receptor de tiroides, a modo de ejemplo y preferentemente D-tiroxina, 3,5,3'-triodotironin (T3), CGS 23425 o axitiroma (CGS 26214).
- 25 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de HMG-CoA reductasa de la clase de las estatinas, a modo de ejemplo y preferentemente lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina.
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la síntesis de esqualeno, a modo de ejemplo y preferentemente aliskiren, BMS-30 188494 o TAK-475.
- 30 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT, a modo de ejemplo y preferentemente avasimibe, melinamide, pactimibe, eflucimibe o SMP-797.
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de MTP, a modo de ejemplo y preferentemente implitapide, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.
- 35 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista PPAR-gamma, a modo de ejemplo y preferentemente pioglitazona o rosiglitazona.
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista PPAR-delta, a modo de ejemplo y preferentemente GW 501516 o BAY 68-5042.
- 40 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción del colesterol, a modo de ejemplo y preferentemente ezetimibe, tiqueside o pamaqueside.
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa, un ejemplo preferido es el orlistat.
- 45 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un adsorbente del ácido biliar polimérico, a modo de ejemplo y preferentemente colestiramina, colestipol, colesolvam, ColestaGel o colestimida.
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la reabsorción del ácido biliar, a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de ASBT (= IBAT), por ejemplo, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.
- 50 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en

combinación con un antagonista de la lipoproteína(a), a modo de ejemplo y preferentemente gemcabeno calcio (CI-1027) o ácido nicotínico.

5 La presente invención además proporciona medicamentos que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la invención, típicamente junto con uno o más excipientes inertes no tóxicos adecuados desde el punto de vista farmacéutico, y el uso de los mismos para los fines antes mencionados.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar de forma sistémica y/o local. A este fin, se pueden administrar de una manera adecuada, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, u ótica, o en forma de un implante o stent.

10 Los compuestos de la invención se pueden administrar en las formas de administración adecuadas para estas vías de administración.

15 Las formas de administración que funcionan de acuerdo con la técnica anterior, liberan los compuestos de acuerdo con la invención de forma rápida y/ de una manera modificada y contienen los compuestos de la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta son adecuados para administración oral, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo, con recubrimientos entéricos o recubrimientos que disuelven de una manera retardada o son insolubles y controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención, comprimidos o películas/elipsoides, películas/líofilizados o cápsulas que se desintegran rápidamente en la cavidad oral (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, pellets, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

20 La administración parenteral puede evitar una etapa de absorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o incluir una absorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración adecuadas para administración parenteral incluyen formulaciones para inyección e infusión en la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

25 Para las otras vías de administración, los ejemplos adecuados son la formas de medicamentos inhalables (incluyendo inhaladores, nebulizadores), gotas nasales, soluciones o pulverizaciones, comprimidos, películas/elipsoides o cápsulas para administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones oftalmológicas u oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipofílicas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos para aspersión, implantes o stents.

30 Se da preferencia a la administración oral o parenteral, especialmente la administración oral.

35 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir a las formas de administración mencionadas. Esto se puede hacer de una manera conocida per se, mezclando con excipientes, inertes, no tóxicos, adecuados desde el punto de vista farmacéutico. Estos excipientes incluyen vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato sódico, polioxisorbitán oleato), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico), tintes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos, por ejemplo, óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o el olor.

40 En general, se ha hallado que es ventajoso en el caso de la administración parenteral administrar cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg, de peso corporal para obtener resultados efectivos. En el caso de la administración oral, la dosificación es aproximadamente 0,001 a 2 mg/kg, preferentemente aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, de peso corporal.

45 Sin embargo, puede ser necesario donde sea apropiado desviarse de las cantidades establecidas, específicamente como una función del peso corporal, la vía de administración, la respuesta individual al ingrediente activo, la naturaleza de la preparación y la hora o el intervalo en el cual tiene lugar la administración. Por ejemplo, en algunos casos, menos que la cantidad mínima antes mencionada puede ser suficiente, mientras que en otros casos, el límite superior mencionado debe excederse. En el caso de la administración cantidades más grandes, puede ser aconsejable dividir las en varias dosis individuales durante el día.

50 Los ejemplos de realización que siguen a continuación ilustran la invención. La invención no está limitada a los ejemplos.

Los porcentajes en las pruebas y en los ejemplos que siguen son, a menos que se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolvente, las relaciones de dilución y las cifras de concentración para los líquidos/ soluciones líquidas se refieren al volumen.

A. EjemplosAbreviaturas y acrónimos:

abs.	absoluto (= seco)
ac.	solución acuosa
Boc	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
br.	señal ancha (patrón de acoplamiento de RMN)
CAS N°	número de Chemical Abstracts Service
Cbz	Benciloxicarbonilo
δ	desplazamiento en el espectro RMN (figura en ppm)
d	doblete (patrón de acoplamiento de RMN)
TLC	cromatografía de capa fina
DCI	ionización química directa (en EM)
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
en teor.	en teoría (en rendimiento)
eq.	equivalente(s)
ESI	ionización por electrospray (en EM)
Et	Etilo
h	hora(s)
HATU	N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]-piridin-3-iloxi)metilen]-N-metilmetanaminio hexafluorofosfato
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento, alta presión
HREM	espectrometría de masa alta resolución
conc.	concentrado
J	constante de acoplamiento (RMN)
LC-EM	cromatografía líquida con espectrometría de masa acoplada
LiHMDS	hexametildisilazida de litio
m	multiplete (patrón de acoplamiento RMN)
Me	Metilo
min	minuto(s)
EM	espectrometría de masa
RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
Ph	Fenilo
q	cuarteto (patrón de acoplamiento RMN)
quint.	quinteto (patrón de acoplamiento RMN)

(continuación)

rel	estereoquímica relativa
R _F	factor de retención (en cromatografía de capa fina)
RT	temperatura ambiente
R _t	tiempo de retención (en HPLC)
s	singulete (patrón de acoplamiento RMN)
t	triplete (patrón de acoplamiento RMN)
THF	tetrahidrofurano
TBTU	fluoroborato (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometililo
UV	espectrometría ultravioleta
v/v	relación volumen en volumen (de una solución)

Procedimientos CL-EM y HPLC:Procedimiento 1 (CL-EM):

- 5 Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de 50 % de ácido fórmico, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de 50 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 90 % A \rightarrow 0,1 min 90 % A \rightarrow 1,5 min 10 % A \rightarrow 2,2 min 10 % A; horno: 50 $^{\circ}$ C; caudal: 0,33 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2 (CL-EM):

- 10 Instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de 99 % de ácido fórmico, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de 99 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 90 % A \rightarrow 1,2 min 5 % A \rightarrow 2,0 min 5 % A; horno: 50 $^{\circ}$ C; caudal: 0,40 ml/min; detección UV: 210-400 nm.

Procedimiento 3 (CL-EM):

- 15 Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de 50 % de ácido fórmico, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de 50 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 97 % A \rightarrow 0,5 min 97 % A \rightarrow 3,2 min 5 % A \rightarrow 4,0 min 5 % A; horno: 50 $^{\circ}$ C; caudal: 0,3 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4 (HPLC preparativa):

- 20 Columna: Chromatorex C18 10 μ 250 x 20 mm gradiente: A = agua + 0,5 % de ácido fórmico, B = acetonitrilo, 0 min = 5 % B, 3 min = 5 % B pre-enjuague sin sustancia, después inyección, 5 min = 5 % B, 25 min = 30 % B, 38 min = 30 % B, 38,1 min = 95 % B, 43 min = 95 % B, 43,01 min = 5 % B, 48,0 min = 5 % B caudal 20 ml/min, longitud de onda 210 nm.

Procedimiento 5 (HPLC preparativa):

- 25 Columna: Chromatorex C18 10 μ 250 x 20 mm gradiente: A = agua + 0,5 % de ácido fórmico, B = acetonitrilo, 0 min = 5 % B, 3 min = 5 % B pre-enjuague sin sustancia, después inyección, 5 min = 5 % B, 25 min = 50 % B, 38 min = 50 % B, 38,1 min = 95 % B, 43 min = 95 % B, 43,01 min = 5 % B, 48,0 min = 5 % B caudal 20 ml/min, longitud de onda 210 nm.

Procedimiento 6 (HPLC preparativa):

- 30 Columna: XBridge Prep. C18 5 μ 50 x 19 mm; gradiente: A = agua + 0,5 % de hidróxido de amonio, B = acetonitrilo, 0 min = 5 % B, 3 min = 5 % B pre-enjuague sin sustancia, después inyección, 5 min = 5 % B, 25 min = 50 % B, 38 min = 50 % B, 38,1 min = 95 % B, 43 min = 95 % B, 43,01 min = 5 % B, 48,0 min = 5 % B caudal 15 ml/min, longitud de onda 210 nm.

Procedimiento 7 (CL-EM):

- 35 Instrumento de EM: Waters (Micromass) QM; instrumento de HPLC: Agilent-1100 series; columna: Agilent-ZORBAX

ES 2 644 784 T3

Extend-C18 3,0 x 50 mm 3,5 micrones; eluyente A: 1 l de agua + 0,01 mol de carbonato de amonio, eluyente B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 98 % A → 0,2 min 98 % A → 3,0 min 5 % A → 4,5 min 5 % A; horno: 40 °C; caudal: 1,75 ml/min; detección UV: 210 nm

Procedimiento 8 (CL-EM):

- 5 Instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 30 x 2 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de 99 % de ácido fórmico, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de 99 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 90 % A → 1,2 min 5 % A → 2,0 min 5 % A; horno: 50 °C; caudal: 0,60 ml/min; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 9 (HPLC preparativa):

- 10 Instrumento de EM: Waters; instrumento de HPLC: Waters; columna Waters X-Bridge C18, 18 mm x 50 mm, 5 μm, eluyente A: agua + 0,05 % de trietilamina, eluyente B: acetonitrilo (ULC) + 0,05 % de trietilamina, con gradiente; caudal: 40 ml/min; detección UV: DAD; 210-400 nm.

o

- 15 Instrumento de EM: Waters; instrumento de HPLC: Waters; columna Fenomenex Luna 5μ C18 100A, AXIA Tech. 50 x 21,2 mm, eluyente A: agua + 0,05 % de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo (ULC) + 0,05 % de ácido fórmico, con gradiente; caudal: 40 ml/min; detección UV: DAD; 210-400 nm.

o

- 20 Instrumento de EM: Waters; instrumento de HPLC: columna Waters; Waters X-Bridge C18, 19 mm x 50 mm, 5 μm, eluyente A: agua + 0,05 % de amoníaco, eluyente B: acetonitrilo (ULC), con gradiente; caudal: 40 ml/min; detección UV: DAD; 210-400 nm.

Procedimiento 10 (CL-EM):

- 25 Instrumento de EM: Waters SQD; instrumento de HPLC: Waters UPLC; columna: Zorbax SB-Aq (Agilent), 50 mm x 2,1 mm, 1,8 μm; eluyente A: agua + 0,025 % de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo (ULC) + 0,025 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 98 % A - 0,9 min 25 % A - 1,0 min 5 % A - 1,4 min 5 % A - 1,41 min 98 % A - 1,5 min 98 % A; horno: 40 °C; caudal: 0,600 ml/min; detección UV: DAD; 210 nm.

Procedimiento 11 (EM):

Instrumento: Waters ZQ 2000; ionización por electrospray; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de 99 % de ácido fórmico, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de 99 % de ácido fórmico; 25 % A, 75 % B; caudal: 0,25 ml/min.

Procedimiento 12 (DCI-EM):

- 30 Instrumento: Thermo Fisher-Scientific DSQ; ionización química; gas reactivo NH₃; temperatura de fuente: 200 °C; energía por ionización 70eV.

Procedimiento 13 (CL-EM):

- 35 Instrumento de EM: Waters (Micromass) Quattro Micro; instrumento de HPLC: Agilent-1100 Series; columna: YMC-Triart C18 3 μ 50 x 3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,01 mol de carbonato de amonio, eluyente B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 100 % A → 2,75 min 5 % A → 4,5 min 5 % A; horno: 40 °C; caudal: 1,25 ml/min; detección UV: 210 nm

Procedimiento 14 (CG-EM):

- 40 Instrumento: Thermo Scientific DSQII, Thermo Scientific Trace GC Ultra; columna: Restek TAX-35MS, 15 m x 200 μm x 0,33 μm; caudal constante de helio: 1,20 ml/min; horno: 60 °C; entrada: 220 °C; gradiente: 60 °C, 30 °C/min → 300 °C (mantenido por 3,33 min).

Procedimiento 15 (CL-EM):

- 45 Instrumento: Acquity UPLC acoplado a espectrómetro de masa Quattro Micro columna: Acquity UPLC BEH C18 (50 mm x 2,1 mm ID, diámetro de empaquetamiento 1,7 μm); fase móvil A: solución 10 mM acuosa de hidrogenocarbonato de amonio (ajustado a un valor de pH de 10 con amoníaco), fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 97 % A, 3 % B, caudal 1 ml/min; 1,5 min 100 % B, caudal 1 ml/min; 1,9 min 100 % B, caudal 1 ml/min; 2,0 min 97 % A, 3 % B, caudal 0,05 ml/min; temperatura de columna: 40 °C; detección UV: de 210 nm a 350 nm; condiciones de EM: modo de ionización: alternando escaneos, electrospray positivo y negativo (ES+/ES-); amplitud de escaneo: 100 a 1000 AMU.

Procedimiento 16 (CL-EM):

Instrumento: Acquity UPLC acoplado a espectrómetro de masa Quattro Micro; columna: Acquity UPLC BEH C18 (50 mm x 2,1 mm ID, diámetro de empaquetamiento 1,7 μm); fase móvil A: 0,1 % de ácido fórmico en agua, fase móvil B: 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 97 % A, 3 % B, caudal 1 ml/min; 1,5 min 100 % B, caudal 1 ml/min; 1,9 min 100 % B, caudal 1 ml/min; 2,0 min 97 % A, 3 % B, caudal 0,05 ml/min; temperatura de columna: 40 °C; detección UV: de 210 nm a 350 nm; condiciones de EM: modo de ionización: alternando escaneos, electrospray positivo y negativo (ES+/ES-); amplitud de escaneo: 100 a 1000 AMU.

Procedimiento 17 (CL-EM):

Instrumento: Waters 2690, Waters 2996 detector PDA, acoplado a Quattro Micro mass detector de EM; columna: Waters SunFire C18 3,5 μm , 2,1 x 50 mm; fase móvil A: solución 10 mM acuosa de hidrocbonato de amonio (ajustado a un valor de pH de 10 con amoníaco), fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 95 % A, 5 % B, caudal 0,5 ml/min; 3,0 min 95 % A, 5 % B, caudal 0,5 ml/min; 17,50 min 5 % A, 95 % B, caudal 0,5 ml/min; 19,00 min 5 % A, 95 % B, caudal 0,5 ml/min; 19,50 min 95 % A, 5 % B, caudal 0,5 ml/min; 20,00 min 95 % A, 5 % B, caudal 0,5 ml/min; temperatura de columna: 30 °C; detección UV: de 210 nm a 400 nm; condiciones de EM: modo de ionización: escaneos, electrospray positivo y negativo (ES+/ES-); amplitud de escaneo: 130 a 1100 AMU.

Procedimiento 18 (CL-EM):

Instrumento: Waters 2690, Waters 2996 detector PDA, acoplado a Quattro Micro mass detector de EM; columna: Waters SunFire C18 3,5 μm , 2,1 x 50 mm; fase móvil A: 0,1 % de ácido fórmico en agua, fase móvil B: 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 95 % A, 5 % B, caudal 0,5 ml/min; 3,0 min 95 % A, 5 % B, caudal 0,5 ml/min; 17,50 min 5 % A, 95 % B, caudal 0,5 ml/min; 19,00 min 5 % A, 95 % B, caudal 0,5 ml/min; 19,50 min 95 % A, 5 % B, caudal 0,5 ml/min; 20,00 min 95 % A, 5 % B, caudal 0,5 ml/min; temperatura de columna: 30 °C; detección UV: de 210 nm a 400 nm; condiciones de EM: modo de ionización: escaneos, electrospray positivo y negativo (ES+/ES-); amplitud de escaneo: 130 a 1100 AMU.

Procedimiento 19 (CL-EM):

Instrumento de EM tipo: Waters ZMD; instrumento de HPLC tipo: Waters 1525; columna: Fenomenex Luna 3 μm C18(2) 30 mm x 4,6 mm; fase móvil A: agua 0,1 % de ácido fórmico, fase móvil B: acetonitrilo 0,1 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 95 % A -> 0,5 min 95 % A -> 4,5 min 5 % A -> 5,5 min 5 % A; caudal: 2 ml/min; detección UV: DAD.

Procedimiento 20 (CL-EM):

Instrumento de EM tipo: Waters Micromass ZQ2000; instrumento de HPLC tipo: Waters Acquity UPLC system; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm 100 mm x 2,1 mm; fase móvil A: agua 0,1 % de ácido fórmico, fase móvil B: acetonitrilo 0,1 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 95 % A -> 0,4 min 95 % A -> 6,0 min 5 % A -> 6,8 min 5 % A; caudal: 0,4 ml/min; detección UV: PDA.

Procedimiento 21 (CL-EM):

Instrumento: Waters 2690, Waters 2996 detector PDA, acoplado a Quattro Micro mass detector de EM; columna: XBridge Prep. MS C18 OBD (150 mm x 30mm ID 5, tamaño de grano 4 μm) a temperatura ambiente; fase móvil A: 10 mM NH_4HCO_3 , ajustado a un valor de pH de 10 con amoníaco, fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 97 % A, 3 % B; 1,0 min 97 % A, 3 % B; 30 min 0 % A, 100 % B; 35 min 0 % A, 100 % B, caudal 50 ml/min; temperatura de columna: 30 °C; detección UV: de 210 nm a 400 nm; condiciones de EM: modo de ionización: escaneos, electrospray positivo y negativo (ES+/ES-); amplitud de escaneo: 100 a 1000 AMU.

Procedimiento 22 (CL-EM, analítica):

Instrumento: Agilent-MS Quad 6150; HPLC: Agilent-1290; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μm 50 x 2,1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de 99 % de ácido fórmico, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de 99 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 90 % A \rightarrow 0,3 min 90 % A \rightarrow 1,7 min 5 % A \rightarrow 3,0 min 5 % A; horno: 50 °C; caudal: 1,20 ml/min; detección UV: 205-305 nm.

Cuando los compuestos de la invención se purificaron mediante HPLC preparativa mediante los procedimientos antes descritos en los que los eluyentes contienen aditivos, por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoníaco, los compuestos de la invención pueden obtenerse en forma de sal, por ejemplo, como trifluoroacetato, formato o sal de amonio, si los compuestos de la invención contienen una funcionalidad suficientemente básica o ácida. Tal tipo de sal puede convertirse en la base o ácido libre mediante diversos procedimientos conocidos por las personas especialistas en el arte.

Las sales pueden estar presentes en forma sub- o super-estequiométrica, especialmente en presencia de una amina o un carboxílico. Además, en el caso de las presentes pirazolopiridinas, las sales siempre se presentan en condiciones ácidas, en ocasiones en forma sub-estequiométrica, aunque no sean aparentes en el RMN de ^1H y no

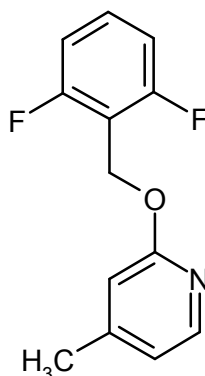
se hayan indicado o identificado especialmente con los respectivos nombres IUPAC y fórmulas estructurales.

Las multiplicidades de señales protónicas en los espectros de RMN de ^1H informado en los párrafos siguientes reflejan la forma de señal observada en cada caso y no tienen en cuenta los fenómenos de señales de orden mayor.

Materiales de partida e intermedios:

5 **Ejemplo 1A**

2-[(2,6-difluorobencil)oxi]-4-metilpiridina



Una mezcla de 5,00 g (24,2 mmol, 1,0 eq.) de bromuro de 2,6-difluorobencilo [CAS N° 85118-00-9] y 3,16 g (29,0 mmol, 1,2 eq.) de 2-hidroxi-4-metilpiridina [CAS N° 13466-41-6] se disolvió en 50 ml de THF. La solución se combinó con 7,99 g (29,0 mmol, 1,2 eq.) de carbonato de plata y la mezcla se calentó bajo reflujo durante la noche sin exposición a la luz. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de kieselgur y se eluyó con acetato de etilo, y se concentró el filtrado. El producto en bruto se purificó por medio de Biotage Isolera (cartucho de gel de sílice de 100 g, gradiente de ciclohexano/acetato de etilo, 0 % a 10 % de acetato de etilo). Se obtuvieron 3,51 g del compuesto de título (61 % del teórico).

15 TLC (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 10:1): $R_f = 0,50$

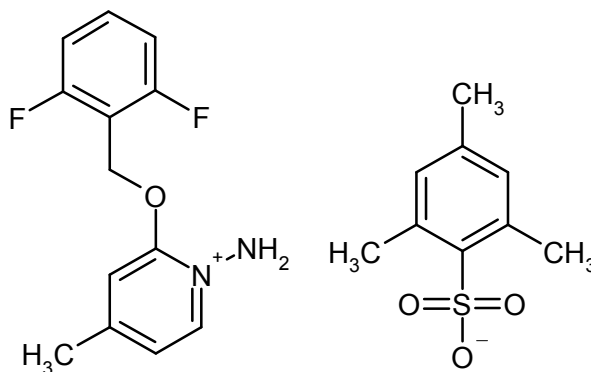
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,17$ min

MS (ESpos): $m/z = 236$ (M+H)⁺

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,26 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,12 - 7,21 (m, 2H), 7,47 - 7,56 (m, 1H), 8,06 (d, 1H).

20 **Ejemplo 2A**

1-Amino-2-[(2,6-difluorobencil)oxi]-4-metilpiridinio 2,4,6-trimetilbencensulfonato



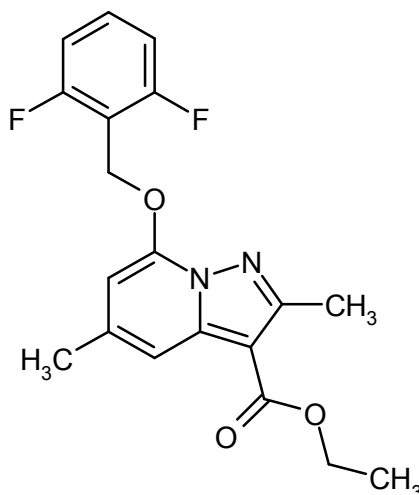
Una mezcla de 3,4 ml (43,9 mmol, 10 eq.) de ácido trifluoroacético y 0,33 ml de agua se enfriaron a -5 °C. A esta temperatura, 1,88 g (6,59 mmol, 1,5 eq.) (1E)-N-[(mesitilsulfonyl)oxi]etanimidoato de etilo [CAS N° 38202-27-6] se añadieron en porciones. Después de 1,5 h, se añadieron 30 ml de agua helada, la mezcla se agitó brevemente, y la precipitación de O-(2-mesitilsulfonyl)-hidroxilamina (MSH) se separó por filtración por medio de una fritada preenfriada y se lavó con 30 ml de agua helada. La O-(2-mesitilsulfonyl)hidroxilamina humedecida con agua se disolvió en 12 ml de diclorometano, se secó con sulfato de magnesio y se filtró, y el filtrado se añadió gota a gota directamente a una solución de 1,03 g (4,39 mmol, 1,0 eq.) de 2-[(2,6-difluorobencil)oxi]-4-metilpiridina del Ejemplo 1A en 2 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a TA durante la noche. A continuación, se añadió éter dietílico gota a gota, y el precipitado obtenido se separó por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó. Se aislaron 1,3 g del

compuesto de título (59 % del teórico, 90 % de pureza).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,17 (s, 3H), 2,46 - 2,57 (s, 3H y s, 6H oscurecido por la señal del disolvente), 5,64 (s, 2H), 6,74 (s, 2H), 7,23 - 7,48 (m, 4H), 7,60 - 7,70 (m, 1H), 7,86 (br s, 1H), 8,44 (d, 1H).

Ejemplo 3A

5 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo



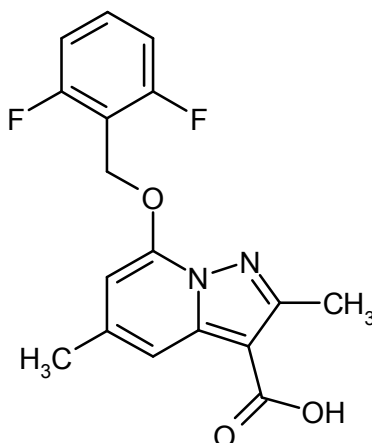
10 1,62 g (3,60 mmol, 1,0 eq.) de 2,4,6-trimetilbencensulfonato de 1-amino-2-[(2,6-difluorobencil)oxi]-4-metilpiridinio del Ejemplo 2A se disolvieron en 36 ml de DMF, y se añadieron 0,84 ml (7,19 mmol, 2,0 eq.) de but-2-inoato de etilo [CAS N° 4341-76-8]. Se añadieron 0,994 g (7,19 mmol, 2,0 eq.) de carbonato de potasio y la mezcla se agitó a TA durante 1,5 h. A continuación, la mezcla se vertió sobre 150 ml de agua y se agitó brevemente, y la precipitación de sólidos se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 440 mg del compuesto de título (45 % del teórico, 87 %).

CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 1,22 min

MS (ESpos): m/z = 361 (M+H) $^+$

15 Ejemplo 4A

Ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



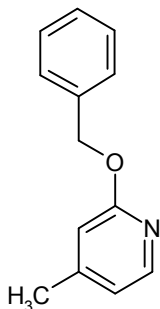
20 Una solución de 0,440 g (1,22 mmol, 1 eq.) de 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 3A en 12,7 ml de dioxano se combinó con 4,9 ml (4,88 mmol, 4,0 eq.) de una solución 1 N acuosa de hidróxido de sodio y la mezcla se agitó a 90 °C durante 36 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y la precipitación de sólidos se separó por filtración. El filtrado se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 6 N y se agitó brevemente, y la precipitación de sólidos se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 248 mg del compuesto de título (61 % del teórico, 60 % de pureza), que se convirtió sin otra purificación.

CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 0,96 min

25 MS (ESpos): m/z = 333 (M+H) $^+$

Ejemplo 5A

2-(Benciloxi)-4-metilpiridina



5 Una mezcla de 13,6 ml (114 mmol, 1,0 eq.) bromuro de bencilo y 15,0 g (137 mmol, 1,2 eq.) de 2-hidroxi-4-metilpiridina [CAS N° 13466-41-6] se disolvió en 470 ml de THF. La solución se combinó con 37,9 g (137 mmol, 1,2 eq.) de carbonato de plata y la mezcla se calentó bajo reflujo durante la noche sin exposición a la luz. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de kieselgur y se eluyó con acetato de etilo, y se concentró el filtrado. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (700 g de gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 95:5). Se obtuvieron 21,4 g del compuesto de título (94 % del teórico).

10 TLC (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 9:1): $R_F = 0,41$

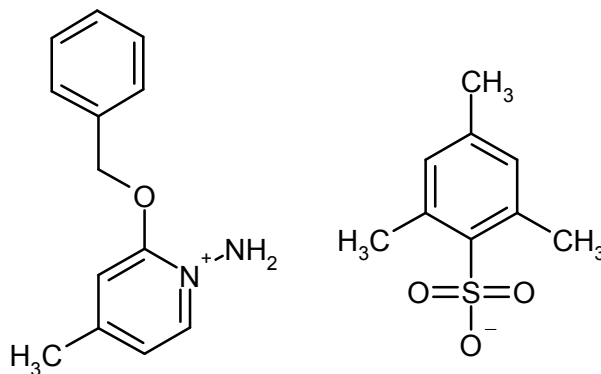
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,12$ min

MS (ESpos): $m/z = 200$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,27 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,27 - 7,45 (m, 5H), 8,02 (d, 1H).

Ejemplo 6A

2,4,6-trimetilbencensulfonato de 1-amino-2-(benciloxi)-4-metilpiridinio



20 Una mezcla de 18,0 ml de ácido trifluoroacético (233 mmol, 10 eq.) y 2,66 ml de agua se enfrió a -5 °C. A esta temperatura, 9,99 g (35,0 mmol, 1,5 eq.) (1E)-N-[(mesitilsulfonyl)oxi]etanimidoato de etilo [CAS N° 38202-27-6] se añadieron en porciones. Después de 1,5 h, se añadieron 150 ml de agua helada y la mezcla se agitó brevemente y se extrajo con 100 ml de diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se filtró, y la solución resultante de O-(2-mesitilsulfonyl)hidroxilamina (MSH) se añadió gota a gota directamente a una solución, se enfrió a 0 °C, se añadieron de 4,65 g (23,3 mmol, 1,0 eq.) de 2-(benciloxi)-4-metilpiridina del Ejemplo 5A en 50 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. A continuación, se añadió 1 l de éter dietílico gota a gota, y los sólidos precipitados se separaron por filtración, se lavaron con 250 ml de éter dietílico y se secó. Se aislaron 4,6 g del compuesto de título (48 % del teórico).

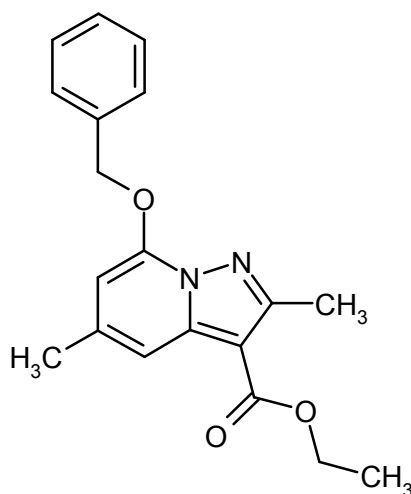
25 CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,45$ min;

MS (ESpos): $m/z = 215$ (C₁₃H₁₅N₂O) (M)⁺; $R_t = 0,57$ min;

MS (ESneg): $m/z = 199$ (C₉H₁₁O₃S)⁻;

Ejemplo 7A

7-(benciloxi)-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo



11,7 g (28,2 mmol, 1,0 eq.) de 1-amino-2-(benciloxi)-4-metilpiridinio 2,4,6-trimetilbencensulfonato del Ejemplo 6A se disolvieron en 280 ml de DMF, y se añadieron 6,6 ml (56 mmol, 2,0 eq.) de but-2-inoato de etilo [CAS N° 4341-76-8]. Se añadieron 7,8 g (56 mmol, 2,0 eq.) de carbonato de potasio y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. A continuación, se añadieron 3,9 g (28 mmol, 1 eq.) de carbonato de potasio y la mezcla se agitó a TA durante otros 16 h. Después la mezcla se vertió sobre 540 ml de agua y se agitó brevemente, y la precipitación de sólidos se separó por filtración, se lavó con 220 ml de agua y se secó. Se obtuvieron 3,1 g del compuesto de título (34 % del teórico; 87 % de pureza).

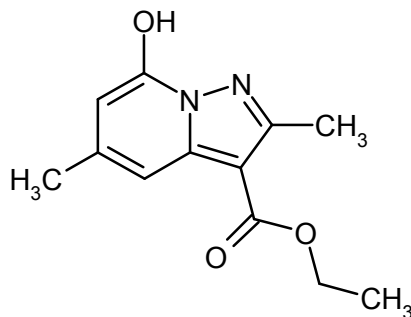
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,20$ min

MS (ESIpos): $m/z = 325$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,34 (t, 3H), 2,43 (s, 3H), 4,27 (q, 2H), 5,43 (s, 2H), 6,60 (d, 1H), 7,37 - 7,49 (m, 4H), 7,52 - 7,59 (m, 2H), [s, 3H debajo de la señal de disolvente].

Ejemplo 8A

7-hidroxi-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo



Se cargaron inicialmente 2 g (5,98 mmol) de 7-(benciloxi)-2,5-dimetilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 7A en 80 ml de etanol bajo argón, y 636 mg (0,59 mmol, 10 %) de paladio sobre carbón activado y se añadieron 18 ml (179,42 mmol) de ciclohexeno. La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 2,5 horas. Después la mezcla de reacción se filtró a través de kieselgur y se lavó con etanol, y se concentró el filtrado. El residuo se recogió en DMSO y acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvieron 1,2 g del compuesto meta (86 % del teórico).

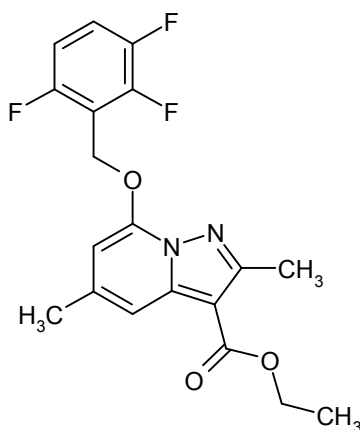
CL-EM (Procedimiento 7): $R_t = 1,60$ min

MS (ESIpos): $m/z = 235$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,33$ (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,54 (s, 3H; oculto debajo del pico de disolvente), 4,26 (q, 2H), 6,17 (d, 1H), 7,26 (s, 1H).

Ejemplo 9A

2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo



1,2 g (5,25 mmol) de 7-hidroxi-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 8A se disolvieron en 48 ml de THF. Se añadieron 1,7 g (10,50 mmol) de alcohol 2,3,6-trifluorobencilico y 2,9 g (11,03 mmol) de trifetilfosfina. A continuación, se añadieron 2,2 ml (11,03 mmol) de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo a la solución, que se agitó a TA durante 1 h. Se añadieron 120 ml de metiléter de *terc*-butilo, luego la mezcla se agitó brevemente, y los sólidos formados se separaron por filtración y se secaron al alto vacío. Se obtuvieron 1,2 g del compuesto meta (62 % del teórico).

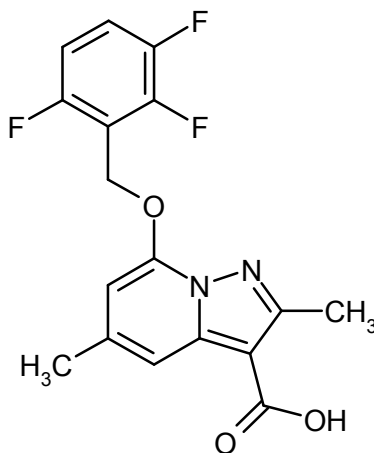
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,22$ min

MS (ESIpos): $m/z = 379$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,34$ (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,51 (s, 3H; oculto debajo del pico de disolvente), 4,28 (d, 2H), 5,51 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,29 - 7,37 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,66 - 7,76 (m, 1H).

Ejemplo 10A

Ácido 2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



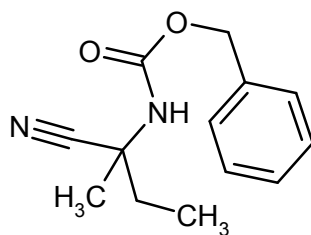
700 mg (1,81 mmol) de 2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 9A se cargaron inicialmente en 18 ml de dioxano y se calentaron a 90 °C. Se añadieron 4,5 ml de dioxano y 7,25 ml (14,50 mmol) de una solución 2 N acuosa de hidróxido de sodio, y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante dos días. Se añadieron otros 3,63 ml (7,26 mmol) de una solución 2 N acuosa de hidróxido de sodio y la mezcla se agitó a 90 °C durante otros 2 horas. La solución de reacción se combinó con 15 ml de ácido clorhídrico 1 N acuoso y se agitó durante 30 min. Mientras se realizaba el procedimiento, se produjo la precipitación de sólidos. Se filtró esta suspensión, y los sólidos se separaron por filtración y se lavaron con poca cantidad de agua y se secaron al alto vacío. Se obtuvieron 358 mg del compuesto meta (54 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,97$ min

MS (ESIpos): $m/z = 351$ (M+H)⁺

Ejemplo 11A

Carbamato de *rac*-bencil-(2-cianobutan-2-ilo)



Se cargaron inicialmente 5,00 g (50,94 mmol) de 2-amino-2-metilbutanonitrilo [síntesis descrita en: Lonza AG, documento de patente estadounidense US 5698704 (1997); Deng, S. L. y col. *Synthesis* 2001, 2445; Hjorringgaard, C. U. y col. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 1329; Ogrel, A. y col. *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 857] en 50 ml de THF y 6,5 ml de agua, se añadieron 21,83 g (157,92 mmol) de carbonato de potasio y 7,9 ml (56,04 mmol) de clorocarbonato de bencilo (cloroformato de bencilo) gradualmente a 0 °C. Después de la adición de 8 ml de THF y 3 ml de agua, la mezcla de reacción se agitó durante la noche, llegando gradualmente a TA. Después se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se disolvió en éter dietílico y se precipitó con éter de petróleo. El producto se separó por filtración y los sólidos se lavaron con una pequeña cantidad de éter de petróleo y se secaron al alto vacío. Se obtuvieron 11,35 g del compuesto meta (93 % del teórico).

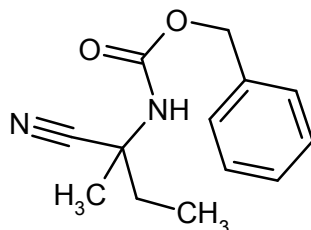
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,97$ min

MS (ESIpos): $m/z = 233$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,95$ (t, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,75 - 1,95 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 7,30 - 7,43 (m, 4H), 7,88 - 8,03 (m, 1H).

Ejemplo 12A

carbamato de *ent*-bencil-(2-cianobutan-2-ilo) (enantiómero A)



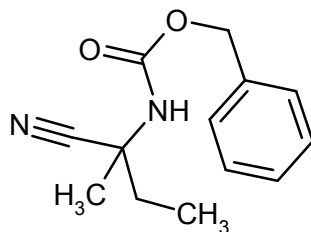
8 g de carbamato de *rac*-bencil-(2-cianobutan-2-ilo) del Ejemplo 11A se separaron en los enantiómeros mediante separación preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralcel OJ-H, 5 μ m, 250 x 20 mm, eluyente: 50 % de isohexano, 50 % de isopropanol, caudal: 20 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

Enantiómero A: Rendimiento: 3,23 g (> 99 % de ee)

$R_t = 6,69$ min [Daicel Chiralcel OJ-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm; eluyente: 50 % de isohexano, 50 % de isopropanol; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

Ejemplo 13A

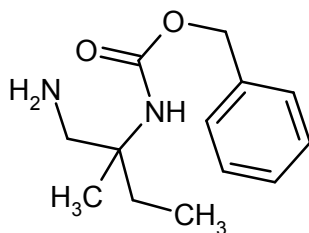
carbamato de *ent*-bencil-(2-cianobutan-2-ilo) (enantiómero B)



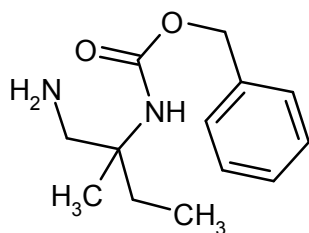
8 g de carbamato de *rac*-bencil-(2-cianobutan-2-ilo) del Ejemplo 11A se separaron en los enantiómeros mediante separación preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralcel OJ-H, 5 μ m, 250 x 20 mm, eluyente: 50 % de isohexano, 50 % de isopropanol, caudal: 20 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

Enantiómero B: Rendimiento: 3,18 g (> 99 % de ee)

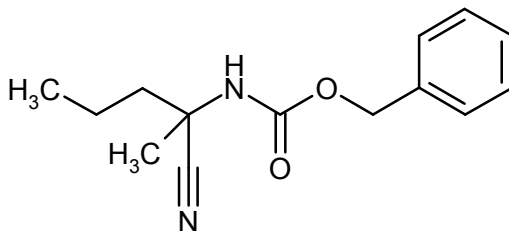
$R_t = 8,29$ min [Daicel Chiralcel OJ-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm; eluyente: 50 % de isohexano, 50 % de isopropanol; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

Ejemplo 14ACarbamato de *ent*-bencil-(1-amino-2-metilbutan-2-ilo) (enantiómero A)

- 5 4,00 g (17,22 mmol) de carbamato de *ent*-bencil-(2-cianobutan-2-ilo) del Ejemplo 12A se disolvieron en 50 ml de una solución 7 N de amoníaco en metanol, se añadieron 5,33 g de níquel Raney y la hidrogenación se efectuó en aproximadamente 25 bares a TA durante 24 h. La mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con metanol y se concentró. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía con gel de sílice (eluyente: diclorometano/amoníaco 2 N en metanol = 10/0,5). Se obtuvieron 2,20 g del compuesto meta (54 % del teórico).
 10 CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,56$ min
 MS (ESIpos): $m/z = 237$ (M+H)⁺

Ejemplo 15Acarbamato de *ent*-bencil-(1-amino-2-metilbutan-2-ilo) (enantiómero B)

- 15 4,00 g (17,22 mmol) de carbamato de *ent*-bencil-(2-cianobutan-2-ilo) del Ejemplo 13A se disolvieron en 50 ml de solución amoniacal de metanol 7 N, se añadieron 5,33 g de níquel Raney y la hidrogenación se efectuó en aproximadamente 25 bares a TA durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se enjuagó bien con metanol y se concentró. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía con gel de sílice (eluyente: diclorometano/ amoníaco 2 N en metanol = 10/0,5). Se obtuvieron 3,56 g del compuesto meta (87 % del teórico).
 20 CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,40$ min
 MS (ESIpos): $m/z = 237$ (M+H)⁺

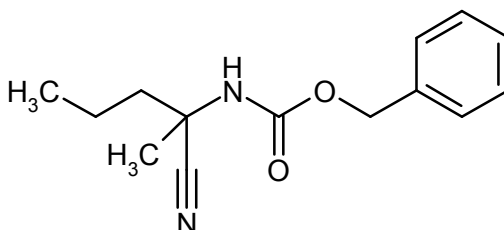
Ejemplo 16Acarbamato de *rac*-bencil (2-cianopentan-2-ilo)

- 25 20 g (178,3 mmol) de *rac*-2-amino-2-metilpentanonitrilo (descrito en: Deng, S L. y col., Synthesis 2001, 2445-2449; Freifelder, M. y col., J. Am. Chem. Soc. 1960, 696-698) se cargaron inicialmente en 2,63 l de THF/agua (8/1), y se añadieron 76,4 g (552,7 mmol) de carbonato de potasio. Después se añadió lentamente 27,6 ml (196,1 mmol) de clorofornato de bencilo gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se combinó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía con gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 4/1). Se obtuvieron 43,84 g del compuesto meta (76 % del teórico, 76 % de pureza).
 30 CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,02$ min
 MS (ESIpos): $m/z = 247$ (M+H)⁺

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,90 (t, 3H), 1,31 - 1,48 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,70 - 1,88 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 7,30 - 7,42 (m, 5H), 8,00 (s ancho, 1H).

Ejemplo 17A

Carbamato de *ent*-bencil-(2-cianopentan-2-ilo) (enantiómero A)



5

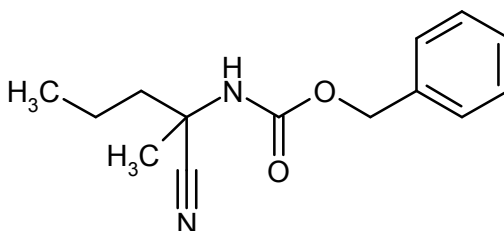
43,8 g (135,3 mmol) de carbamato de *rac*-bencil-(2-cianopentan-2-ilo) del Ejemplo 16A se separaron en los enantiómeros mediante separación preparativa en una fase quiral [columna: SFC Chiralpak AZ-H, 5 μm , 250 x 50 mm, eluyente: 85 % de CO_2 , 15 % de metanol, caudal: 250 ml/min; temperatura: 28 $^\circ\text{C}$, presión: 100 bar, detección: 220 nm].

10 Enantiómero A: Rendimiento: 13,13 g (> 99 % de ee)

R_t = 2,76 min [SFC Chiralpak AZ-H, 5 μm , 250 x 4,6 mm; eluyente: 90 % de CO_2 , 10 % de metanol; caudal: 3 ml/min; detección: 220 nm].

Ejemplo 18A

carbamato de *ent*-bencil-(2-cianopentan-2-il) (enantiómero B)



15

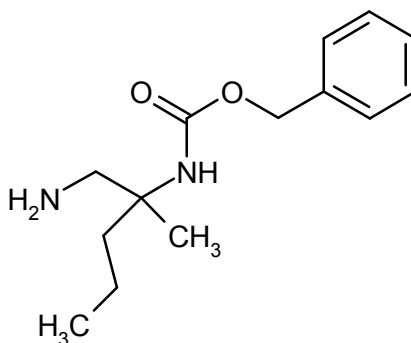
43,8 g (135,3 mmol) de carbamato de *rac*-bencil-(2-cianopentan-2-ilo) del Ejemplo 16A se separaron en los enantiómeros mediante separación preparativa en una fase quiral [columna: SFC Chiralpak AZ-H, 5 μm , 250 x 50 mm, eluyente: 85 % de CO_2 , 15 % de metanol, caudal: 250 ml/min; temperatura: 28 $^\circ\text{C}$, presión: 100 bar, detección: 220 nm].

20 Enantiómero B: Rendimiento: 13,48 g (aproximadamente 90,4 % de ee)

R_t = 3,93 min [SFC Chiralpak AZ-H, 5 μm , 250 x 4,6 mm; eluyente: 90 % de CO_2 , 10 % de metanol; caudal: 3 ml/min; detección: 220 nm].

Ejemplo 19A

carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-2-metilpentan-2-ilo) (enantiómero A)



25

13,1 g (53,31 mmol) de carbamato de *ent*-bencil-(2-cianopentan-2-ilo) (enantiómero A) del Ejemplo 17A se disolvieron en 155 ml de una solución 7 N de amoníaco en metanol, y se añadieron 16,5 g de níquel Raney (50 % de suspensión acuosa) bajo argón. La mezcla de reacción se hidrogenó en una autoclave a 20-30 bares durante la

noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se enjuagó con metanol, diclorometano/amoniaco 2 N en metanol (20/1) y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía con gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 40/1 a 20/1). Se obtuvieron 9,85 g del compuesto meta (63 % del teórico, 86 % de pureza).

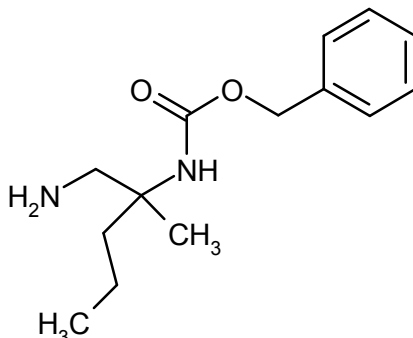
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,58$ min

5 MS (ESIpos): $m/z = 251$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,83$ (t, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,15 - 1,24 (m, 2H), 1,37 (s ancho, 2H), 1,42 - 1,51 (m, 1H), 1,53 - 1,63 (m, 1H), 2,46 (d, 1H), 2,66 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 6,69 (s ancho, 1H), 7,26 - 7,40 (m, 5H).

Ejemplo 20A

carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-2-metilpentan-2-ilo) (enantiómero B)



10

13,5 g (54,73 mmol) de carbamato de *ent*-bencil-(2-cianopentan-2-ilo) (enantiómero B) del Ejemplo 18A se disolvieron en 159 ml de una solución 7 N de amoniaco en metanol, y se añadieron 16,95 g de níquel Raney (50 % de suspensión acuosa) bajo argón. La mezcla de reacción se hidrogenó en una autoclave a 20-30 bares durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se enjuagó con metanol, diclorometano/amoniaco 2 N en metanol (10/1) y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía con gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 40/1 a 20/1). Se obtuvieron 9,46 g del compuesto meta (61 % del teórico, 88 % de pureza).

15

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,58$ min

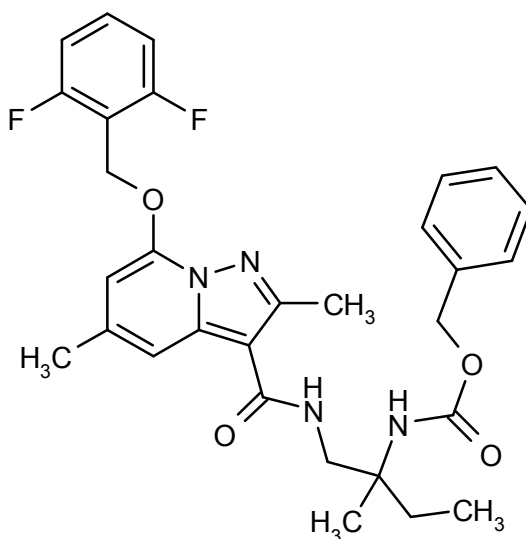
MS (ESIpos): $m/z = 251$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,83$ (t, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,15 - 1,24 (m, 2H), 1,37 (s ancho, 2H), 1,42 - 1,51 (m, 1H), 1,53 - 1,63 (m, 1H), 2,46 (d, 1H), 2,66 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 6,69 (br. s., 1H), 7,26 - 7,40 (m, 5H).

20

Ejemplo 21A

carbamato de *ent*-bencil-{1-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-amino]-2-metilbutan-2-ilo} (enantiómero A)



25 Una mezcla de 74,7 mg (0,225 mmol, 1,0 eq.) de ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 4A, 106 mg (0,450 mmol, 2,0 eq.) de carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-2-metilbutan-2-ilo) del Ejemplo 14A (enantiómero A) y 0,196 ml (1,12 mmol, 5,0 eq.) de N,N-diisopropiletilamina en 2,3 ml de DMF se combinó con 111 mg (0,292 mmol, 1,3 eq.) de HATU, y la mezcla se agitó a TA durante 60 h. Después se añadió

agua, y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante Biotage Isolera (cartucho de 10 g de gel de sílice, gradiente de ciclohexano/acetato de etilo, 0 % a 100 % de acetato de etilo). Se obtuvieron 81,7 mg del compuesto de título (60 % del teórico; 91 % de pureza).

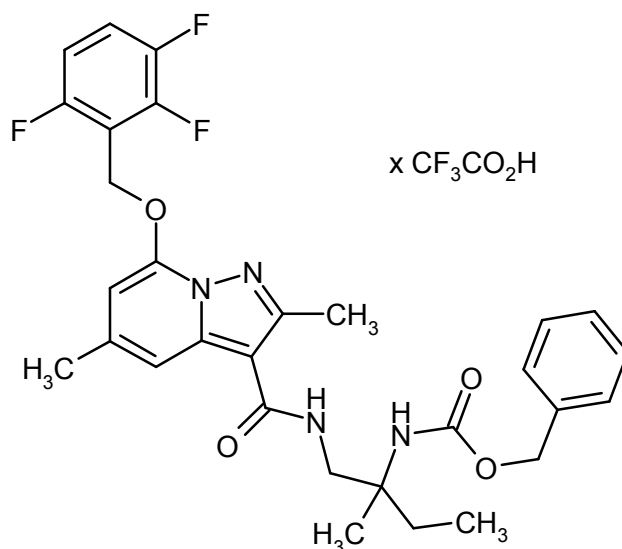
5 TLC (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 10:1): $R_f = 0,33$

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,24$ min

MS (ESIpos): $m/z = 551$ (M+H)⁺

Ejemplo 22A

10 Trifluoroacetato de carbamato de *ent*-bencil-1-[(2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)-amino]-2-metilbutan-2-ilo} (enantiómero A)



37,8 mg (0,11 mmol) de ácido 2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 10A se cargaron inicialmente junto con 49 mg (0,13 mmol) de HATU y 0,1 ml (0,54 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 0,3 ml de DMF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, se añadieron 0,5 ml (0,16 mmol) de carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-2-metilbutan-2-ilo) del Ejemplo 14A (enantiómero A) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a TA durante 2 horas. Se añadieron otros 24,5 mg (0,06 mmol) de HATU a la solución de reacción y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La solución de reacción se combinó con TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 36 mg del compuesto meta (41 % del teórico, 83 % de pureza).

15

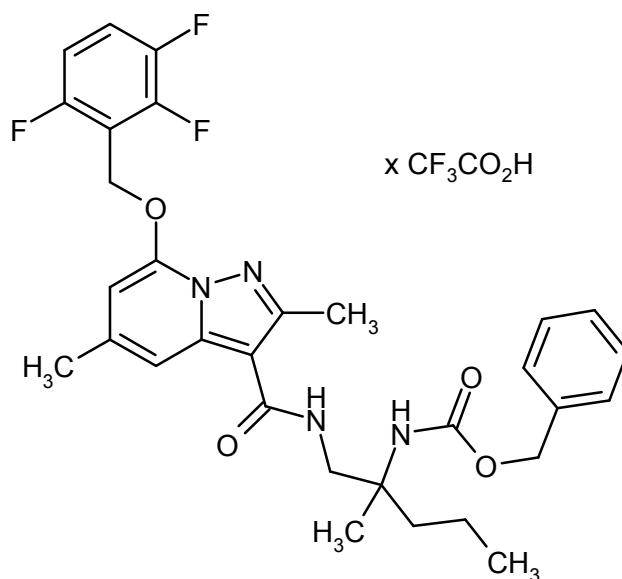
20

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,26$ min

MS (ESpos): $m/z = 569$ (M-TFA+H)⁺

Ejemplo 23A

25 Trifluoroacetato de carbamato de *ent*-bencil-1-[(2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)-amino]-2-metilpentan-2-ilo} (enantiómero B)



250 mg (0,68 mmol) de ácido 2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)-oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 10A se cargaron inicialmente junto con 309 mg (0,81 mmol) de HATU y 0,59 ml (3,39 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 0,9 ml de DMF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación se añadieron 255 mg (1,02 mmol) de carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-2-metilpentan-2-ilo) del Ejemplo 20A (enantiómero B) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Después la mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se combinó con TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvieron 353 mg del compuesto meta (72 % del teórico).

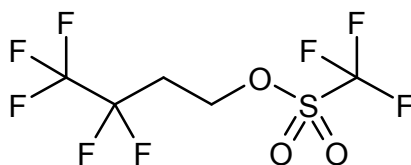
5 CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,31$ min

MS (ESpos): $m/z = 583$ (M-TFA+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,85$ (t, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,23 - 1,38 (m, 3H), 1,48 - 1,62 (m, 1H), 1,65 - 1,79 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,51 (s, 3H; bajo el pico de disolvente), 4,99 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,11 - 7,19 (m, 1H), 7,26 - 7,44 (m, 8H), 7,66 - 7,76 (m, 1H).

15 Ejemplo 24A

Trifluorometanosulfonato de 3,3,4,4,4-pentafluorobutilo

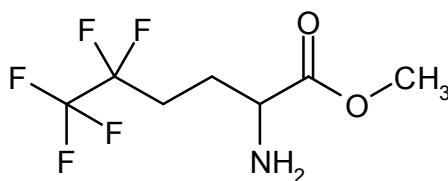


198,49 g (703,51 mmol) de anhídrido trifluorometanosulfónico se cargaron inicialmente bajo argón. El matraz de reacción se sumergió en un baño de aceite a 70 °C y se calentó a una temperatura interna de 56 °C. Se añadieron 88,2 ml (738,68 mmol) de 3,3,4,4,4-pentafluorobutanol gota a gota a la mezcla de reacción en el lapso de 35 min y la mezcla se agitó con una temperatura de baño de 70-73 °C y una temperatura interna de 69 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotativo y el residuo se recogió en 1500 ml de diclorometano. El residuo se lavó una vez con 300 ml de agua fría, una vez con 300 ml de solución saturada acuosa fría de hidrogenocarbonato de sodio y una vez con 300 ml de agua fría. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Esto dio 192,86 g (92,6 % del teórico) del compuesto meta.

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,71 - 2,89$ (m, 2H), 4,58 (t, 2H).

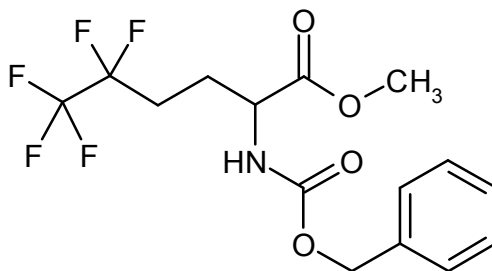
Ejemplo 25A

rac-5,5,6,6,6-pentafluoronorleucinato de metilo clorhidrato (racemato)

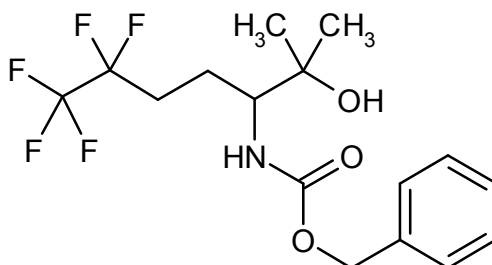


xHCl

132 g (521,0 mmol) de N-(difenilmetil)glicinato de metilo [descrito en: documento WO2010/123792 A1, 2010; p. 11-13] se cargaron inicialmente en 1000 ml de THF (anhidro) bajo argón y se enfrió a -40 °C. Se añadieron 625,2 ml (625,20 mmol) de Bis(trimetilsilil)litio amida (1 M en THF) gota a gota en el lapso de 30 min. Después de 10 min a -40 °C, se permitió que la temperatura interna aumente a 0 °C en el lapso de 35 min. Se añadieron 192,86 g (651,25 mmol) de trifluorometanosulfonato de 3,3,4,4,4-pentafluorobutilo del Ejemplo 24A, disuelto en 400 ml de THF, gota a gota a la solución de reacción a 0 °C. Después de 10 min, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a TA durante 3 días. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron 410 ml (1,33 mol) de ácido clorhídrico acuoso 3 N gota a gota. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a TA durante dos horas. La mezcla a continuación se concentró. Esto dio 141,5 g del compuesto meta como una mezcla en bruto (valor de pureza desconocido), que se usó en el próximo paso sin otra purificación.

Ejemplo 26A*rac*-N-[(benciloxi)carbonil]-5,5,6,6,6-pentafluoronorleucinato de metilo (racemato)

141,5 g (520,99 mmol) de *rac*-5,5,6,6,6-pentafluoronorleucinato de metilo clorhidrato del Ejemplo 25A se recogieron en 850 ml de THF y 850 ml de agua bajo argón, y se añadieron 223,2 g (1,62 mol) de carbonato de potasio cuidadosamente a TA. A continuación se añadieron 82 ml (573,09 mmol) de clorocarbonato de bencilo gota a gota y la suspensión se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con 500 ml de acetato de etilo, y la fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se diluyó en 50 ml de diclorometano y se purificó por medio de cromatografía con gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 9/1 a 4/1). Las fracciones de producto aisladas se purificaron una vez más mediante HPLC preparativa [columna: Daiso C18 10µm Bio 300 x 100mm, neutral; eluyente: gradiente acetonitrilo/agua; caudal: 250 ml/min; temperatura: TA; longitud de onda: 210 nm]. Esto dio 27,4 g (14 % del teórico) del compuesto meta.
 CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,09$ min
 MS (ESIpos): $m/z = 370$ (M+H)⁺.
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,78 - 1,91$ (m, 1H), 1,93 - 2,05 (m, 1H), 2,10 - 2,30 (m, 1H), 2,30 - 2,46 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 4,18 - 4,26 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 7,27 - 7,40 (m, 5H), 7,89 (d, 1H).

Ejemplo 27A*rac*-bencil-(6,6,7,7,7-pentafluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-ilo) (racemato)

1,7 g (3,68 mmol, 80 % de pureza) de *rac*-N-[(benciloxi)carbonil]-5,5,6,6,6-pentafluoronorleucinato de metilo

(racemato) del Ejemplo 26A se cargaron inicialmente en THF bajo argón y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadieron 4,3 ml (12,89 mmol) de bromuro de metilmagnesio 3 M en éter dietílico gota a gota y la mezcla se agitó a 0 °C por otros 15 min. Después se permitió que se calentara gradualmente la mezcla a TA y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se combinó cuidadosamente con solución saturada acuosa de cloruro de amonio y luego se concentró la solución de reacción a la mitad de su volumen. El residuo se repartió entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía con gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 10:1 a 7:3). Esto dio 1,31 g (96 % del teórico) del compuesto meta.

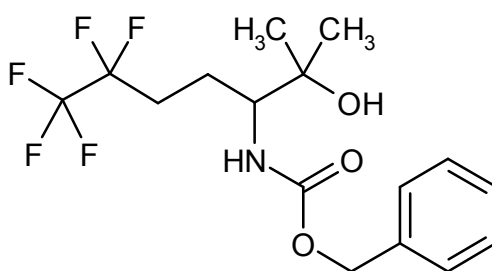
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,03$ min

MS (ESIpos): $m/z = 370$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,01$ (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,43 - 1,56 (m, 1H), 1,92 - 2,01 (m, 1H), 2,01 - 2,19 (m, 2H), 3,36 - 3,44 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,99 - 5,12 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,27 - 7,38 (m, 5H).

Ejemplo 28A

carbamato de *ent*-bencil-(6,6,7,7,7-pentafluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-ilo) (enantiómero A)



1,31 g del Ejemplo 27A se separaron en los enantiómeros mediante separación preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5 μ m, 250 x 20 mm, eluyente: 90 % de isohexano, 10 % de etanol, caudal: 15 ml/min; 35 °C, detección: 220 nm].

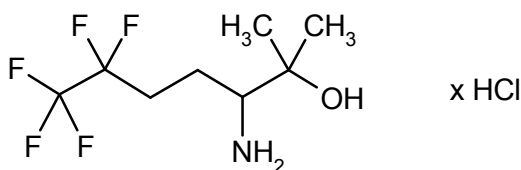
Enantiómero A:

Rendimiento: 459 mg (99 % de ee)

$R_t = 4,31$ min [Daicel Chiralpak AY-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm; eluyente: 90 % de isohexano, 10 % de etanol; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

Ejemplo 29A

clorhidrato de *ent*-3-Amino-6,6,7,7,7-pentafluoro-2-metilheptan-2-ol (enantiómero A)



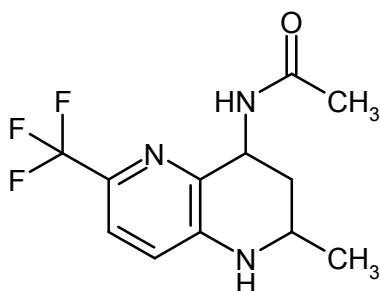
455 mg (1,23 mmol) de carbamato de *ent*-bencil-(6,6,7,7,7-pentafluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-ilo) (enantiómero A) del Ejemplo 28A se cargaron inicialmente en 8,6 ml de etanol, se añadieron 131 mg de paladio sobre carbón (10 %) y se añadieron 3,74 ml (36,96 mmol) de ciclohexeno y la mezcla se agitó bajo reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro Millipore y se lavó con etanol. El filtrado se combinó con 1,23 ml de cloruro de hidrógeno (2 N en éter dietílico), se concentró y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 335 mg (98 % del teórico) del compuesto meta.

MS (Procedimiento 11): $m/z = 236$ (M-HCl+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,11$ (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,58 - 1,72 (m, 1H), 1,80 - 1,92 (m, 1H), 2,27 - 2,46 (m, 2H, parcialmente oculto por el pico de DMSO), 2,94 - 3,04 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 7,80 - 8,01 (m, 3H).

Ejemplo 30A

ent-N-[2-metil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-4-il]acetamida (enantiómero A)

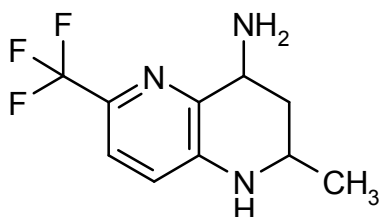


- Se separaron 6,00 g (21,96 mmol) de *rac*-N-[2-metil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-4-il]acetamida (descrito en: M.-C. Fernandez y col. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 3056-3062) en sus enantiómeros mediante separación preparativa en una fase quiral [columna: SFC Chiralpak AY-H, 20 μ m, 360 x 50 mm, eluyente: 90 % de dióxido de carbono, 10 % de metanol, caudal: 400 ml/min; temperatura: 38 °C; presión: 80 bar; detección: 220 nm].
- 5 Enantiómero A: Rendimiento: 2,41 g (> 99 % de ee)
 R_t = 2,66 min [Daicel Chiralpak AY-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm; eluyente: 90 % de dióxido de carbono, 10 % de isopropanol; caudal: 3 ml/min; detección: 210 nm].

Ejemplo 31A

- 10 clorhidrato de *ent*-2-Metil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-4-amina

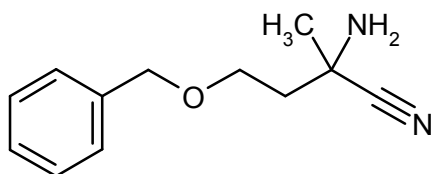
x HCl



- 15 152 mg (0,56 mmol) de *ent*-N-[2-metil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-4-il]acetamida (enantiómero A) del Ejemplo 30A (descrito en: M.-C. Fernandez y col. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 3056-3062) se combinaron con 2,8 ml de solución saturada de cloruro de hidrógeno en metanol y se agitó en un microondas a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se liofilizó. Se obtuvieron 147 mg del compuesto meta (97 % del teórico, aproximadamente 98 % de pureza).
 CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 0,40 min
 MS (ESpos): m/z = 232 (M-HCl+H)⁺
 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,23 (d, 3H), 1,59 (q, 1H), 2,25 - 2,35 (m, 1H), 3,58 - 3,69 (m, 1H), 4,50 - 4,61 (m, 1H), 6,97 - 7,05 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 8,40 (s ancho, 3H).

Ejemplo 32A

rac-2-Amino-4-(benciloxi)-2-metilbutanonitrilo



- 25 5,31 g (108,3 mmol) de cianuro de sodio en 10 ml de agua se combinaron con 6,37 g (119,1 mmol) de cloruro de amonio (disuelto en 15 ml de agua tibia) y 9 ml (216,6 mmol) de amoníaco conc. en agua. A continuación se añadieron 19,3 g (108,3 mmol) de 4-(benciloxi)butan-2-ona, disuelto en 3 ml de etanol. La mezcla se agitó a TA durante 15 min y a 60 °C durante 2 h. Se añadieron otros 4 g (81,6 mmol) de cianuro de sodio, 4,8 g (89,7 mmol) de cloruro de amonio y 6,5 ml (156,4 mmol) de amoníaco conc. en agua y la mezcla se agitó a 60 °C durante otros 2 h.
- 30 Después se enfrió la solución de reacción y se añadieron 300 ml de cada uno de cloruro de metileno y agua a la misma. Después de la separación de fase, se extrajo la fase acuosa con 300 ml de cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó usando gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 6/4-1/1). Se obtuvieron 19,9 g del compuesto meta (77 % de pureza, 69 % del teórico).

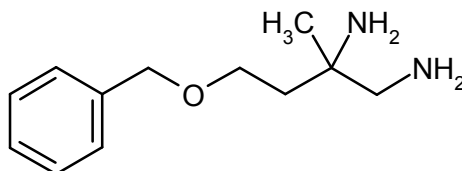
CL-EM (Procedimiento 13): $R_t = 2,31$ min

MS (ESIpos): $m/z = 205$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,37$ (s, 3H), 1,81 - 1,94 (m, 2H), 2,57 (s ancho, 2H), 3,58 - 3,69 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 7,25 - 7,38 (m, 5H).

5 Ejemplo 33A

rac-4-(Benciloxi)-2-metilbutano-1,2-diamina



0,5 g (2,45 mmol) de *rac*-2-amino-4-(benciloxi)-2-metilbutanonitrilo del Ejemplo 32A en 25 ml de THF seco se combinaron bajo argón a 0 °C con 1,59 ml (1,59 mmol) de hidruro de litio aluminio (solución 1 N en éter dietílico). La solución de reacción primero se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se agitó durante 1 h, llegando gradualmente a temperatura ambiente. Después se añadieron cuidadosamente 245 μ l de agua, 245 μ l de una solución 2 N acuosa de hidróxido de sodio y 490 μ l de agua. El precipitado se eliminó por filtración y se lavó con THF y metanol, se concentró el filtrado y el residuo se purificó por medio de cromatografía con gel de sílice (eluyente: diclorometano/amoníaco 2 N en metanol = 20/1, isocrático). Se obtuvieron 0,30 g del compuesto meta (96 % de pureza, 57 % del teórico).

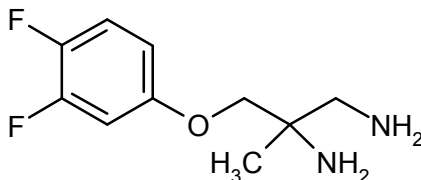
CL-EM (Procedimiento 13): $R_t = 1,94$ min

MS (ESIpos): $m/z = 209$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,90$ (s, 3H), 1,56 (t, 2H), 2,27 - 2,38 (m, 2H), 3,45 - 3,60 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,22 - 7,36 (m, 5H).

20 Ejemplo 34A

rac-3-(3,4-difluorofenoxi)-2-metilpropano-1,2-diamina



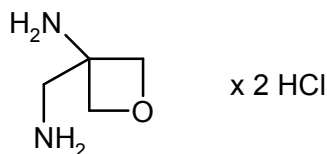
300 mg (1,41 mmol) de *rac*-2-amino-3-(3,4-difluorofenoxi)-2-metilpropanonitrilo se cargaron inicialmente en 14,4 ml de THF abs., y se añadieron 0,92 ml (0,92 mmol) de una solución 1 N hidruro de litio aluminio en se añadió éter dietílico bajo argón a 0 °C. La solución de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se permitió calentarse gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se combinó cuidadosamente con 140 μ l de agua, 140 μ l de una solución 2 N acuosa de hidróxido de sodio y 280 μ l de agua, el precipitado se separó por filtración y se lavó con THF y metanol, se concentró el filtrado y el residuo se purificó por medio de cromatografía con gel de sílice (eluyente: diclorometano/amoníaco 2 N en metanol = 20/1). Se obtuvieron 87 mg del compuesto meta (24 % del teórico, aproximadamente 84 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento 7): $R_t = 1,73$ min

MS (ESIpos): $m/z = 217$ (M+H)⁺

Ejemplo 35A

diclorhidrato de 3-(Aminometil)oxetan-3-amina

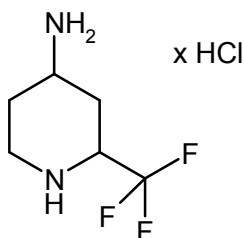


585 mg (2,07 mmol) de 3-(aminometil)-*N,N*-dibenciloxetan-3-amina [síntesis descrita en: documento de patente estadounidense US2008/103183 A1, 2008; p. 48] se cargaron inicialmente en etanol (29,2 ml), y se añadieron 441 mg (0,41 mmol) de 10 % de paladio sobre carbón activado y 6,3 ml (62,2 mmol) de ciclohexeno. La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 8 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro Millipore® y se lavó con metanol, y el filtrado se combinó con 2,6 ml (5,2 mmol) de cloruro de hidrógeno 2 M en éter

dietílico, se concentró y se secó al alto vacío. Esto dio 423 mg (87 % del teórico, pureza 75 %) del compuesto meta. DCI-MS (Procedimiento 12): $m/z = 103 (M-2HCl+H)^+$

Ejemplo 36A

clorhidrato de 2-(Trifluorometil)piperidin-4-amina

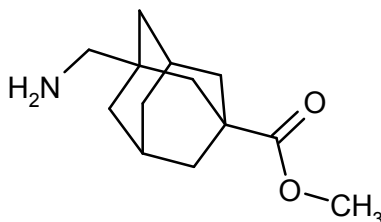


5

115 mg (0,43 mmol) de [2-(trifluorometil)piperidin-4-il]carbamato de *tert*-butilo se cargaron inicialmente en 2,2 ml de éter dietílico, se añadieron 2,14 ml (4,28 mmol) de 2 N ácido clorhídrico en éter dietílico y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó al alto vacío. Se obtuvieron 89 mg del compuesto meta (101 % del teórico).

10 Ejemplo 37A

3-(aminometil)adamantan-1-carboxilato de metilo

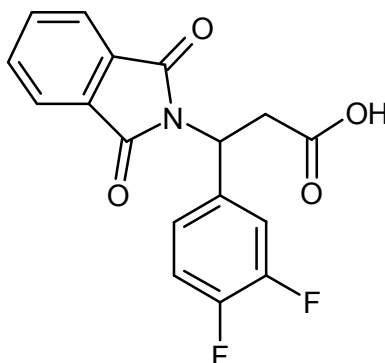


73 mg (0,30 mmol) de ácido 3-(aminometil)adamantan-1-carboxílico se cargaron inicialmente en 1,48 ml de metanol, y se añadieron 1,48 ml de solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. La mezcla se agitó bajo reflujo durante 5 h. La mezcla se concentró por evaporación y el residuo se combinó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentraron por evaporación y se secaron. Se obtuvieron 55 mg del compuesto meta (82 % del teórico) que se usaron en el próximo paso sin otra purificación.

15

Ejemplo 38A

20 Ácido 3-(3,4-difluorofenil)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propanoico *rac*



1° paso:

697 g de 3,4-difluorobenzaldehído (4,76 mol, 1 equivalente) se agitaron junto con 495 g de ácido malónico (4,76 mol, 1 equivalente) y 733 g de acetato de amonio (9,52 mol, 2 equivalentes) en 2788 ml de etanol con reflujo bajo argón durante 20 h. Después la mezcla se enfrió a TA y se agitó a TA durante la noche. Los cristales precipitados se separaron por filtración con succión, se lavó con etanol y éter dietílico, y se secó bajo presión reducida. Se

25

obtuvieron 590 g (62 % del teórico) del ácido 3-amino-3-(3,4-difluorofenil)propanoico.
 Ácido 3-amino-3-(3,4-difluorofenil)propanoico *rac*:

CL-EM (Procedimiento 1): $R_t = 0,27$ min

MS (ESIpos): $m/z = 202,0$ (M+H)⁺

5 2º paso:

0,20 g (0,99 mmol) de *rac*-ácido 3-amino-3-(3,4-difluorofenil)propanoico y 0,15 g (0,99 mmol) de anhídrido ftálico se disolvieron en 0,8 ml de DMF y se calentaron bajo reflujo a 135 °C durante la noche. La solución de reacción se añadió a aproximadamente 9 ml de agua. La suspensión resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron.

10 El producto en bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 0,2 g del compuesto de título (61 % del teórico).

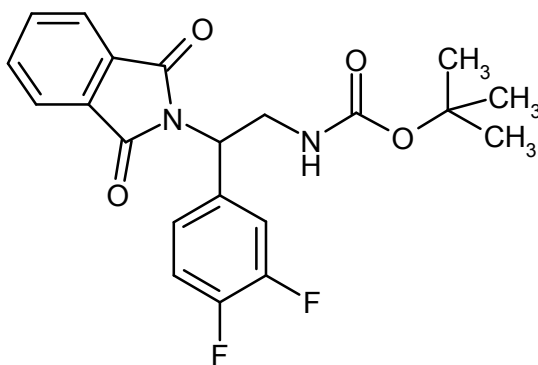
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,97$ min

MS (ESIpos): $m/z = 332$ (M+H)⁺

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,24-3,33$ (m, 1H), 3,44-3,52 (m, 1H), 5,63-5,70 (m, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,36-7,47 (m, 1H), 7,49-7,57 (m, 1H), 7,82-7,90 (m, 4H), 12,51 (br s, 1H).

Ejemplo 39A

carbamato de *rac-terc*-butil-[2-(3,4-difluorofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etilo]



20 Bajo atmósfera de argón, una solución de 5,0 g de *rac*-ácido 3-(3,4-difluorofenil)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propanoico (Ejemplo 38A, 15,09 mmol) y 3,06 g de trietilamina (30,19 mmol) se cargó inicialmente en 65 ml de tolueno, se añadieron 4,36 g de azidato difenilfosfórico (15,85 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 3,5 h. A continuación, se añadieron 65 ml de *terc*-butanol y la mezcla se agitó bajo reflujo durante la noche. Después del enfriado, se concentró la solución de reacción y se purificó por medio de cromatografía flash y (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 2:1, isocrático). Se obtuvieron 3,1 g del compuesto de título (45 % del teórico).

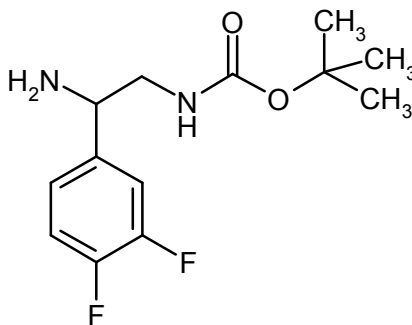
25 CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,19$ min

MS (ESIpos): $m/z = 403$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,26$ (s, 9H), 3,73-3,90 (m, 2H), 5,32-5,39 (m, 1H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,36-7,46 (m, 1H), 7,48-7,56 (m, 1H), 7,81-7,91 (m, 4H).

Ejemplo 40A

30 Carbamato de *rac-terc*-butil-[2-amino-2-(3,4-difluorofenil)etilo]



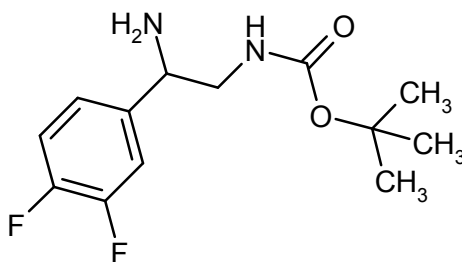
6,13 g de carbamato de *rac-terc*-butil-[2-(3,4-difluorofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etilo] (Ejemplo

39A, pureza aproximadamente 60 %, aproximadamente 9,14 mmol) se cargaron inicialmente en 13,1 ml de solución acuosa al 40 % de metilamina, y la mezcla se agitó en un recipiente cerrado a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía con gel de sílice (eluyente: diclorometano:metanol:dietilamina 30:1:0,1; 20:1:0,1). Se obtuvieron 1,83 g del compuesto de título (74 % del teórico).

5 CL-EM (Procedimiento 1): $R_t = 0,65$ min
 MS (ESIpos): $m/z = 273$ (M+H)⁺
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,33$ (s, 9H), 1,96 (br s, 2H), 2,92-3,10 (m, 2H), 3,81-3,88 (m, 1H), 6,76-6,82 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 7,27-7,40 (m, 2H).

10 Ejemplo 41A

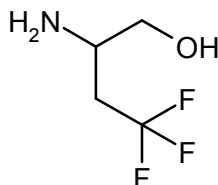
Carbamato de *ent-terc*-butil-[2-amino-2-(3,4-difluorofenil)etil] (enantiómero A)



15 100 mg de carbamato de *rac-terc*-butil-[2-amino-2-(3,4-difluorofenil)etil] (Ejemplo 40A) se separaron en los enantiómeros en una fase quirál [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5 μ m, 250 x 20 mm, eluyente: 80 % de isohexano, 20 % de etanol + 0,2 % de dietilamina, caudal 15 ml/min; 30 °C, detección: 220 nm].
 Rendimiento: 43 mg de enantiómero A (99 % de pureza, >99 % de ee)
 $R_t = 4,58$ min [Daicel Chiralpak AY-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm; eluyente: 80 % de isohexano, 20 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; 30 °C; detección: 220 nm].

Ejemplo 42A

20 *rac*-2-Amino-4,4,4-trifluorobutan-1-ol

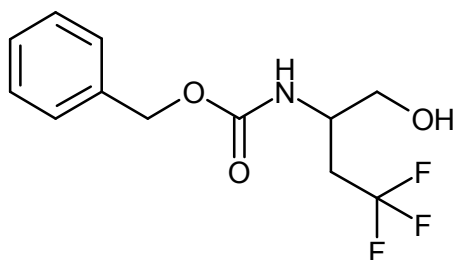


25 12,9 ml de una solución 2 M de borohidruro de litio en THF (25,8 mmol, 2,5 equivalentes) se cargaron inicialmente en 20 ml de THF, se añadieron 6,5 ml de clorotrimetilsilano (51,1 mmol, 5 equivalentes) y la mezcla se agitó a TA durante 5 min. Después se añadieron en porciones 2,0 g de clorhidrato de *rac*-ácido 2-amino-4,4,4-trifluorobutanoico (10,3 mmol, 1 equivalente) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se añadieron 20,4 ml de metanol gota a gota y, después de completada la adición, la mezcla se concentró. El residuo se combinó con 12 ml de una solución acuosa al 20 % de hidróxido de potasio y se extrajo tres veces con diclorometano. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron

30 1,58 g (96 % del teórico; 90 % de pureza) del compuesto de título.
 MS (Procedimiento 11): $m/z = 144,0$ (M+H)⁺
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,54$ (s ancho, 2 H), 1,97 - 2,15 (m, 1 H), 2,28 - 2,45 (m, 1 H), 2,84 - 2,98 (m, 1 H), 3,24 (d, 2 H), 4,78 (s ancho, 1 H).

Ejemplo 43A

Carbamato de *rac*-bencil-(4,4,4-trifluoro-1-hidroxibutan-2-ilo)



5 400 mg de *rac*-2-amino-4,4,4-trifluorobutan-1-ol (Ejemplo 42A, 2,5 mmol, pureza aproximadamente 90 %, 1 equivalente) en 36 ml de 1,4-dioxano se combinaron a TA con 0,38 ml de 50 % de una solución acuosa de carbonato de potasio (1,7 mmol, 0,68 equivalente) y 0,54 ml de cloroformato de bencilo (3,8 mmol, 1,5 equivalentes), y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Después se añadieron otros 0,11 ml de cloroformato de bencilo (0,76 mmol, 0,3 equivalentes) y 0,08 ml de 50 % de una solución acuosa de carbonato de potasio (0,35 mmol, 0,14 equivalentes) y la mezcla se agitó a TA durante otros 30 min. La concentración bajo presión reducida fue seguida de la purificación por medio de HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). El producto en bruto resultante se recogió en acetato de etilo y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 490 mg (70 % del teórico) del compuesto de título.

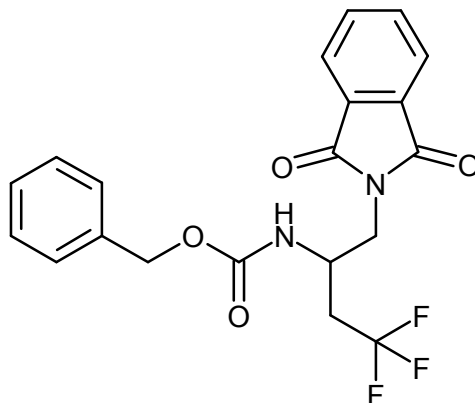
15 CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,81$ min

MS (ESIpos): $m/z = 278,1$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,20 - 2,38$ (m, 1 H), 3,19 – 3,27 (m, 1 H), 3,28 – 3,42 (m, 2 H), 3,72 - 3,83 (m, 1 H), 4,96 - 5,08 (m, 3 H), 7,26 – 7,39 (m, 5 H).

Ejemplo 44A

carbamato de *rac*-bencil-[1-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-4,4,4-trifluorobutan-2-ilo]



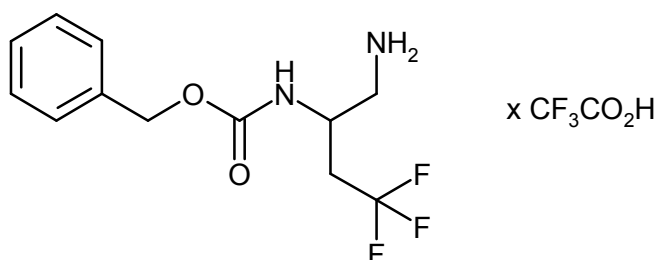
20 Bajo atmósfera de argón, 1,58 g de carbamato de *rac*-bencil-(4,4,4-trifluoro-1-hidroxitbutan-2-ilo) (Ejemplo 43A, 5,70 mmol, 1 equivalente), 0,84 g de 1H-isoindol-1,3(2H)-diona (ftalimida, 5,70 mmol, 1 equivalente) y 2,24 g de trifetilfosfina (8,54 mmol, 1,5 equivalentes) se disolvieron en 28 ml de THF, y se añadieron 1,84 g de (*E*)-diazén-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo (DIAD, 8,54 mmol, 1,5 equivalentes) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 30 min y luego se añadió una mezcla de agua/acetonitrilo. Purificación mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA) dio 1,92 g (79 % del teórico) del compuesto del título.

25 CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,08$ min

MS (ESIpos): $m/z = 407,2$ (M+H)⁺

Ejemplo 45A

30 Trifluoroacetato de carbamato de *rac*-bencil-(1-amino-4,4,4-trifluorobutan-2-ilo)



1,86 g de carbamato de *rac*-bencil-[1-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-4,4,4-trifluorobutan-2-ilo] (Ejemplo 44A, 4,35 mmol, 1 equivalente) se disolvieron en 15,0 ml de solución acuosa al 40 % de metilamina (174 mmol, 40 equivalentes) y la mezcla se agitó en un matraz cerrado a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo a continuación se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 1,25 g (74 % del teórico) del compuesto de título.

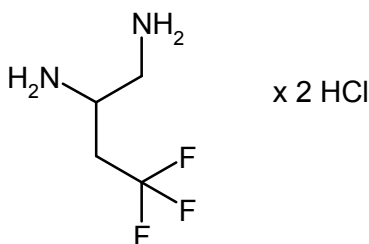
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,64$ min

MS (ESIpos): $m/z = 277,2$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,57 - 2,71$ (m, 1 H), 2,76 - 2,89 (m, 1 H), 2,93 - 3,04 (m, 1 H), 4,00 - 4,14 (m, 1 H), 5,02 (d, 1 H), 5,09 (d, 1 H), 7,27 - 7,42 (m, 5 H), 7,47 - 7,53 (m, 1 H), 7,88 - 8,08 (s ancho, 3 H), [otra señal oculta bajo el pico de DMSO].

Ejemplo 46A

Diclorhidrato de *rac*-4,4,4-Trifluorobutano-1,2-diamina



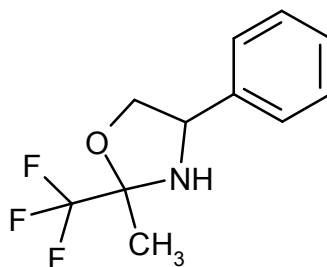
1,99 g (5,10 mmol) de trifluoroacetato de carbamato de *rac*-bencil-(1-amino-4,4,4-trifluorobutan-2-ilo) (Ejemplo 45A) se disolvieron en 130 ml de metanol. Se añadieron 543 mg de paladio sobre carbón (10 %) a TA y la mezcla se hidrogenó bajo presión estándar durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el Celite se lavó con metanol. El filtrado se combinó con 5,1 ml de solución de cloruro de hidrógeno (2 N en éter dietílico), luego se concentró en un evaporador rotativo y se secó bajo presión reducida. Se obtuvieron 1,10 g (100 % del teórico) del compuesto de título.

MS (Procedimiento 11): $m/z = 143,2$ (M-2HCl+H)⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,75 - 2,88$ (m, 1 H), 2,90 - 3,02 (m, 1 H), 3,11 - 3,19 (m, 1 H), 3,21 - 3,29 (m, 1 H), 3,78 - 3,86 (m, 1 H), 8,69 (s ancho, 6 H).

Ejemplo 47A

2-Metil-4-fenil-2-(trifluorometil)-1,3-oxazolidina (diaestereómeros)



55,13 g (492,0 mmol) de 1,1,1-trifluoroacetona en tolueno (1,35 l) se combinaron con 45 g (328,0 mmol) de *rac*-2-amino-2-feniletanol y 8,24 g (32,8 mmol) de piridinio *p*-toluenosulfonato. La mezcla de reacción se hirvió bajo reflujo en un separador de agua durante 16 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, y los sólidos formados se separaron por filtración y se secaron al alto vacío. Esto dio 68,6 g (77 % del teórico, pureza 85 %) del compuesto meta.

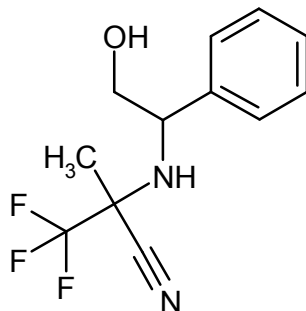
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,99$ min

MS (ESIpos): $m/z = 232$ (M+H)⁺

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,54 (s, 3H), 3,56 (t, 1H), 3,81 (d, 1H), 4,28 (t, 1H), 4,35 - 4,43 (m, 1H), 7,29 - 7,47 (m, 5H).

Ejemplo 48A

3,3,3-Trifluoro-2-[(2-hidroxi-1-feniletíl)amino]-2-metilpropanonitrilo (diaestereómeros)



5

52,8 g (228,3 mmol) de 2-metil-4-fenil-2-(trifluorometil)-1,3-oxazolidina (diaestereómeros) del Ejemplo 47A se cargaron inicialmente bajo argón en diclorometano (2 l) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron 42,85 ml (342,5 mmol) de cianuro de trimetilsililo y 42,1 ml (342,5 mmol) de complejo trifluoruro borónico-éter dietílico gradualmente y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. A continuación, la solución de reacción se vertió en 1,5 l de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. A continuación, se añadieron otros 400 g de hidrogenocarbonato de sodio y la solución se ajustó a un valor de pH 10 con una solución conc. de hidróxido de sodio. La solución acuosa se extrajo tres veces con 500 ml de diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto dio 56,8 g (96 % del teórico, 2 diaestereómeros) del compuesto meta.

10

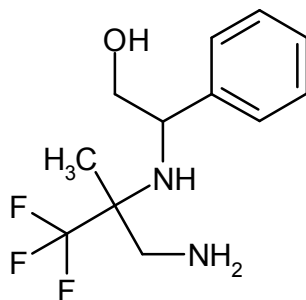
15

CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 0,89 min y 0,93 min.

MS (ESI $^-$): m/z = 303 (M-H+HCOOH) $^-$

Ejemplo 49A

2-[(3-Amino-1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)amino]-2-feniletanol (diaestereómeros)



20

25

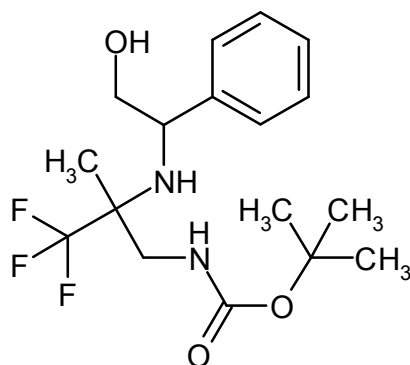
31 g (120,0 mmol) de 3,3,3-trifluoro-2-[(2-hidroxi-1-feniletíl)amino]-2-metilpropanonitrilo del Ejemplo 48A se cargaron inicialmente en metiléter de *terc*-butilo (3,1 l) y se enfrió a 0 °C, se añadieron 18,25 g (480,2 mmol) de hidruro de litio aluminio y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C, primero se desactivó con 24 ml de agua, luego se combinó con 24 ml de 15 % de solución acuosa de hidróxido de potasio y 48 ml de agua. La mezcla resultante se filtró a través de gel de sílice y se lavó con metiléter de *terc*-butilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Esto dio 29,2 g (83 % del teórico, pureza 89 %) del compuesto meta.

CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 0,52 min

MS (ESI $^+$): m/z = 263 (M+H) $^+$

Ejemplo 50A

{3,3,3-trifluoro-2-[(2-hidroxi-1-feniletíl)amino]-2-metilpropil} (diaestereómeros)

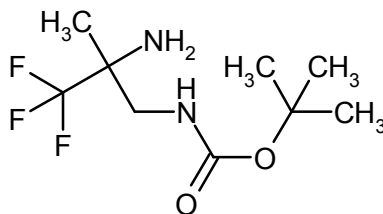


26,2 g (99,9 mmol) de 2-[(3-amino-1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)amino]-2-feniletanol (diaestereómeros) del Ejemplo 49A en THF (500 ml) se combinaron con 29,1 ml (209,8 mmol) de trietilamina y 23,98 g (109,9 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo (disuelto en 286 ml de THF). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y se recogió en 500 ml de cada uno de solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Esto dio 39,80 g (110 % del teórico) del compuesto meta, que se usaron en el próximo paso sin otra purificación.

FIA-MS (Procedimiento 11, ESpos): $m/z = 363 (M+H)^+$

10 Ejemplo 51A

Carbamato de *rac-tert*-butil-(2-amino-3,3,3-trifluoro-2-metilpropilo)



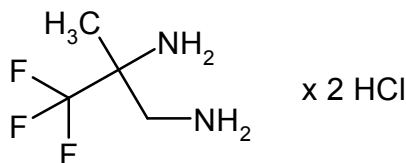
39 g (107,6 mmol) de carbamato de *tert*-butil-{3,3,3-trifluoro-2-[(2-hidroxi-1-feniletil)amino]-2-metilpropilo} del Ejemplo 50A se cargaron inicialmente bajo argón en etanol (700 ml), y se añadieron 5,44 g (53,8 mmol) de hidróxido de paladio(II) (20 % sobre carbón activado, humedecido con agua, aproximadamente 60 %). La mezcla de reacción se hidrogenó a presión estándar durante 16 h. Después la mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía con gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo: 9/1 a 6/4). Esto dio 15,8 g (61 % del teórico) del compuesto meta.

FIA-MS (Procedimiento 11, ESpos): $m/z = 243 (M+H)^+$

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1,22$ (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 3,13 - 3,23 (m, 1H), 3,37 - 3,48 (m, 1H), 4,89 (s ancho, 1H).

Ejemplo 52A

diclorhidrato de *rac*-3,3,3-trifluoro-2-metilpropano-1,2-diamina



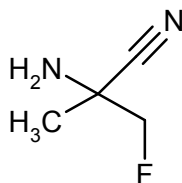
15 g (61,9 mmol) de carbamato de *rac-tert*-butil-(2-amino-3,3,3-trifluoro-2-metilpropilo) del Ejemplo 51A en dioxano (188 ml) se combinaron con 188 ml de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, luego se concentró y se almacenó bajo argón. Esto dio 14,4 g (108 % del teórico) del compuesto meta, que no se sometió a ninguna otra purificación.

FIA-MS (Procedimiento 11, ESpos): $m/z = 143 (M-2HCl+H)^+$

RMN de 1H (400 MHz, D_2O): $\delta = 1,40$ (s, 3H), 3,21 - 3,31 (m, 2H).

Ejemplo 53A

rac-2-Amino-3-fluoro-2-metilpropanonitrilo



El compuesto del título es conocido de la literatura:

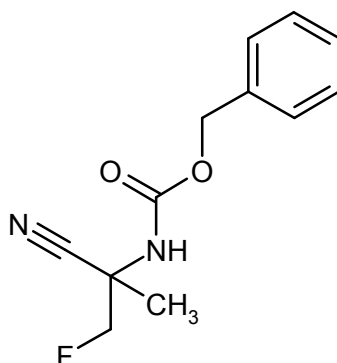
- 1) McConathy, J. y col., Journal de Medicinal Chemistry 2002, 45, 2240-2249.
- 2) Bergmann, E.D. y col., Journal of the Chemical Society 1963, 3462-3463.

5 Otro procedimiento:

1,0 g (0,94 ml; 13,15 mmol) de fluoroacetona se cargaron inicialmente en 11 ml de amoníaco 2 N en metanol. A TA, se añadieron 721 mg (14,72 mmol) de cianuro de sodio y 788 mg (14,72 mmol) de cloruro de amonio sucesivamente, y la mezcla se agitó con reflujo durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió, se filtró y se lavó con cloruro de metileno. Un sólido precipitó del licor madre que se eliminó por filtración. Se separaron por destilación cloruro de metileno y metanol del licor madre a presión estándar. Se obtuvieron 1,32 g del compuesto meta (89 % del teórico, aproximadamente 90 % de pureza). El producto se usó en la próxima reacción sin otra purificación.
 10 CG-EM (Procedimiento 14): $R_t = 1,64$ min
 MS (Elpos): $m/z = 87$ ($M-CH_3$)⁺

Ejemplo 54A

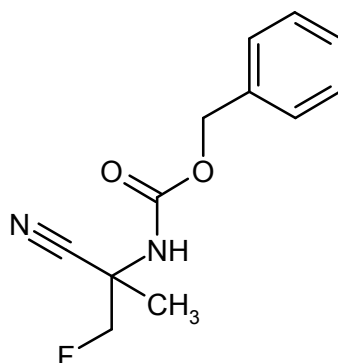
15 carbamato de *rac*-bencil-(2-ciano-1-fluoropropan-2-ilo)



1,34 g (11,83 mmol, aproximadamente 90 %) de *rac*-2-amino-3-fluoro-2-metilpropanonitrilo del Ejemplo 53A en 29 ml de THF/agua (9/1) se combinaron con 5,07 g (36,67 mmol) de carbonato de potasio. A 0 °C, se añadieron 1,69 ml (11,83 mmol) de cloroformato de bencilo lentamente gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. El disolvente se separó por decantación y la fase acuosa se extrajo dos veces mediante agitación con THF y luego se separó por decantación el THF. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se separó mediante cromatografía con gel de sílice (eluyente: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo) y las fracciones de producto se concentraron por evaporación en un evaporador rotativo. Se obtuvieron 1,89 g del compuesto meta (66 % del teórico, 97 % de pureza).
 20 CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,89$ min
 MS (ESIpos): $m/z = 237$ ($M+H$)⁺
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,58$ (d, 3H), 4,47 - 4,78 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,30 - 7,43 (m, 5H), 8,34 (s ancho, 1H).

Ejemplo 55A

30 carbamato de *ent*-bencil-(2-ciano-1-fluoropropan-2-ilo) (enantiómero A)



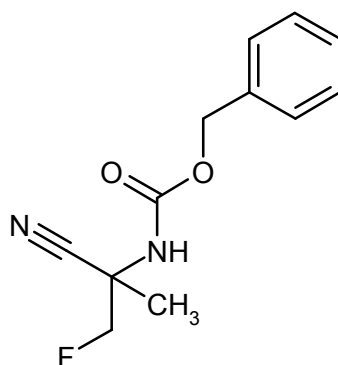
3,0 g (12,69 mmol) de carbamato de *rac*-bencil-(2-ciano-1-fluoropropan-2-ilo) del Ejemplo 54A se separaron en los enantiómeros mediante separación preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5 μ m, 250 x 20 mm, eluyente: 80 % de isohexano, 20 % de isopropanol, caudal: 15 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

5 Enantiómero A: Rendimiento: 1,18 g (> 99 % de ee)

R_t = 5,37 min [Daicel Chiralcel AY-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm; eluyente: 70 % de isohexano, 30 % de 2-propanol; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

Ejemplo 56A

carbamato de *ent*-bencil-(2-ciano-1-fluoropropan-2-ilo) (enantiómero B)



10

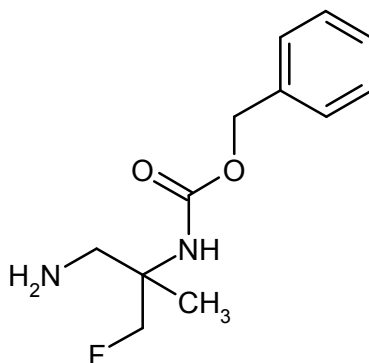
3,0 g (12,69 mmol) de carbamato de *rac*-bencil-(2-ciano-1-fluoropropan-2-ilo) del Ejemplo 54A se separaron en los enantiómeros mediante separación preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5 μ m, 250 x 20 mm, eluyente: 80 % de isohexano, 20 % de isopropanol, caudal: 15 ml/min; 40 °C, detección: 220 nm].

Enantiómero B: Rendimiento: 1,18 g (> 99 % de ee)

15 R_t = 6,25 min [Daicel Chiralcel AY-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm; eluyente: 70 % de isohexano, 30 % de 2-propanol; caudal 1,0 ml/min; 40 °C; detección: 220 nm].

Ejemplo 57A

carbamato de *rac*-bencil-(1-amino-3-fluoro-2-metilpropan-2-ilo)



Bajo atmósfera de argón, 1,2 g (5,08 mmol) de carbamato de *rac*-bencil-(2-ciano-1-fluoropropan-2-ilo) del Ejemplo 54A en 14,9 ml de 7 N amoníaco en metanol se combinaron con 1,55 g de níquel Raney (suspensión acuosa) y se hidrogenó a un presión de hidrógeno aproximada de 25 bares y TA durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselgur, se lavó con metanol y se concentró. Se obtuvieron 1,2 g del compuesto meta (98 % del teórico).

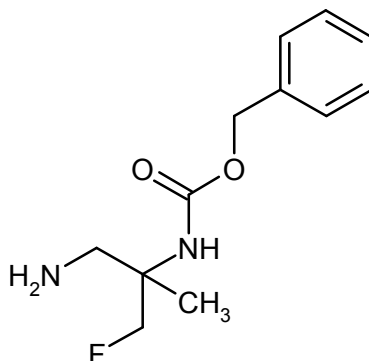
5

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,49$ min

MS (ESIpos): $m/z = 241$ (M+H)⁺

Ejemplo 58A

carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-3-fluoro-2-metilpropan-2-ilo) (enantiómero A)



10

Bajo atmósfera de argón, 1,2 g (5,08 mmol) de carbamato de *ent*-bencil-(2-ciano-1-fluoropropan-2-ilo) (enantiómero A) del Ejemplo 55A en 14,9 ml de 7 N amoníaco en metanol se combinaron con 1,55 g de níquel Raney (suspensión acuosa) y se hidrogenó a un presión de hidrógeno aproximada de 25 bares y TA durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselgur, se lavó con metanol y se concentró. Se obtuvieron 700 mg del compuesto meta (57 % del teórico, aproximadamente 85 % de pureza).

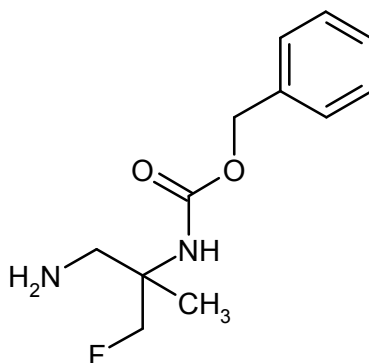
15

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,52$ min

MS (ESIpos): $m/z = 241$ (M+H)⁺

Ejemplo 59A

carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-3-fluoro-2-metilpropan-2-ilo) (enantiómero B)



20

Bajo atmósfera de argón, 1,2 g (5,08 mmol) de carbamato de *ent*-bencil-(2-ciano-1-fluoropropan-2-ilo) (enantiómero B) del Ejemplo 56A en 14,9 ml de 7 N amoníaco en metanol se combinaron con 1,55 g de níquel Raney (suspensión acuosa) y se hidrogenó a un presión de hidrógeno aproximada de 25 bares y TA durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselgur, se lavó con metanol y se concentró. Se obtuvieron 1,2 g del compuesto meta (98 % del teórico, aproximadamente 85 % de pureza).

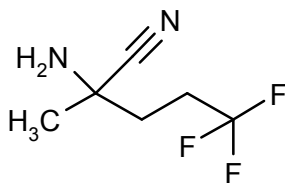
25

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,50$ min

MS (ESIpos): $m/z = 241$ (M+H)⁺

Ejemplo 60A

rac-2-Amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentanonitrilo

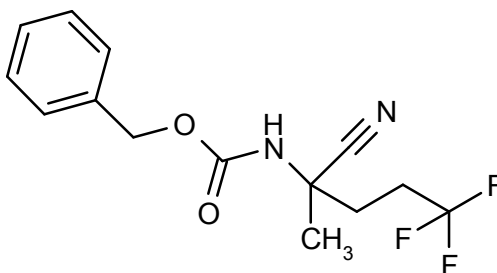


8,0 g (57,1 mmol) de 5,5,5-trifluoropentan-2-ona [Registro y N° de CAS: 1341078-97-4; disponible comercialmente, o la metil cetona puede prepararse mediante los procedimientos de la literatura que son conocidos por aquellos especialistas en el arte, por ejemplo, vía a) dos pasos de 4,4,4-trifluorobutanal de acuerdo con Y. Bai y col. *Angewandte Chemie* 2012, 51, 4112-4116; K. Hiroi y col. *Synlett* 2001, 263-265; K. Mikami y col. 1982 *Chemistry Letters*, 1349-1352; b) o de ácido 4,4,4-trifluorobutanoico de acuerdo con A. A. Wube y col. *Bioorganic y Medicinal Chemistry* 2011, 19, 567-579; G. M. Rubottom y col. *Journal de Organic Chemistry* 1983, 48, 1550-1552; T. Chen y col. *Journal de Organic Chemistry* 1996, 61, 4716-4719. El producto que puede aislarse mediante destilación o cromatografía] se cargó inicialmente en 47,8 ml de amoníaco 2 N en metanol, se añadieron 3,69 g (75,4 mmol) de cianuro de sodio y 4,03 g (75,4 mmol) de cloruro de amonio a temperatura ambiente y la mezcla se agitó bajo reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió éter dietílico y los sólidos presentes se separaron por filtración. El disolvente se separó por destilación del filtrado bajo presión estándar. Se obtuvieron 8,7 g del compuesto de título (92 % del teórico) como un residuo, que se usó en el próximo paso sin otra purificación.

CG-EM (Procedimiento 14): $R_t = 1,90$ min
 MS (ESpos): $m/z = 151$ ($M-CH_3$)⁺

Ejemplo 61A

carbamato de *rac*-bencil-(2-ciano-5,5,5-trifluoropentan-2-ilo)

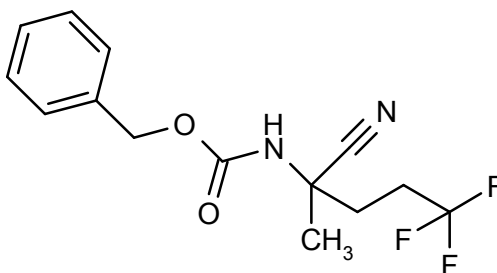


8,7 g (52,36 mmol) de *rac*-2-amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentanonitrilo del Ejemplo 60A se cargaron inicialmente en 128 ml de tetrahidrofurano/agua = 9/1, y se añadieron 22,43 g (162,3 mmol) de carbonato de potasio. A 0 °C, se añadieron 8,93 g (52,36 mmol) de clorofornato de bencilo gota a gota. Después se permitió que se calentara gradualmente la mezcla a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente sobrenadante se separó por decantación, el residuo se agitó dos veces, cada vez con 100 ml de tetrahidrofurano, y luego el disolvente sobrenadante se separó por decantación cada vez. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el producto en bruto se purificó por medio de cromatografía con gel de sílice (eluyente: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 9/1 a 4/1). Se obtuvieron 11,14 g del compuesto de título (68 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,01$ min
 MS (ESIpos): $m/z = 301$ ($M+H$)⁺
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,58 (s, 3H), 2,08 - 2,21 (m, 2H), 2,24 - 2,52 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,29 - 7,41 (m, 5H), 8,17 (s ancho, 1H).

Ejemplo 62A

carbamato de *ent*-bencil-(2-ciano-5,5,5-trifluoropentan-2-ilo) (enantiómero A)



11,14 g de carbamato de *rac*-bencil-(2-ciano-5,5,5-trifluoropentan-2-ilo) del Ejemplo 61A se separaron en los enantiómeros mediante separación preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 μ m, SFC, 250 x 50 mm, eluyente: 94 % de dióxido de carbono, 6 % de metanol, caudal: 200 ml/min, temperatura: 38 °C, presión: 135 bar; detección: 210 nm].

5 Enantiómero A: 4,12 g (aproximadamente 79 % de ee)

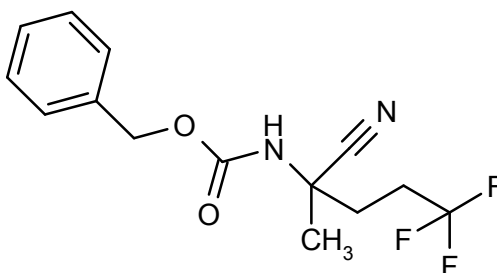
R_t = 1,60 min [SFC, Daicel Chiralpak AZ-H, 250 x 4,6 mm, 5 μ m, eluyente: 90 % de dióxido de carbono, 10 % de metanol, caudal: 3 ml/min, temperatura: 30 °C, detección: 220 nm].

CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 1,01 min

MS (ESIpos): m/z = 301 (M+H)⁺

10 Ejemplo 63A

carbamato de *ent*-bencil-(2-ciano-5,5,5-trifluoropentan-2-ilo) (enantiómero B)



11,14 g de carbamato de *rac*-bencil-(2-ciano-5,5,5-trifluoropentan-2-ilo) del Ejemplo 61A se separaron en los enantiómeros mediante separación preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 μ m, SFC, 250 x 50 mm, eluyente: 94 % de dióxido de carbono, 6 % de metanol, caudal: 200 ml/min, temperatura: 38 °C, presión: 135 bar; detección: 210 nm].

15 Enantiómero B: 4,54 g (aproximadamente 70 % de ee, aproximadamente 89 % de pureza)

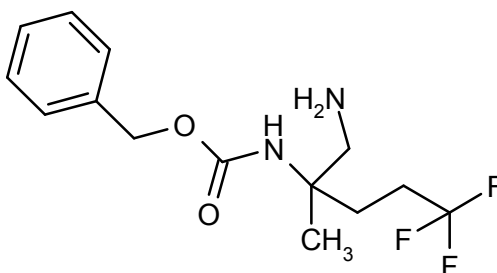
R_t = 1,91 min [SFC, Daicel Chiralpak AZ-H, 250 x 4,6 mm, 5 μ m, eluyente: 90 % de dióxido de carbono, 10 % de metanol, caudal: 3 ml/min, temperatura: 30 °C, detección: 220 nm].

20 CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 1,01 min

MS (ESIpos): m/z = 301 (M+H)⁺

Ejemplo 64A

carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentan-2-ilo) (enantiómero A)



25 4,12 g (13,17 mmol) de carbamato de *ent*-bencil-(2-ciano-5,5,5-trifluoropentan-2-ilo) (enantiómero A) del Ejemplo 62A se disolvieron en 39 ml de una solución 7 N de amoníaco en metanol, y se añadieron 4 g de níquel Raney (50 % de suspensión acuosa) bajo argón. La mezcla de reacción se hidrogenó en una autoclave a 20-30 bares durante la noche. Se añadió otro gramo de níquel Raney (50 % de suspensión acuosa) y la mezcla de reacción se hidrogenó en una autoclave a 20-30 bares durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselgur, se enjuagó con metanol y se concentró. Se obtuvieron 3,35 g (56 % del teórico; pureza aproximadamente 67 %) del compuesto meta que se usaron en el próximo paso sin otra purificación.

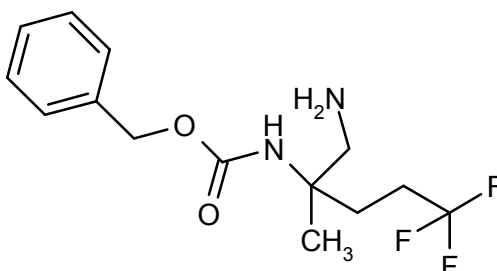
30 CL-EM (Procedimiento 8): R_t = 1,68 min

MS (ESIpos): m/z = 305 (M+H)⁺

35 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,13 (s, 3H), 1,40 (s ancho, 2H), 1,70 - 1,80 (m, 1H), 1,83 - 1,95 (m, 1H), 2,08 - 2,2 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,85 (s ancho, 1H), 7,28 - 7,41 (m, 5H).

Ejemplo 65A

Carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentan-2-ilo) (enantiómero B)



4,54 g (13,45 mmol; pureza aproximadamente 89 %) de carbamato de *ent*-bencil-(2-ciano-5,5,5-trifluoropentan-2-ilo) (enantiómero A) del Ejemplo 63A se disolvieron en 39 ml de una solución 7 N de amoníaco en metanol, y se añadieron 5 g de níquel Raney (50 % de suspensión acuosa) bajo argón. La mezcla de reacción se hidrogenó en una autoclave a 20-30 bares durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselgur, se enjuagó con metanol y se concentró. Se obtuvieron 4,20 g (97 % del teórico; pureza aproximadamente 95 %) del compuesto meta, que se usaron en el próximo paso sin otra purificación.

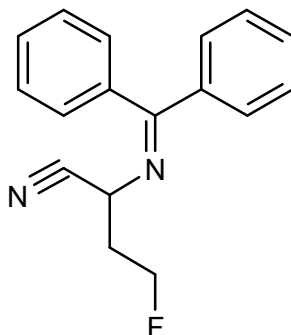
CL-EM (Procedimiento 7): $R_t = 2,19$ min

MS (ESIpos): $m/z = 305$ (M+H)⁺

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,13 (s, 3H), 1,40 (s ancho, 2H), 1,69 - 1,80 (m, 1H), 1,83 - 1,96 (m, 1H), 2,07 - 2,22 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,85 (s ancho, 1H), 7,27 - 7,40 (m, 5H).

Ejemplo 66A

rac-2-[(Difenilmetil)amino]-4-fluorobutanonitrilo



15 16,5 g (74,91 mmol) de [(difenilmetil)amino]acetonitrilo se cargaron inicialmente en 495 ml de THF abs., y se añadieron 35,96 ml (89,89 mmol) de *n*-butil-litio (2,5 N en hexano) a -78 °C bajo argón, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min. A continuación, la solución de reacción se calentó a 0 °C. Se añadieron 13,03 g (74,91 mmol) de 1-yodo-2-fluoroetano gota a gota a la solución de reacción, que se agitó a 0 °C durante otros 15 min. La solución de reacción se desactivó con agua a 0 °C, se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron mediante rotación y evaporación. El residuo se purificó por medio de cromatografía con gel de sílice (eluyente: diclorometano/ciclohexano = 1/1 a 2/1). Se obtuvieron 18,7 g del compuesto meta (80 % del teórico, 85 % de pureza).

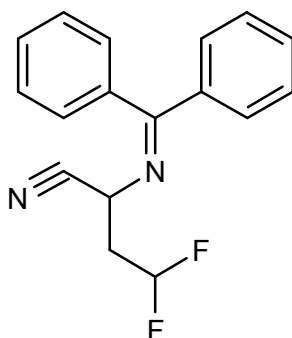
CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 2,42$ min

25 MS (ESIpos): $m/z = 267$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,13 - 2,41$ (m, 2H), 4,40 (t, 1H), 4,43 - 4,71 (m, 2H), 7,25 - 7,30 (m, 2H), 7,33 - 7,63 (m, 8H).

Ejemplo 67A

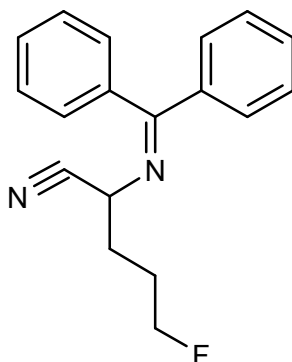
rac-2-[(Difenilmetil)amino]-4,4-difluorobutanonitrilo



18 g (81,72 mmol) de [(difenilmetileno)amino]acetonitrilo se cargaron inicialmente en 500 ml de THF abs., y se añadieron 39,22 ml (98,06 mmol) de *n*-butil-litio (2,5 N en hexano) a -78 °C bajo argón, y la mezcla se agitó a -78 °C durante otros 15 min. A continuación, la solución de reacción se calentó a 0 °C. Se añadieron 17,25 g (89,89 mmol) de 1,1-difluoro-2-yodoetano gota a gota a la solución de reacción, que se agitó a 0 °C durante otros 15 min. La solución de reacción se desactivó con agua a 0 °C, se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó tres veces con solución semisaturada acuosa de cloruro de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron mediante rotación y evaporación. El residuo se purificó por medio de cromatografía con gel de sílice (eluyente: diclorometano/ ciclohexano 1/1). Se obtuvieron 13,57 g del compuesto meta (49 % del teórico, 84 % de pureza).
 CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 2,48$ min
 MS (ESIpos): $m/z = 285$ (M+H)⁺
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 2,53 - 2,61$ (m, 2H; oscurecido parcialmente por el pico de disolvente), 4,50 (t, 1H), 6,08 - 6,41 (m, 1H), 7,23 - 7,33 (m, 2H), 7,38 - 7,47 (m, 2H), 7,49 - 7,67 (m, 6H).

15 Ejemplo 68A

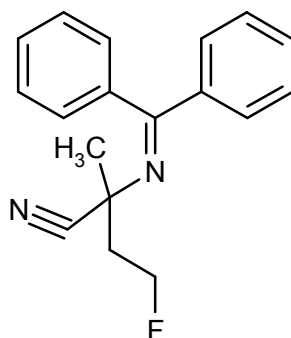
rac-2-[(Difenilmetileno)amino]-5-fluoropentanonitrilo



18 g (81,72 mmol) de [(difenilmetileno)amino]acetonitrilo se cargaron inicialmente en 500 ml de THF abs., y se añadieron 39,22 ml (98,06 mmol) de *n*-butil-litio (2,5 N en hexano) a -78 °C bajo argón, y la mezcla se agitó a -78 °C durante otros 15 min. A continuación, la solución de reacción se calentó a 0 °C y se añadieron 16,9 g (89,89 mmol) de 1-fluoro-3-yodopropano gota a gota a la solución de reacción, que se agitó a 0 °C durante otros 15 min. La solución de reacción se desactivó con agua a 0 °C, se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron mediante rotación y evaporación. El residuo se purificó por medio de cromatografía con gel de sílice (eluyente: 100 % de tolueno, purificación posterior con diclorometano /ciclohexano = 1/1 a 2/1). Se obtuvo un total de 16,73 g del compuesto meta (73 % del teórico).
 CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 2,50$ min
 MS (ESIpos): $m/z = 281$ (M+H)⁺
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1,66 - 1,85$ (m, 2H), 1,87 - 2,00 (m, 2H), 4,26 - 4,41 (m, 2H), 4,43 - 4,55 (m, 1H), 7,20 - 7,33 (m, 2H), 7,38 - 7,48 (m, 2H), 7,48 - 7,63 (m, 6H).

Ejemplo 69A

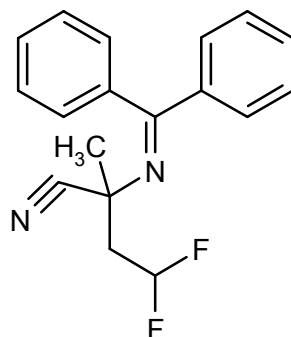
rac-2-[(Difenilmetileno)amino]-4-fluoro-2-metilbutanonitrilo



19,94 g (63,64 mmol, 85 % de pureza) de *rac*-2-[(difenilmetileno)amino]-4-fluorobutanonitrilo del Ejemplo 66A se cargaron inicialmente en 421 ml de THF abs., y se añadieron 25,71 ml (64,28 mmol) de *n*-butil-litio (2,5 N en hexano) a -78 °C bajo argón, y la mezcla se agitó a -78 °C durante otros 10 min. A continuación, se añadieron 36,1 g (254,57 mmol) de yodometano a la solución de reacción a -78 °C. La mezcla de reacción se llevó gradualmente a 0 °C durante 4,5 h. Después de la eliminación completa del material de partida, la solución de reacción se desactivó con agua a 0 °C, se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó dos veces con solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró mediante rotación y evaporación. El residuo se purificó por medio de cromatografía con gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 15/1). Se obtuvieron 17,2 g del compuesto meta (78 % del teórico, 81 % de pureza).
 CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 2,46$ min
 MS (ESIpos): $m/z = 281$ (M+H)⁺
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1,65 - 1,67$ (s, 3H), 2,30 - 2,47 (m, 2H), 4,55 - 4,84 (m, 2H), 7,27 - 7,32 (m, 2H), 7,37 - 7,42 (m, 2H), 7,43 - 7,52 (m, 6H).

15 Ejemplo 70A

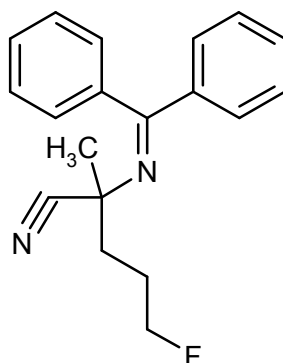
rac-2-[(Difenilmetileno)amino]-4,4-difluoro-2-metilbutanonitrilo



13,07 g (38,62 mmol) de *rac*-2-[(difenilmetileno)amino]-4,4-difluorobutanonitrilo del Ejemplo 67A se cargaron inicialmente en 255 ml de THF abs., y se añadieron 15,6 ml (39,0 mmol) de *n*-butil-litio (2,5 N en hexano) a -78 °C bajo argón, y la mezcla se agitó a -78 °C durante otros 10 min. A continuación, se añadieron 22,6 g (154,46 mmol) de yodometano a la solución de reacción a -78 °C. La mezcla de reacción se llevó gradualmente a 0 °C durante 3,5 h. Después de la eliminación completa del material de partida, la solución de reacción se desactivó con agua a 0 °C, se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó dos veces con solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró mediante rotación y evaporación. El residuo se purificó por medio de cromatografía con gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 15/1). Se obtuvieron 11,4 g del compuesto meta (91 % del teórico, 92 % de pureza).
 CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 2,52$ min
 MS (ESIpos): $m/z = 299$ (M+H)⁺
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1,67$ (s, 3H), 2,55 - 2,77 (m, 2H), 6,14 - 6,48 (m, 1H), 7,28 - 7,34 (m, 2H), 7,36 - 7,44 (m, 2H), 7,44 - 7,54 (m, 6H).

Ejemplo 71A

rac-2-[(Difenilmetileno)amino]-5-fluoro-2-metilpentanonitrilo



16,73 g (59,68 mmol) de *rac*-2-[(difenilmetil)amino]-5-fluoropentanitrilo del Ejemplo 68A se cargaron inicialmente en 394 ml de THF abs., y se añadieron 24,11 ml (60,27 mmol) de *n*-butil-litio (2,5 N en hexano) a -78 °C bajo argón, y la mezcla se agitó a -78 °C durante otros 10 min. A continuación, se añadieron 34,93 g (238,70 mmol) de yodometano a la solución de reacción a -78 °C. La mezcla de reacción se llevó gradualmente a 0 °C durante 4,5 h. La solución de reacción se desactivó con agua a 0 °C, se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó dos veces con solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró mediante rotación y evaporación. El residuo se purificó por medio de cromatografía con gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 15/1). Se obtuvieron 18,94 g del compuesto meta (95 % del teórico, 88 % de pureza).

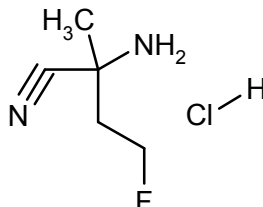
CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 2,55$ min

MS (ESIpos): $m/z = 295$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,62$ (s, 3H), 1,73 - 1,90 (m, 2H), 1,94 - 2,03 (m, 1H), 2,04 - 2,18 (m, 1H), 4,47 (t, 1H), 4,58 (t, 1H), 7,23 - 7,33 (m, 2H), 7,35 - 7,43 (m, 2H), 7,44 - 7,56 (m, 6H).

15 Ejemplo 72A

clorhidrato de *rac*-2-Amino-4-fluoro-2-metilbutanonitrilo



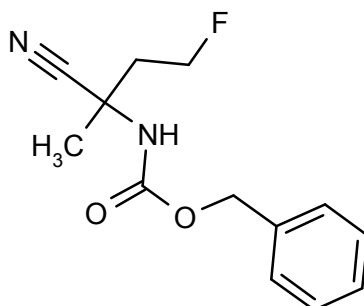
17,45 g (50,45 mmol; 81 % de pureza) de *rac*-2-[(difenilmetil)amino]-4-fluoro-2-metilbutanonitrilo del Ejemplo 69A se disolvieron en 235,6 ml de tetrahidrofurano y 9,1 ml de agua, se añadieron 111 ml (55,46 mmol) de solución de cloruro de hidrógeno (0,5 N en éter dietílico) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción levemente turbia se combinó con 25,21 ml (50,42 mmol) de solución de cloruro de hidrógeno (2 N en éter dietílico) y se concentró mediante rotación y evaporación. El producto en bruto aislado se hizo reaccionar luego directamente y sin otra purificación.

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 0,22$ min

MS (ESpos): $m/z = 117$ (M-HCl+H)⁺

Ejemplo 73A

Carbamato de *rac*-bencil-(2-ciano-4-fluorobutan-2-ilo)



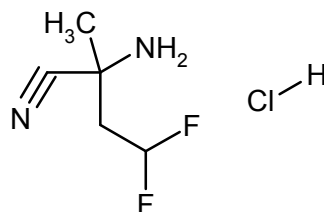
El producto en bruto clorhidrato de *rac*-2-amino-4-fluoro-2-metilbutanonitrilo del Ejemplo 72A se cargó inicialmente en 165 ml de tetrahidrofurano/agua (1:1), y se añadieron 28,57 g (206,71 mmol) de carbonato de potasio y 9,46 g (55,46 mmol) de cloroformato de bencilo. La mezcla de reacción (mezcla bifásica) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron otros 1,72 g (10,1 mmol) de cloroformato de bencilo a la reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otros 2 h. A continuación, se separó el sistema bifásico y se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con solución saturada

5 acuosa de cloruro de sodio, y luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron mediante rotación y evaporación. El residuo se purificó por medio de cromatografía con gel de sílice (eluyente: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo = 20/1 a 5/1). Se obtuvieron 5,04 g del compuesto meta (38 % del teórico durante dos

10 pasos, 96 % de pureza).
 CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,95$ min
 MS (ESIpos): $m/z = 251$ (M+H)⁺
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,59 (s, 3H), 2,20 - 2,43 (m, 2H), 4,55 (t, 1H), 4,67 (t, 1H), 5,08 (s, 2H), 7,28 - 7,45 (m, 5H), 8,12 (s ancho, 1H).

15 Ejemplo 74A

clorhidrato de *rac*-2-Amino-4,4-difluoro-2-metilbutanonitrilo



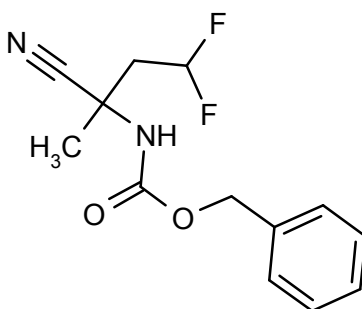
10,84 g (33,43 mmol; 92 % de pureza) de *rac*-2-[(difenilmetileno)amino]-4,4-difluoro-2-metilbutanonitrilo del Ejemplo 70A se disolvieron en 156 ml de tetrahidrofurano y 6 ml de agua, se añadieron 73,5 ml (36,77 mmol) de solución de cloruro de hidrógeno (0,5 N en éter dietílico) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se combinó con 16,71 ml (33,43 mmol) de solución de cloruro de hidrógeno (2 N en éter dietílico) y se concentraron mediante rotación y evaporación. El producto en bruto aislado se hizo reaccionar luego

20 directamente y sin otra purificación.
 CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 0,32$ min
 MS (ESpos): $m/z = 135$ (M-HCl+H)⁺

25

Ejemplo 75A

Carbamato de *rac*-bencil-(2-ciano-4,4-difluorobutan-2-ilo)



El producto en bruto clorhidrato de *rac*-2-amino-4,4-difluoro-2-metilbutanonitrilo del Ejemplo 74A se cargó inicialmente en 109 ml de tetrahidrofurano/agua (1:1), y se añadieron 18,94 g (137,06 mmol) de carbonato de potasio y 6,27 g (36,77 mmol) de cloroformato de bencilo. La mezcla de reacción (mezcla bifásica) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron otros 1,14 g (6,69 mmol) de cloroformato de bencilo a la reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 h. A continuación, se separó el sistema bifásico y se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, y luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron mediante rotación y evaporación. El residuo se purificó por medio de cromatografía con gel de sílice (eluyente: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo = 20/1 a 5/1). Se obtuvieron 7,68 g del compuesto meta (61 % del teórico durante dos pasos, 71 % de pureza).

30

35

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 2,04$ min

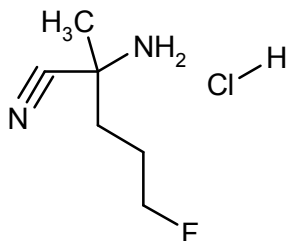
MS (ESIpos): $m/z = 269$ (M+H)⁺
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,65 (s, 3H), 2,51 - 2,65 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,08 - 6,41 (m, 1H), 7,27 -

40

7,44 (m, 5H), 8,24 (s ancho, 1H).

Ejemplo 76A

clorhidrato de *rac*-2-Amino-5-fluoro-2-metilpentanonitrilo



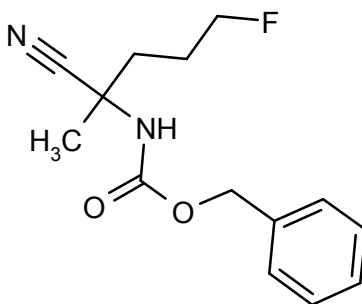
5 18,94 g (56,62 mmol; 88 % de pureza) de *rac*-2-[(difenilmetileno)amino]-5-fluoro-2-metilpentanonitrilo del Ejemplo 71A se disolvieron en 264,6 ml de tetrahidrofurano y 10,2 ml de agua, se añadieron 124,6 ml (62,28 mmol) de solución de cloruro de hidrógeno (0,5 N en éter dietílico) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se combinó con 28,3 ml (56,62 mmol) de solución de cloruro de hidrógeno (2 N en éter dietílico) y se concentró mediante rotación y evaporación. El producto en bruto aislado se hizo reaccionar luego directamente y sin otra purificación.

10 CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 0,25$ min

MS (ESpos): $m/z = 131$ (M-HCl+H)⁺

Ejemplo 77A

Carbamato de *rac*-bencil-(2-ciano-5-fluoropentan-2-ilo)



15 El producto en bruto clorhidrato de *rac*-2-amino-5-fluoro-2-metilpentanonitrilo del Ejemplo 76A se cargó inicialmente en 185 ml de tetrahidrofurano/agua (1:1), y se añadieron 32,09 g (232,18 mmol) de carbonato de potasio y 10,63 g (62,29 mmol) de cloroformato de bencilo. La mezcla de reacción (mezcla bifásica) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron otros 1,93 g (11,33 mmol) de cloroformato de bencilo a la reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otros 2 h. A continuación, se separó el sistema bifásico y se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, y luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron mediante rotación y evaporación. El residuo se purificó por medio de cromatografía con gel de sílice (eluyente: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo = 20/1 a 5/1). Se obtuvieron 11,77 g del compuesto meta (72 % del teórico durante dos

25 pasos, 92 % de pureza).

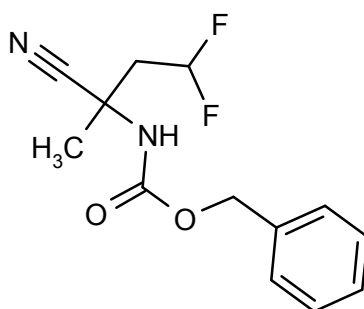
CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 2,03$ min

MS (ESIpos): $m/z = 265$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,55 (s, 3H), 1,66 - 1,85 (m, 2H), 1,86 - 2,04 (m, 2H), 4,40 (t, 1H), 4,52 (t, 1H), 5,08 (s, 2H), 7,28 - 7,44 (m, 5H), 8,05 (s ancho, 1H).

Ejemplo 78A

Carbamato de *ent*-bencil-(2-ciano-4,4-difluorobutan-2-ilo) (enantiómero A)



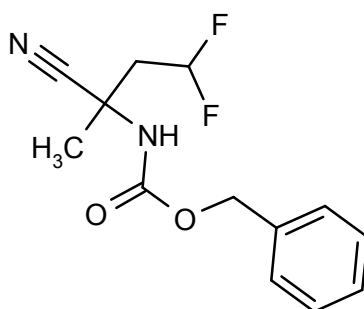
- 5 7,68 g (20,33 mmol, 71 % de pureza) de carbamato de *rac*-bencil-(2-ciano-4,4-difluorobutan-2-ilo) del Ejemplo 75A se separaron en los enantiómeros mediante separación preparativa en una fase quirál [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5 μ m, 250 x 20 mm, eluyente: 80 % de isohexano, 20 % de isopropanol, caudal: 25 ml/min; temperatura: 22 $^{\circ}$ C, detección: 210 nm].

Enantiómero A: Rendimiento: 2,64 g (> 99 % de ee)

R_t = 6,67 min [Chiralpak AY-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm; eluyente: 80 % de isohexano, 20 % de isopropanol; caudal: 3 ml/min; detección: 220 nm].

Ejemplo 79A

- 10 Carbamato de *ent*-bencil-(2-ciano-4,4-difluorobutan-2-ilo) (enantiómero B)



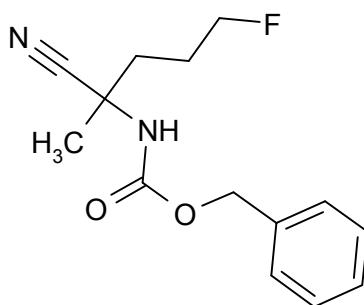
- 15 7,68 g (20,33 mmol, 71 % de pureza) de carbamato de *rac*-bencil-(2-ciano-4,4-difluorobutan-2-ilo) del Ejemplo 75A se separaron en los enantiómeros mediante separación preparativa en una fase quirál [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5 μ m, 250 x 20 mm, eluyente: 80 % de isohexano, 20 % de isopropanol, caudal: 25 ml/min; temperatura: 22 $^{\circ}$ C, detección: 210 nm].

Enantiómero B: Rendimiento: 2,76 g (93 % de ee)

R_t = 7,66 min [Chiralpak AY-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm; eluyente: 80 % de isohexano, 20 % de isopropanol; caudal: 3 ml/min; detección: 220 nm].

Ejemplo 80A

- 20 Carbamato de *ent*-bencil-(2-ciano-5-fluoropentan-2-ilo) (enantiómero A)



- 25 11,77 g (40,97 mmol, 92 % de pureza) de carbamato de *rac*-bencil-(2-ciano-5-fluoropentan-2-ilo) del Ejemplo 77A se separaron en los enantiómeros mediante separación preparativa en una fase quirál [columna: SFC Daicel Chiralpak AZ-H, 5 μ m, 250 x 30 mm, eluyente: 90 % de CO₂, 10 % de metanol, caudal: 100 ml/min; temperatura: 40 $^{\circ}$ C, detección: 210 nm].

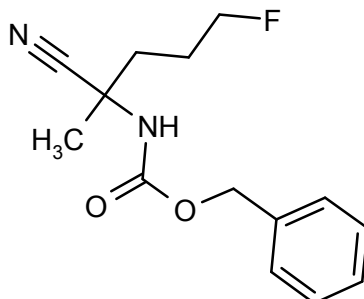
Enantiómero A: Rendimiento: 5,7 g (> 99 % de ee)

R_t = 1,76 min [SFC Chiralpak AZ-3, 3 μ m, 50 x 4,6 mm; eluyente: CO₂/metanol gradiente (5 % a 60 % de metanol);

caudal: 3 ml/min; detección: 220 nm].

Ejemplo 81A

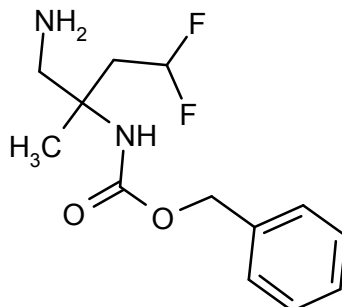
carbamato de *ent*-bencil-(2-ciano-5-fluoropentan-2-ilo) (enantiómero B)



- 5 11,77 g (40,97 mmol, 92 % de pureza) de carbamato de *rac*-bencil-(2-ciano-5-fluoropentan-2-ilo) del Ejemplo 77A se separaron en los enantiómeros mediante separación preparativa en una fase quiral [columna: SFC Daicel Chiralpak AZ-H, 5 μ m, 250 x 30 mm, eluyente: 90 % de CO₂, 10 % de metanol, caudal: 100 ml/min; temperatura: 40 °C, detección: 210 nm].
Enantiómero B: Rendimiento: 5,0 g (> 99 % de ee)
- 10 R_t = 1,97 min [SFC Chiralpak AZ-3, 3 μ m, 50 x 4,6 mm; eluyente: CO₂/metanol gradiente (5 % a 60 % de metanol); caudal: 3 ml/min; detección: 220 nm].

Ejemplo 82A

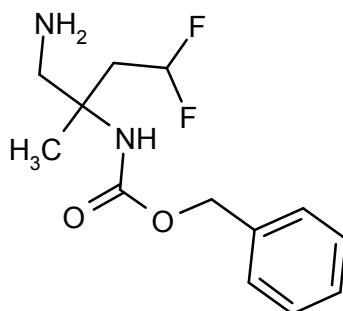
carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-4,4-difluoro-2-metilbutan-2-ilo) (enantiómero A)



- 15 2,3 g (8,57 mmol) de carbamato de *ent*-bencil-(2-ciano-4,4-difluorobutan-2-ilo) (enantiómero A) del Ejemplo 78A se disolvieron en 75 ml de una solución 7 N de amoníaco en metanol, y se añadieron 2,66 g de níquel Raney (50 % de suspensión acuosa) bajo argón. La mezcla de reacción se hidrogenó en una autoclave a 20-30 bares durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se enjuagó con metanol y amoníaco 2 N en metanol, y se concentró. Se obtuvieron 2,23 g del compuesto meta (94 % del teórico, 98 % de pureza).
- 20 CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,48 min
MS (ESIpos): m/z = 273 (M+H)⁺
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,19 (s, 3H), 1,48 (s ancho, 2H), 2,08 - 2,40 (m, 2H), 2,53 - 2,72 (m, 2H; oscurecido parcialmente por el pico de disolvente), 5,00 (s, 2H), 5,90 - 6,23 (m, 1H), 6,95 (s ancho, 1H), 7,25 - 7,41 (m, 5H).

25 Ejemplo 83A

carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-4,4-difluoro-2-metilbutan-2-ilo) (enantiómero B)



2,76 g (10,29 mmol) de carbamato de *ent*-bencil-(2-ciano-4,4-difluorobutan-2-ilo) (enantiómero B) del Ejemplo 79A se disolvieron en 90 ml de una solución 7 N de amoníaco en metanol, y se añadieron 3,19 g de níquel Raney (50 % de suspensión acuosa) bajo argón. La mezcla de reacción se hidrogenó en una autoclave a 20-30 bares durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se enjuagó con metanol y amoníaco 2 N en metanol, y se concentró. Se obtuvieron 2,64 g del compuesto meta (88 % del teórico, 93 % de pureza).

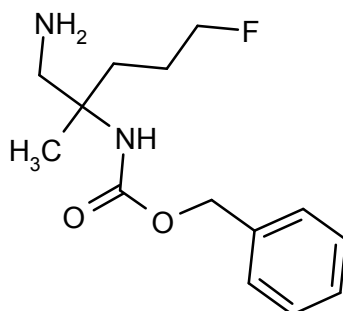
CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,49$ min

MS (ESIpos): $m/z = 273$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,19 (s, 3H), 1,48 (s ancho, 2H), 2,08 - 2,40 (m, 2H), 2,53 - 2,73 (m, 2H; oscurecido parcialmente por el pico de disolvente), 5,00 (s, 2H), 5,90 - 6,24 (m, 1H), 6,95 (s ancho, 1H), 7,25 - 7,41 (m, 5H).

Ejemplo 84A

carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-5-fluoro-2-metilpentan-2-ilo) (enantiómero A)



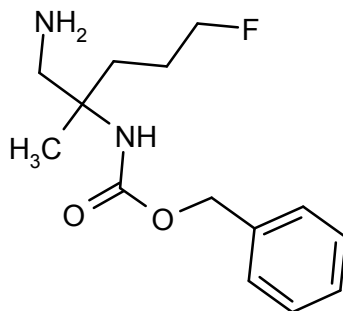
5,7 g (21,57 mmol) de carbamato de *ent*-bencil-(2-ciano-5-fluoropentan-2-ilo) (enantiómero A) del Ejemplo 80A se disolvieron en 125 ml de una solución 7 N de amoníaco en metanol, y se añadieron 6,68 g de níquel Raney (50 % de suspensión acuosa) bajo argón. La mezcla de reacción se hidrogenó en una autoclave a 20-30 bares durante 4,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se enjuagó con metanol y amoníaco 2 N en metanol, y se concentró. Se obtuvieron 5,22 g del compuesto meta (77 % del teórico, 85 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,51$ min

MS (ESIpos): $m/z = 269$ (M+H)⁺

Ejemplo 85A

carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-5-fluoro-2-metilpentan-2-ilo) (enantiómero B)



5,0 g (18,92 mmol) de carbamato de *ent*-bencil-(2-ciano-5-fluoropentan-2-ilo) (enantiómero B) del Ejemplo 81A se disolvieron en 110 ml de una solución 7 N de amoníaco en metanol, y se añadieron 5,86 g de níquel Raney (50 % de

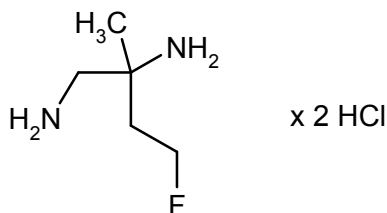
suspensión acuosa) bajo argón. La mezcla de reacción se hidrogenó en una autoclave a 20-30 bares durante 4,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se enjuagó con metanol y amoníaco 2 N en metanol, y se concentró. Se obtuvieron 4,6 g del compuesto meta (84 % del teórico, 93 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,47$ min

5 MS (ESlpos): $m/z = 269$ (M+H)⁺

Ejemplo 86A

diclorhidrato de *rac*-4-fluoro-2-metilbutano-1,2-diamina



10 1,00 g (4,00 mmol) de carbamato de *rac*-bencil-(2-ciano-4-fluorobutan-2-ilo) del Ejemplo 73A se disolvieron en 114 ml de etanol/glacial ácido acético (1/1), y se añadieron 0,85 g de paladio sobre carbón activado (10 %). La mezcla de reacción se hidrogenó en una autoclave a 30-50 bares durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro húmedo, se enjuagó con etanol y luego se filtró una vez más a través de un filtro Millipore. El filtrado se combinó con 10 ml de solución de cloruro de hidrógeno (2 N en éter dietílico) y luego se concentró mediante evaporación.

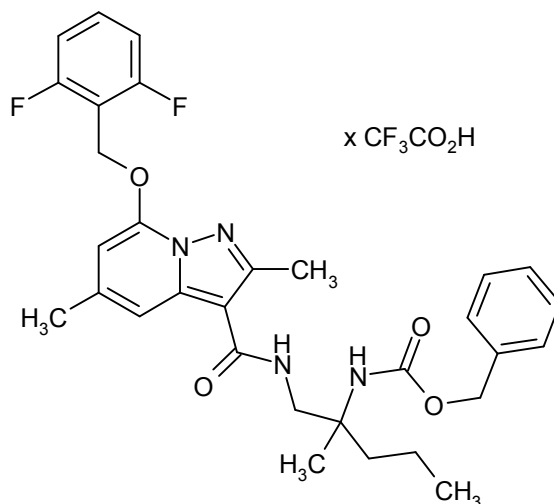
15 Esto dio 1,04 g del compuesto meta que se usó en el próximo paso sin otra purificación.

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 0,19$ min

MS (ESpos): $m/z = 121$ (M-2HCl+H)⁺

Ejemplo 87A

20 trifluoroacetato de carbamato de *ent*-bencil-{1-[[{7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil)-amino]-2-metilpentan-2-ilo} (enantiómero B)



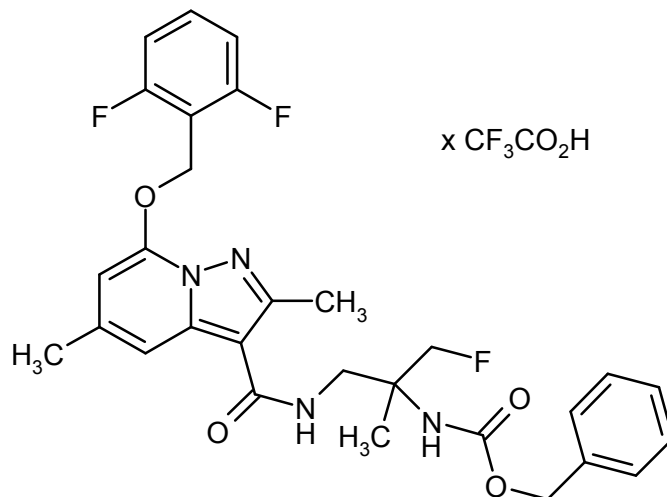
25 210 mg (0,62 mmol) de ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 4A se cargaron inicialmente junto con 259 mg (0,68 mmol) de HATU y 0,324 ml (1,86 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 1,8 ml de DMF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, se añadieron 211 mg (0,74 mmol) de carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-2-metilpentan-2-ilo) (enantiómero B) del Ejemplo 20A a la solución de reacción y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Después la mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se combinó con TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. Se obtuvieron 190 mg del compuesto meta (42 % del teórico, 92 % de pureza).

30 CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,24$ min

MS (ESpos): $m/z = 565$ (M-TFA+H)⁺

Ejemplo 88A

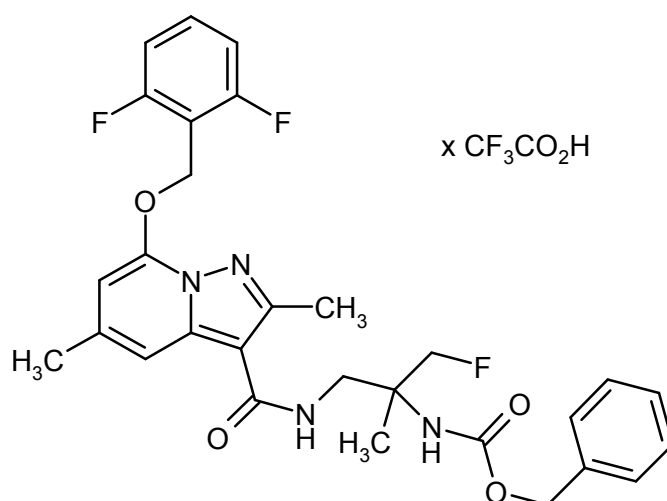
trifluoroacetato de trifluoroacetato *ent*-bencil-1-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)-amino]-3-fluoro-2-metilpropan-2-ilo) (enantiómero A)



- 5 250 mg (0,56 mmol; aproximadamente 75 % de pureza) de ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 4A se cargaron inicialmente junto con 236 mg (0,62 mmol) de HATU y 0,30 ml (1,69 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 1,68 ml de DMF, la mezcla se agitó inicialmente durante 20 min, luego se añadieron 192 mg (0,68 mmol, 85 %) de carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-3-fluoro-2-metilpropan-2-ilo) (enantiómero A) del Ejemplo 58A y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La solución de reacción se combinó con agua/TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se concentraron en un evaporador rotativo. Se obtuvieron 231 mg del compuesto meta (59 % del teórico, 95 % de pureza).
 10 CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 1,20 min
 MS (ESpos): m/z = 555 (M-TFA+H)⁺

15 Ejemplo 89A

trifluoroacetato de carbamato de *ent*-bencil-1-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)-amino]-3-fluoro-2-metilpropan-2-ilo) (enantiómero B)



- 20 250 mg (0,56 mmol; aproximadamente 75 % de pureza) de ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 4A se cargaron inicialmente junto con 236 mg (0,62 mmol) de HATU y 0,30 ml (1,69 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 1,68 ml de DMF, la mezcla se agitó inicialmente durante 20 min, luego se añadieron 192 mg (0,68 mmol, 85 %) de carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-3-fluoro-2-metilpropan-2-ilo) (enantiómero B) del Ejemplo 59A y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La solución de reacción se combinó con agua/TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con

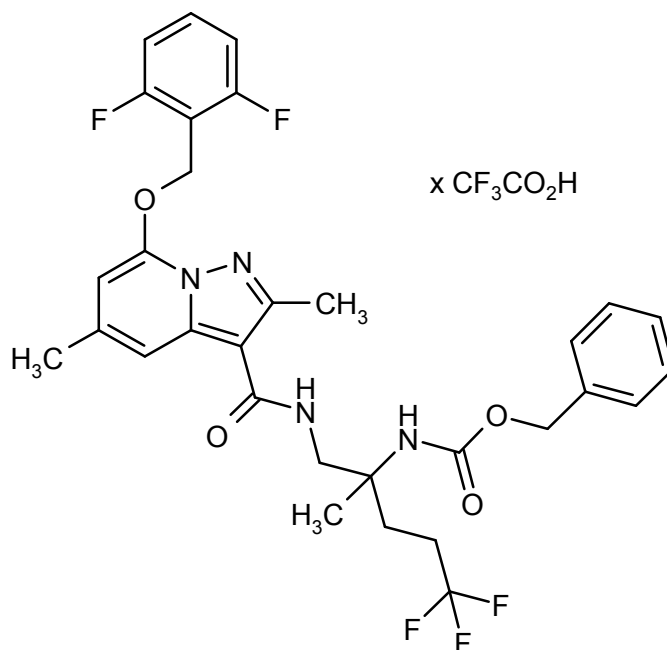
adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se concentraron en un evaporador rotativo. Se obtuvieron 240 mg del compuesto meta (47 % del teórico, 74 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,20$ min

MS (ESpos): $m/z = 555$ (M-TFA+H)⁺

5 Ejemplo 90A

trifluoroacetato de carbamato de *ent*-bencil-1-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)-amino]-5,5,5-trifluoro-2-metilpentan-2-ilo} (enantiómero A)



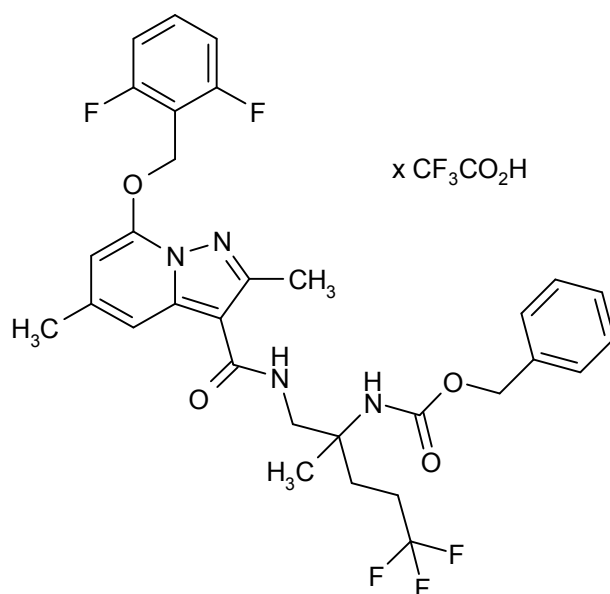
10 50 mg (0,11 mmol; aproximadamente 75 % de pureza) de ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 4A, 47 mg (0,12 mmol) de HATU y 44 mg (0,34 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 0,33 ml de DMF, y la mezcla se agitó a TA durante 10 min. A continuación se añadieron 62 mg (0,14 mmol; aproximadamente 67 % de pureza) de carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentan-2-ilo) (enantiómero A) del Ejemplo 64A y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La solución de reacción se combinó con agua/TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se concentraron en un evaporador rotativo. Se obtuvieron 52 mg (62 % del teórico) del compuesto de título.

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,25$ min

MS (ESpos): $m/z = 619$ (M-TFA+H)⁺

Ejemplo 91A

20 trifluoroacetato de carbamato de *ent*-bencil-1-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)-amino]-5,5,5-trifluoro-2-metilpentan-2-ilo} (enantiómero B)

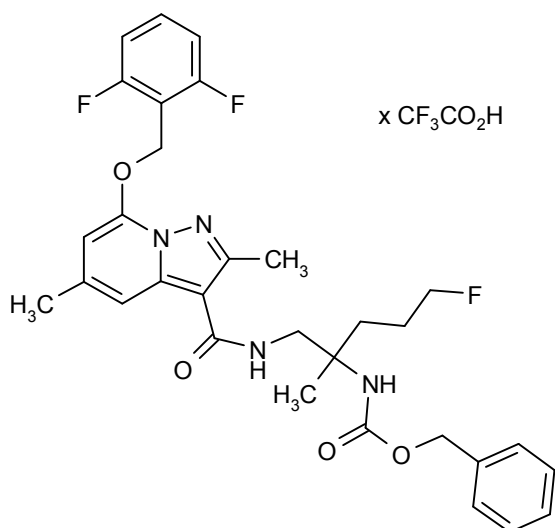


325 mg (0,73 mmol; aproximadamente 75 % de pureza) de ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 4A, 307 mg (0,81 mmol) de HATU y 284 mg (2,20 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 2,2 ml de DMF, y la mezcla se agitó a TA durante 10 min. A continuación se añadieron 282 mg (0,88 mmol; aproximadamente 95 % de pureza) de carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentan-2-ilo) (enantiómero B) del Ejemplo 65A y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La solución de reacción se combinó con agua/TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se concentraron en un evaporador rotativo. Se obtuvieron 311 mg (57 % del teórico) del compuesto de título.

CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 1,29 min
MS (ESpos): m/z = 619 (M-TFA+H)⁺

Ejemplo 92A

trifluoroacetato de carbamato de *ent*-bencil-{1-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)-amino]-5-fluoro-2-metilpentan-2-ilo} (enantiómero A)



250 mg (0,75 mmol) de ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 4A se disolvieron en 2,5 ml de DMF, 372 mg (0,98 mmol) de HATU y se añadieron 0,66 ml (3,76 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A continuación se añadieron 309 mg (0,98 mmol, 85 % de pureza) de carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-5-fluoro-2-metilpentan-2-ilo) (enantiómero A) del Ejemplo 84A. Después de que se había transformado por completo el material de partida (aproximadamente 30 min), se añadió agua, y los sólidos formados se separaron por filtración y se lavó con agua. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA).

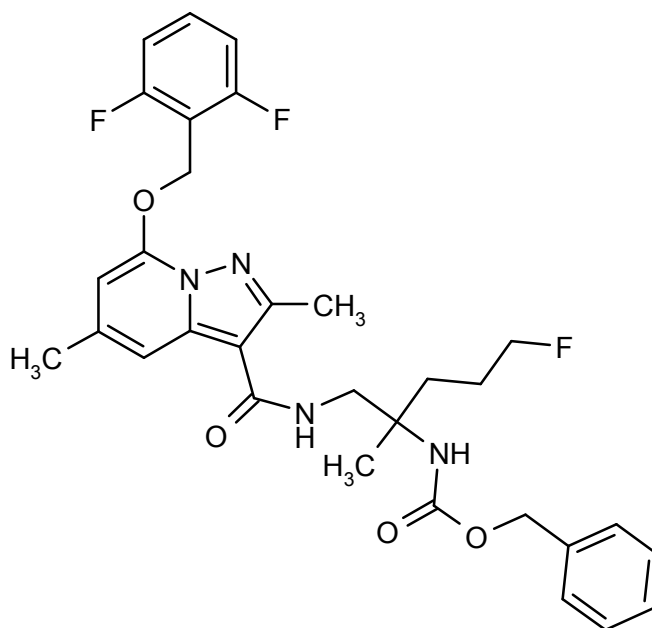
Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. Se obtuvieron 168 mg del compuesto de título (32 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,17$ min

MS (ESpos): $m/z = 583$ (M-TFA+H)⁺

5 Ejemplo 93A

carbamato de *ent*-bencil-1-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)-amino]-5-fluoro-2-metilpentan-2-ilo} (enantiómero B)



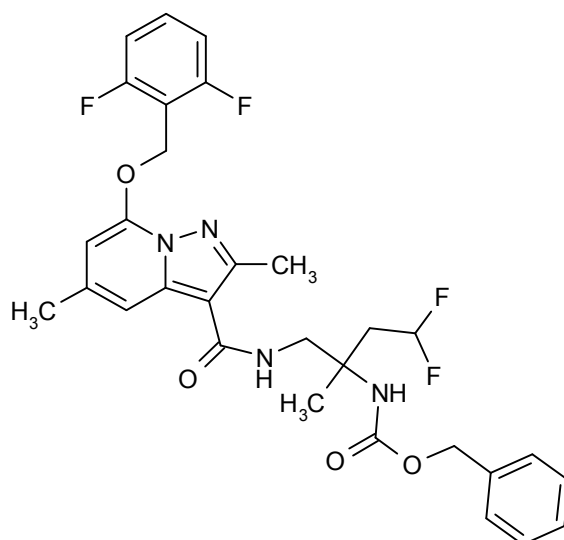
250 mg (0,75 mmol) de ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 4A se disolvieron en 2,5 ml de DMF, se añadieron 372 mg (0,98 mmol) de HATU y 0,66 ml (3,76 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A continuación se añadieron 283 mg (0,98 mmol, 93 % de pureza) de carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-5-fluoro-2-metilpentan-2-ilo) (enantiómero B) del Ejemplo 85A. Después de que se había transformado por completo el material de partida (aproximadamente 30 min), se añadió agua, y los sólidos formados se separaron por filtración y se lavó con agua. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se concentraron y el residuo se combinó con 8 ml de solución 2 M de amoníaco, se agitó durante 10 min y luego se concentró mediante rotación y evaporación. El residuo resultante se recogió en diclorometano y poca cantidad de metanol y se purificó por medio de cromatografía con gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo: 50/1 a diclorometano/metanol/acetato de etilo: 50/1/1). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. Se obtuvieron 96 mg del compuesto de título (21 % del teórico; 96 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento 7): $R_t = 2,79$ min

MS (ESlpos): $m/z = 583$ (M+H)⁺

Ejemplo 94A

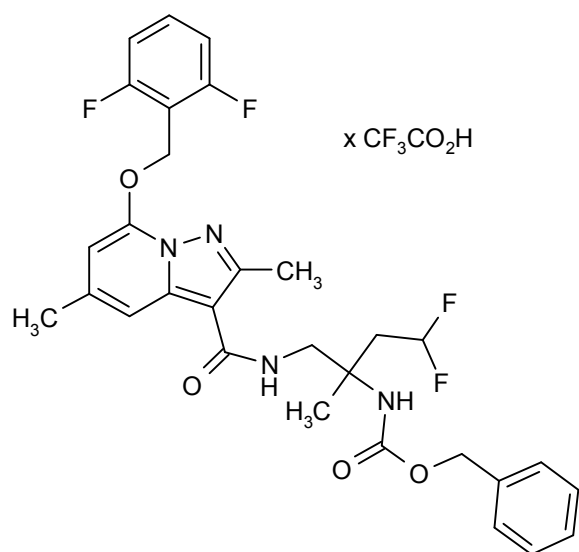
carbamato de *ent*-bencil-1-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)-amino]-4,4-difluoro-2-metilbutan-2-ilo} (enantiómero A)



- 350 mg (1,05 mmol) de ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 4A se disolvieron en 3,5 ml de DMF, 521 mg (1,37 mmol) de HATU y se añadieron 0,92 ml (5,27 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A continuación se añadieron 380 mg (1,37 mmol, 98 % de pureza) de carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-4,4-difluoro-2-metilbutan-2-ilo) (enantiómero A) del Ejemplo 82A. Después de que se había transformado por completo el material de partida (aproximadamente 60 min), se añadió agua, y los sólidos formados se separaron por filtración y se lavó con agua. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron y purificaron nuevamente una vez más mediante cromatografía con gel de sílice (eluyente: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 2/1 a 1/1). Se obtuvieron 157 mg del compuesto de título (18 % del teórico; 72 % de pureza).
 CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,18$ min
 MS (ESIpos): $m/z = 587$ (M+H)⁺

Ejemplo 95A

- 15 trifluoroacetato de carbamato de *ent*-bencil-{1-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-amino]-4,4-difluoro-2-metilbutan-2-ilo} (enantiómero B)



- 350 mg (1,05 mmol) de ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 4A se disolvieron en 3,5 ml de DMF, se añadieron 481 mg (1,26 mmol) de HATU y 0,92 ml (5,27 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A continuación se añadieron 366 mg (1,26 mmol, 93 % de pureza) de carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-4,4-difluoro-2-metilbutan-2-ilo) (enantiómero B) del Ejemplo 83A. Después de que se había transformado por completo el material de partida (aproximadamente 30 min), se añadió agua, y los sólidos formados se separaron por filtración y se lavó con agua. El residuo se purificó

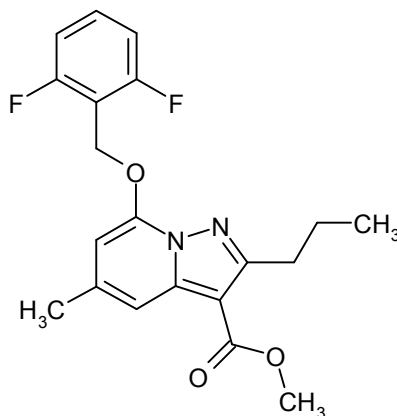
por medio de HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. Se obtuvieron 281 mg del compuesto de título (38 % del teórico; 99 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,22$ min

5 MS (ESpos): $m/z = 587$ (M-TFA+H)⁺

Ejemplo 96A

7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metil-2-propilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo



10 0,50 g (1,01 mmol) de 2,4,6-trimetilbencensulfonato de 1-amino-2-[(2,6-difluorobencil)oxi]-4-metilpiridinio del Ejemplo 2A se disolvieron en 3,3 ml de DMF, y se añadieron 229 mg (1,82 mmol) de hex-2-inoato de metilo. Se añadieron 251 mg (1,82 mmol) de carbonato de potasio y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. A continuación, la mezcla se vertió sobre 24 ml de agua y se agitó brevemente, y la precipitación de sólidos se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 169 mg del compuesto de título (42 % del teórico; 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,25$ min

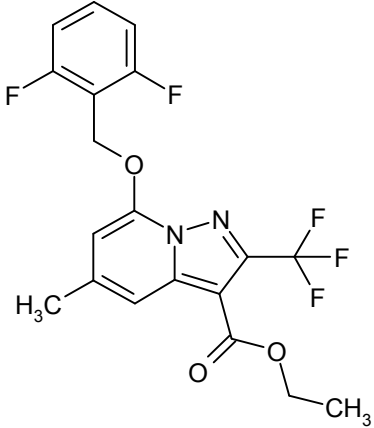
15 MS (ESIpos): $m/z = 375$ (M+H)⁺

En analogía al Ejemplo 96A, los compuestos de ejemplo que se muestran en la Tabla 1A se prepararon mediante la reacción del 2,4,6-trimetilbencensulfonato de 1-amino-2-[(2,6-difluorobencil)oxi]-4-metilpiridinio del Ejemplo 2A con los alquinos apropiados, que están disponibles comercialmente o son conocidas en la literatura, en las condiciones que se han descrito:

20 Tabla 1A:

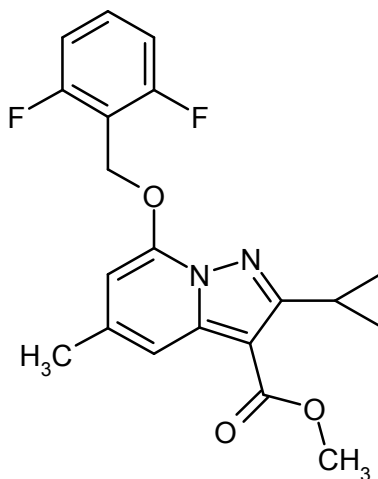
Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
97A	<p>7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo</p> <p>(71 % del teórico; 85 % de pureza)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,05$ min MS (ESIpos): $m/z = 333$ (M+H)⁺</p>

(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
98A	<p>7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo</p>  <p>(39 % del teórico; 86 % de pureza)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,26$ min MS (ESIpos): $m/z = 415$ (M+H)⁺</p>

Ejemplo 99A

2-ciclopropil-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo



5

1,0 g (2,22 mmol) de 2,4,6-trimetilbencensulfonato de 1-amino-2-[(2,6-difluorobencil)oxi]-4-metilpiridinio del Ejemplo 2A se disolvieron en 7,2 ml de DMF, y se añadieron 496 mg (4,00 mmol) de 3-ciclopropilprop-2-ionato de metilo. Se añadieron 552 mg (4,00 mmol) de carbonato de potasio y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. A continuación, la mezcla se vertió sobre 50 ml de agua y se agitó brevemente, y la precipitación de sólidos se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 384 mg del compuesto de título (46 % del teórico).

10

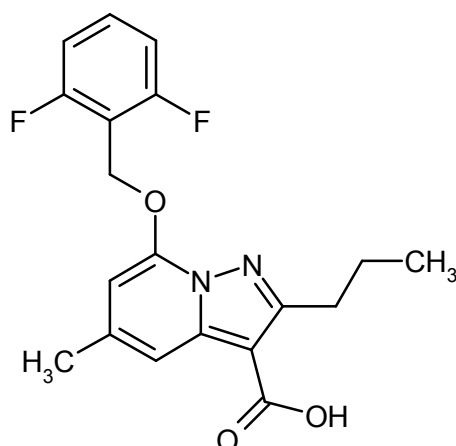
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,20$ minMS (ESIpos): $m/z = 373$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,88 - 0,94 (m, 2H), 0,95 - 1,00 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,70 - 2,77 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 5,46 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 7,21 - 7,27 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,57 - 7,64 (m, 1H).

15

Ejemplo 100A

Ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metil-2-propilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



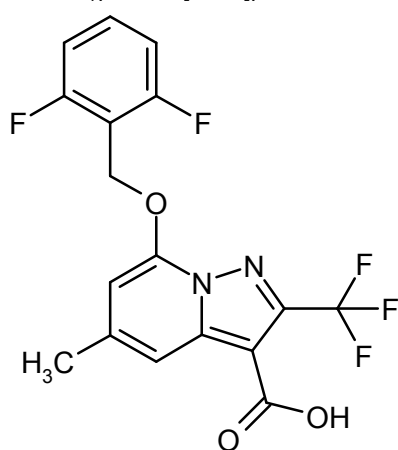
- Una solución de 169 mg (0,43 mmol; aproximadamente 95 % de pureza) de 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metil-2-propilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo del Ejemplo 96A en 4,5 ml de dioxano se combinó con 2,6 ml (2,6 mmol) de una solución 1 N de hidróxido de sodio y se hizo reaccionar a 90 °C durante 24 h. A continuación, se añadieron otros 0,5 ml (0,5 mmol) de una solución 1 N de hidróxido de sodio y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 h. La solución de reacción se enfrió y se ajustó a un valor de pH 2 con ácido clorhídrico 1 N. Los sólidos que habían precipitado se separaron por filtración y se secaron al alto vacío. Se obtuvieron 180 mg del compuesto de título (72 % B y CL-EM, 84 % del teórico) y se transformaron sin otra purificación.
- CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,04$ min
- MS (ESIpos): $m/z = 361$ (M+H)⁺

En analogía al Ejemplo 100A, los compuestos de ejemplo que se muestran en la Tabla 2A se prepararon mediante la reacción de los correspondientes ésteres carboxílicos con una solución de hidróxido de sodio (6 - 10 equivalentes) en las condiciones que se han descrito. La temperatura de reacción fue de 90 a 100 °C; el tiempo de reacción osciló entre 10 h y 24 h:

15 Tabla 2A:

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
101A	<p>Ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico ¹⁾</p> <p>(42 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,89$ min</p> <p>MS (ESIpos): $m/z = 319$ (M+H)⁺</p>

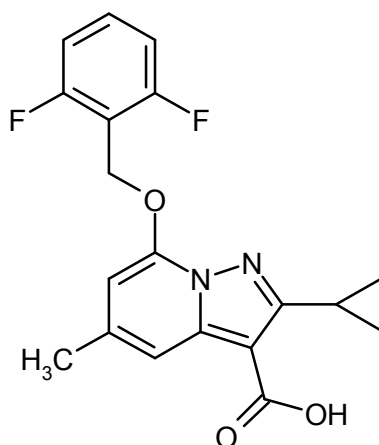
(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
102A	<p>Ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico</p>  <p>(65 % del teórico; aproximadamente 90 % de pureza)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,02$ min MS (ESIpos): $m/z = 387$ (M+H)⁺</p>

- 5 ¹⁾ Procesamiento alternativo: La solución de reacción se enfrió y se ajustó a un valor de pH = 2 con ácido clorhídrico 1 N. Los sólidos que habían precipitado se separaron por filtración y se secó. El residuo se extrajo dos veces mediante agitación con diclorometano/metanol (6/1). La suspensión se filtro cada vez. Los sólidos combinados se secaron al alto vacío.

Ejemplo 103A

Ácido 2-ciclopropil-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico

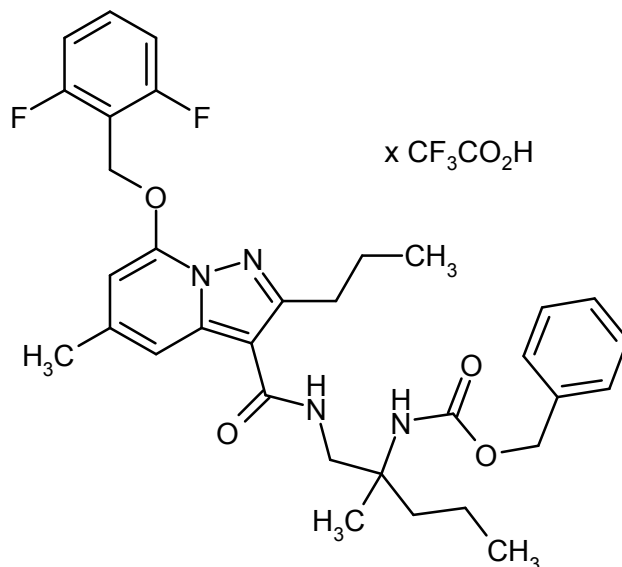


- 10 Una solución de 384 mg (1,02 mmol) de 2-ciclopropil-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo del Ejemplo 99A en 10,6 ml de dioxano se combinó con 10,2 ml (10,2 mmol) de una solución 1 N de hidróxido de sodio y la mezcla se agitó a 100 °C durante 7 h. La solución de reacción se enfrió y se ajustó a un valor de pH 2 con ácido clorhídrico 1 N. Los sólidos que habían precipitado se separaron por filtración y se secaron al alto vacío. El filtrado se combinó una vez más con ácido clorhídrico 1 N. Los sólidos que habían precipitado se separaron por filtración y se secaron al alto vacío junto con los sólidos previamente aislados. Se obtuvieron un total de 361 mg del compuesto de título (74 % B y CL-EM, 73 % del teórico) y se transformaron sin otra purificación.
- 15 CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,00$ min
MS (ESIpos): $m/z = 359$ (M+H)⁺
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,87 - 0,99 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,73 - 2,82 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,55 - 7,65 (m, 1H), 12,29 (s ancho, 1H).
- 20

Ejemplo 104A

trifluoroacetato de carbamato de *ent*-bencil-1-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metil-2-propilpirazolo[1,5-a]piridin-3-

il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-ilo} (enantiómero B)



90 mg (0,19 mmol, aproximadamente 75 % de pureza) de ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metil-2-propilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 100A se cargaron inicialmente junto con 78 mg (0,21 mmol) de HATU y 0,1 ml (0,56 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 0,6 ml de DMF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación se añadieron 64 mg (0,23 mmol) de carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-2-metilpentan-2-ilo) (enantiómero B) del Ejemplo 20A a la solución de reacción y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Después la mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se combinó con TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. Se obtuvieron 54 mg del compuesto meta (41 % del teórico).
 CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,34$ min
 MS (ESpos): $m/z = 593,6$ (M-TFA+H)⁺

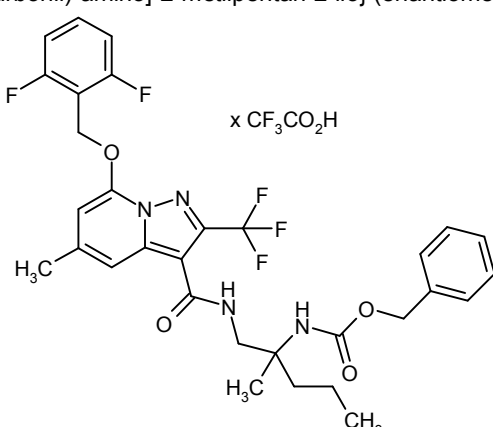
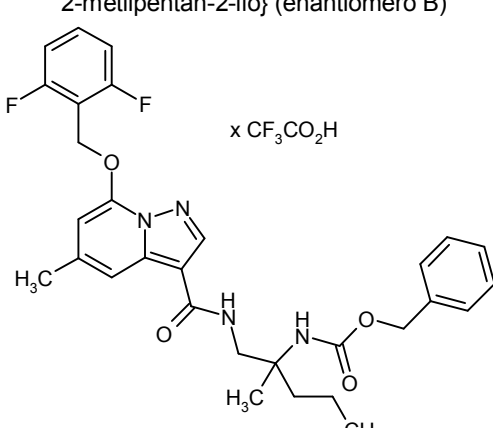
En analogía al Ejemplo 104A, los compuestos de ejemplo que se muestran en la Tabla 3A se prepararon mediante la reacción del correspondiente ácido carboxílico con carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-2-metilpentan-2-ilo) (enantiómero B) del Ejemplo 20A (1,1-1,5 equivalentes), HATU (1,1-3 equivalentes) y *N,N*-diisopropiletilamina (3-5 equivalentes) en las condiciones de reacción descritas (tiempo de reacción: 0,5-24 h; temperatura: TA).

Procesamiento ilustrativo de la mezcla de reacción:

La mezcla de reacción se diluyó con agua, TFA o ácido fórmico y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA o 0,05 % de ácido fórmico). El producto en bruto se purificó en forma adicional o alternativa por medio de cromatografía de capa gruesa o cromatografía con gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol o diclorometano/amoniaco 2 M en metanol). Las fracciones que contenían producto se concentraron.

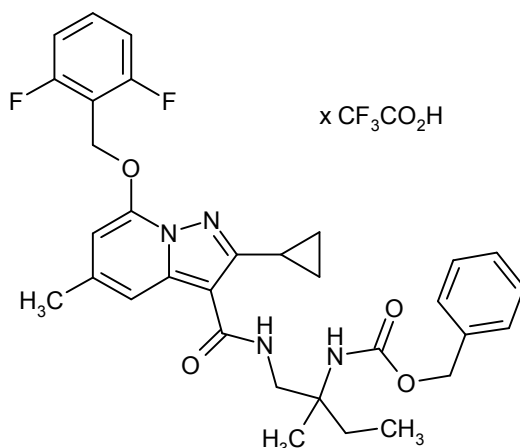
Las fracciones que contenían producto provenientes de una HPLC preparativa se concentraron opcionalmente, y el residuo se recogió en diclorometano y se lavó con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y liofilizaron.

Tabla 3A:

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
105A	<p>trifluoroacetato de carbamato de <i>ent</i>-bencil-1-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-ilo) (enantiómero B)</p>  <p>(53 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,30$ min MS (ESpos): $m/z = 619$ (M-TFA+H)⁺</p>
106A	<p>Trifluoroacetato de carbamato de <i>ent</i>-bencil-1-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-ilo) (enantiómero B)</p>  <p>(63 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,29$ min MS (ESpos): $m/z = 551$ (M-TFA+H)⁺</p>

Ejemplo 107A

5 trifluoroacetato de carbamato de *ent*-bencil-1-[(2-ciclopropil-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilbutan-2-ilo) (enantiómero A)



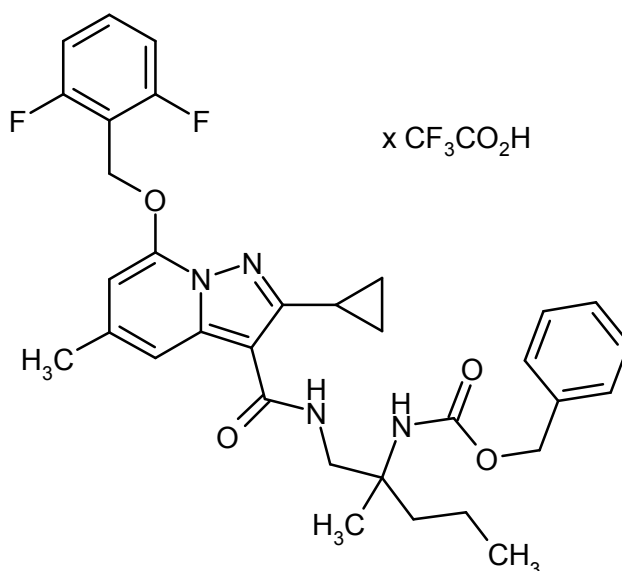
70 mg (0,15 mmol, aproximadamente 74 % de pureza) de ácido 2-ciclopropil-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 103A se cargaron inicialmente junto con 71 mg (0,19 mmol) de HATU y 0,13 ml (0,72 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 0,5 ml de DMF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A continuación se añadieron 44 mg (0,19 mmol) de carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-2-metilbutan-2-ilo) (enantiómero A) del Ejemplo 14A a la solución de reacción y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Después la mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se combinó con TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. Se obtuvieron 57 mg del compuesto meta (51 % del teórico, 90 % de pureza).

5

10 CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,26$ min
MS (ESpos): $m/z = 577$ (M-TFA+H)⁺

Ejemplo 108A

trifluoroacetato de carbamato de *ent*-bencil-{1-[(2-ciclopropil-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-ilo} (enantiómero B)



107 mg (0,22 mmol, aproximadamente 74 % de pureza) de ácido 2-ciclopropil-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 103A se cargaron inicialmente junto con 125 mg (0,33 mmol) de HATU y 0,16 ml (0,90 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 1,0 ml de DMF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación se añadieron 82 mg (0,29 mmol; 88 % de pureza) de carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-2-metilpentan-2-ilo) (enantiómero B) del Ejemplo 20A se añadieron a la solución de reacción y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Después la mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se combinó con TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. Se obtuvieron 88 mg del compuesto meta (57 % del teórico).

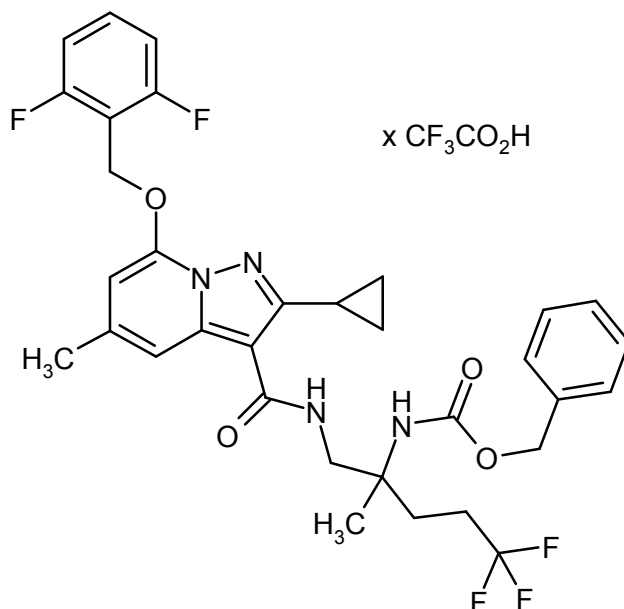
15

20

25 CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,31$ min
MS (ESpos): $m/z = 591$ (M-TFA+H)⁺

Ejemplo 109A

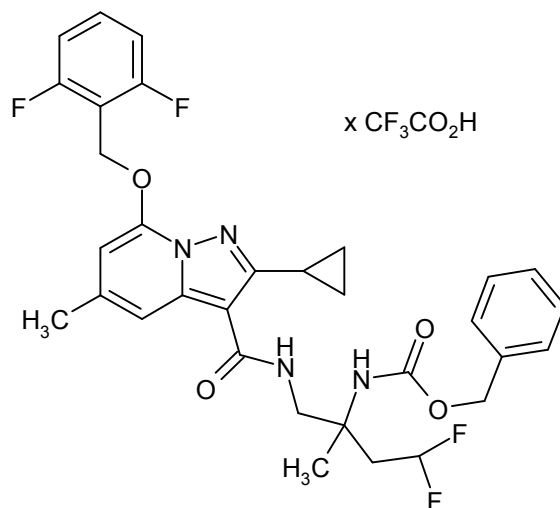
Trifluoroacetato de carbamato de *ent*-bencil-1-[[{2-ciclopropil-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil}amino]-5,5,5-trifluoro-2-metilpentan-2-ilo} (enantiómero B)



- 5 100 mg (0,21 mmol, aproximadamente 74 % de pureza) de ácido 2-ciclopropil-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 103A se cargaron inicialmente junto con 102 mg (0,27 mmol) de HATU y 0,18 ml (1,03 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 0,7 ml de DMF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación se añadieron 86 mg (0,27 mmol; 95 % de pureza) de carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentan-2-ilo) (enantiómero B) del Ejemplo 65A se añadieron a la solución de reacción y la mezcla se agitó a TA durante 0,5 h. Después la mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se combinó con TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. Se obtuvieron 97 mg del compuesto meta (61 % del teórico).
- 10 CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 1,32 min
- 15 MS (ESpos): m/z = 645 (M-TFA+H)⁺

Ejemplo 110A

Trifluoroacetato de carbamato de *ent*-bencil-1-[[{2-ciclopropil-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil}amino]-4,4-difluoro-2-metilbutan-2-ilo} (enantiómero A)



- 20 60 mg (0,12 mmol, aproximadamente 74 % de pureza) de ácido 2-ciclopropil-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-

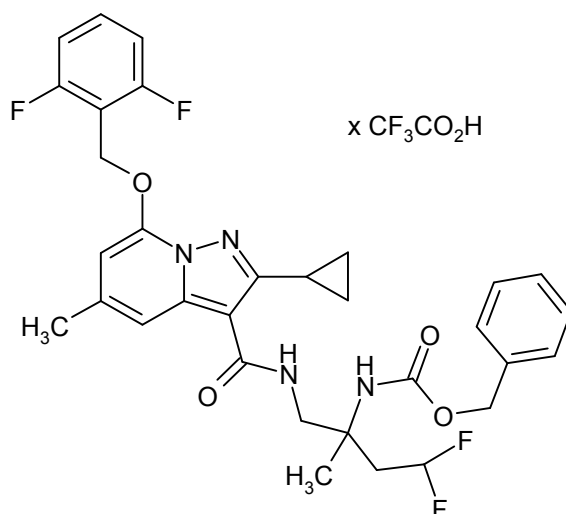
metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 103A se cargaron inicialmente junto con 61 mg (0,16 mmol) de HATU y 0,11 ml (0,62 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 0,4 ml de DMF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A continuación se añadieron 58 mg (0,21 mmol; 98 % de pureza) de carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-4,4-difluoro-2-metilbutan-2-ilo) (enantiómero A) del Ejemplo 82A se añadieron a la solución de reacción y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Después la mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se combinó con TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. Se obtuvieron 55 mg del compuesto

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,26$ min

MS (ESpos): $m/z = 613$ (M-TFA+H)⁺

Ejemplo 111A

Trifluoroacetato de carbamato de *ent*-bencil-{1-[(2-ciclopropil-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-4,4-difluoro-2-metilbutan-2-ilo} (enantiómero B)



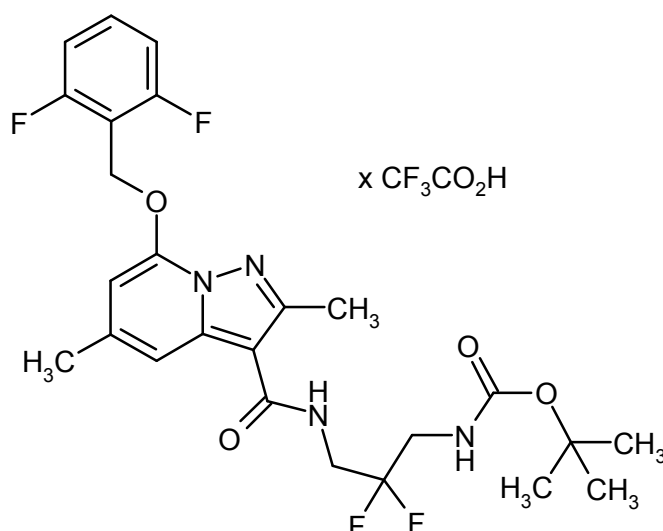
60 mg (0,12 mmol, aproximadamente 74 % de pureza) de ácido 2-ciclopropil-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 103A se cargaron inicialmente junto con 61 mg (0,16 mmol) de HATU y 0,11 ml (0,62 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 0,4 ml de DMF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A continuación se añadieron 50 mg (0,16 mmol; 93 % de pureza) de carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-4,4-difluoro-2-metilbutan-2-ilo) (enantiómero B) del Ejemplo 83A se añadieron a la solución de reacción y la mezcla se agitó a TA durante 0,5 h. La mezcla se combinó con agua y se agitó a TA durante 0,5 h. Los sólidos obtenidos se separaron por filtración y se lavó con agua. Los sólidos se combinaron con acetonitrilo, agua y TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. Se obtuvieron 54 mg del compuesto meta (49 % del teórico, 82 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,26$ min

MS (ESpos): $m/z = 613$ (M-TFA+H)⁺

Ejemplo 112A

trifluoroacetato de carbamato de *terc*-butil-{3-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)-amino]-2,2-difluoropropilo}



80 mg (0,18 mmol, aproximadamente 75 % de pureza) de ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 4A se cargaron inicialmente junto con 89 mg (0,24 mmol) de HATU y 94 μ l (0,54 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 0,6 ml de DMF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A continuación se añadieron 49 mg (0,24 mmol) de carbamato de *tert*-butil-(3-amino-2,2-difluoropropilo) se añadieron a la solución de reacción y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Después la mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se combinó con TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. Se obtuvieron 77 mg del compuesto meta (66 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 1,21 min
MS (ESpos): m/z = 525 (M-TFA+H)⁺

En analogía al Ejemplo 112A, los compuestos de ejemplo que se muestran en la Tabla 4A se prepararon mediante la reacción del ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 4A con las aminas apropiadas que están disponibles comercialmente o son conocidas en la literatura (1,1-1,5 equivalentes), HATU (1,1-3 equivalentes) y N,N-diisopropiletilamina (3-5 equivalentes) en las condiciones de reacción descritas (tiempo de reacción: 0,5-24 h; temperatura: TA o 60 °C).

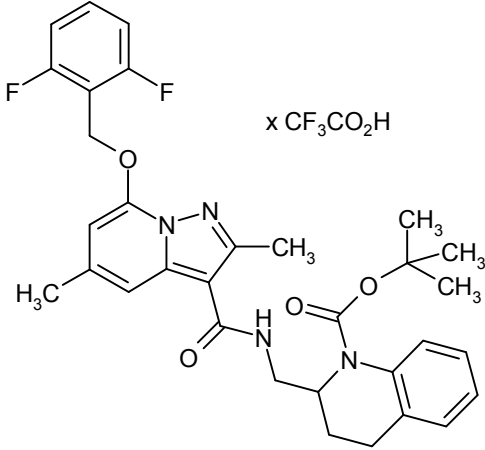
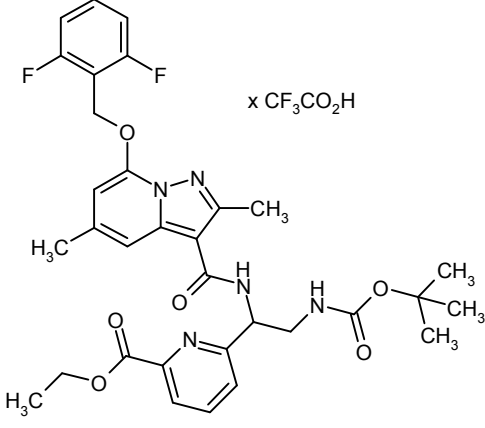
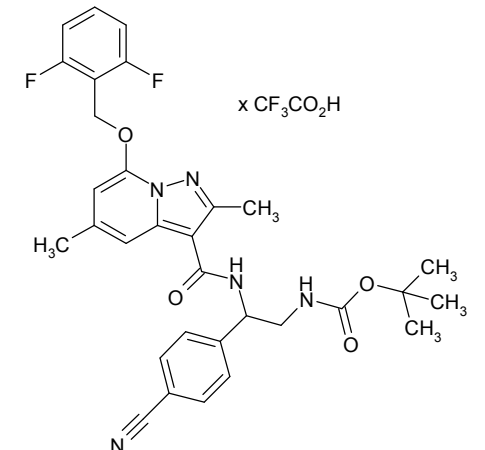
Procesamiento ilustrativo de la mezcla de reacción:

La mezcla de reacción se diluyó con agua, TFA o ácido fórmico y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA o 0,05 % de ácido fórmico). El producto en bruto se purificó en forma adicional o alternativa por medio de cromatografía de capa gruesa o cromatografía con gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol o diclorometano/amoniaco 2 M en metanol). Las fracciones que contenían producto se concentraron.

Las fracciones que contenían producto provenientes de una HPLC preparativa se concentraron opcionalmente, y el residuo se recogió en diclorometano y se lavó con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y liofilizaron.

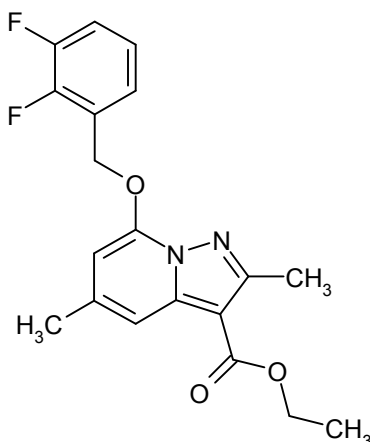
En forma alternativa, la solución de reacción se combinó con agua y la precipitación de sólidos se agitaron a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min. A continuación, los sólidos se separaron por filtración, se lavaron bien con agua y se secaron al alto vacío.

Tabla 4A:

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
113A	<p><i>rac</i>-2-[[({7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-metil]-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxilato de <i>tert</i>-butilo trifluoroacetato</p>  <p>(44 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,25$ min MS (ESpos): $m/z = 577$ (M-TFA+H)⁺</p>
114A	<p><i>rac</i>-6-{2-[(<i>tert</i>-butoxicarbonil)amino]-1-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)amino]etil}piridin-2-carboxilato de etilo trifluoroacetato</p>  <p>(8 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 7): $R_t = 2,77$ min MS (ESpos): $m/z = 624$ (M-TFA+H)⁺</p>
115A	<p>trifluoroacetato de carbamato de <i>rac-tert</i>-butil-{2-(4-cianofenil)-2-[(7-[(2,6-difluorobencil)-oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)-amino]etil}</p>  <p>(56 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,14$ min MS (ESpos): $m/z = 576$ (M-TFA+H)⁺</p>

Ejemplo 116A

Etiléster del ácido 7-[(2,3-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico

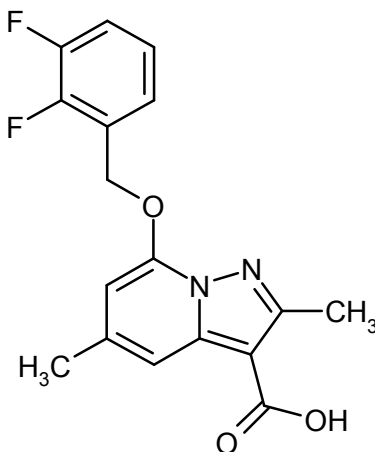


5 Una solución de 180 mg (0,768 mmol) de etiléster del ácido 7-hidroxi-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 8A en 7 ml de tetrahidrofurano seco se combinó con 221,5 mg (1,537 mmol) de (2,3-difluorofenil)metanol (CAS 75853-18-8), 423,2 mg (1,614 mmol) de trifenilfosfina y 0,32 ml (1,614 mmol) de azodicarboxilato de etilo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, una parte del disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se combinó con 5 ml de metiléter de *terc*-butilo. El precipitado

10 resultante se separó por filtración y se secó bajo presión reducida, lo que dio 190 mg (67 % del teórico, 97 % de pureza) del compuesto meta.
 CL-EM (Procedimiento 16): $R_t = 1,29$ min
 MS (ESpos): $m/z = 361,24$ (M+H)⁺
 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,32 (t, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 4,20 – 3,32 (m, 2 H), 5,52 (s, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 7,26 - 7,38 (m, 1 H), 7,41 - 7,65 (m, 3 H).

15 Ejemplo 117A

Ácido 7-[(2,3-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



20 Una solución de 190 mg (0,527 mmol) de etiléster del ácido 7-[(2,3-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 116A en 5 ml de dioxano se combinó con 2,1 ml de una solución 2 N de hidróxido de sodio. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 15 h. Después del mezclado incompleto, se añadió 1 ml de dimetil sulfóxido, seguido de otra solución 2 N de hidróxido de sodio (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante otros 2 h. Después de que había finalizado la reacción, el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se combinó con acetonitrilo (5 ml), seguido de la adición gota a gota de ácido trifluoroacético (2 ml). El precipitado

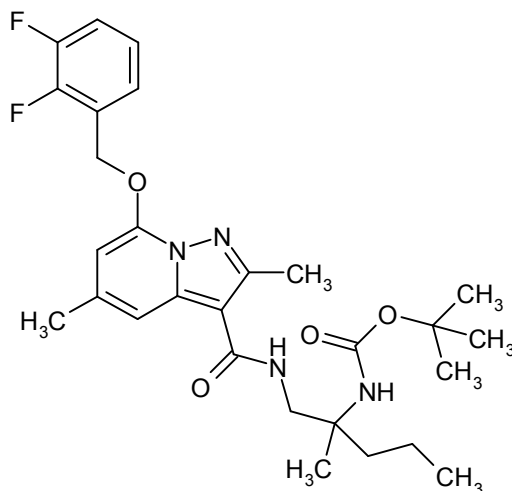
25 resultante se separó por filtración y se secó bajo presión reducida, lo que dio 130 mg (71 % del teórico, 93 % de pureza) del compuesto meta.
 CL-EM (Procedimiento 16): $R_t = 1,01$ min
 MS (ESpos): $m/z = 333,2$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,40 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 5,50 (s, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 7,25 - 7,35 (m, 1

H), 7,42 - 7,57 (m, 3 H).

Ejemplo 118A

rac-terc-butiléster del ácido {1-[(7-[(2,3-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbámico



5

Una solución de 120 mg (0,336 mmol) de ácido 7-[(2,3-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 117A en 2 ml de DMF se combinó con 70,8 mg (0,437 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y 36 mg (0,235 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, se añadieron 94,4 mg (0,437 mmol) de *rac-terc*-butiléster del ácido (1-amino-2-metilpentan-2-il)carbámico del Ejemplo 152A, seguido de 0,117 ml (0,672 mmol) de N,N-diisopropilietilamina. Se sellaron los tubos y se introdujeron en un dispositivo Biotage Initiator con irradiación de microondas a 100 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml), Las fases se separaron y la fase acuosa se acidificó a un valor de pH = 5 con ácido clorhídrico acuoso 2 N y se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash y usando un cartucho de gel de sílice preenvasado (eluyente: ciclohexano-acetato de etilo 10:1 a 1:1), lo que dio 35 mg (15 % del teórico, 78 % de pureza) del compuesto meta.

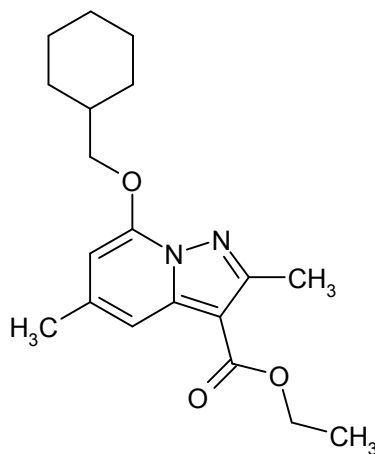
10

15

CL-EM (Procedimiento 16): $R_t = 1,37$ min
MS (ESpos): $m/z = 531,5$ (M+H)⁺

Ejemplo 119A

20 Etiléster del ácido 7-(ciclohexilmetoxi)-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



25

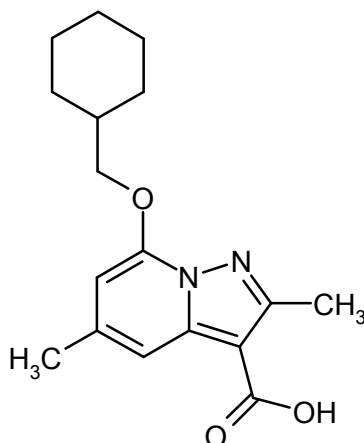
Una solución de 180 mg (0,768 mmol) de etiléster del ácido 7-hidroxi-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 8A en 7 ml de tetrahidrofurano seco se combinó con 0,189 ml (537 mmol) de ciclohexilmetanol, 423,2 mg (1,614 mmol) de trifenilfosfina y 0,32 ml (1,614 mmol) de azodicarboxilato de etilo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una parte del disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se combinó con 5 ml de metiléter de *terc*-butilo. El precipitado resultante se separó por filtración y el licor madre se

repartió entre diclorometano (15 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se eliminó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash y usando un cartucho de gel de sílice preenvasado (eluyente: ciclohexano-acetato de etilo 10:1 a 1:1), lo que dio 220 mg (60 % del teórico, 71 % de pureza) del compuesto meta.

- 5 CL-EM (Procedimiento 23): $R_t = 1,46$ min
MS (ESpos): $m/z = 331,31$ (M+H)⁺

Ejemplo 120A

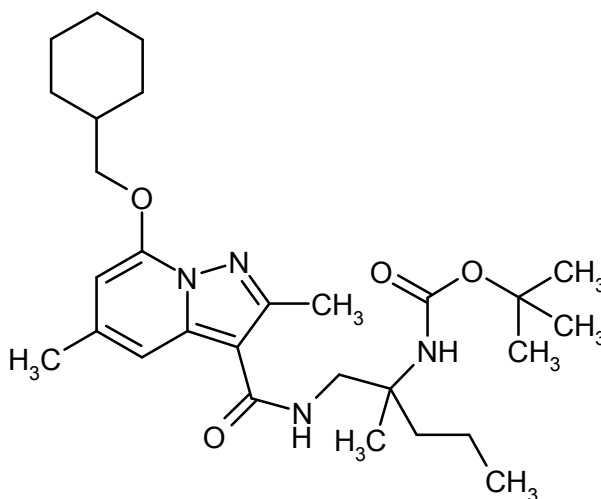
Ácido 7-(ciclohexilmetoxi)-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



- 10 Una solución de 220 mg (0,469 mmol, 71 % de pureza) de etiléster del ácido 7-(ciclohexilmetoxi)-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 119A en 4 ml de dioxano se combinó con 2 ml de una solución 2 N de hidróxido de sodio. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 15 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y se añadió acetonitrilo (5 ml) al residuo, y luego se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) gota a gota. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó bajo presión reducida, lo que dio 110 mg (74 % del teórico, 95 % de pureza) del compuesto meta.
- 15 CL-EM (Procedimiento 16): $R_t = 1,17$ min
MS (ESpos): $m/z = 303,22$ (M+H)⁺

Ejemplo 121A

- 20 *rac-terc*-butiléster del ácido [1-([7-(ciclohexilmetoxi)-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il]carbámico



- 25 Una solución de 110 mg (0,364 mmol) de ácido 7-(ciclohexilmetoxi)-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 120A en 1 ml de cloruro de tionilo se agitó a 100 °C durante 1 h. Después de que había finalizado la reacción, el disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se suspendió en 3 ml de diclorometano y luego se añadió a una solución de 102,3 mg (0,473 mmol) de *rac*-ácido (1-amino-2-metilpentan-2-il)carbámico del Ejemplo 152A en 2 ml de diclorometano seco. La solución resultante se agitó a temperatura

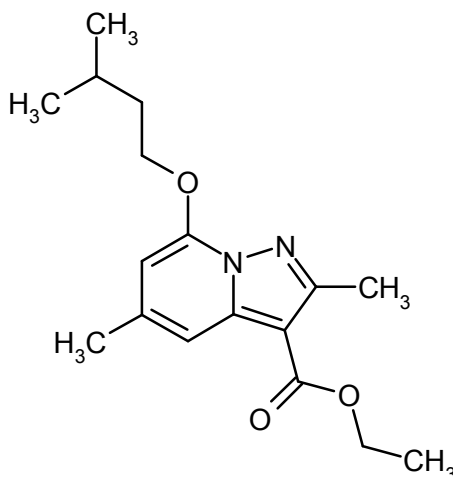
ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash y usando un cartucho de gel de sílice preenvasado (eluyente: ciclohexano-acetato de etilo 10:1 a 1:1), lo que dio 40 mg (13 % del teórico, 59 % de pureza) del compuesto meta.

CL-EM (Procedimiento 16): $R_t = 1,51$ min

5 MS (ESpos): $m/z = 501,55$ (M+H)⁺

Ejemplo 122A

Etiléster del ácido 2,5-dimetil-7-(3-metilbutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



10 Una solución de 180 mg (0,768 mmol) de etiléster del ácido 7-hidroxi-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 8A en 7 ml de tetrahidrofurano seco se combinó con 0,167 ml (1,537 mmol) de 3-metilbutan-1-ol (CAS 123-51-3), 423,2 mg (1,614 mmol) de trifenilfosfina y 0,32 ml (1,614 mmol) de azodicarboxilato de etilo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una parte del disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se combinó con 5 ml de metiléster de *tert*-butilo. El precipitado resultante se separó por filtración y el licor madre se repartió entre diclorometano (15 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se eliminó y se concentró bajo

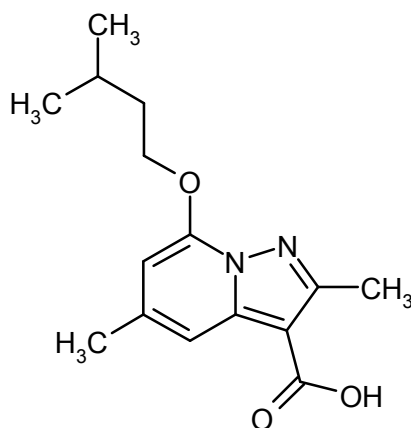
15 presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash y usando un cartucho de gel de sílice preenvasado (eluyente: ciclohexano-acetato de etilo 10:1 a 1:1), lo que dio 225 mg (69 % del teórico, 72 % de pureza) del compuesto meta.

CL-EM (Procedimiento 16): $R_t = 1,35$ min

MS (ESpos): $m/z = 305,28$ (M+H)⁺

20 Ejemplo 123A

Ácido 2,5-dimetil-7-(3-metilbutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



25 Una solución de 220 mg (0,469 mmol, 72 % de pureza) de etiléster del ácido 2,5-dimetil-7-(3-metilbutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 122A en 4 ml de dioxano se combinó con 2 ml de una solución 2 N de hidróxido de sodio. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 15 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se combinó con acetonitrilo (5 ml), seguido de la adición gota a gota de ácido trifluoroacético (2 ml). El precipitado resultante se separó por filtración y se secó bajo presión reducida, lo que dio 45 mg (28 % del teórico, 90 % de pureza) del compuesto meta.

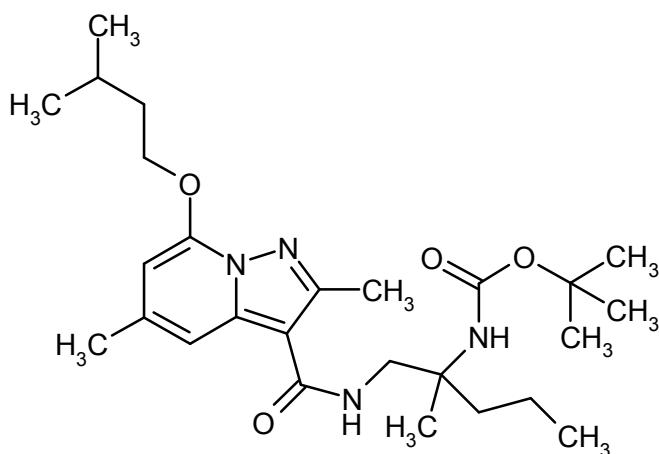
CL-EM (Procedimiento 16): $R_t = 1,06$ min

MS (ESpos): $m/z = 277,26$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,95 (d, 6H), 1,68 - 1,89 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 4,31 (s, 2 H), 6,44 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H).

5 Ejemplo 124A

rac-terc-butiléster del ácido [1-({[2,5-dimetil-7-(3-metilbutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il]carbámico



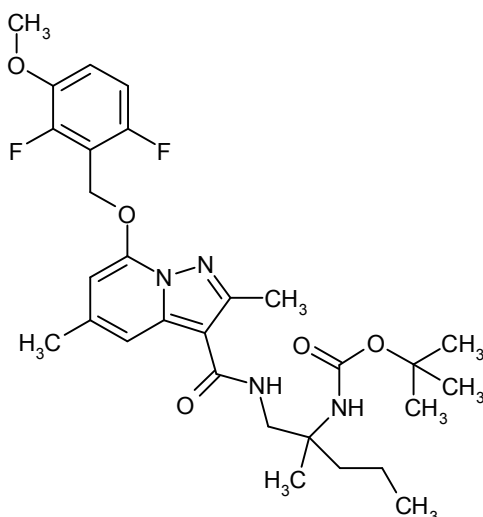
10 Una solución de 45 mg (0,163 mmol) de ácido 2,5-dimetil-7-(3-metilbutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 8A en 3 ml de tetrahidrofurano se combinó con 30 mg (0,177 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol y 30 mg (0,177 mmol) de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, y luego se añadieron 45,7 mg (0,212 mmol) de *rac-terc*-butiléster del ácido (1-amino-2-metilpentan-2-il)carbámico del Ejemplo 152A, seguido de 0,85 ml (0,212 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otros 18 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se eliminó y se lavó con agua y solución acuosa de cloruro de sodio, se secó con un cartucho de separación de fase y se secó además bajo presión reducida, lo que dio

15 CL-EM (Procedimiento 16): $R_t = 1,43$ min

MS (ESpos): $m/z = 475,45$ (M+H)⁺

20 Ejemplo 125A

rac-terc-butiléster del ácido {1-({[7-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)oxi)-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il]carbámico

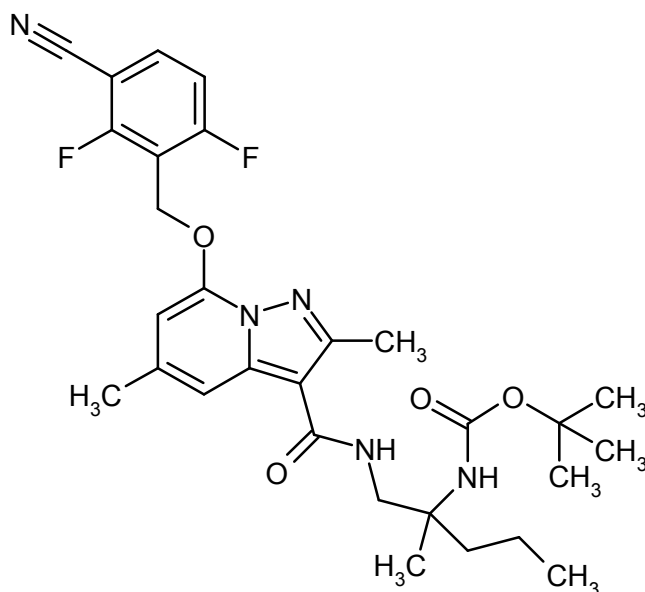


25 Una solución de 80 mg (0,20 mmol) de *terc*-butiléster del *rac*-ácido (1-({[7-hidroxi-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-

- 5 il)carbonil]amino}-2-metilpentan-2-il)-carbámico del Ejemplo 141A y 38 mg (0,20 mmol) de 2-(clorometil)-1,3-difluoro-4-metoxibenceno del Ejemplo 133A en 2 ml de DMF se combinó con 129 mg (0,396 mmol) de carbonato de cesio. La suspensión resultante se agitó a TA durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (15 ml) y se extrajo con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida, lo que dio un material en bruto que contenía el compuesto meta en una mezcla multicomponente (30 % de pureza). El producto en bruto material se usó en el próximo paso sin otra purificación.
CL-EM (Procedimiento 16): $R_t = 1,36$ min
MS (ESpos): $m/z = 561,42$ (M+H)⁺

Ejemplo 126A

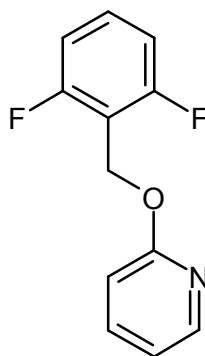
- 10 *rac-terc*-butiléster del ácido {{1-[(7-[(3-ciano-2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]amino}-2-metilpentan-2-il)carbámico



- 15 Una solución de 80 mg (0,20 mmol) de *rac-terc*-butiléster del ácido (1-[(7-hidroxi-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]amino)-2-metilpentan-2-il)-carbámico del Ejemplo 141A y 56 mg (0,27 mmol) de 3-(clorometil)-2,4-difluorobenzonitrilo del Ejemplo 135A en 3 ml de DMF se combinó con 129 mg (0,396 mmol) de carbonato de cesio. La suspensión resultante se agitó a TA durante 72 h y luego se diluyó con diclorometano (15 ml) y se extrajo con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida, lo que dio un producto en bruto que contenía el compuesto meta en una mezcla multicomponente (20 % de pureza). Este material en bruto se usó en el próximo paso sin otra purificación.
20 CL-EM (Procedimiento 16): $R_t = 1,33$ min
MS (ESpos): $m/z = 556,39$ (M+H)⁺

Ejemplo 127A

2-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridina



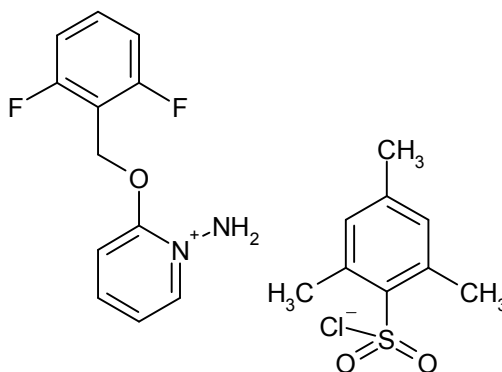
- 25 Una solución de 2 ml (18,0 mmol) de (2,6-difluorofenil)metanol en 15 ml de tetrahidrofurano seco se agitó a 0 °C se combinó con 865,9 mg (21,6 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral), seguido de 1,72 ml (18,0 mmol) de

2-bromopiridina. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). La fase orgánica se eliminó, se secó con un cartucho de separación de fase y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash y usando un cartucho de gel de sílice preenvasado (eluyente: ciclohexano-acetato de etilo 10:1 a 1:1), lo que

- 5 dio 800 mg (15 % del teórico, 77 % de pureza) del compuesto meta.
 CL-EM (Procedimiento 16): $R_t = 1,17$ min
 MS (ESpos): $m/z = 222,13$ (M+H)⁺

Ejemplo 128A

1-Amino-2-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridinio 2,4,6-trimetilbencensulfonato

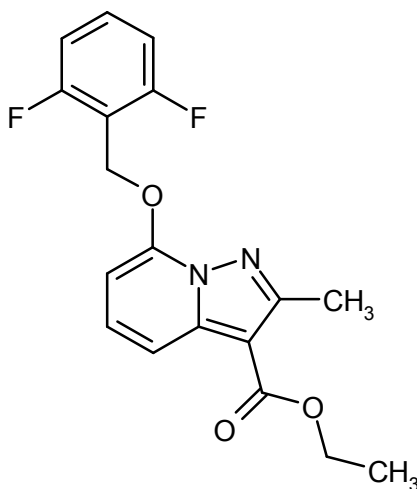


- 10 1,1 g (4,01 mmol) de éster del ácido O-(2-mesitilensulfonil)acetohidroxámico (CAS 38202-27-6) se añadió en porciones a una mezcla pre-enfriada de ácido trifluoroacético (3 ml) y agua (0,5 ml) a -5 °C. La mezcla resultante se agitó a -5 °C durante 1,5 horas y se diluyó con 10 ml de hielo/agua. La mezcla se extrajo con diclorometano (10 ml).
 15 La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se añadió a una solución preenfriada de 800 mg (2,67 mmol, 77 % de pureza) de 2-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridina del Ejemplo 127A en diclorometano (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se añadió gota a gota a éter dietílico (500 ml) mientras se agitó durante el lapso de 40 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más, lo que dio un precipitado, que se separó por filtración y se lavó con éter dietílico (50 ml), lo que dio 540 mg (36 % del teórico, 81 % de pureza) del compuesto meta.

- 20 CL-EM (Procedimiento 16): $R_t = 0,56$ min
 MS (ESpos): $m/z = 237,16$ (M+H)⁺

Ejemplo 129A

Éster del ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



- 25 Una solución agitada de 540 mg (1,00 mmol, 81 % de pureza) de 1-amino-2-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridinio-2,4,6-trimetilbencensulfonato del Ejemplo 128A en DMF (10 ml) a 0 °C se combinó con 0,35 ml (3,06 mmol) de 2-butación de etilo y 623 mg (4,51 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se añadió gota a gota a 20 ml de agua mientras se agitaba. La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con un cartucho de separación de fase

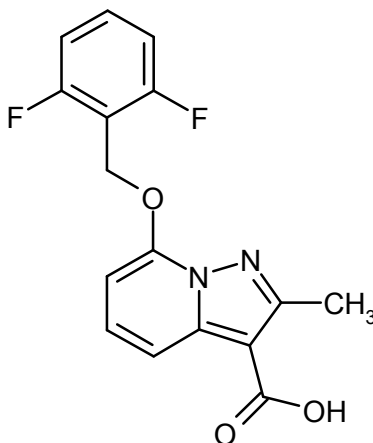
y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash y usando un cartucho de gel de sílice preenvasado (eluyente: ciclohexano-acetato de etilo 10:1 a 1:1), lo que dio 200 mg (25 % del teórico, 43 % de pureza) del compuesto meta.

CL-EM (Procedimiento 16): $R_t = 1,23$ min

5 MS (ESpos): $m/z = 347,21$ (M+H)⁺

Ejemplo 130A

Ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



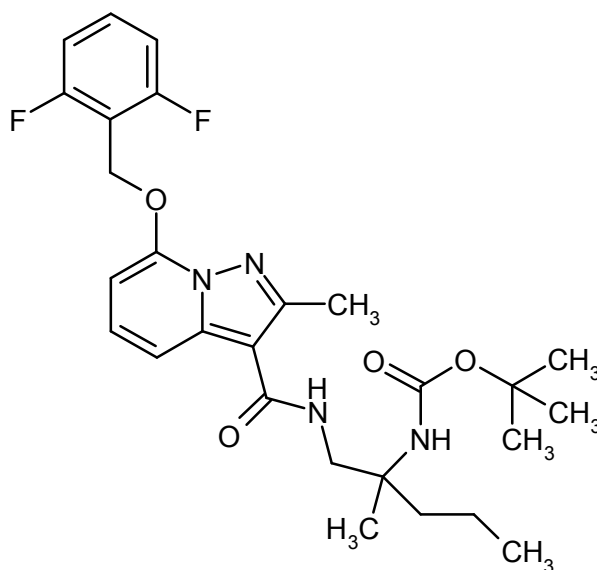
10 Una solución de 200 mg (0,228 mmol, 43 % de pureza) de etiléster del ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 129A en 3 ml de dioxano se combinó con 1 ml de una solución 2 N de hidróxido de sodio. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash y usando un cartucho de gel de sílice preenvasado (eluyente: diclorometano-metanol 100:1 a 10:1), lo que dio 100 mg (77 % del teórico, 61 % de pureza) del compuesto meta.

15 CL-EM (Procedimiento 16): $R_t = 0,94$ min

MS (ESpos): $m/z = 319,15$ (M+H)⁺

Ejemplo 131A

rac-terc-butiléster del ácido {1-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]amino}-2-metilpentan-2-il}carbámico



20 Una solución de 100 mg (0,19 mmol, 61 % de pureza) de ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 130A en 4 ml de tetrahidrofurano se combinó con 39,1 mg (0,287 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol y 74,3 mg (0,287 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. La solución

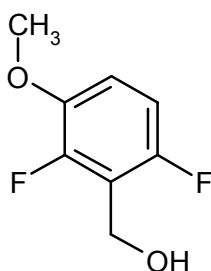
resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, y luego se añadieron 62,2 mg (0,287 mmol) de *rac-terc*-butiléster del ácido (1-amino-2-metilpentan-2-il)carbámico del Ejemplo 152A, seguido de 0,1 ml (0,575 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otros 15 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se eliminó y se lavó con agua y solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó con un cartucho de separación de fase y se concentraron bajo presión reducida, lo que dio 45 mg (24 % del teórico, 53 % de pureza) del compuesto meta.

CL-EM (Procedimiento 16): $R_t = 1,32$ min

MS (ESpos): $m/z = 517,37$ (M+H)⁺

10 Ejemplo 132A

(2,6-difluoro-3-metoxifenil)metanol

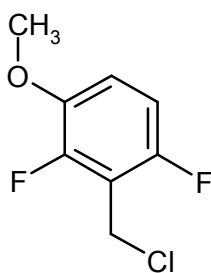


Un solución agitada de 600 mg (3,48 mmol) de 2,6-difluoro-3-metoxibenzaldehído (CAS 149949-30-4) en 8 ml de etanol a 0 °C se combinó con 65,9 mg (1,74 mmol) de borohidruro de sodio en porciones. Después de agitar a 0 °C durante 30 min, la mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo tres veces con *terc*-butiléter de metilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y solución saturada acuosa de cloruro de sodio, y se secó con un cartucho de separación de fase. El disolvente se eliminó a sequedad bajo presión reducida, lo que dio 550 mg (89 % del teórico) del compuesto meta.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,80 (s, 3 H), 4,48 (d, 2 H), 5,23 (t, 1 H), 6,91 - 7,02 (m, 1 H), 7,03 - 7,14 (m, 1 H).

Ejemplo 133A

2-(Clorometil)-1,3-difluoro-4-metoxibenceno

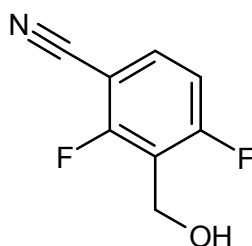


Una solución de 120 mg (0,689 mmol) de (2,6-difluoro-3-metoxifenil)metanol del Ejemplo 132A en 3 ml de diclorometano y 1 ml de cloruro de tionilo se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó por evaporación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash y usando un cartucho de gel de sílice preenvasado (eluyente: ciclohexano-acetato de etilo 10:1 a 1:1), lo que dio 50 mg (38 % del teórico) del compuesto meta.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,82 (s, 3 H), 4,75 (s, 2 H), 7,06 - 7,13 (m, 1 H), 7,16 - 7,25 (m, 1 H).

30 Ejemplo 134A

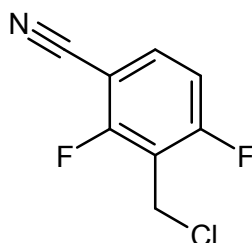
2,4-difluoro-3-(hidroximetil)benzonitrilo



- 5 Una solución agitada de 300 mg (3,48 mmol) de 2,4-difluoro-3-formilbenzonitrilo (CAS 149489-14-5) en 10 ml de etanol a 0 °C se combinó con 34 mg (0,89 mmol) de borohidruro de sodio en porciones. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se combinó con agua y se extrajo tres veces con *tert*-butiléter de metilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y solución saturada acuosa de cloruro de sodio, y se secó con un cartucho de separación de fase. El disolvente se eliminó a sequedad bajo presión reducida, lo que dio 280 mg (82 % del teórico) del compuesto meta.
- RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,51 (d, 2 H), 5,45 (t, 1H), 7,34 (t, 1 H), 7,98 (dd, 1 H).

Ejemplo 135A

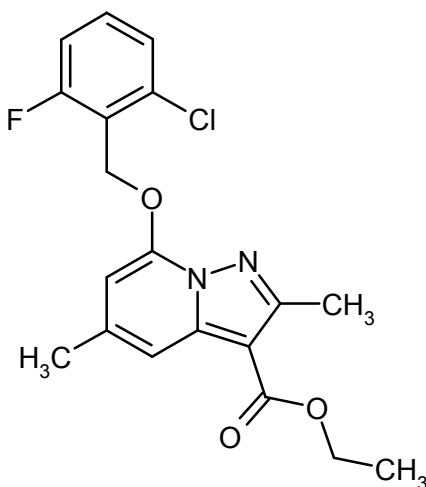
- 10 3-Clorometil-2,4-difluorobenzonitrilo



- 15 Una solución de 120 mg (0,710 mmol) de 2,4-difluoro-3-(hidroximetil)-benzonitrilo del Ejemplo 134A en 3 ml de diclorometano y 1 ml de cloruro de tionilo se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó por evaporación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash y usando un cartucho de gel de sílice preenvasado (eluyente: ciclohexano-acetato de etilo 10:1 a 1:1), lo que dio 60 mg (45 % del teórico) del compuesto meta.
- RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,82 (s, 2 H), 7,45 (t, 1 H), 8,10 (dd, 1 H).

Ejemplo 136A

Etiléster del ácido 7-[(2-Cloro-6-fluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



- 20 Una solución de 180 mg (0,76 mmol) de etiléster del ácido 7-hidroxi-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 8A) en 7 ml de tetrahidrofurano se combinó con 247 mg (1,52 mmol) de alcohol 2-cloro-6-fluorobencílico, 419 mg (1,60 mmol) de trifenílfosfina y 0,32 ml (1,60 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash y usando un cartucho de gel de sílice preenvasado (fase móvil: ciclohexano-acetato de
- 25

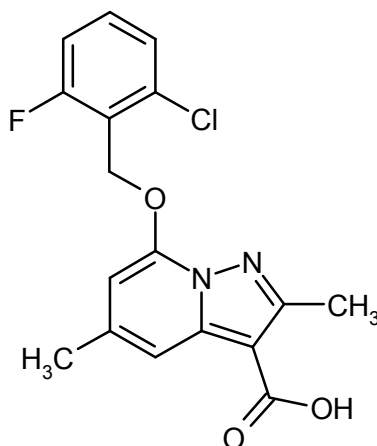
etilo, gradiente 10 % a 30 %), lo que dio 280 mg (84 % de rendimiento, 84 % de pureza) del compuesto meta.

CL-EM (Procedimiento 16): $R_t = 1,34$ min; $m/z = 377,22$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1,42 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 4,38 (m, 2H), 5,52 (d, 2H), 6,26 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,57 (s, 1H).

5 Ejemplo 137A

Ácido 7-(2-Cloro-6-fluorobenciloxi)-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico

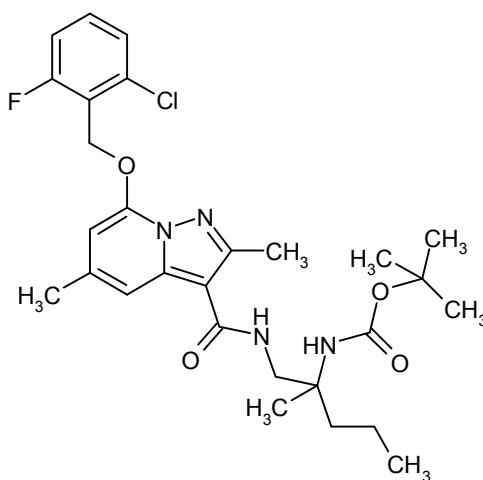


Una solución de 198 mg (0,62 mmol) de etiléster del ácido 7-(2-cloro-6-fluorobenciloxi)-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 136A) en 6,7 ml de 1,4-dioxano se combinó con una solución 2 M de hidróxido de sodio (2,5 ml). La mezcla se agitó a 90 °C durante otras 18 horas. La mezcla de reacción se combinó con 0,8 ml de dimetil sulfóxido y se agitó a 90 °C durante otras 6 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se combinó con acetonitrilo (5 ml) y ácido trifluoroacético (0,8 ml), y luego con agua y diclorometano. La fase orgánica se eliminó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash y usando un cartucho de gel de sílice preenvasado (fase móvil: diclorometano/metanol, gradiente 80 % a 100 %), lo que dio 105 mg (27 % de rendimiento, 56 % de pureza) del compuesto meta, que se usó en el próximo paso sin otra purificación.

CL-EM (Procedimiento 16): $R_t = 1,05$ min; $m/z = 349,15$ (M+H)⁺

Ejemplo 138A

20 *rac-terc*-butiléster del ácido {1-[(7-(2-cloro-6-fluorobencil)oxi)-2,5-dimetilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-il]carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbámico



25 Una solución de 26 mg (0,074 mmol) de ácido 7-(2-cloro-6-fluorobenciloxi)-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 137A) en 3 ml de tetrahidrofurano se combinó con 17 mg (0,09 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 14 mg (0,09 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol, 21 mg (0,096 mmol) de *rac-terc*-butiléster del ácido (1-aminometil-1-metilbutil)carbámico del Ejemplo 152A y 0,039 ml (0,222 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 18 horas. La mezcla de reacción luego se calentó a 60 °C durante 3 horas. Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se repartió entre

diclorometano y agua. La fase orgánica se eliminó y se concentró bajo presión reducida, lo que dio 40 mg (99 % de rendimiento) del compuesto meta.

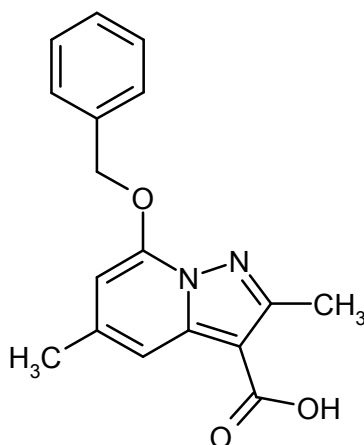
CL-EM (Procedimiento 16): $R_t = 1,42$ min; $m/z = 547,35$ (M+H)⁺

5 RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,94 (t, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,33 - 1,41 (m, 2 H), 1,42 - 1,44 (m, 9H), 1,53 - 1,61 (m, 1 H), 1,68 - 1,78 (m, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 2,69 (s, 3 H), 3,73 (qd, 2 H), 4,64 (s ancho, 1 H), 5,51 (s, 2 H), 6,21 (s, 1 H), 6,90 (br. s., 1 H), 7,07 (t, 1 H), 7,27 - 7,29 (m, 1 H), 7,35 (td, 1 H), 7,65 (s, 1 H).

RMN de ¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14,5, 14,8, 16,8, 21,9, 23,8, 28,4, 40,4, 46,8, 56,0, 62,8, 79,5, 94,3, 103,9, 110,0, 114,4, 120,3, 125,7, 131,5, 136,9, 137,9, 143,4, 149,0, 151,1, 162,3, 165,1.

Ejemplo 139A

10 Ácido 7-benciloxi-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



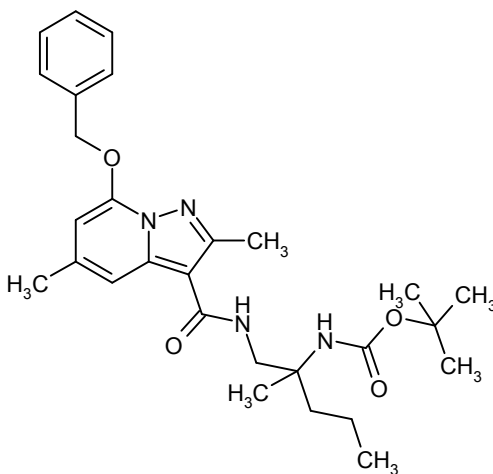
Una solución de 390 mg (1,13 mmol) de etiléster del ácido 7-benciloxi-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 7A) en 6 ml de 1,4-dioxano se combinó con 4 ml de una solución 2 M de hidróxido de sodio. La mezcla se agitó a 100 °C durante otras 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió bajo presión reducida y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se combinó con acetonitrilo (10 ml) y agua (2 ml), seguido de 2 ml de ácido trifluoroacético, que se añadió gota a gota. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó bajo presión reducida, lo que dio 262 mg (72 % de rendimiento, 92 % de pureza) del compuesto meta.

15 CL-EM (Procedimiento 15): $R_t = 0,65$ min; $m/z = 297,21$ (M+H)⁺

20 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 2,40 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 5,41 (s, 2H), 6,56 (d, 1H), 7,37 - 7,56 (m, 6H), 12,21 (s ancho, 1H).

Ejemplo 140A

tert-butiléster del ácido [1-({[7-(Benciloxi)-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil}amino)-2-metilpentan-2-il]carbámico rac

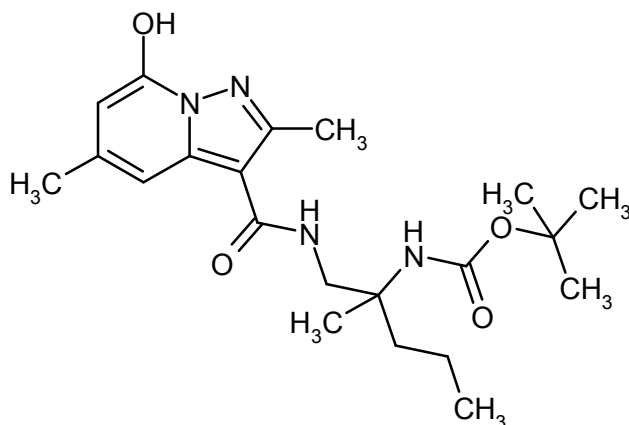


25 Una solución de 240 mg (0,81 mmol) de ácido 7-benciloxi-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 139A) en 12 ml de tetrahidrofurano se combinó con 132 mg (0,97 mmol) de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol y 186 mg (0,97 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla resultante se combinó con 0,422 ml (2,43 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 210 mg (0,97 mmol) de *rac-terc*-butiléster del ácido (1-aminometil-1-metilbutil)carbámico del Ejemplo 152A. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 18 horas, y los contenidos luego se concentraron bajo presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se eliminó y se lavó con agua y solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash y usando un cartucho de gel de sílice preenvasado (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente 0 % a 50 %), lo que dio 370 mg (65 % de rendimiento, 71 % de pureza) del compuesto meta, que se usó en el próximo paso sin otra purificación. CL-EM (Procedimiento 15): $R_t = 1,36$ min; $m/z = 495,39$ (M+H)⁺

10 Ejemplo 141A

terc-butiléster del ácido (1-[[7-hidroxi-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-carbonil]amino)-2-metilpentan-2-il)carbámico *rac*

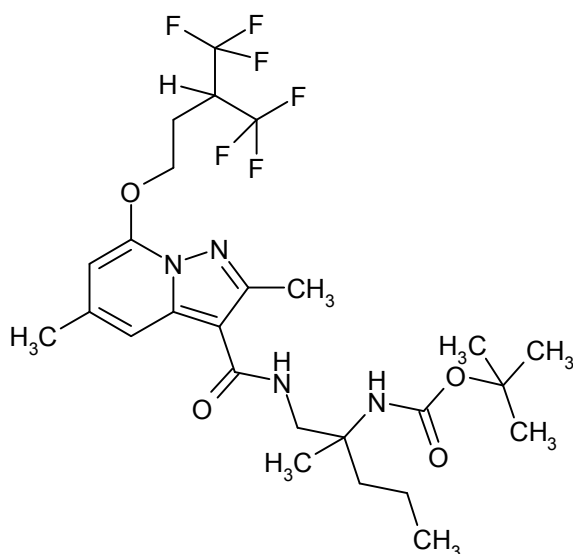


Una solución de 207 mg (0,418 mmol) de *terc*-butiléster del *rac*-ácido [1-[[7-benciloxi-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil]amino]metil]-1-metilbutil)-carbámico (Ejemplo 140A) en 6 ml de etanol absoluto se combinó con 47 mg de paladio sobre carbón (carga 10 % en peso, activada) y 1,3 ml de ciclohexeno. La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo bajo una atmósfera de argón durante 2,5 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una capa de Celite y se concentró bajo presión reducida, lo que dio 206 mg (99 % de rendimiento, 81 % de pureza) del compuesto meta.

CL-EM (Procedimiento 15): $R_t = 0,84$ min; $m/z = 405,35$ (M+H)⁺

Ejemplo 142A

rac-terc-butiléster del ácido [1-[[2,5-dimetil-7-[4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)-butoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil]amino]-2-metilpentan-2-il)carbámico

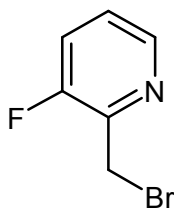


Una solución de 40 mg (0,10 mmol) de *rac-terc*-butiléster del ácido [1-[[7-hidroxi-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-

5 carbonil)amino]-1-metilbutil)-carbámico del ácido (Ejemplo 141A) en 1 ml de DMF se combinó con 65 mg (0,2 mmol) de carbonato de cesio y 78 mg (0,3 mmol) de 4-bromo-1,1,1-trifluoro-2-(trifluorometil)butano (CAS: 203303-02-0). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó por evaporación bajo presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano y agua, las fases se separaron y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida, lo que dio 55 mg (51 % de rendimiento, 54 % de pureza) del compuesto meta, que se usó en el próximo paso sin otra purificación.
CL-EM (Procedimiento 15): $R_t = 1,40$ min; $m/z = 583,37$ (M+H)⁺

Ejemplo 143A

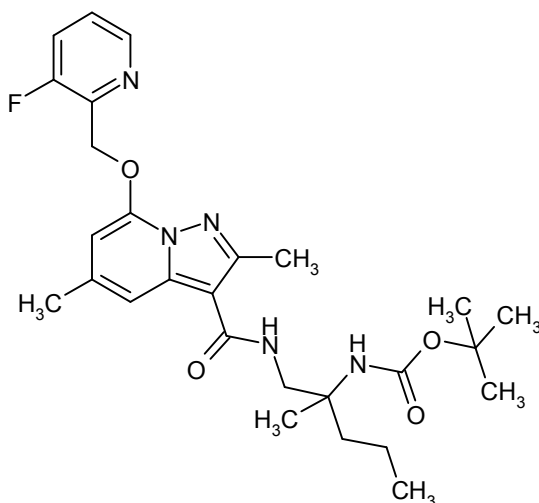
2-Bromometil-3-fluoropiridina



10 Una solución de 285 mg (2,242 mmol) de (3-fluoropiridin-2-il)metanol (CAS: 31181-79-0) en diclorometano seco (9 ml) en un baño de agua helada y bajo una atmósfera de argón se combinó con 882 mg (3,36 mmol) de trifetilfosfina y 1,12 g (3,36 mmol) de tetrabromometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo se purificó mediante cromatografía flash y usando un
15 cartucho de gel de sílice preenvasado (fase móvil: ciclohexano-acetato de etilo, gradiente 15 % a 30 %), lo que dio 156 mg (11 % de rendimiento, 98 % de pureza) del compuesto meta.
CL-EM (Procedimiento 16): $R_t = 0,79$ min; $m/z = 192,01$ (M+H)⁺

Ejemplo 144A

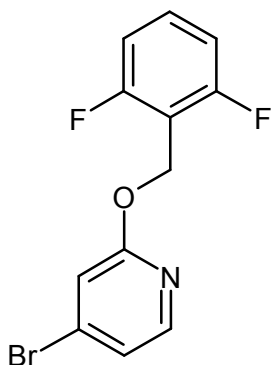
20 *tert*-butiléster del ácido {1-[(7-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbámico rac



25 Una solución de 49 mg (0,12 mmol) de *tert*-butiléster del *rac*-ácido [1-[(7-hidroxi-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)amino]-1-metilbutil)-carbámico (Ejemplo 141A) en 2,1 ml de DMF se combinó con 78 mg (0,24 mmol) de carbonato de cesio y 69 mg (0,360 mmol) de 2-bromometil-3-fluoropiridina (Ejemplo 143A). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó por evaporación bajo presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se eliminó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa HPLC (Procedimiento 21), lo que dio 21 mg (33 % de rendimiento, 96 % de pureza) del compuesto meta.
CL-EM (Procedimiento 15): $R_t = 1,22$ min; $m/z = 514,34$ (M+H)⁺

30 Ejemplo 145A

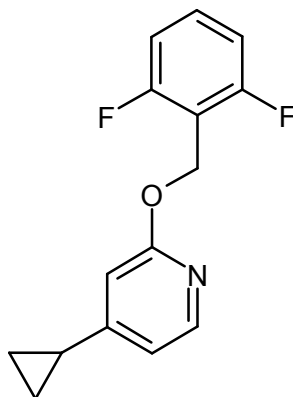
4-Bromo-2-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridina



5 15,5 ml (15,5 mmol) de una solución 1 M de *tert*-butóxido de potasio en tetrahidrofurano se añadió gota a gota a 0 °C a una solución de 1,72 ml (15,5 mmol) de (2,6-difluorofenil)metanol y 1,6 ml (15,5 mmol) de 4-bromo-2-fluoropiridina en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se eliminó y se lavó con agua y solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 40 g de gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente 0 % a 100 %). Esto dio 4,12 g del compuesto meta (88 % del teórico).
CL-EM (Procedimiento 19): $R_t = 4,17$ min; $m/z = 300$ y 302 (M+H)⁺

10 Ejemplo 146A

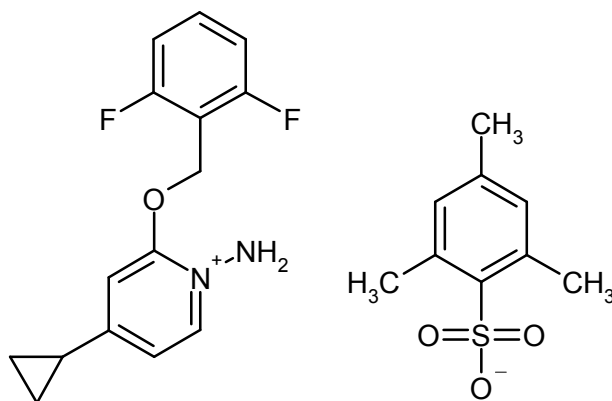
4-ciclopropil-2-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridina



15 Una mezcla de 500 mg (1,66 mmol) de 4-bromo-2-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridina (Ejemplo 145A), 365 μ l (2,0 mmol) de 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, 139 mg (0,17 mmol) del complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenpaladio(II) dicloruro-diclorometano y 1,63 g (5,0 mmol) de carbonato de cesio en 0,5 ml de agua y 4 ml de dioxano se desgasificó con argón durante 5 min y se agitó en un tubo sellado a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se eliminó y se lavó con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 40 g de gel de sílice, fase móvil: metanol/acetato de etilo, gradiente 0 % a 25 %). Esto dio 350 mg del compuesto meta (80 % del teórico).
20 CL-EM (Procedimiento 19): $R_t = 3,93$ min; $m/z = 262$ (M+H)⁺

Ejemplo 147A

2,4,6-trimetilbencensulfonato de 1-Amino-4-ciclopropil-2-[(2,6-difluorobencil)-oxi]-piridinio

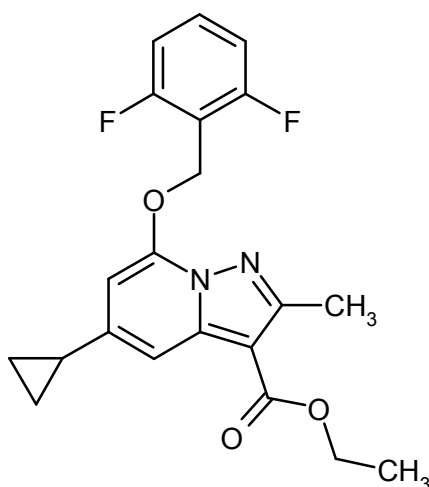


767 mg (2,7 mmol) de etiléster del ácido O-(2-mesitilensulfonyl)acetohidroxámico se añadió en porciones a una mezcla pre-enfriada de 1,4 ml de ácido trifluoroacético y 0,2 ml de agua a -5 °C. La mezcla resultante se agitó a -5 °C durante 1,5 h y se diluyó con 10 ml de hielo/agua. La mezcla se extrajo con 4 ml de diclorometano. La fase orgánica se secó sobre una solución saturada acuosa de carbonato de potasio, se filtró y se añadió a una solución preenfriada de 470 mg (1,8 mmol) de 4-ciclopropil-2-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridina (Ejemplo 146A) en 4 ml de diclorometano a 5 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y luego se concentró. El residuo se vertió en 100 ml de éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó durante la noche. Esto dio 543 mg del compuesto meta (63 % del teórico).

10 CL-EM (Procedimiento 19): R_t = 0,31, 1,85 y 2,00 min; m/z = 277 (M+H)⁺

Ejemplo 148A

Etiléster del ácido 5-ciclopropil-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



15 468 mg (3,4 mmol) de carbonato de potasio se añadieron a una mezcla de 264 µl (2,3 mmol) de but-2-inoato de etilo y 540 mg (1,1 mmol) de 2,4,6-trimetilbencensulfonato de 1-amino-4-ciclopropil-2-[(2,6-difluorobencil)-oxi]piridinio (Ejemplo 147A) en 10 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se vertió en 25 ml de agua preenfriada a 5 °C. El precipitado se eliminó por filtración, se lavó con agua y se secó.

Esto dio 138 mg del compuesto meta (31 % del teórico).

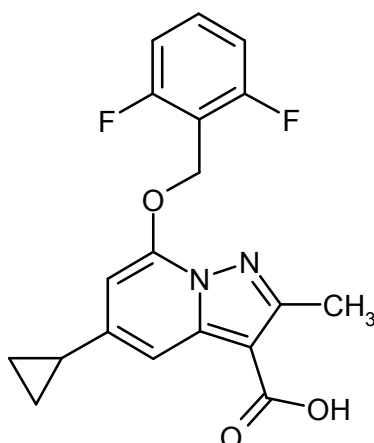
CL-EM (Procedimiento 19): R_t = 3,87 min; m/z = 387 (M+H)⁺

20 El filtrado se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 40 g de gel de sílice, fase móvil: metanol/acetato de etilo, gradiente 0 % a 25 %). Esto dio otros 48 mg del compuesto meta (11 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 19): R_t = 3,87 min; m/z = 387 (M+H)⁺

25 Ejemplo 149A

Ácido 5-ciclopropil-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico

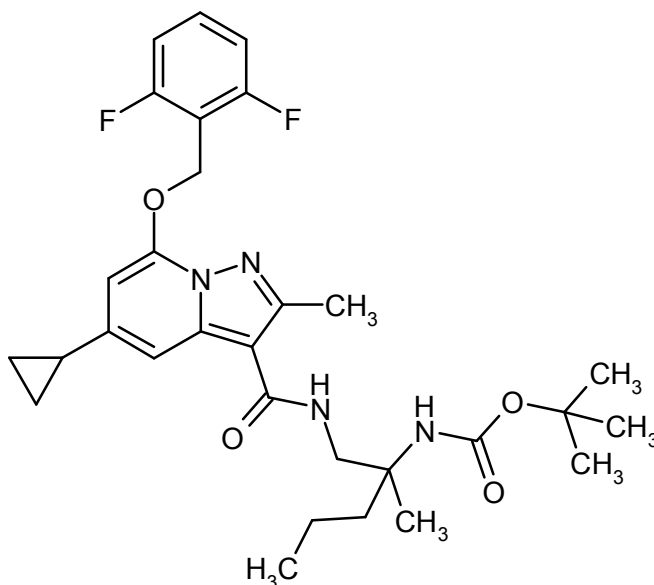


1,8 ml (1,8 mmol) de una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio se añadieron a una solución de 180 mg (0,47 mmol) de etiléster del ácido 5-ciclopropil-7-(2,6-difluorobenciloxi)-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 148A) en 18 ml de metanol. La reacción se agitó con reflujo durante 18 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en 4 ml de tetrahidrofurano, y se añadieron 70 mg (0,55 mmol) de trimetilsilanolato de potasio. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 18 h y se concentró bajo presión reducida, lo que dio el compuesto meta, que se usó directamente en el próximo paso.

CL-EM (Procedimiento 19): $R_t = 3,33$ min; $m/z = 359$ (M+H)⁺

Ejemplo 150A

10 *rac-terc*-butiléster del ácido {1-[(5-ciclopropil-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbámico



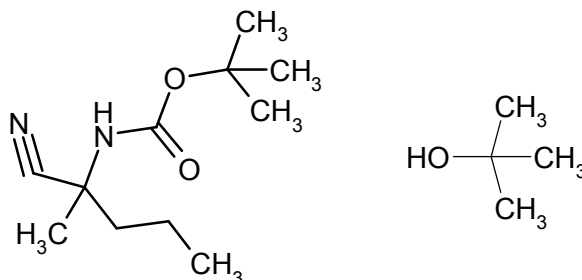
76 mg (0,6 mmol) de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol y 107 mg (0,6 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida se añadieron a una solución de 167 mg (0,5 mmol) de ácido 5-ciclopropil-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 149A), 244 μ l (1,4 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 121 mg (0,6 mmol) de *rac-terc*-butiléster del ácido (1-amino-2-metilpentan-2-il)carbámico del Ejemplo 152A en 5 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se eliminó y se lavó con agua y solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 40 g de gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente 0 % a 100 %). Esto dio 125 mg del compuesto meta (48 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 26): $R_t = 4,31$ min; $m/z = 557$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,80 - 0,86 (m, 2H), 0,94 (dd, 3H), 1,04 (ddd, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,30 - 1,40 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,56 (ddd, 1H), 1,73 (ddd, 1H), 1,91 - 1,99 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 3,65 - 3,79 (m, 2H), 4,63 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 6,06 (d, 1H), 6,95 (dd, 2H), 7,37 (tdd, 1H), 7,56 (d, 1H).

Ejemplo 151A

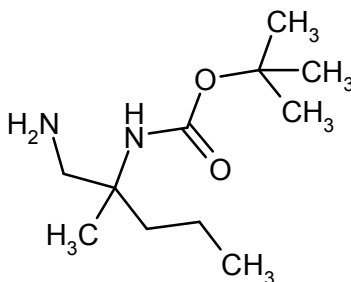
carbamato de *rac-terc*-butil-(2-cianopentan-2-ilo)-2-metilpropan-2-ol



- 5 64,21 g (294,18 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo se cargaron inicialmente en un matraz de base redonda, y se añadieron 30 g (267,44 mmol) de *rac*-2-amino-2-metilpentanenitrilo muy gradualmente a TA (termómetro interno, temperatura máxima 30 °C), y se continuó el agitado de la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se combinó con diclorometano y se lavó dos veces con una solución 1 N de hidróxido de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró (con una temperatura de baño de 30 °C). Se obtuvieron 76,33 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto meta.

10 Ejemplo 152A

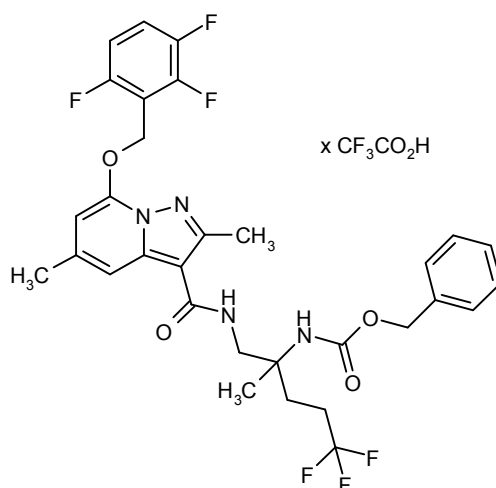
carbamato de *rac-terc*-butil-(1-amino-2-metilpentan-2-ilo)



- 15 61,0 g (212,98 mmol) de carbamato de *rac-terc*-butil-(2-cianopentan-2-ilo)-2-metilpropan-2-ol del Ejemplo 151A se disolvieron en 618 ml de metanol amoniacal 7 N y se combinó bajo argón con 66 g de níquel Raney (50 % de suspensión acuosa). A continuación, la mezcla de reacción se hidrogenó en una autoclave a 20-30 bares durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se enjuagó bien con metanol y se concentró. Se obtuvieron 43,70 g (95 % del teórico) del compuesto meta.
CL-EM (Procedimiento 7): $R_t = 1,95$ min
MS (ESIpos): $m/z = 217$ (M+H)⁺

20 Ejemplo 153A

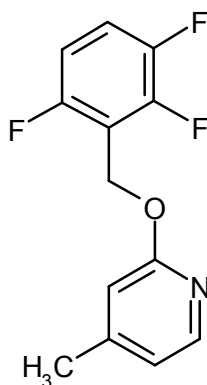
trifluoroacetato de carbamato de *ent*-bencil-1-[(2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)-amino]-5,5,5-trifluoro-2-metilpentan-2-ilo} (enantiómero B)



- 100 mg (0,25 mmol; pureza aproximadamente 87 %) de ácido 2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 10A, 103 mg (0,32 mmol; pureza aproximadamente 95 %) de carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentan-2-ilo) (enantiómero B) del Ejemplo 65A y 123 mg (0,32 mmol) de HATU se cargaron inicialmente en 0,8 ml de DMF y se agitó a TA durante 10 min. A continuación se añadieron 0,22 ml (0,11 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La solución de reacción se combinó con acetonitrilo/agua/TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se concentraron en un evaporador rotativo. Se obtuvieron 61 mg (25 % del teórico; 75 % de pureza) del compuesto de título.
- 5
- 10 CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 1,23 min
MS (ESpos): m/z = 637 (M-TFA+H)⁺

Ejemplo 154A

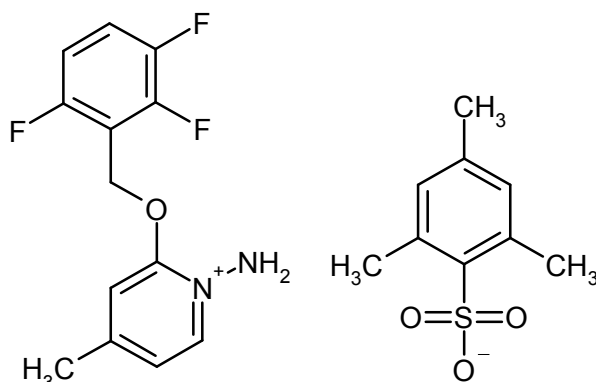
4-Metil-2-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]piridina



- 15 Una mezcla de 8,32 g (36,96 mmol) de 2-(bromometil)-1,3,4-trifluorobenceno y 4,84 g (44,35 mmol) de 2-hidroxi-4-metilpiridina [CAS No.: 13466-41-6] se disolvió en 227 ml de THF. La solución se combinó con 12,23 g (44,35 mmol) de carbonato de plata y la mezcla se calentó bajo reflujo durante la noche sin exposición a la luz. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de kieselgur y se lavó con acetato de etilo, y se concentró el filtrado. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía con gel de sílice (eluyente: ciclohexano/diclorometano gradiente: 10/0 a 1/1). Se obtuvieron 1,45 g del compuesto de título (15 % del teórico).
- 20 CL-EM (Procedimiento 22): R_t = 1,44 min
MS (ESIpos): m/z = 254 (M+H)⁺
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,27 (s, 3H), 5,38 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,16 - 7,25 (m, 1H), 7,51 - 7,62 (m, 1H), 8,05 (d, 1H).

25 Ejemplo 155A

2,4,6-trimetilbencensulfonato de 1-amino-4-metil-2-[(2,3,6-trifluorobencil)-oxi]piridinio



5 1) Una mezcla de 5,8 ml (75,82 mmol) de ácido trifluoroacético y 0,59 ml de agua se enfrió a -5 °C. A esta temperatura, 3,25 g (11,37 mmol) de (1E)-N-[(mesitilsulfonyl)oxi]etanimidoato de etilo [CAS N° 38202-27-6] se añadieron en porciones. Después de 1,5 h, la mezcla se añadió a 51 ml de agua helada y se extrajo con 41 ml de diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se usó una frita para eliminar por filtrado el sulfato de sodio. La solución resultante de O-(2-mesitilensulfonyl)hidroxilamina (MSH) se añadió gota a gota directamente a una solución de 1,92 g (7,58 mmol) de 4-metil-2-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]piridina del Ejemplo 154A en 5,1 ml de diclorometano a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 2 h.

10 2) Una vez más, una mezcla de 5,8 ml (75,82 mmol) de ácido trifluoroacético y 0,59 ml de agua se enfrió a -5 °C. A esta temperatura, 3,25 g (11,37 mmol) de (1E)-N-[(mesitilsulfonyl)oxi]etanimidoato de etilo [CAS N° 38202-27-6] se añadieron en porciones. Después de 1,5 h, la mezcla se añadió a 51 ml de agua helada y se extrajo con 41 ml de diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se usó una frita para eliminar por filtrado el sulfato de sodio. La solución resultante de O-(2-mesitilensulfonyl)hidroxilamina (MSH) se añadió gota a gota directamente a la solución de reacción (descrita en 1)).

15 Se continuó la agitación de la mezcla de reacción a TA durante la noche. A continuación se añadieron 250 ml de éter dietílico gota a gota, y el precipitado obtenido se separó por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó. Se aislaron 2,5 g del compuesto de título (69 % del teórico, 98 % de pureza).

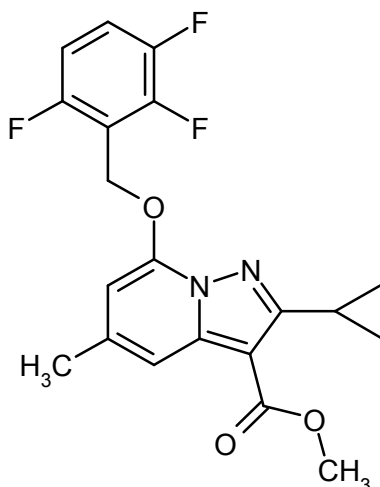
CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,28 y 1,38 min (pico doble)

MS (ESpos): m/z (pico a 1,28 min) = 269 (M)⁺ del catión

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,17 (s, 3H), 2,46 - 2,57 (s, 3H y s, 6H oscurecido por la señal del disolvente), 5,68 (s, 2H), 6,74 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 1H), 7,37 - 7,44 (m, 3H), 7,67 - 7,78 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,44 (d, 1H).

Ejemplo 156A

2-ciclopropil-5-metil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo



25 1,45 g (3,00 mmol, pureza 98 %) de 1-amino-4-metil-2-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]piridinio 2,4,6-trimetilbencensulfonato del Ejemplo 155A se disolvieron en 9,7 ml de DMF y se combinó con 670 mg (5,40 mmol) de metil 3-ciclopropilprop-2-ionato. Se añadieron 747 mg (5,40 mmol) de carbonato de potasio y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. A continuación, la mezcla se vertió sobre 73 ml de agua y se agitó brevemente, y la precipitación de sólidos se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 462 mg del compuesto de título (33 % del teórico; 85 % de

30

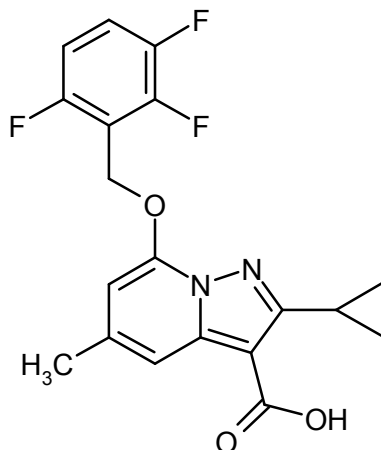
pureza).

CL-EM (Procedimiento 7): $R_t = 2,90$ min

MS (ESIpos): $m/z = 391$ (M+H)⁺

Ejemplo 157A

- 5 Ácido 2-ciclopropil-5-metil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



10 Una solución de 462 mg (1,01 mmol; pureza 85 %) de 2-ciclopropil-5-metil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo del Ejemplo 156A en 10,5 ml de dioxano y 3 ml de DMSO se combinó con 5,55 ml (11,10 mmol) de una solución 2 N de hidróxido de sodio, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 6,5 h. Se añadieron nuevamente 1 ml (2 mmol) de una solución 2 N de hidróxido de sodio se añadió y la mezcla se agitó a 100 °C durante otras 2,5 h. La solución de reacción se enfrió a 0 °C y se ajustó a un valor de pH 2 con ácido clorhídrico 1 N. Los sólidos que habían precipitado se agitaron durante 30 min, se separó por filtración y se secaron al alto vacío. Se obtuvieron 300 mg del compuesto de título (74 % del teórico, 93 % de pureza) y se transformaron sin otra purificación.

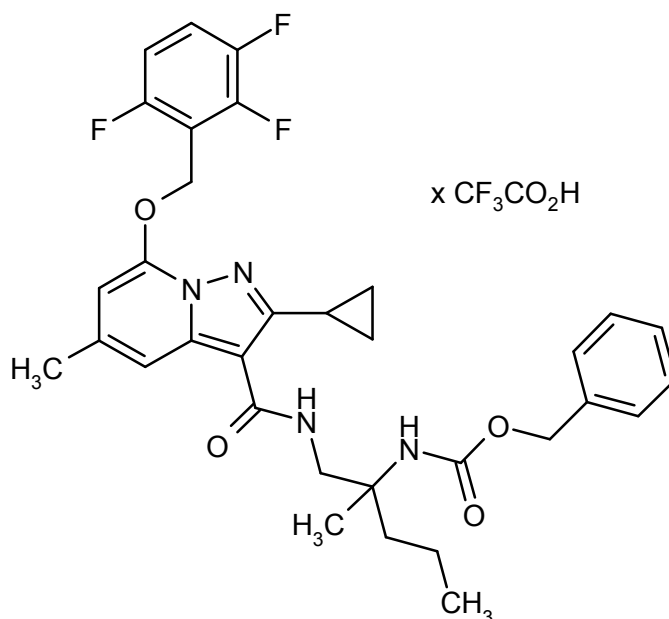
15 CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,00$ min

MS (ESIpos): $m/z = 377$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,87 - 0,99 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,74 - 2,82 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,25 - 7,33 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,62 - 7,73 (m, 1H), 12,29 (s ancho, 1H).

Ejemplo 158A

- 20 Trifluoroacetato de carbamato de *ent*-bencil-1-[(2-ciclopropil-5-metil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]amino]-2-metilpentan-2-ilo) (enantiómero B)



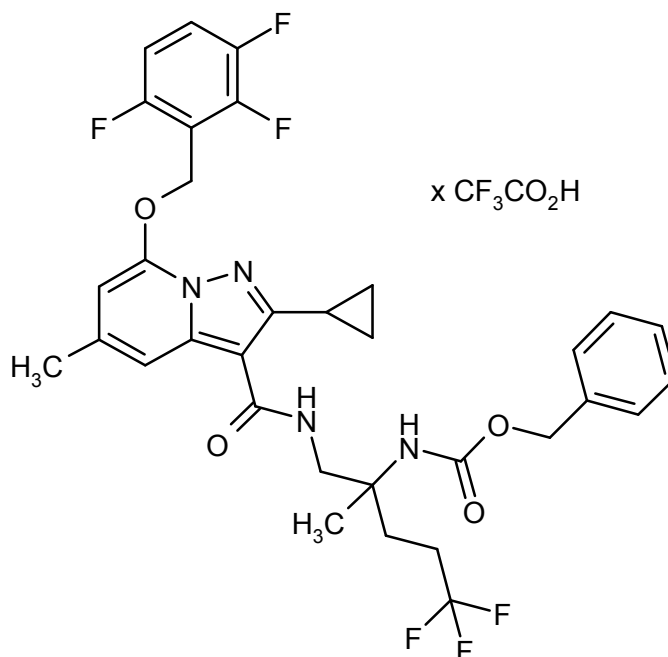
90 mg (0,22 mmol; 93 % de pureza) de ácido 2-ciclopropil-5-metil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 157A, 110 mg (0,29 mmol) de HATU y 0,19 ml (1,11 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 0,74 ml de DMF, y la mezcla se agitó a TA durante 10 min. A continuación se añadieron 82 mg (0,29 mmol; aproximadamente 88 % de pureza) de carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-2-metilpentan-2-ilo) (enantiómero B) del Ejemplo 20A y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La solución de reacción se combinó con agua/TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se concentraron en un evaporador rotativo. Se obtuvieron 82 mg (51 % del teórico) del compuesto de título.

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,30$ min

MS (ESpos): $m/z = 609$ (M-TFA+H)⁺

Ejemplo 159A

Trifluoroacetato de carbamato de *ent*-bencil-{1-[(2-ciclopropil-5-metil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-5,5,5-trifluoro-2-metilpentan-2-ilo} (enantiómero B)



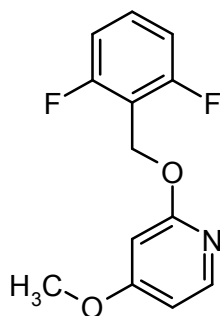
90 mg (0,22 mmol; 93 % de pureza) de ácido 2-ciclopropil-5-metil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 157A, 110 mg (0,29 mmol) de HATU y 0,19 ml (1,11 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se cargaron inicialmente en 0,74 ml de DMF, y la mezcla se agitó a TA durante 10 min. A continuación se añadieron 93 mg (0,29 mmol; aproximadamente 95 % de pureza) de carbamato de *ent*-bencil-(1-amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentan-2-ilo) (enantiómero B) del Ejemplo 65A y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La solución de reacción se combinó con agua/TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se concentraron en un evaporador rotativo. Se obtuvieron 79 mg (45 % del teórico) del compuesto de título.

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,29$ min

MS (ESpos): $m/z = 663$ (M-TFA+H)⁺

25 Ejemplo 160A

2-[(2,6-difluorobencil)oxi]-4-metoxipiridina



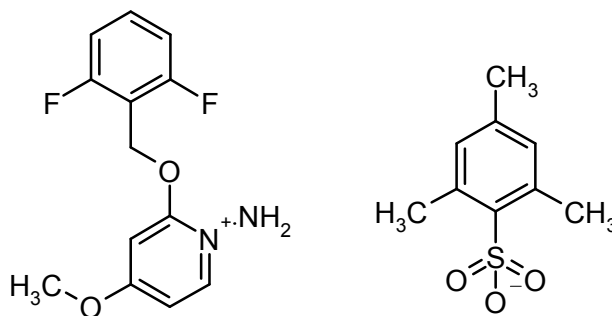
5 A una solución de 3,5 g (27,53 mmol) de 2-fluoro-4-metoxipiridina (CAS: 175965-83-0) y 3,97 g (27,53 mmol) de alcohol 2,6-difluorobencílico en 97 ml de tetrahidrofurano seco, enfriado previamente a 0 °C, se añadieron gota a gota 27,5 ml (27,53 mmol) de una solución 1 M de *tert*-butóxido de potasio en tetrahidrofurano. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se eliminó, se lavó con agua y solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida, lo que dio 5,77 g (66 % de rendimiento, 79 % de pureza) del producto.

CL-EM (Procedimiento 15): $R_t = 1,17$ min; $m/z = 252,14$ (M+H)⁺

10 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 3,78 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,38 (d, J = 2,17 Hz, 1H), 6,61 - 6,64 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,46 - 7,54 (m, 1H), 7,99 (d, J = 5,96 Hz, 1H).

Ejemplo 161A

2,4,6-trimetilbencensulfonato de 1-amino-2-[(2,6-difluorobencil)oxi]-4-metoxipiridinio

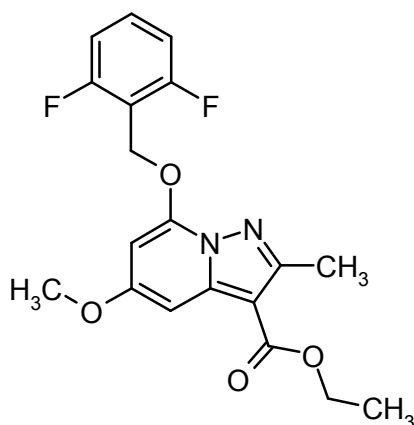


15 7,76 g (27,2 mmol) de éster del ácido O-(2-mesitilensulfonyl)acetohidroxámico (CAS 38202-27-6) se añadieron en porciones a una mezcla pre-enfriada de 14,0 ml de ácido trifluoroacético y 2,5 ml de agua a -5 °C. La mezcla resultante se agitó a -5 °C durante 1,5 horas y se diluyó con 170 ml de hielo/agua. La mezcla se extrajo con 110 ml de diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se añadió a una solución preenfriada de 5,77 g (18,13 mmol, 80 % de pureza) de 2-[(2,6-difluorobencil)oxi]-4-metoxipiridina (Ejemplo 160A) en 60 ml de diclorometano a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se añadió gota a gota a una solución agitada de éter dietílico (500 ml). La mezcla se agitó durante otra hora, en el transcurso de la cual se permitió evaporar al disolvente. El precipitado resultante se eliminó por filtración, se lavó con 100 ml de éter dietílico y se secó bajo presión reducida, lo que dio 3,99 g (34 % de rendimiento, 72 % de pureza) de producto.

CL-EM (Procedimiento 15): $R_t = 0,60$ min; $m/z = 267,18$ (M+H)⁺

25 Ejemplo 162A

Éster del ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metoxi-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico

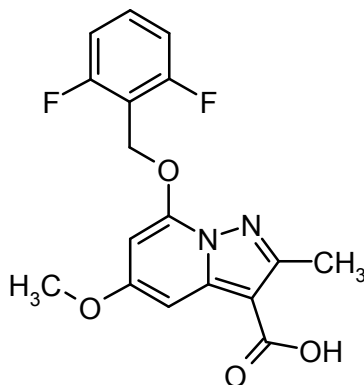


5 Una solución de 3,99 g (6,15 mmol, 72 % de pureza) de 2,4,6-trimetilbencensulfonato de 1-amino-2-[(2,6-difluorobencil)oxi]-4-metoxipiridinio (Ejemplo 161A) en 70 ml de N,N-dimetilformamida se combinó con 1,38 g (12,31 mmol) de 2-bucionato de etilo (CAS: 4341-76-8) y 2,55 g (18,46 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se añadió gota a gota a 150 ml de agua. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó bajo presión reducida, lo que dio 477 mg (12 % de rendimiento, 57 % de pureza) de producto.

CL-EM (Procedimiento 15): $R_t = 1,24$ min; $m/z = 377,54$ (M+H)⁺

Ejemplo 163A

10 Ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metoxi-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



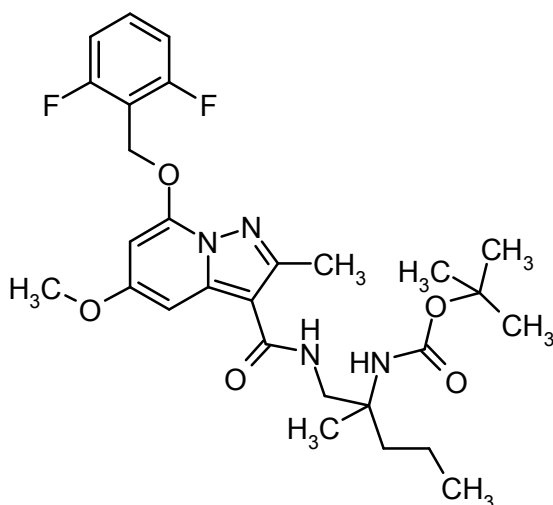
15 Una solución de 375 mg (0,57 mmol, 57 % de pureza) de etiléster del ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metoxi-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 162A) en 8,0 ml de 1,4-dioxano se combinó con 6,0 ml de una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio. La mezcla se agitó a 100 °C durante otras 18 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se combinó con 4 ml de acetonitrilo y 2 ml de agua, seguido de 0,8 ml de ácido trifluoroacético. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó bajo presión reducida, lo que dio 172 mg (65 % de rendimiento, 75 % de pureza) de producto.

CL-EM (Procedimiento 15): $R_t = 0,64$ min; $m/z = 349,11$ (M+H)⁺

20 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 2,45 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 5,46 (s, 2H), 6,47 (d, J = 2,43 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,39 Hz, 1H), 7,23 - 7,30 (m, 2H), 7,57 - 7,65 (m, 1H), 12,18 (br. s., 1H).

Ejemplo 164A

terc-butiléster del ácido {1-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metoxi-2-metilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]amino}-2-metilpentan-2-il}carbámico *rac*

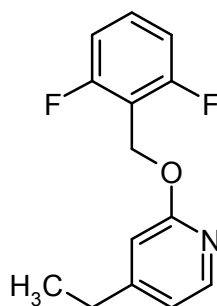


Una solución de 170 mg (0,366 mmol, 75 % de pureza) de ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metoxi-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 163A) en 8 ml de tetrahidrofurano se combinó con 84 mg (0,44 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS: 25952-53-8) y 60 mg (0,44 mmol) de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (CAS: 39968-33-7). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se combinó con 0,191 ml (1,01 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 158 mg (0,732 mmol) de *tert*-butiléster del *rac*-ácido (1-amino-2-metilpentan-2-il)carbámico (Ejemplo 152A). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 18 horas, y la mezcla de reacción luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se eliminó, se extrajo con a solución saturada acuosa de hidrocbonato de sodio, agua y solución acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo restante se purificó mediante cromatografía flash y usando un cartucho de gel de sílice preenvasado (eluyente: diclorometano/metanol, gradiente 0 % a 10 %), lo que dio 120 mg (44 % de rendimiento, 73 % de pureza) de producto.

CL-EM (Procedimiento 15): $R_t = 1,33$ min; $m/z = 547,36$ (M+H)⁺

15 Ejemplo 165A

2-[(2,6-difluorobencil)oxi]-4-etilpiridina



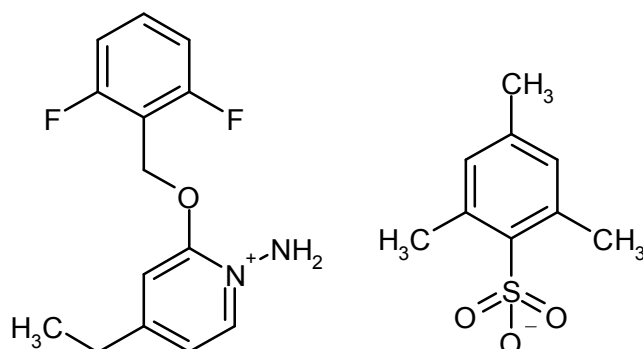
Una solución de 3,8 g (9,24 mmol, 73 % de pureza) de 4-bromo-2-[(2,6-difluorobencil)oxi]piridina (Ejemplo 145A) en 54 ml de 1,4-dioxano y 13 ml de agua se desgasificó bajo argón durante 10 minutos. La solución se combinó con 9,04 g (27,73 mmol) de carbonato de cesio, 0,82 g (11,09 mmol) de ácido etilborónico (CAS: 4433-63-0) y 0,75 g (0,924 mmol) de complejo de (1,1)-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio(II) con diclorometano (CAS: 95464-05-4). Se cerró el recipiente de reacción y los contenidos se agitaron a 100 °C durante 18 horas. El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se eliminó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash y usando un cartucho de gel de sílice preenvasado (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente 0 % a 5 %), lo que dio 1,38 g (41 % de rendimiento, 69 % de pureza) de producto.

CL-EM (Procedimiento 15): $R_t = 1,31$ min; $m/z = 250,19$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 1,19 (t, J = 7,58 Hz, 3H), 2,58 (q, J = 7,63 Hz, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,57 - 6,58 (m, 1H), 6,72 - 6,75 (m, 1H), 6,91 (t, J = 7,45 Hz, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 1H), 8,05 (d, J = 5,20 Hz, 1H).

30 Ejemplo 166A

1-Amino-2-[(2,6-difluorobencil)oxi]-4-etilpiridinio 2,4,6-trimetilbencensulfonato

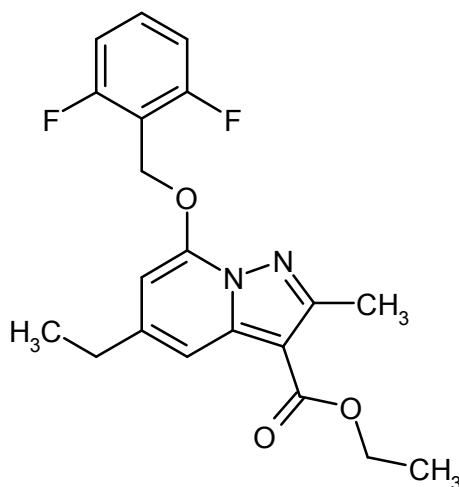


1,74 g (6,08 mmol) de etiléster del ácido O-(2-mesitilensulfonil)-acetohidroxámico (CAS 38202-27-6) se añadió en porciones a una mezcla pre-enfriada de 3,1 ml de ácido trifluoroacético y 0,6 ml de agua a -5 °C. La mezcla resultante se agitó a -5 °C durante 1,5 horas y se diluyó con 40 ml de hielo/agua. La mezcla se extrajo con 20 ml de diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se añadió a una solución preenfriada de 1,46 g (4,05 mmol, 69 % de pureza) de 2-[(2,6-difluorobencil)oxi]-4-etilpiridina (Ejemplo 165A) en 12 ml de diclorometano a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se añadió gota a gota a una solución agitada de éter dietílico (150 ml). La solución se concentró bajo presión reducida, lo que dio 1,88 g (38 % de rendimiento, 38 % de pureza) de producto, que se usó en el próximo paso sin purificación ulterior.

CL-EM (Procedimiento 15): $R_t = 0,73$ min; $m/z = 265,19$ (M+H)⁺

Ejemplo 167A

Etiléster de ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-etil-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



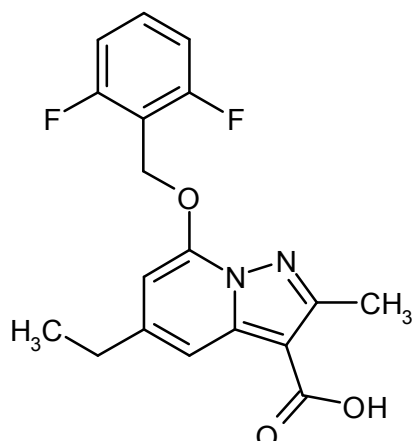
Una solución de 1,88 g (1,54 mmol, 38 % de pureza) de 2,4,6-trimetilbencensulfonato de 1-amino-2-[(2,6-difluorobencil)oxi]-4-etilpiridinio (Ejemplo 166A) en 12 ml de N,N-dimetilformamida se combinó con 0,35 g (3,08 mmol) de 2-butionato de etilo (CAS: 4341-76-8) y 0,64 g (4,61 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se concentró y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se eliminó, se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash y usando un cartucho de gel de sílice preenvasado (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente 0 % a 10 %), lo que dio 0,29 g (35 % de rendimiento, 70 % de pureza) de producto.

CL-EM (Procedimiento 15): $R_t = 1,35$ min; $m/z = 375,26$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1,33 (t, J = 7,60 Hz, 3H), 1,39 - 1,45 (m, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,65 - 2,77 (m, 2H), 4,33 - 4,40 (m, 2H), 5,47 (br. s., 2H), 6,27 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 6,91 - 6,98 (m, 2H), 7,32 - 7,40 (m, 1H), 7,57 - 7,58 (m, 1H).

Ejemplo 168A

Ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-etil-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico

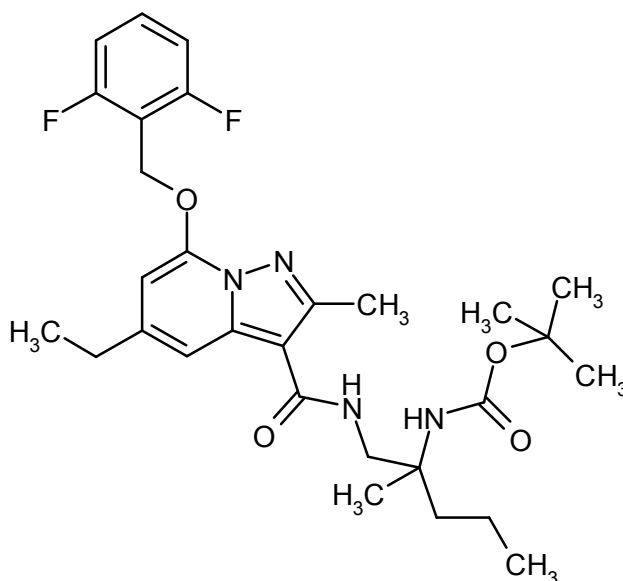


5 Una solución de 287 mg (0,54 mmol, 70 % de pureza) de etiléster del ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-etil-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 167A) en 5,5 ml de 1,4-dioxano se combinó con 2,7 ml de una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio. La mezcla se agitó a 90 °C durante otras 18 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se combinó con agua y el valor del pH se ajustó a 7. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó bajo presión reducida, lo que dio 280 mg (35 % de rendimiento, 23 % de pureza) de producto, que se usaron en el próximo paso sin purificación ulterior.

CL-EM (Procedimiento 15): $R_t = 0,70$ min; $m/z = 347,21$ (M+H)⁺

Ejemplo 169A

10 *terc*-butiléster del ácido {1-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-etil-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-amino]-2-metilpentan-2-il}carbámico *rac*



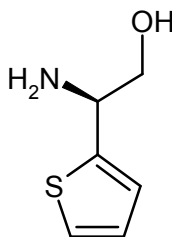
15 Una solución de 280 mg (0,19 mmol, 23 % de pureza) de ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-etil-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 168A) en 4 ml de tetrahidrofurano se combinó con 43 mg (0,22 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS: 25952-53-8) y 30 mg (0,22 mmol) de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (CAS: 39968-33-7). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se combinó con 0,097 ml (0,56 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 48 mg (0,22 mmol) de *terc*-butiléster del *rac*-ácido (1-amino-2-metilpentan-2-il)carbámico (Ejemplo 152A). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 24 horas, y la mezcla de reacción luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se eliminó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa HPLC (Procedimiento 21), lo que dio 19 mg (19 % de rendimiento, 95 % de pureza) de producto.

20

CL-EM (Procedimiento 15): $R_t = 1,41$ min; $m/z = 545,44$ (M+H)⁺

Ejemplo 170A

(2S)-2-Amino-2-(2-tienil)etanol



5 1,59 ml (3,18 mmol) de borohidruro de litio (2 M en THF) se cargaron inicialmente en 2,5 ml de THF seco, se añadieron 0,80 ml (6,30 mmol) de clorotrimetilsilano a TA y la mezcla se agitó a TA durante 5 min. A continuación se añadieron 200 mg (1,27 mmol) de ácido (2S)-amino(2-tienil)-acético en porciones y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Se añadieron 2,5 ml de metanol gota a gota a la mezcla de reacción, y la mezcla se concentró. El residuo se combinó con 1,5 ml de una solución acuosa al 20 % de hidróxido de potasio y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 173 mg del compuesto meta (90 % del teórico).

10 CL-EM (Procedimiento 7): $R_t = 1,13$ min; $m/z = 127$ (M-NH₃+H)⁺

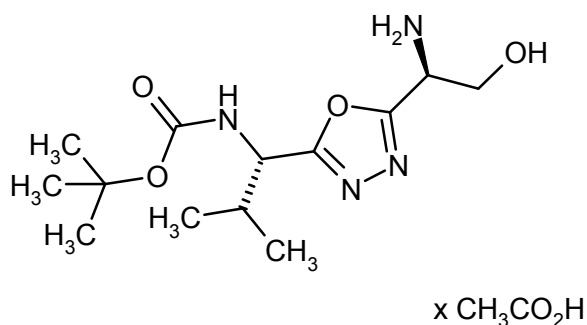
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,00$ (s ancho, 2H), 3,28 - 3,36 (m, 1H; oscurecido por la señal de disolvente), 3,46 - 3,56 (m, 1H), 4,08 - 4,14 (m, 1H), 4,89 (t, 1H), 6,91 - 6,96 (m, 2H), 7,29 - 7,34 (m, 1H).

15 En analogía al Ejemplo 170A, los compuestos de ejemplo que se muestran en la Tabla 5A se prepararon mediante la reacción del borohidruro de litio (1,7-2,5 equivalentes) y clorotrimetilsilano (3,4-5 equivalentes) con los aminoácidos apropiados que están disponibles comercialmente o son conocidos en la literatura en las condiciones de reacción descritas:

Tabla 5A:

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
171A	(2S)-2-Amino-2-(5-metil-2-furil)etanol (88 % del teórico)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 1,65$ - 1,78 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 3,30 - 3,39 (m, 1H; oscurecido por la señal de disolvente), 3,51 - 3,61 (m, 1H), 3,71 - 3,79 (m, 1H), 4,71 (s ancho, 1H), 5,92 (d, 1H), 6,06 (d, 1H). CL-EM (Procedimiento 7): $R_t = 1,23$ min; $m/z = 125$ (M-NH ₃ +H) ⁺
172A	(2R)-2-Amino-2-(5-metil-2-furil)etanol (79 % del teórico)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 1,65$ - 1,77 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 3,30 - 3,39 (m, 1H; oscurecido por la señal de disolvente), 3,51 - 3,61 (m, 1H), 3,71 - 3,80 (m, 1H), 4,71 (s ancho, 1H), 5,92 (d, 1H), 6,06 (d, 1H). CL-EM (Procedimiento 7): $R_t = 1,24$ min; $m/z = 125$ (M-NH ₃ +H) ⁺

20 **Ejemplo 173A**acetato de carbamato de *terc*-butil-[(1S)-1-{5-[(1S)-1-amino-2-hidroxietil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-2-metilpropilo]



El compuesto meta puede prepararse en dos pasos análogamente a E. Ko y col. Journal of the American Chemical Society 2011, 133, 3, 462-477.

- 5 Paso 1: reacción de carbamato de *tert*-butil-[(2*S*)-1-hidrazino-3-metil-1-oxobutan-2-ilo] [CAS: 72039-28-2], O-bencil-N-[(benciloxi)carbonil]-L-serina [CAS: 20806-43-3] con clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC, CAS: 25952-53-8) y luego con yodo, trietilamina y trifenilfosfina dio carbamato de bencil-[(1*S*)-2-(benciloxi)-1-(5-[(1*S*)-1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-metilpropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil].

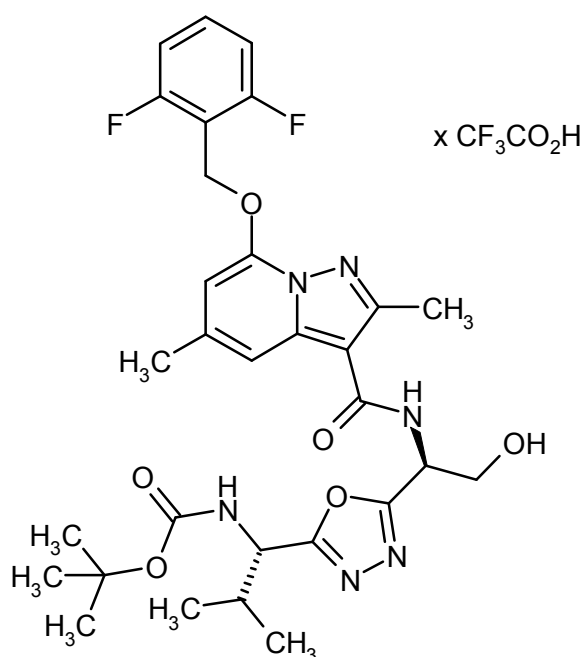
- 10 Paso 2: reacción de carbamato de bencil-[(1*S*)-2-(benciloxi)-1-(5-[(1*S*)-1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-metilpropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil] con hidrógeno, paladio/carbón activado en ácido acético o ácido acético/etanol o ácido acético/metanol a TA, 40 °C, 60 °C o 78 °C.

CL-EM (Procedimiento 7): R_t = 1,73 min

MS (ESpos): m/z = 301 (M-HOAc+H)⁺

Ejemplo 174A

- 15 Trifluoroacetato de carbamato de *tert*-butil-[(1*S*)-1-(5-[(1*S*)-1-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-hidroxi)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-metilpropilo]



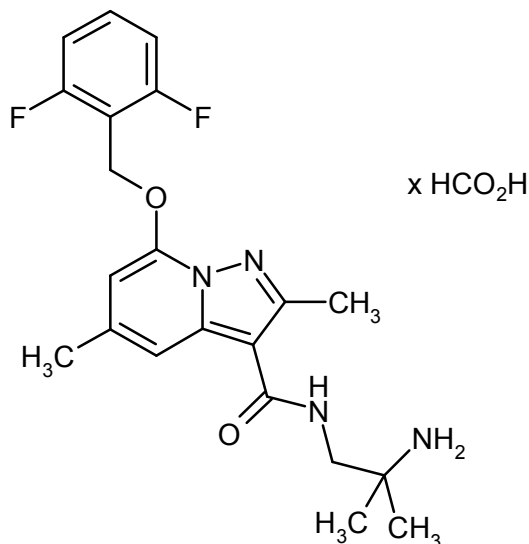
- 20 124 mg (0,37 mmol) de ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 4A se cargaron inicialmente junto con 184 mg (0,49 mmol) de HATU y 0,52 ml (3,00 mmol) de N,N-diisopropiletamina en 1,24 ml de DMF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación se añadieron 175 mg (0,49 mmol) de acetato de carbamato de *tert*-butil-[(1*S*)-1-{5-[(1*S*)-1-amino-2-hidroxi)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-metilpropilo] del Ejemplo 173A a la solución de reacción y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Después la mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se combinó con TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 211 mg del compuesto meta (73 % del teórico, 94 % de pureza).

- 25 CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 1,05 min

MS (ESpos): m/z = 615 (M-TFA+H)⁺

Ejemplos de realización**Ejemplo 1**

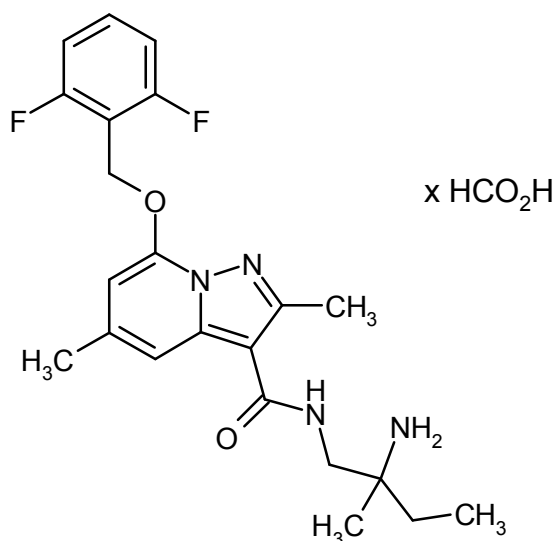
N-(2-Amino-2-metilpropil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida formato



- 5 Una mezcla de 78,0 mg (0,235 mmol, 1,0 eq.) de ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 4A, 49 μ l (0,47 mmol, 2,0 eq.) de 1,2-diamino-2-metilpropano [CAS No.: 811-93-8] y 0,20 ml (1,2 mmol, 5,0 eq.) de N,N-diisopropiletilamina en 2,4 ml de DMF se combinó con 116 mg de HATU (0,305 mmol, 1,3 eq.) y se agitó a TA durante 6 h. A continuación, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se agitó con agua, y la precipitación de sólidos se separó por filtración y se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 4). Se obtuvieron 22,3 mg del compuesto de título (24 % del teórico).
- 10 CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 0,75 min
MS (ESIpos): m/z = 403 (M+H)⁺
- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 1,21 (s, 6H) 2,42 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 3,37 (d, 2H) 5,45 (s, 2H) 6,57 (s, 1H) 7,21 - 7,32 (m, 2H) 7,41 (s, 1H) 7,58 - 7,68 (m, 1H), 7,68 - 7,75 (m, 1H), 8,36 (s ancho, 1H).

Ejemplo 2

ent-N-(2-Amino-2-metilbutil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida formato (enantiómero A)



20

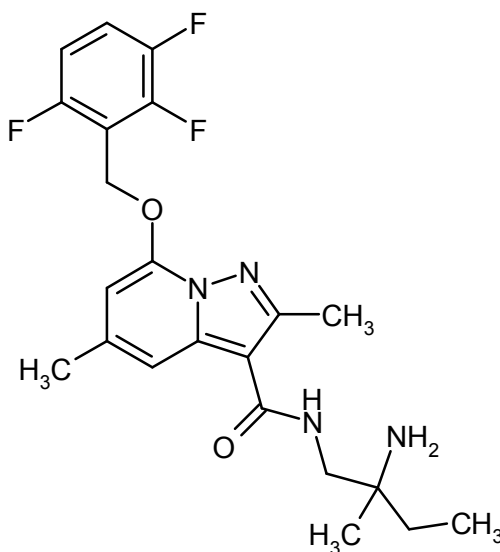
Una mezcla de 81,0 mg de carbamato de *ent*-bencil-1-[[{7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-

il]carbonil)amino]-2-metilbutan-2-ilo} (0,147 mmol, 1,0 eq.) del Ejemplo 21A (enantiómero A) y 10 mg (0,015 mmol, 0,1 eq) de 20 % de hidróxido de paladio sobre carbón activado en 5,0 ml de etanol se hidrogenó a TA y presión estándar durante 4,5 h. A continuación, la mezcla se filtró a través de kieselgur y se lavó con metanol y diclorometano, y se concentró el filtrado. El producto en bruto se purificó por medio de HPLC preparativa

- 5 (Procedimiento 5), obteniendo 30 mg del compuesto de título (49 % del teórico).
 CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,76$ min
 MS (ESIpos): $m/z = 417$ (M+H)⁺
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,91 (t, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,38 - 1,61 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,27 - 3,41 (m, 2H) 5,45 (s, 2H) 6,57 (s, 1H) 7,22 - 7,31 (m, 2H), 7,41 (s, 1H) 7,53 - 7,68 (m, 2H), 8,34 (s ancho, 1H).

10 Ejemplo 3

ent-N-(2-Amino-2-metilbutil)-2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)

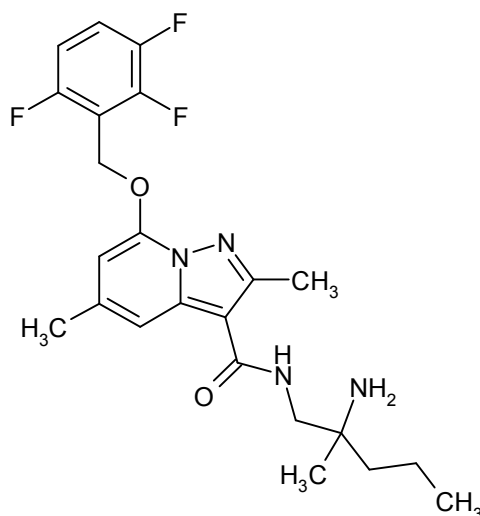


- 15 36 mg (0,04 mmol, 83 % de pureza) de trifluoroacetato de carbamato de *ent*-bencil-{1-[(2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil)amino]-2-metilbutan-2-ilo} del Ejemplo 22A (enantiómero A) se disolvieron bajo argón en 2 ml de etanol, se añadieron 3 mg (0,004 mmol) de 20 % de hidróxido de paladio(II) sobre carbón activado y la hidrogenación se efectuó a presión estándar durante 5 horas. La solución de reacción se filtró a través de un filtro Millipore, se lavó con etanol y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,05 % de TFA). Las
- 20 fracciones del producto se combinaron y se concentraron. A continuación, el residuo se recogió en diclorometano y se lavó con 0,5 ml de solución saturada acuosa de hidrocbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvieron 12 mg del compuesto meta (62 % del teórico).

- 25 CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,74$ min
 MS (ESIpos): $m/z = 435$ (M+H)⁺
 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,86$ (t, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,28 - 1,41 (m, 2H), 1,48 (s ancho, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 3,09 - 3,24 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,28 - 7,35 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,65 - 7,73 (m, 1H).

Ejemplo 4

- 30 *ent*-N-(2-Amino-2-metilpentil)-2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



59 mg (0,08 mmol, 93 % de pureza) de trifluoroacetato de carbamato de *ent*-bencil-{1-[(2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)-oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil)amino]-2-metilpentan-2-ilo} del Ejemplo 23A (enantiómero B) se disolvieron en 3,7 ml de etanol, se añadieron 5,5 mg (0,01 mmol) de 20 % de hidróxido de paladio(II) sobre carbón activado y la hidrogenación se efectuó a presión estándar durante un total de 5 horas. La solución de reacción se filtró a través de un filtro Millipore y se concentró el filtrado mediante rotación y evaporación. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. Las fracciones del producto mezcladas se concentraron y se purificaron una vez más mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Todas las fracciones de producto se combinaron y se concentraron. A continuación, el residuo se recogió en diclorometano y poca cantidad de metanol, y se lavó con 0,5 ml de solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvieron 15 mg del compuesto meta (42 % del teórico).

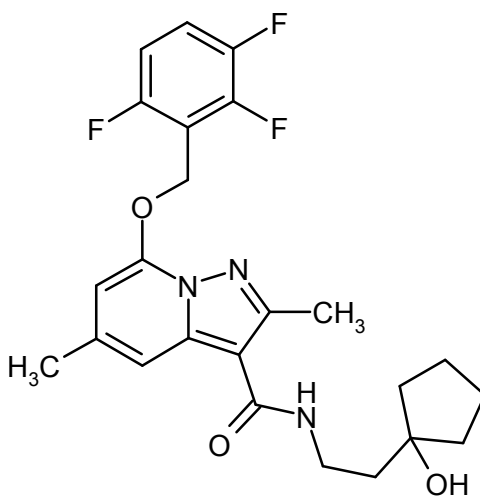
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,83$ min

MS (ESIpos): $m/z = 449$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,87$ (t, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,25 - 1,42 (m, 4H), 1,72 (s ancho, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,09 - 3,24 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,28 - 7,35 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,66 - 7,74 (m, 1H).

20 Ejemplo 5

N-[2-(1-hidroxiciclopentil)etil]-2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



12,9 mg (0,1 mmol) de 1-(2-aminoetil)ciclopentanol se cargaron inicialmente en una placa de multitulación de 96 cavidades de pocillos profundos. Una solución de 35 mg (0,1 mmol) de ácido 2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 10A en 0,2 ml de DMF y una solución de 45,6 mg (0,12 mmol) de HATU en 0,2 ml de DMF se añadieron sucesivamente. Después de la adición de 20,2 mg (0,2 mmol) de 4-metilmorfolino y 0,2 ml de diclorometano, la mezcla se agitó a TA durante la noche. Después de que el diclorometano se había

eliminado por evaporación, el residuo se filtró y el compuesto meta se aisló mediante CL-EM preparativa (Procedimiento 9). Las fracciones que contenían producto se concentraron bajo presión reducida usando un secador centrífugo. El residuo de cada fracción de producto se disolvió en 0,6 ml de DMSO. Estos se combinaron y se eliminó totalmente el disolvente en un secador centrífugo. Se obtuvieron 5 mg (10 % del teórico).

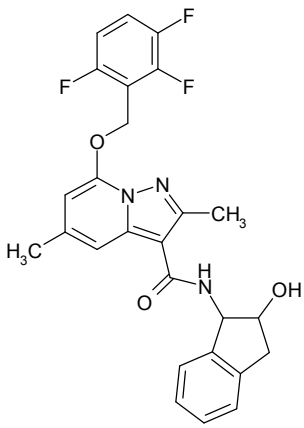
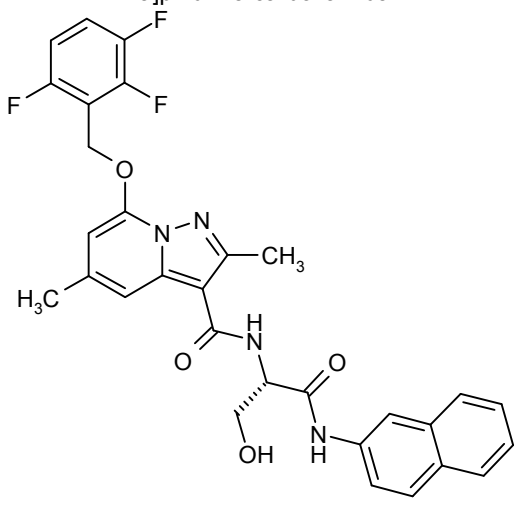
5 CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,08$ min

MS (ESIpos): $m/z = 462$ (M+H)⁺

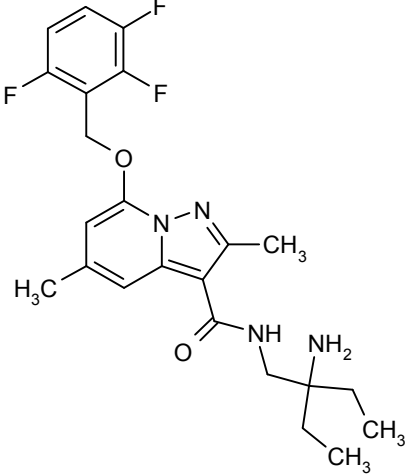
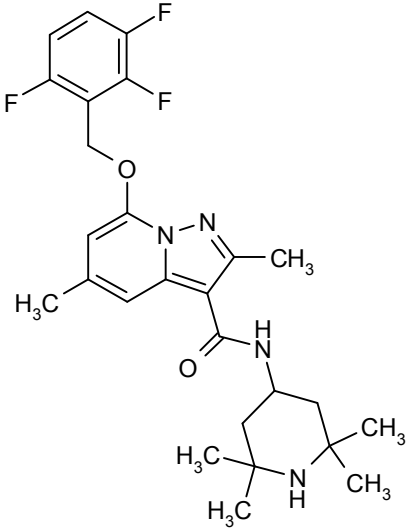
En analogía al Ejemplo 5, los compuestos de ejemplo que se muestran en la Tabla 1 se prepararon mediante la reacción del ácido 2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 10A con las aminas apropiadas, que están disponibles comercialmente o se han descrito anteriormente, en las condiciones que se han descrito:

10

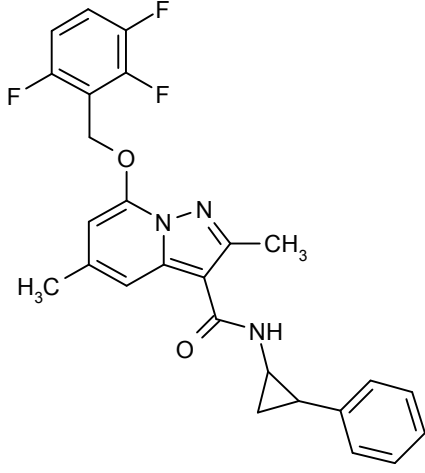
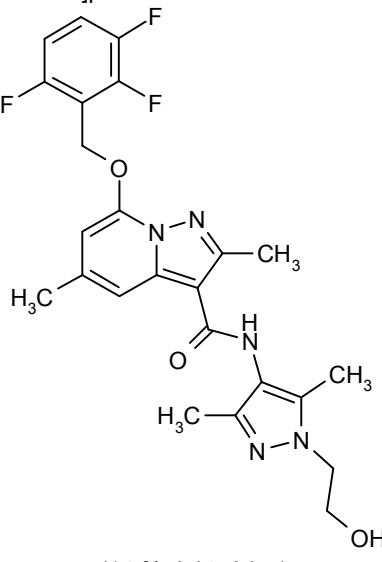
Tabla 1:

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
6	<p><i>N</i>-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(17 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,10$ min MS (ESIpos): $m/z = 482$ (M+H)⁺</p>
7	<p><i>N</i>-[(2S)-3-hidroxi-1-(2-naftilamino)-1-oxopropan-2-il]-2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(12 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,12$ min MS (ESIpos): $m/z = 563$ (M+H)⁺</p>

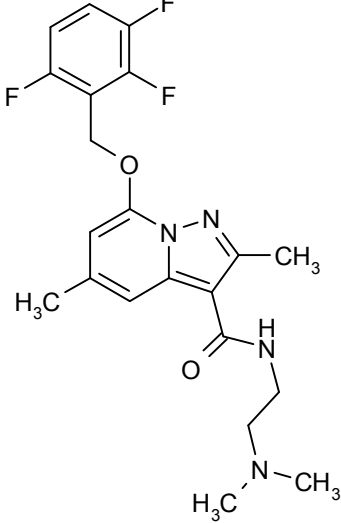
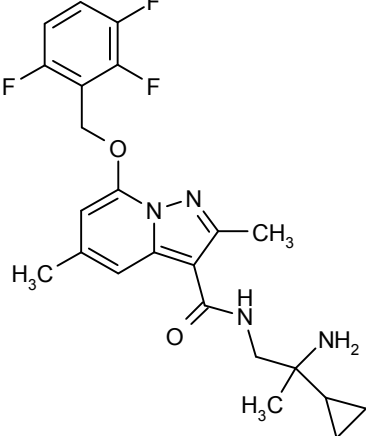
(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
8	<p data-bbox="336 383 924 439"><i>N</i>-(2-Amino-2-etilbutil)-2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-<i>a</i>]-piridin-3-carboxamida</p>  <p data-bbox="536 920 727 947">(31 % del teórico)</p>	<p data-bbox="951 622 1394 678">CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,78$ min MS (ESIpos): $m/z = 449$ (M+H)⁺</p>
9	<p data-bbox="336 954 924 1032">2,5-dimetil-<i>N</i>-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7-[(2,3,6-trifluorobencil)-oxi]-pirazolo[1,5-<i>a</i>]-piridin-3-carboxamida</p>  <p data-bbox="536 1570 727 1597">(54 % del teórico)</p>	<p data-bbox="951 1234 1394 1290">CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,77$ min MS (ESIpos): $m/z = 489$ (M+H)⁺</p>

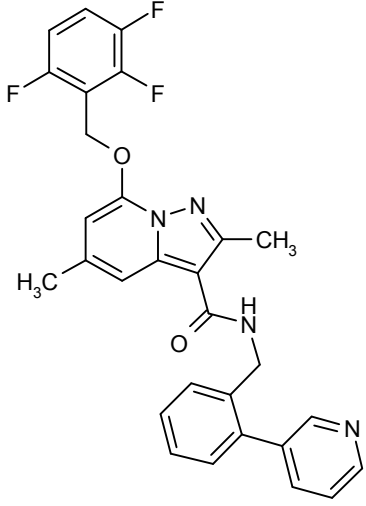
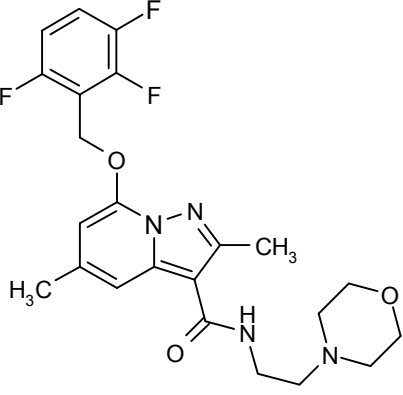
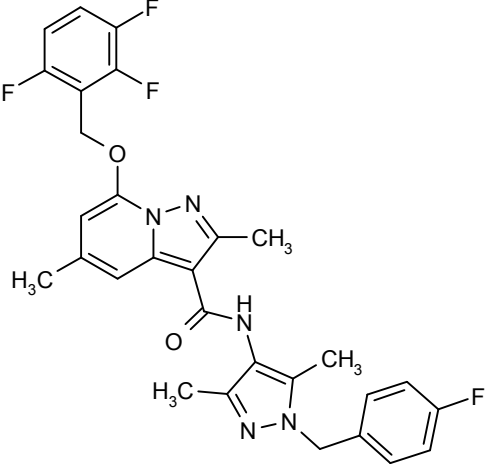
(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
10	<p><i>rac</i>-2,5-dimetil-N-(2-fenilciclopropil)-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(24 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,19$ min MS (ESIpos): $m/z = 466$ (M+H)⁺</p>
11	<p><i>N</i>-[1-(2-hidroxiethyl)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(14 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,95$ min MS (ESIpos): $m/z = 488$ (M+H)⁺</p>

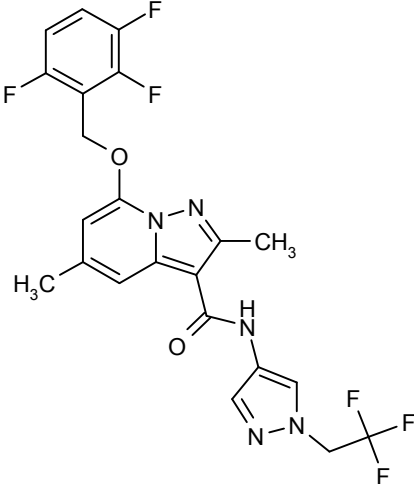
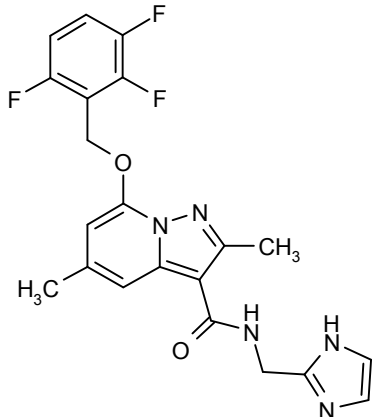
(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
12	<p><i>N</i>-[2-(Dimetilamino)etil]-2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(7 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,73$ min MS (ESIpos): $m/z = 421$ (M+H)⁺</p>
13	<p><i>rac</i>-N-(2-Amino-2-ciclopropilpropil)-2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)-oxi]pirazolo[1,5-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(28 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,76$ min MS (ESIpos): $m/z = 447$ (M+H)⁺</p>

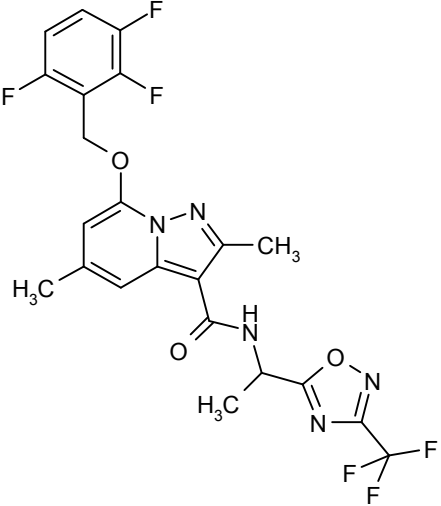
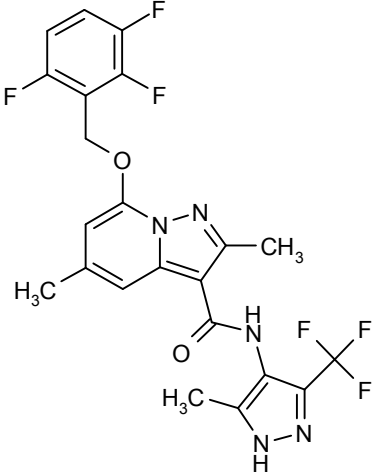
(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
14	<p>2,5-dimetil-N-[2-(piridin-3-il)bencil]-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(28 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,07$ min MS (ESIpos): $m/z = 517$ (M+H)⁺</p>
15	<p>2,5-dimetil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(61 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,73$ min MS (ESIpos): $m/z = 463$ (M+H)⁺</p>
16	<p>N-[1-(4-fluorobencil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(12 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,14$ min MS (ESIpos): $m/z = 552$ (M+H)⁺</p>

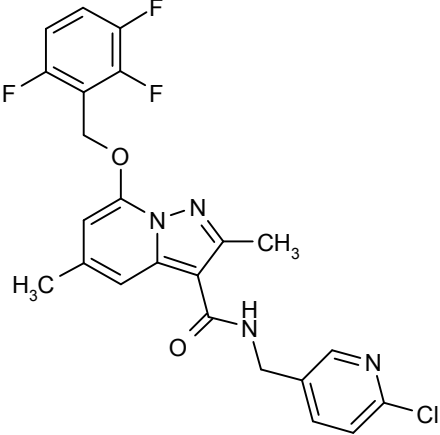
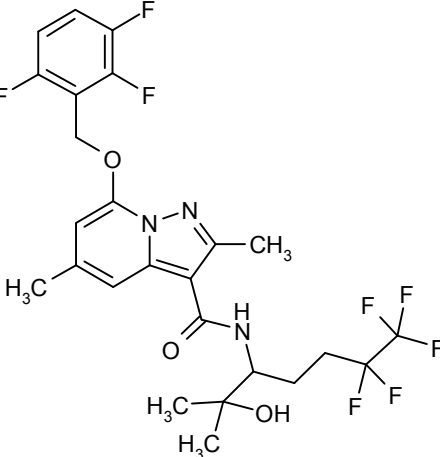
(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
17	<p>2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]-N-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(27 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,10$ min MS (ESIpos): $m/z = 498$ (M+H)⁺</p>
18	<p>N-(1H-Imidazol-2-ilmetil)-2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(44 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,72$ min MS (ESIpos): $m/z = 430$ (M+H)⁺</p>

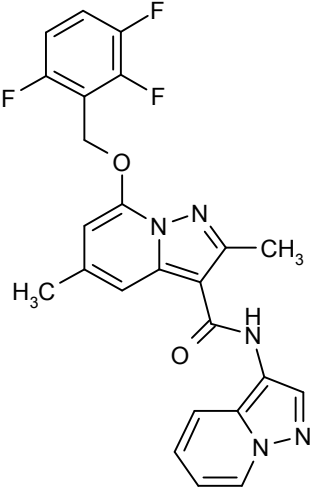
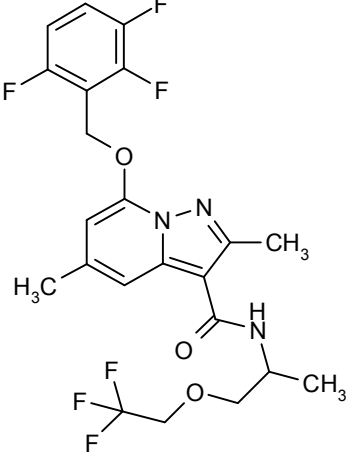
(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
19	<p><i>rac</i>-2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]-<i>N</i>-{1-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil}pirazolo-[1,5-a]piridina -3-carboxamida</p>  <p>(31 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,19$ min MS (ESIpos): $m/z = 514$ (M+H)⁺</p>
20	<p>2,5-dimetil-<i>N</i>-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-7-[(2,3,6-trifluorobencil)-oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(7 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,05$ min MS (ESIpos): $m/z = 498$ (M+H)⁺</p>

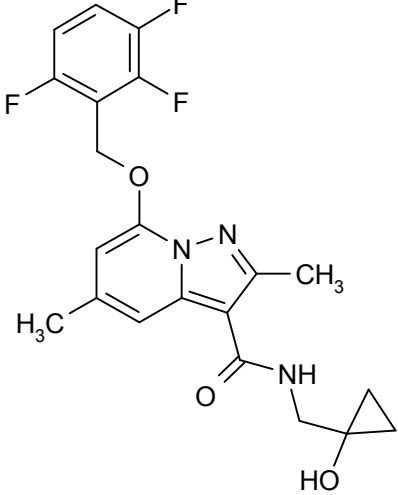
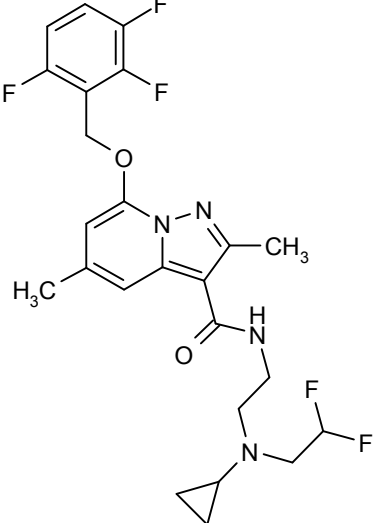
(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
21	<p data-bbox="384 353 903 443"><i>N</i>-[(6-Cloropiridin-3-il)metil]-2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p data-bbox="544 909 719 936">(2 % del teórico)</p>	<p data-bbox="951 600 1398 658">CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,10$ min MS (ESIpos): $m/z = 475$ (M+H)⁺</p>
22	<p data-bbox="341 940 919 1021"><i>ent</i>-2,5-dimetil-<i>N</i>-(6,6,7,7,7-pentafluoro-2-hidroxi-2-metilheptan-3-il)-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p data-bbox="533 1491 724 1518">(18 % del teórico)</p>	<p data-bbox="951 1187 1398 1245">CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,16$ min MS (ESIpos): $m/z = 568$ (M+H)⁺</p>

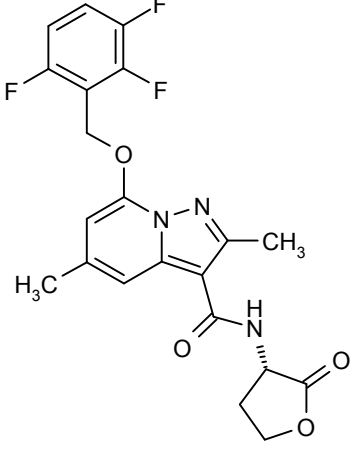
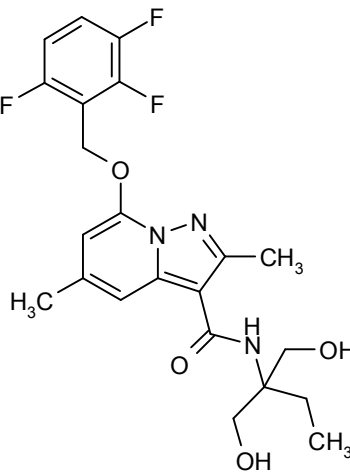
(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
23	<p>2,5-dimetil-N-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(14 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,10$ min MS (ESIpos): $m/z = 466$ (M+H)⁺</p>
24	<p><i>rac</i>-2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)-oxi]-N-[1-(2,2,2-trifluoroetoxi)propan-2-il]-pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>carboxamida (13 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,15$ min MS (ESIpos): $m/z = 490$ (M+H)⁺</p>

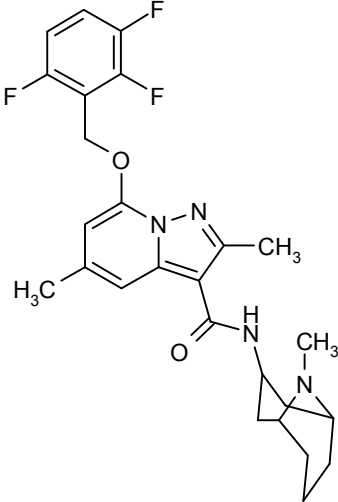
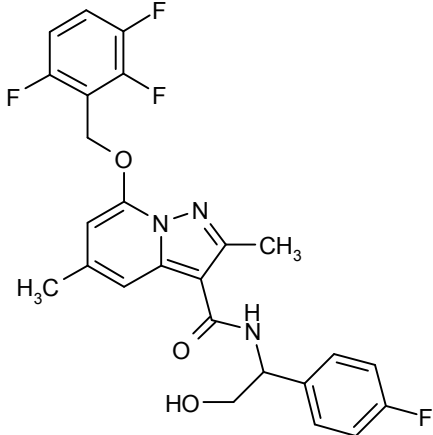
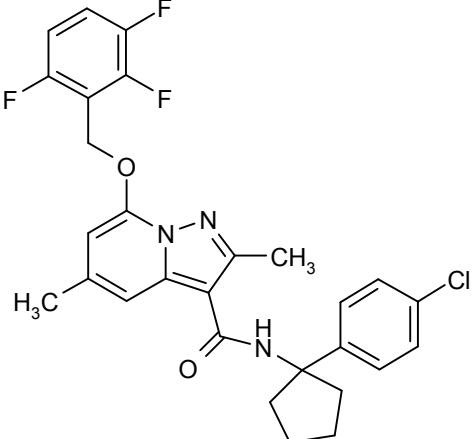
(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
25	<p data-bbox="363 349 896 434"><i>N</i>-[(1-hidroxiciclopropil)metil]-2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p data-bbox="534 943 727 969">(40 % del teórico)</p>	<p data-bbox="951 618 1394 678">CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,98$ min MS (ESIpos): $m/z = 420$ (M+H)⁺</p>
26	<p data-bbox="373 969 887 1055"><i>N</i>-{2-[ciclopropil(2,2-difluoroetil)-amino]-etil}-2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-<i>a</i>]piridin-3-carboxamida</p>  <p data-bbox="534 1599 727 1626">(26 % del teórico)</p>	<p data-bbox="951 1256 1394 1317">CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,15$ min MS (ESIpos): $m/z = 497$ (M+H)⁺</p>

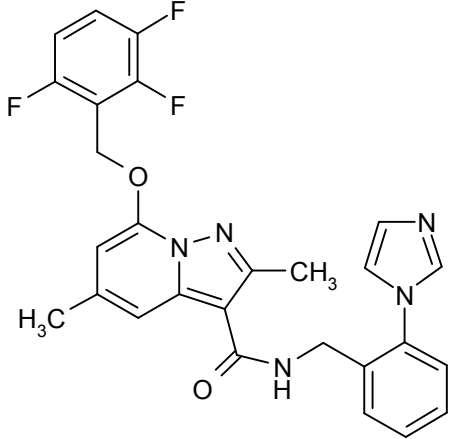
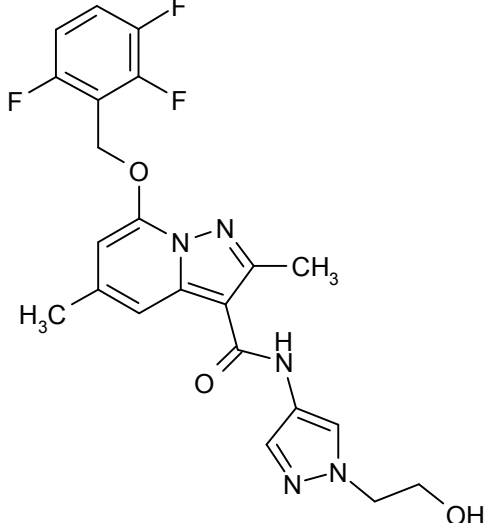
(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
27	<p>2,5-dimetil-N-[(3S)-2-oxotetrahidrofuran-3-il]-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]-pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(40 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,00$ min MS (ESIpos): $m/z = 434$ (M+H)⁺</p>
28	<p>N-[1-hidroxi-2-(hidroximetil)butan-2-il]-2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]-pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(38 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,00$ min MS (ESIpos): $m/z = 452$ (M+H)⁺</p>

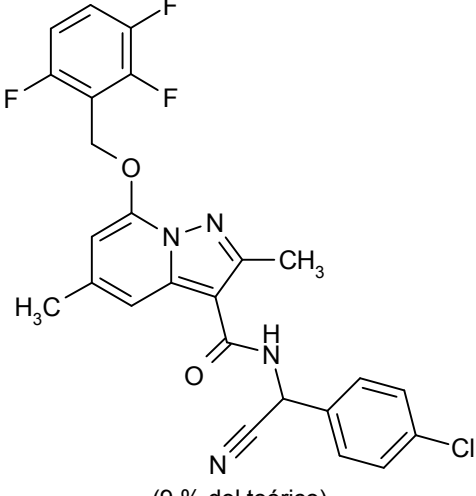
(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
29	<p>2,5-dimetil-N-(9-metil-9-azabicyclo-[3,3,1]non-3-il)-7-[(2,3,6-trifluorobencil)-oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(66 % del teórico)</p>	CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,77$ min MS (ESIpos): $m/z = 487$ (M+H) ⁺
30	<p><i>rac</i>-N-[1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]-pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(40 % del teórico)</p>	CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,07$ min MS (ESIpos): $m/z = 488$ (M+H) ⁺
31	<p>N-[1-(4-clorofenil)ciclopentil]-2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(15 % del teórico)</p>	CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,26$ min MS (ESIpos): $m/z = 528$ (M+H) ⁺

(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
32	<p data-bbox="336 349 924 405"><i>N</i>-[2-(1H-imidazol-1-il)encil]-2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p data-bbox="536 860 724 887">(56 % del teórico)</p>	<p data-bbox="951 577 1394 633">CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,82$ min MS (ESIpos): $m/z = 506$ (M+H)⁺</p>
33	<p data-bbox="336 891 924 947"><i>N</i>-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]-2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p data-bbox="536 1487 724 1514">(24 % del teórico)</p>	<p data-bbox="951 1160 1394 1216">CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,94$ min MS (ESIpos): $m/z = 460$ (M+H)⁺</p>

(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
34	<p data-bbox="336 349 925 405">N-[(4-Clorofenil)(ciano)metil]-2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p data-bbox="539 896 718 920">(9 % del teórico)</p>	<p data-bbox="949 593 1396 649">CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,20$ min MS (ESIpos): $m/z = 499$ (M+H)⁺</p>

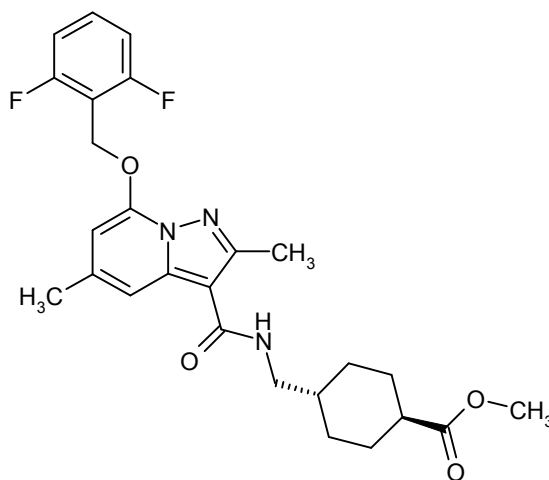
Ejemplo 35

ciclohexanocarboxilato de

de

trans-metil-4-[[[7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-

il]carbonil)amino]metilo]



5

Una mezcla de 100 mg (0,30 mmol, 1,0 eq.) de ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 4A, 116 mg de TBTU (0,36 mmol, 1,2 eq.) y 0,132 ml (1,2 mmol, 4,0 eq.) de 4-metilmorfolino en 2,2 ml de DMF se combinó con 103 mg (0,60 mmol, 2,0 eq.) de ciclohexanocarboxilato de *trans*-metil-4-(aminometilo), y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se combinó con agua y TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/ agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. A continuación, el residuo se recogió en diclorometano y poca cantidad de metanol, y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvieron 67 mg del compuesto meta (46 % del teórico).

10

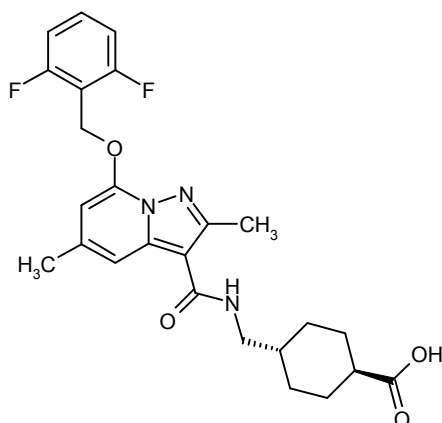
15

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,93$ minMS (ESIpos): $m/z = 486$ (M+H)⁺**Ejemplo 36**

20

Ácido *trans*-4-[[[7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil)amino]metil]ciclohexano-

carboxílico



90 mg (0,19 mmol, 1,0 eq.) de ciclohexanocarboxilato de *trans*-metil-4-(((7-((2,6-difluorobencil)oxi)-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)amino)methyl} del Ejemplo 35 se disolvieron en 5,5 ml de THF/metanol (5/1) y se combinó con 1,3 ml de una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio. La mezcla se agitó a TA durante 3 días. A continuación, se añadieron otros 2 ml de una solución 1 N de hidróxido de litio y la mezcla se agitó a 60 °C durante 7 días. Después del enfriado, la mezcla se acidificó a un valor de pH = 3 con ácido clorhídrico 1 N y se eliminaron los disolventes orgánicos en un evaporador rotativo. La fase acuosa resultante se extrajo tres veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, luego se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía de capa gruesa (eluyente: diclorometano/metanol = 20/1). Se obtuvieron 46 mg del compuesto meta (53 % del teórico).

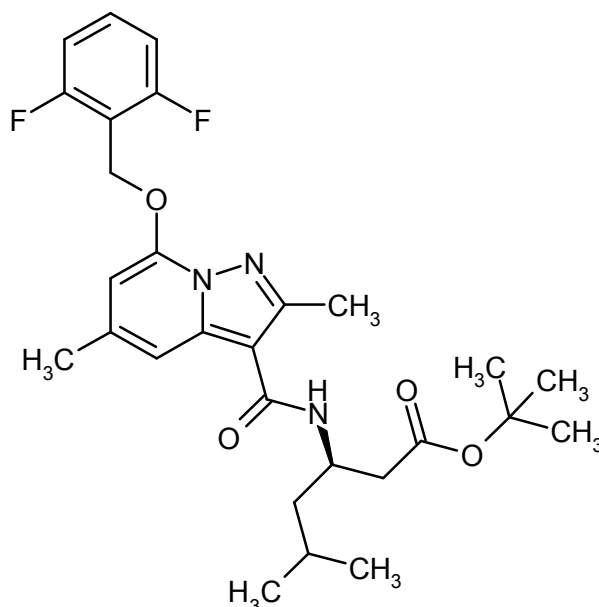
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,94$ min

MS (ESIpos): $m/z = 472$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 0,92 - 1,01 (m, 2H) 1,21 - 1,34 (m, 2H), 1,46 - 1,57 (m, 1H), 1,75 - 1,84 (m, 2H), 1,86 - 1,96 (m, 2H), 2,09 - 2,18 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,12 (t, 2H), 5,44 (s, 2H) 6,53 (s, 1H) 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,39 - 7,44 (m, 1H), 7,58 - 7,66 (m, 1H), 11,97 (s ancho, 1H).

Ejemplo 37

5-metilhexanoato de *tert*-butil-(3R)-3-(((7-((2,6-difluorobencil)oxi)-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)-amino]



Una mezcla de 100 mg (0,30 mmol, 1,0 eq.) de ácido 7-((2,6-difluorobencil)oxi)-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 4A, 116 mg de TBTU (0,36 mmol, 1,2 eq.) y 0,132 ml (1,2 mmol, 4,0 eq.) de 4-metilmorfolino en 2,2 ml de DMF se combinó con 121 mg (0,60 mmol, 2,0 eq.) de 5-metilhexanoato de *tert*-butil-(3R)-3-amino, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se combinó con agua y TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. A continuación, el residuo se recogió en diclorometano y poca cantidad de metanol, y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de hidrocbonato de sodio. La fase

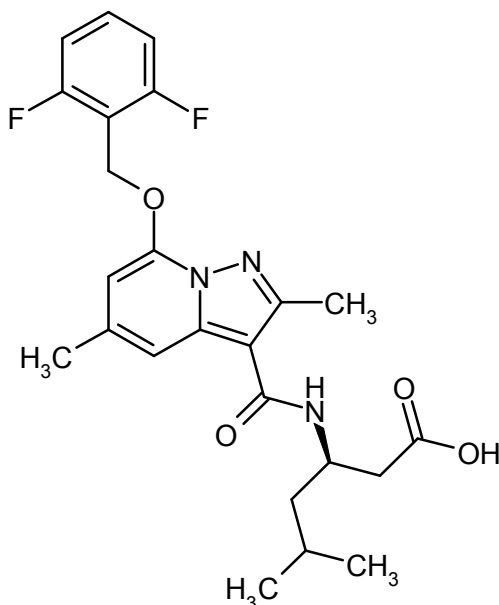
acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvieron 88 mg del compuesto meta (57 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,30$ min

MS (ESIpos): $m/z = 516$ (M+H)⁺

5 Ejemplo 38

Ácido (3R)-3-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-5-metilhexanoico



88 mg (0,17 mmol) de 5-metilhexanoato de *tert*-butil-(3R)-3-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)amino] butilo del Ejemplo 37 se suspendieron en 2 ml de éter dietílico y se combinó con 2,56 ml de una solución 2 N de cloruro de hidrógeno, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. A continuación se añadieron 2 ml de una solución 2 N de cloruro de hidrógeno en éter dietílico y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró, se combinó con agua y TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvieron 57 mg del compuesto meta (73 % del teórico).

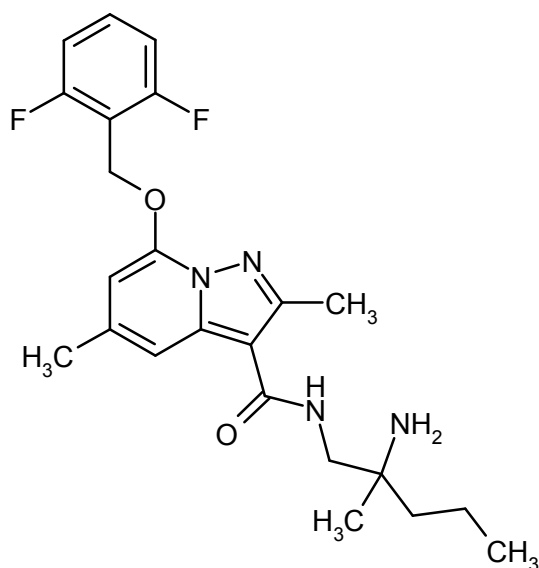
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,04$ min

MS (ESIpos): $m/z = 460$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 0,90 (dd, 6H) 1,25 - 1,33 (m, 1H), 1,52 - 1,60 (m, 1H), 1,61 - 1,70 (m, 1H), 2,35 - 2,49 (m, 8H), 4,34 - 4,44 (m, 1H), 5,44 (s, 2H) 6,52 (s, 1H) 7,21 - 7,33 (m, 4H), 7,58 - 7,67 (m, 1H), 12,18 (s ancho, 1H).

20 Ejemplo 39

ent-N-(2-Amino-2-metilpentil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



190 mg (0,26 mmol, 92 % de pureza) de trifluoroacetato carbamato de *ent*-bencil-1-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-ilo del Ejemplo 87A (enantiómero B) se disolvieron en 6,9 ml de etanol, se añadieron 8,6 mg (0,01 mmol) de 10 % de paladio sobre carbón activado y la hidrogenación se efectuó a presión estándar durante 1,5 horas. La solución de reacción se filtró a través de un filtro Millipore y se concentró el filtrado mediante rotación y evaporación. El residuo se combinó con acetonitrilo, agua y TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. A continuación, el residuo se recogió en diclorometano y poca cantidad de metanol, y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de hidrocbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvieron 79 mg del compuesto meta (70 % del teórico).

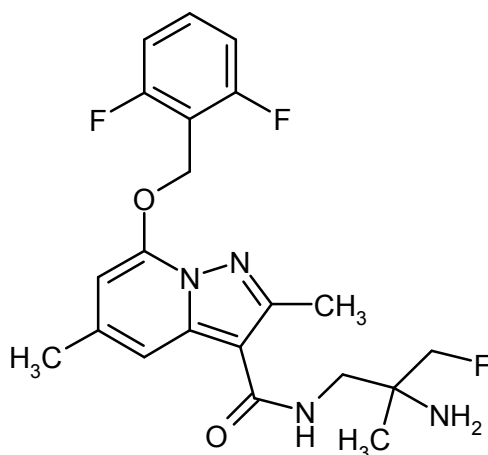
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,74$ min

MS (ESIpos): $m/z = 431$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,87$ (t, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,25 - 1,41 (m, 4H), 1,49 (s ancho, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,50 (s, 3H; debajo del pico de disolvente), 3,09 - 3,23 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 7,18 - 7,30 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 1H).

Ejemplo 40

ent-N-(2-amino-3-fluoro-2-metilpropil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



Bajo atmósfera de argón, 231 mg (0,33 mmol, 95 %) de trifluoroacetato carbamato de *ent*-bencil-1-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-3-fluoro-2-metilpropan-2-ilo (enantiómero A) del Ejemplo 88A se disolvieron en 8,5 ml de etanol, se añadieron 70 mg (0,07 mmol) de paladio sobre carbón activado (10 %) y la mezcla de reacción se hidrogenó a presión estándar durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó bien con etanol, y el filtrado luego se concentró. El residuo se purificó por medio

de HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones de producto recolectadas se recogieron en diclorometano y poca cantidad de metanol, y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Las fases orgánicas combinadas se re-extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 90 mg del compuesto meta (65 % del teórico, 99 % de pureza).

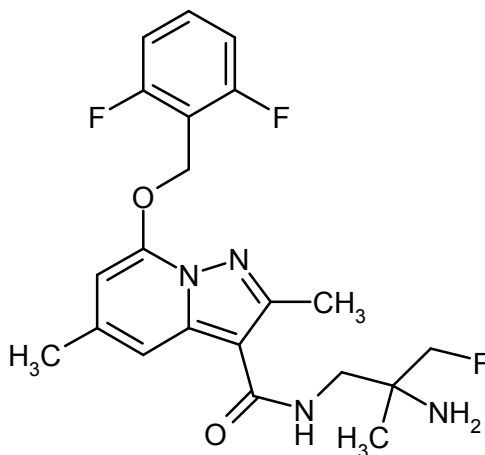
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,67$ min

MS (ESIpos): $m/z = 421$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,03$ (s, 3H), 1,63 (s ancho, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,51 (s, 3H; oscurecido por el pico de disolvente), 3,20 - 3,36 (m, 2H; oscurecido por un pico de agua), 4,08 - 4,15 (m, 1H), 4,18 - 4,25 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,22 - 7,31 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,58 - 7,66 (m, 1H).

Ejemplo 41

ent-N-(2-amino-3-fluoro-2-metilpropil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



Bajo atmósfera de argón, se disolvieron 240 mg (0,27 mmol, 74 %) de trifluoroacetato carbamato de *ent*-bencil-1-[[7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil]amino]-3-fluoro-2-metilpropan-2-ilo (enantiómero B) del Ejemplo 89A en 6,8 ml de etanol, se añadieron 56 mg (0,05 mmol) de paladio sobre carbón activado (10 %) y la mezcla de reacción se hidrogenó a presión estándar durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó bien con etanol, y el filtrado luego se concentró. El residuo se recogió en diclorometano y poca cantidad de metanol, y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Las fases orgánicas combinadas se re-extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 66 mg del compuesto meta (59 % del teórico, 99 % de pureza).

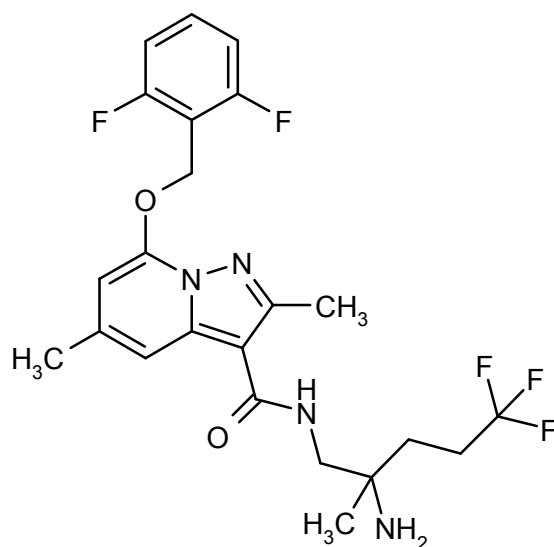
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,67$ min

MS (ESIpos): $m/z = 421$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,03$ (s, 3H), 1,68 (s ancho, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,51 (s, 3H; oscurecido por el pico de disolvente), 3,20 - 3,36 (m, 2H; oscurecido por un pico de agua), 4,08 - 4,15 (m, 1H), 4,18 - 4,25 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,22 - 7,31 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,58 - 7,67 (m, 1H).

Ejemplo 42

ent-N-(2-amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



5 Una mezcla de 52 mg (0,07 mmol) de trifluoroacetato carbamato de *ent*-bencil-1-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-5,5,5-trifluoro-2-metilpentan-2-ilo (enantiómero A) del Ejemplo 90A y 15 mg de paladio sobre carbón activado (10 %) en 1,8 ml de etanol se hidrogenó a temperatura ambiente y presión estándar durante 2 h. A continuación, la mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con etanol, y se concentró el filtrado. El producto en bruto se combinó con acetonitrilo, agua y TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (RP-C18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se recogieron en diclorometano y se lavaron dos veces con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 4 mg del compuesto de título (12 % del teórico; 99 % de pureza).

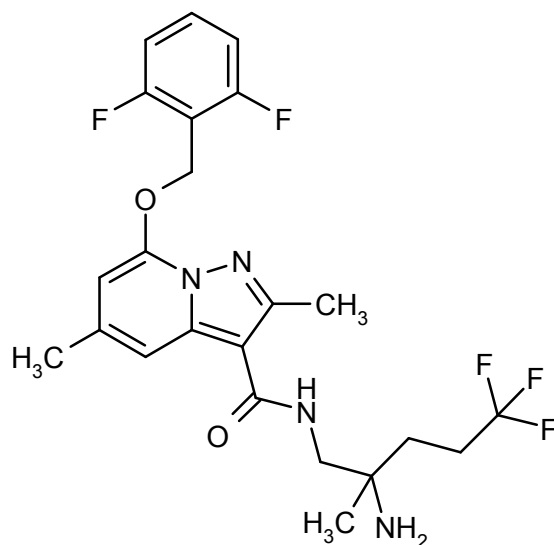
10 CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,77$ min

MS (ESIpos): $m/z = 485$ (M+H)⁺

15 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,02 (s, 3H), 1,46 - 1,58 (m, 2H), 1,67 (s ancho, 2H), 2,24 - 2,47 (m, 5H), 2,50 (s, 3H; oscurecido por el pico de disolvente), 3,14 - 3,25 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,58 - 7,66 (m, 1H).

Ejemplo 43

ent-N-(2-amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



20

Una mezcla de 311 mg (0,42 mmol) de trifluoroacetato carbamato de *ent*-bencil-1-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-5,5,5-trifluoro-2-metilpentan-2-ilo (enantiómero B) del Ejemplo 91A y 13 mg de paladio sobre carbón activado (10 %) en 10,7 ml de etanol se hidrogenó a temperatura ambiente y presión

estándar durante 2,5 h. A continuación, la mezcla se filtró a través de un filtro Millipore y se lavó con etanol, y se concentró el filtrado. El producto en bruto se combinó con acetonitrilo, agua y TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (RP-C18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se recogieron en diclorometano y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 159 mg del compuesto de título (77 % del teórico; 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,77$ min

MS (ESIpos): $m/z = 485$ (M+H)⁺

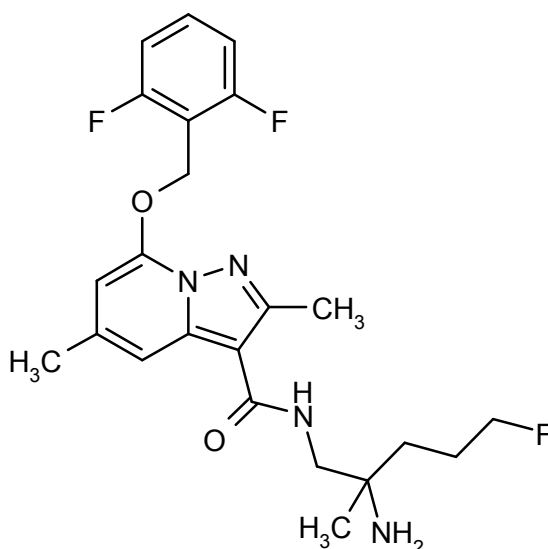
10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,02 (s, 3H), 1,46 - 1,67 (m, 4H), 2,24 - 2,47 (m, 5H), 2,50 (s, 3H; oscurecido por el pico de disolvente), 3,14 - 3,25 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 1H).

Enantiómero B: aproximadamente 70 % de ee

15 $R_t = 5,31$ min [Daicel Chiralpak AZ-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm; eluyente: 50 % de isohexano, 50 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; caudal 1,0 ml/min; temperatura: 35 °C; detección: 220 nm].

Ejemplo 44

ent-N-(2-amino-5-fluoro-2-metilpentil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



20 Una mezcla de 82 mg (0,12 mmol) de trifluoroacetato carbamato de *ent*-bencil-{1-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil)amino]-5-fluoro-2-metilpentan-2-ilo} (enantiómero A) del Ejemplo 92A y 3,7 mg de paladio sobre carbón activado (10 %) en 3 ml de etanol se hidrogenó a temperatura ambiente y presión estándar durante 2 h. A continuación, la mezcla se filtró a través de un filtro Millipore y se lavó con etanol, y se concentró el filtrado. El producto en bruto se combinó con acetonitrilo, agua y TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (RP-C18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se recogieron en diclorometano y poca cantidad de metanol, y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 39 mg del compuesto de título (73 % del teórico; 98 % de pureza).

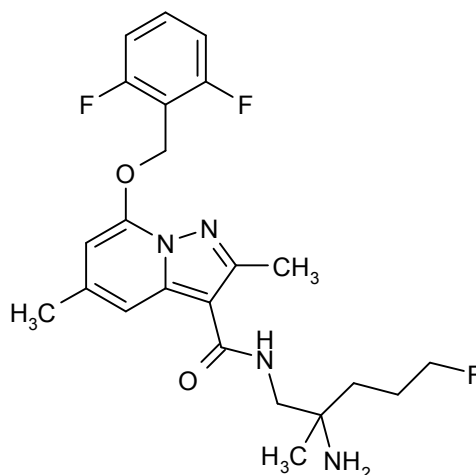
30 CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,73$ min

MS (ESIpos): $m/z = 449$ (M+H)⁺

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,00 (s, 3H), 1,31 - 1,45 (m, 2H), 1,47 - 1,85 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,50 (s, 3H; oscurecido por el pico de disolvente), 3,12 - 3,25 (m, 2H), 4,32 - 4,39 (m, 1H), 4,44 - 4,51 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,21 - 7,33 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 1H).

35 Ejemplo 45

ent-N-(2-amino-5-fluoro-2-metilpentil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



5 Una mezcla de 109 mg (0,15 mmol; 96 % de pureza) de carbamato de *ent*-bencil-{1-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il}carbonil)amino]-5-fluoro-2-metilpentan-2-ilo} (enantiómero B) del Ejemplo 93A, 5 mg de paladio sobre carbón activado (10 %) en 4 ml de etanol se hidrogenó a temperatura ambiente y presión estándar durante 6 h. A continuación, la mezcla se filtró a través de un filtro Millipore y se lavó con etanol, y se concentró el filtrado. El producto en bruto se combinó con acetonitrilo, agua y TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (RP-C18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se recogieron en diclorometano y poca cantidad de metanol, y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Las fases orgánicas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 40 mg del compuesto de título (58 % del teórico; 97 % de pureza).

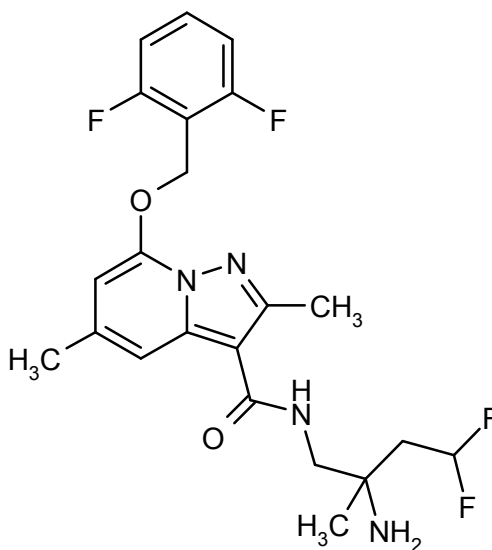
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,73$ min

MS (ESIpos): $m/z = 449$ (M+H)⁺

15 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,00 (s, 3H), 1,32 - 1,44 (m, 2H), 1,47 - 1,84 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,50 (s, 3H; oscurecido por el pico de disolvente), 3,12 - 3,24 (m, 2H), 4,34 - 4,39 (m, 1H), 4,44 - 4,49 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,22 - 7,32 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,58 - 7,66 (m, 1H).

Ejemplo 46

ent-N-(2-amino-4,4-difluoro-2-metilbutil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo-[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



20 Una mezcla de 157 mg (0,19 mmol; 72 % de pureza) de carbamato de *ent*-bencil-{1-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il}carbonil)amino]-4,4-difluoro-2-metilbutan-2-ilo} (enantiómero A) del Ejemplo 94A, 6,2 mg de paladio sobre carbón activado (10 %) y 22 μ l de TFA en 5 ml de etanol se hidrogenó a temperatura ambiente y presión estándar durante 4,5 h. A continuación, la mezcla se filtró a través de un filtro Millipore y se lavó con etanol, y se concentró el filtrado. El producto en bruto se combinó con acetonitrilo, agua y TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (RP-C18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del

producto se recogieron en diclorometano y poca cantidad de metanol, y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 58 mg del compuesto de título (65 % del teórico; 98 % de pureza).

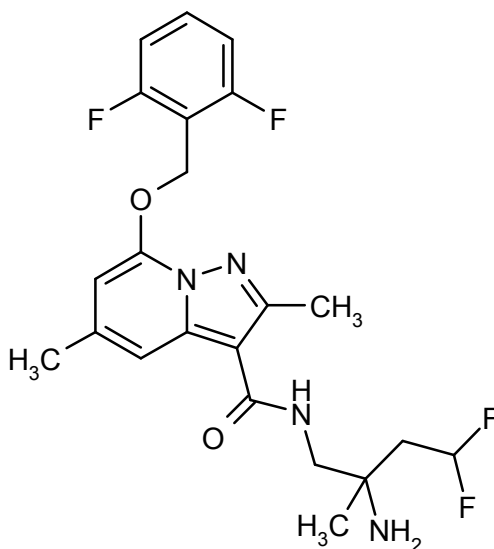
5 CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,73$ min

MS (ESIpos): $m/z = 453$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,07 (s, 3H), 1,69 (s ancho, 2H), 1,84 - 1,96 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,50 (s, 3H; oscurecido por el pico de disolvente), 3,18 - 3,29 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 6,10 - 6,38 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,34 - 7,40 (m, 2H), 7,57 - 7,67 (m, 1H).

10 Ejemplo 47

ent-N-(2-amino-4,4-difluoro-2-metilbutil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



15 Una mezcla de 281 mg (0,40 mmol; pureza 99 %) de trifluoroacetato de carbamato de *ent*-bencil-1-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]amino]-4,4-difluoro-2-metilbutan-2-ilo} (enantiómero B) del Ejemplo 95A y 13 mg de paladio sobre carbón activado (10 %) en 10,2 ml de etanol se hidrogenó a temperatura ambiente y presión estándar durante 3,5 h. A continuación, la mezcla se filtró a través de un filtro Millipore y se lavó con etanol, y se concentró el filtrado. El producto en bruto se combinó con acetonitrilo, agua y TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (RP-C18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se recogieron en diclorometano y poca cantidad de metanol, y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 145 mg del compuesto de título (80 % del teórico; 99 % de pureza).

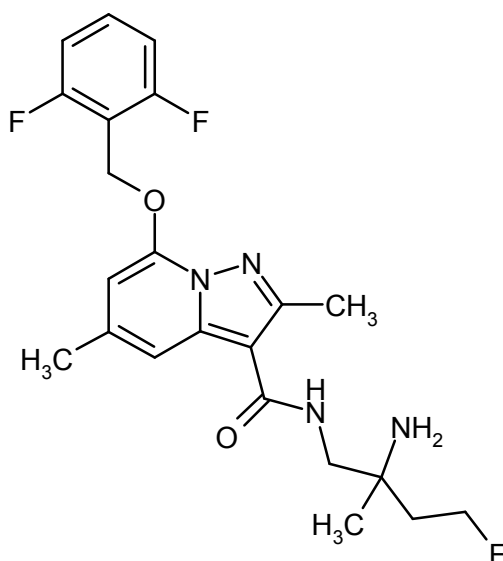
25 CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,67$ min

MS (ESIpos): $m/z = 453$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,07 (s, 3H), 1,69 (s ancho, 2H), 1,84 - 1,96 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,50 (s, 3H; oscurecido por el pico de disolvente), 3,18 - 3,29 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 6,10 - 6,38 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 7,22 - 7,29 (m, 2H), 7,34 - 7,40 (m, 2H), 7,57 - 7,67 (m, 1H).

Ejemplo 48

30 *rac*-N-(2-amino-4-fluoro-2-metilbutil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida



200 mg (0,45 mmol, aproximadamente 75 % de pureza) de ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metil-2-propilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 4A se cargaron inicialmente junto con 274 mg (0,72 mmol) de HATU y 0,42 ml (2,41 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 2,8 ml de DMF, y la mezcla se agitó durante 20 min. Una solución de 330 mg (1,27 mmol con una pureza asumida de aproximadamente 75 %) de diclorhidrato drac-4-fluoro-2-metilbutano-1,2-diamina e del Ejemplo 86A en 1,4 ml de DMF y 0,63 ml (3,61 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se añadió a la primera mezcla de reacción y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La solución de reacción se combinó con acetonitrilo, agua y TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. A continuación, el residuo se recogió en diclorometano y poca cantidad de metanol, y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvieron 75 mg del compuesto meta (37 % del teórico, 98 % de pureza).

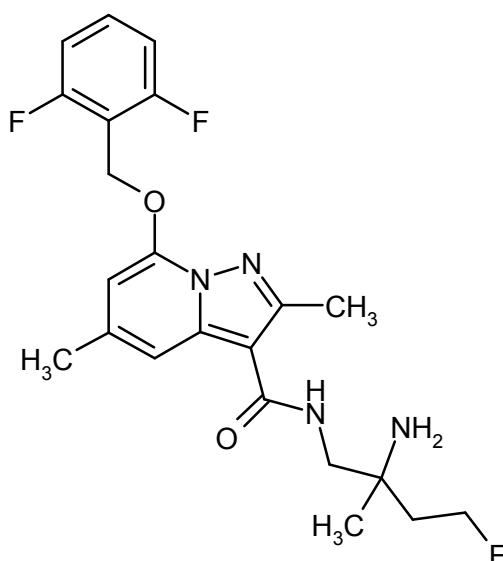
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,71$ min

MS (ESIpos): $m/z = 435$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,03$ (s, 3H), 1,48 - 1,83 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,50 (s, 3H; oscurecido por el pico de disolvente), 3,14 - 3,28 (m, 2H), 4,55 - 4,62 (m, 1H), 4,66 - 4,73 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,20 - 7,32 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,58 - 7,67 (m, 1H).

Ejemplo 49

20 *ent*-N-(2-amino-4-fluoro-2-metilbutil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



70 mg (0,16 mmol, 98 % de pureza) de *rac*-N-(2-amino-4-fluoro-2-metilbutil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida del Ejemplo 48 se separaron en los enantiómeros mediante separación preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IF, 5 μ m, 250 x 20 mm, eluyente: 100 % de etanol + 0,2 % de dietilamina, caudal: 15 ml/min; temperatura: 45 $^{\circ}$ C, detección: 220 nm].

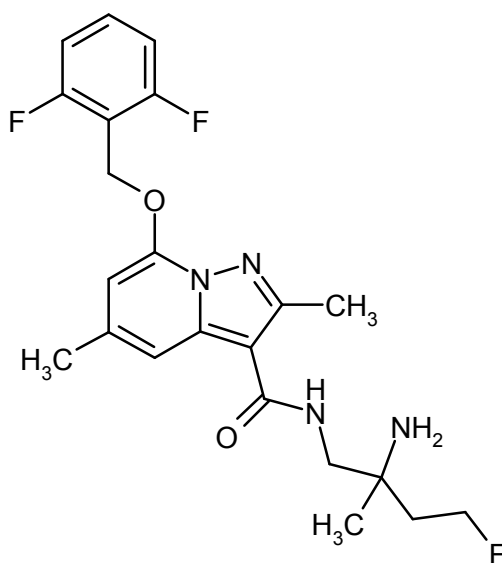
- 5 Las fracciones del producto se colocaron sobre hielo seco y se concentraron (temperatura del baño: 30 $^{\circ}$ C) y se liofilizaron.

Enantiómero A: Rendimiento: 28 mg (> 99 % de ee)

R_t = 6,76 min [Chiralpak AZ-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm; eluyente: 100 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; caudal: 1 ml/min; detección: 270 nm].

10 Ejemplo 50

ent-N-(2-amino-4-fluoro-2-metilbutil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



- 15 70 mg (0,16 mmol, 98 % de pureza) de *rac*-N-(2-amino-4-fluoro-2-metilbutil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida del Ejemplo 48 se separaron en los enantiómeros mediante separación preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IF, 5 μ m, 250 x 20 mm, eluyente: 100 % de etanol + 0,2 % de dietilamina, caudal: 15 ml/min; temperatura: 45 $^{\circ}$ C, detección: 220 nm].

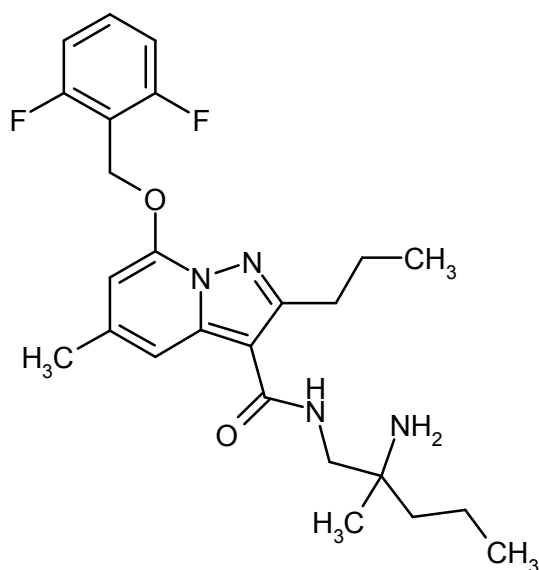
Las fracciones del producto se colocaron sobre hielo seco y se concentraron (temperatura del baño: 30 $^{\circ}$ C) y se liofilizaron.

- 20 Enantiómero B: Rendimiento: 33 mg (94 % de ee)

R_t = 7,84 min [Chiralpak AZ-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm; eluyente: 100 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; caudal: 1 ml/min; detección: 270 nm].

Ejemplo 51

- 25 *ent*-N-(2-amino-2-metilpentil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metil-2-propilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



54 mg (0,08 mmol) de trifluoroacetato de carbamato de *ent*-bencil-1-[[7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metil-2-propilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil]amino]-2-metilpentan-2-ilo} (enantiómero B) del Ejemplo 104A se disolvieron en 2 ml de etanol, se añadieron 4 mg de 10 % de paladio sobre carbón activado y la hidrogenación se efectuó a presión estándar durante 0,5 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro Millipore y se concentró el filtrado mediante rotación y evaporación. El residuo se combinó con acetonitrilo, agua y TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. A continuación, el residuo se recogió en diclorometano y poca cantidad de metanol, y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvieron 20 mg del compuesto meta (56 % del teórico).
 CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,79$ min
 MS (ESIpos): $m/z = 459$ (M+H)⁺

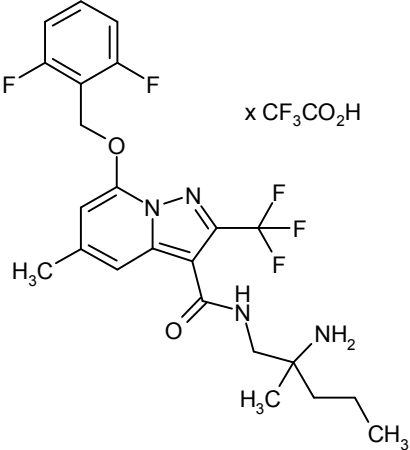
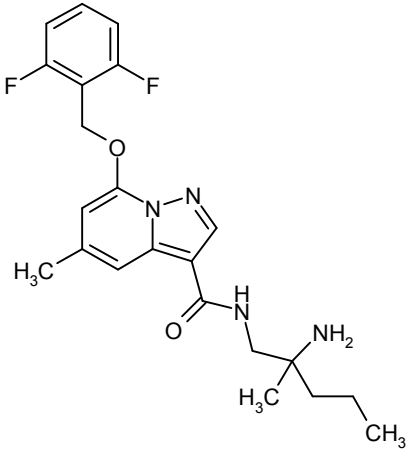
En analogía al Ejemplo 51, los compuestos de ejemplo que se muestran en la Tabla 2 se prepararon mediante hidrogenación de las Cbz-aminas protegidas con 10 % de paladio sobre carbón activado (0,03 – 0,1 equivalente) en las condiciones de reacción descritas (tiempo de reacción: 1-6 h; temperatura: TA; presión estándar).

Procesamiento ilustrativo de la mezcla de reacción:

La mezcla de reacción se diluyó con agua, TFA o ácido fórmico y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA o 0,05 % de ácido fórmico). El producto en bruto se purificó en forma adicional o alternativa por medio de cromatografía de capa gruesa o cromatografía con gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol o diclorometano/amoníaco 2 M en metanol). Las fracciones que contenían producto se concentraron.

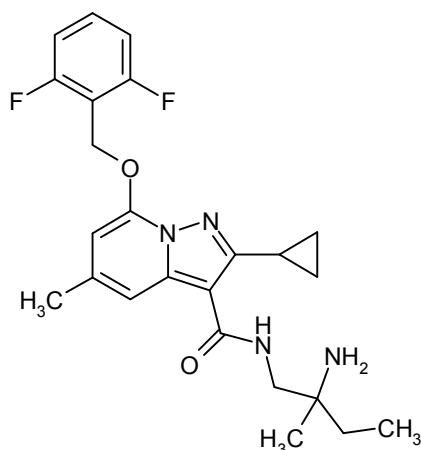
El residuo, en caso necesario, se recogió en diclorometano y se lavó con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y liofilizaron.

Tabla 2:

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
52	<p><i>ent</i>-N-(2-amino-2-metilpentil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metil-2-(trifluorometil)-pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida trifluoroacetato (enantiómero B)</p>  <p>(28 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,83$ min MS (ESIpos): $m/z = 485$ (M+H)⁺</p>
53	<p><i>ent</i>-N-(2-amino-2-metilpentil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)</p>  <p>(60 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,74$ min MS (ESIpos): $m/z = 417$ (M+H)⁺</p>

Ejemplo 54

5 *ent*-N-(2-amino-2-metilbutil)-2-ciclopropil-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



57 mg (0,07 mmol; 90 % de pureza) de trifluoroacetato de carbamato de *ent*-bencil-1-[(2-ciclopropil-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]amino]-2-metilbutan-2-ilo (enantiómero A) del Ejemplo 107A se disolvieron en 2,1 ml de etanol, se añadieron 3 mg de 10 % de paladio sobre carbón activado y la hidrogenación se efectuó a presión estándar durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro Millipore y se concentró el filtrado mediante rotación y evaporación. El residuo se disolvió en 2,1 ml de etanol, se combinó con 13 μ l de TFA y 3 mg de 10 % de paladio sobre carbón activado, y se hidrogenó a presión estándar durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro Millipore y se concentró el filtrado mediante rotación y evaporación. El residuo se combinó con acetonitrilo, agua y TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. A continuación, el residuo se recogió en diclorometano y poca cantidad de metanol, y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvieron 26 mg del compuesto meta (79 % del teórico).

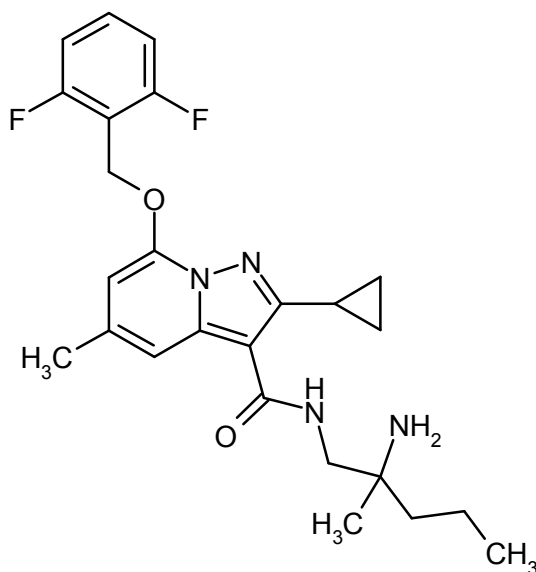
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,75$ min

MS (ESIpos): $m/z = 443$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,83 - 0,93$ (m, 5H), 0,95 - 1,02 (m, 5H), 1,29 - 1,43 (m, 2H), 1,50 (s ancho, 2H), 2,31 - 2,42 (m, 4H), 3,13 - 3,25 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 7,21 - 7,28 (m, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,57 - 7,64 (m, 1H).

20 Ejemplo 55

ent-N-(2-amino-2-metilpentil)-2-ciclopropil-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



88 mg (0,12 mmol) de trifluoroacetato de carbamato de *ent*-bencil-1-[(2-ciclopropil-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]amino]-2-metilpentan-2-ilo (enantiómero B) del Ejemplo 108A se disolvieron en 3,2 ml de etanol, se añadieron 4 mg de 10 % de paladio sobre carbón activado y la hidrogenación se efectuó a

presión estándar durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro Millipore y se concentró el filtrado mediante rotación y evaporación. El residuo se combinó con acetonitrilo, agua y TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. A continuación, el residuo se recogió en diclorometano y poca cantidad de metanol, y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvieron 41 mg del compuesto meta (72 % del teórico).

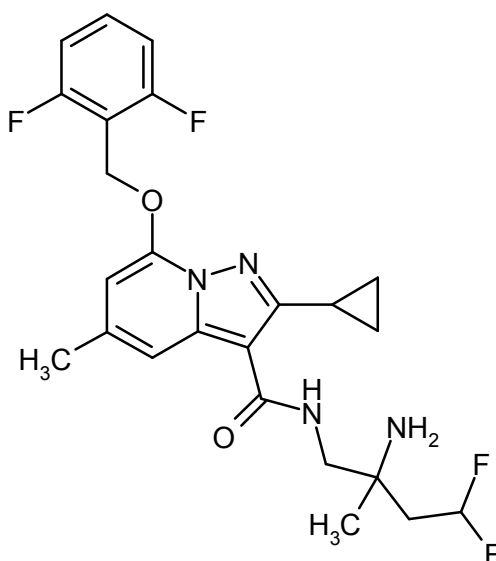
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,78$ min

MS (ESIpos): $m/z = 457$ (M+H)⁺

10 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,83 - 0,93$ (m, 5H), $0,96 - 1,02$ (m, 5H), $1,25 - 1,40$ (m, 4H), $1,70$ (s ancho, 2H), $2,32 - 2,42$ (m, 4H), $3,12 - 3,25$ (m, 2H), $5,44$ (s, 2H), $6,53$ (s, 1H), $7,21 - 7,29$ (m, 2H), $7,39$ (t, 1H), $7,45$ (s, 1H), $7,57 - 7,65$ (m, 1H).

Ejemplo 56

15 *ent*-N-(2-amino-4,4-difluoro-2-metilbutil)-2-ciclopropil-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero A)



55 mg (0,07 mmol; 95 % de pureza) de trifluoroacetato de carbamato de *ent*-bencil-{1-[(2-ciclopropil-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-4,4-difluoro-2-metilbutan-2-ilo} (enantiómero A) del Ejemplo 110A se disolvieron en 1,8 ml de etanol, se añadieron 2,3 mg de 10 % de paladio sobre carbón activado y la hidrogenación se efectuó a presión estándar durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro Millipore. La mezcla se combinó con 20 μ l (0,22 mmol) de TFA y 23 mg de 10 % de paladio sobre carbón activado, y se hidrogenó a presión estándar durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro Millipore y se concentró el filtrado. El residuo se combinó con acetonitrilo, agua y TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. A continuación, el residuo se recogió en diclorometano y poca cantidad de metanol, y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvieron 30 mg del compuesto meta (85 % del teórico).

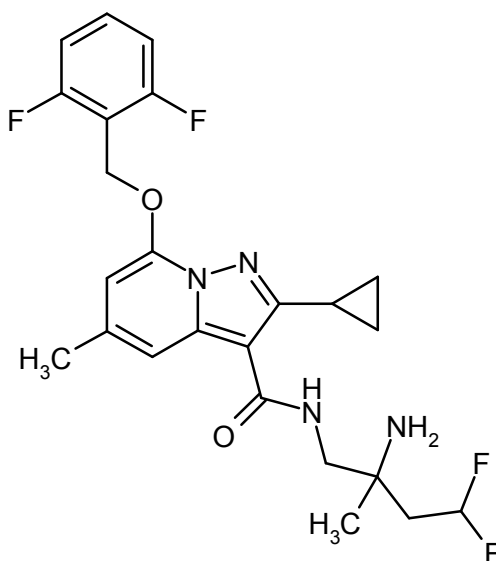
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,79$ min

30 MS (ESIpos): $m/z = 479$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = $0,86 - 0,93$ (m, 2H), $0,94 - 1,01$ (m, 2H), $1,08$ (s, 3H), $1,70$ (s ancho, 2H), $1,85 - 1,99$ (m, 2H), $2,34 - 2,43$ (m, 4H), $3,20 - 3,29$ (m, 2H; oscurecido parcialmente por el pico de disolvente), $5,45$ (s, 2H), $6,08 - 6,42$ (m, 1H), $6,53$ (s, 1H), $7,19 - 7,29$ (m, 2H), $7,42$ (s, 1H), $7,49$ (t, 1H), $7,55 - 7,65$ (m, 1H).

Ejemplo 57

35 *ent*-N-(2-amino-4,4-difluoro-2-metilbutil)-2-ciclopropil-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



54 mg (0,06 mmol; 82 % de pureza) de trifluoroacetato de carbamato de *ent*-bencil-1-[(2-ciclopropil-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]amino]-4,4-difluoro-2-metilbutan-2-ilo (enantiómero B) del Ejemplo 111A se disolvieron en 1,6 ml de etanol, se añadieron 2 mg de 10 % de paladio sobre carbón activado y la hidrogenación se efectuó a presión estándar durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro Millipore. La mezcla se combinó con 5 μ l (0,06 mmol) de TFA y 2 mg de 10 % de paladio sobre carbón activado, y se hidrogenó a presión estándar durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro Millipore y se concentró el filtrado. El residuo se combinó con acetonitrilo, agua y TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. A continuación, el residuo se recogió en diclorometano y poca cantidad de metanol, y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvieron 17 mg del compuesto meta (58 % del teórico).

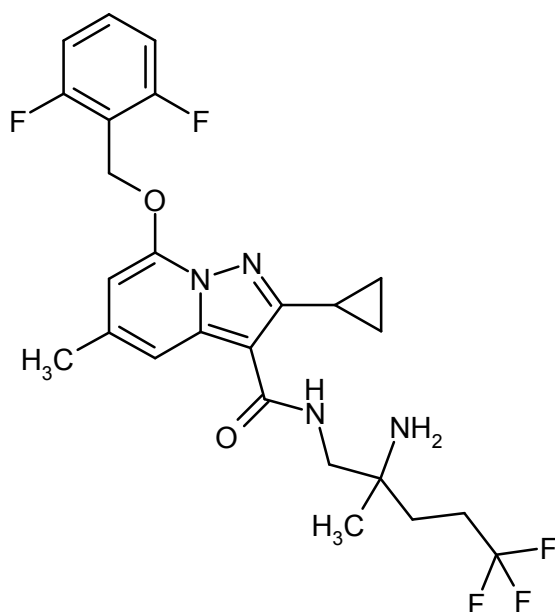
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,79$ min

MS (ESIpos): $m/z = 479$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,87 - 0,93 (m, 2H), 0,94 - 1,01 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 1,72 (s ancho, 2H), 1,86 - 1,99 (m, 2H), 2,34 - 2,43 (m, 4H), 3,20 - 3,29 (m, 2H; oscurecido parcialmente por el pico de disolvente), 5,45 (s, 2H), 6,08 - 6,42 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,20 - 7,29 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,55 - 7,65 (m, 1H).

Ejemplo 58

ent-N-(2-amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentil)-2-ciclopropil-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



97 mg (0,13 mmol; 82 % de pureza) de trifluoroacetato de carbamato de *ent*-bencil-1-[(2-ciclopropil-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-5,5,5-trifluoro-2-metilpentan-2-ilo} (enantiómero B) del Ejemplo 109A se disolvieron en 3,2 ml de etanol, se añadieron 4 mg de 10 % de paladio sobre carbón activado y la hidrogenación se efectuó a presión estándar durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro Millipore y se concentró el filtrado. El residuo se combinó con acetonitrilo, agua y TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. A continuación, el residuo se recogió en diclorometano y poca cantidad de metanol, y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvieron 51 mg del compuesto meta (78 % del teórico).

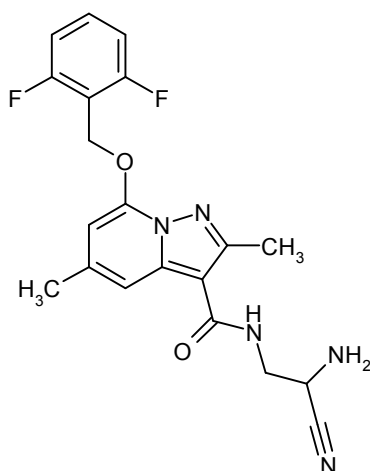
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,80$ min

MS (ESIpos): $m/z = 511$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,87 - 0,92 (m, 2H), 0,93 - 0,99 (m, 2H), 1,02 (s, 3H), 1,48 - 1,64 (m, 4H), 2,24 - 2,45 (m, 6H), 3,17 - 3,28 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 6,08 - 6,42 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 7,20 - 7,29 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,56 - 7,65 (m, 1H).

Ejemplo 59

rac-N-(2-amino-2-cianoetil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]-piridin-3-carboxamida



80 mg (0,18 mmol; aproximadamente 75 % de pureza) de ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 4A se cargaron inicialmente junto con 76 mg (0,20 mmol) de HATU y 0,21 ml (1,17 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 0,74 ml de DMF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación se añadieron 33 mg (0,21 mmol) de diclorhidrato d *rac*-2,3-diaminopropanonitrilo a la solución de reacción a 0 °C y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Después la mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se

combinó con TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. Se obtuvieron 55 mg del compuesto meta (75 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,76$ min

5 MS (ESIpos): $m/z = 400$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,40$ (s, 3H), 2,42 - 2,54 (m, 5H; oscurecido por el pico de disolvente), 3,39 - 3,55 (m, 2H), 3,91 - 4,04 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,19 - 7,30 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 1H), 7,72 (t, 1H).

10 En analogía al Ejemplo 59, los compuestos de ejemplo que se muestran en la Tabla 3 se prepararon mediante la reacción del ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 4A con las aminas apropiadas [hidrazinas, hidracidas, hidroxilaminas] que están disponibles comercialmente o se han descrito anteriormente (1,1 - 5 equivalentes), HATU (1,1 - 4,5 equivalentes) y *N,N*-diisopropiletilamina (3 - 12 equivalentes) en DMF o en DMF/diclorometano (1/1) en las condiciones de reacción descritas (tiempo de reacción: 1 - 48 h; temperatura: 0 °C - TA, -20 °C, TA o 60 °C).

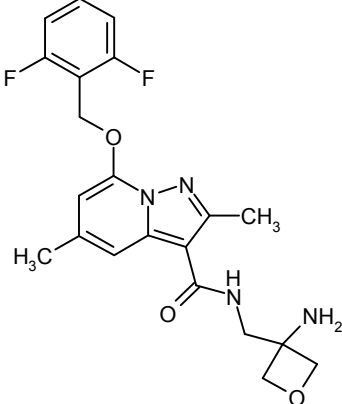
15 Procesamiento ilustrativo de la mezcla de reacción:

La solución de reacción se combinó con agua y la precipitación de sólidos se agitaron a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min. A continuación, los sólidos se separaron por filtración, se lavaron bien con agua y se secaron al alto vacío.

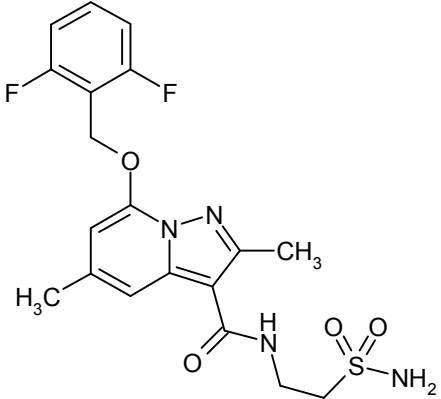
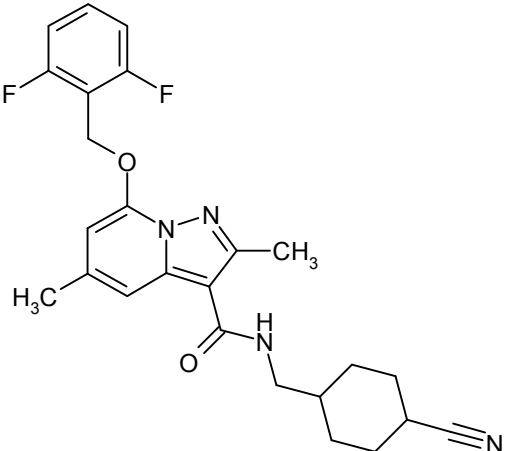
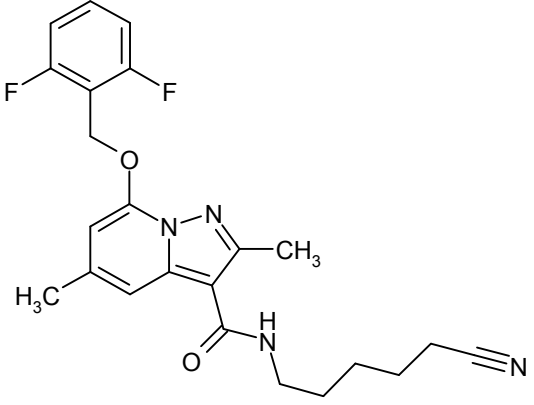
20 Como alternativa, la mezcla de reacción se diluyó con agua, TFA o ácido fórmico y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA o 0,05 % de ácido fórmico). El producto en bruto se purificó en forma adicional o alternativa por medio de cromatografía de capa gruesa o cromatografía con gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol o diclorometano/amoníaco 2 M en metanol). Las fracciones que contenían producto se concentraron.

25 Las fracciones de producto de las purificaciones se recogieron, en caso necesario, en diclorometano y se lavaron con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y liofilizaron.

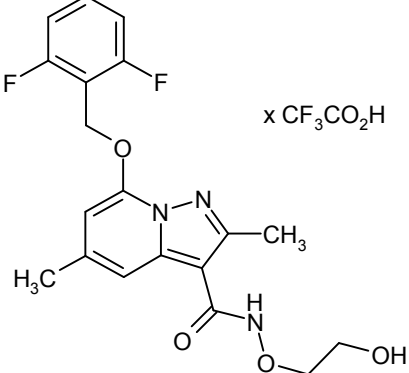
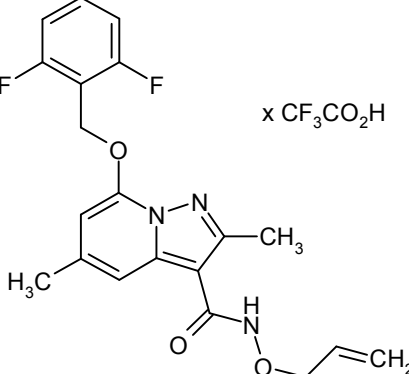
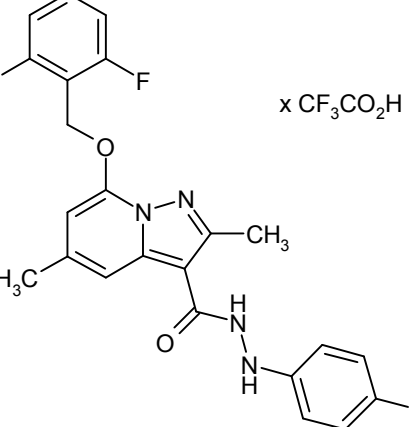
Tabla 3:

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
60	<p>N-[(3-aminoxetan-3-il)metil]-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(23 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,65$ min MS (ESIpos): $m/z = 417$ (M+H)⁺</p>

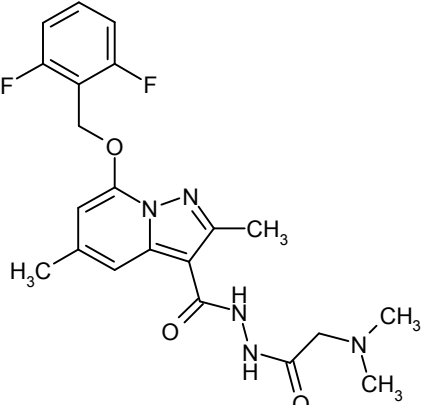
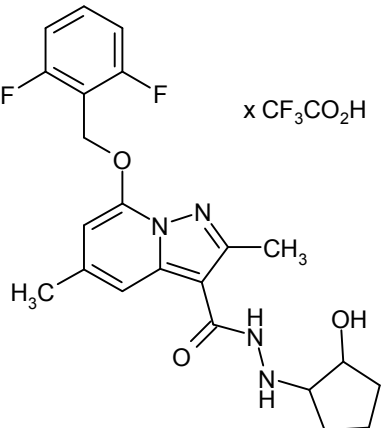
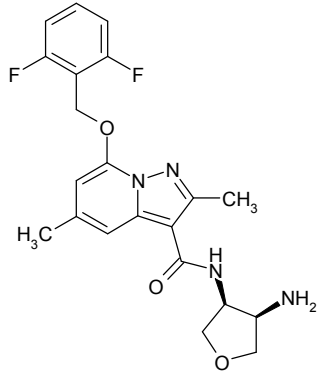
(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
61	<p>7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetil-N-(2-sulfamoiletil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(39 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,83$ min MS (ESIpos): $m/z = 439$ (M+H)⁺</p>
62	<p>N-[(4-cianociclohexil)metil]-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (mezcla cis/trans)</p>  <p>(50 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,02$ min MS (ESIpos): $m/z = 453$ (M+H)⁺</p>
63	<p>N-(5-cianopentil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(85 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,97$ min MS (ESIpos): $m/z = 427$ (M+H)⁺</p>

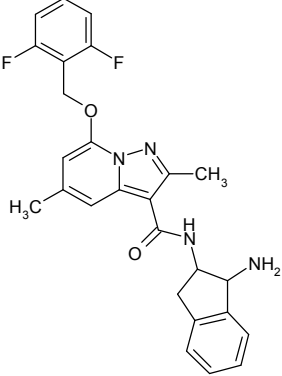
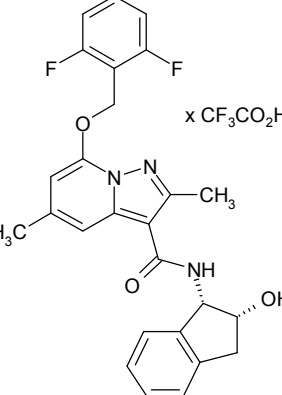
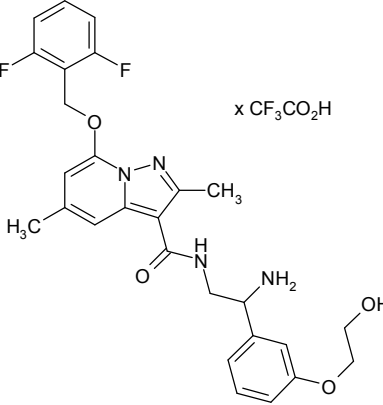
(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
64	trifluoroacetato de 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-(2-hidroxi-2-etoxi)-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida  (13 % del teórico)	CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,80$ min MS (ESpos): $m/z = 392$ (M-TFA+H) ⁺
65	trifluoroacetato de N-(aliloxi)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida  (25 % del teórico; 94 % de pureza)	CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,95$ min MS (ESpos): $m/z = 388$ (M-TFA+H) ⁺
66	trifluoroacetato de 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N'-(4-fluorofenil)-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carbohidrazida  (3 % del teórico; 90 % de pureza) ¹⁾	CL-EM (Procedimiento 7): $R_t = 2,54$ min MS (ESpos): $m/z = 441$ (M-TFA+H) ⁺

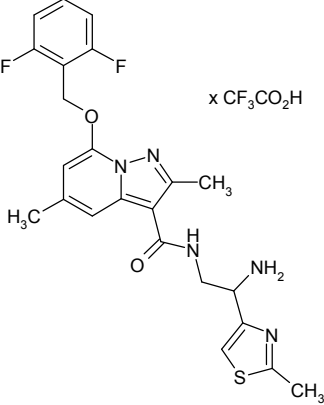
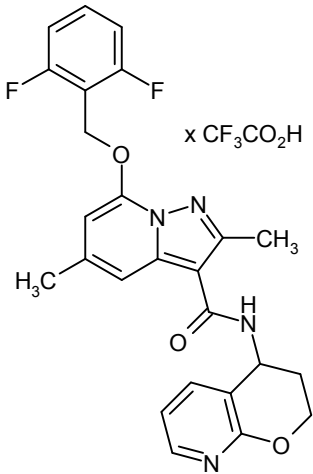
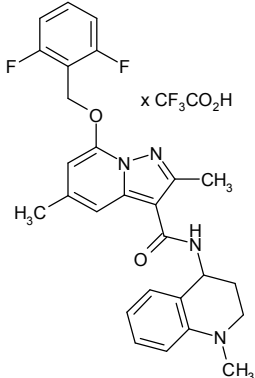
(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
67	<p>7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N'-[(dimetilamino)-acetil]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carbohidrazida</p>  <p>(49 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,62$ min MS (ESIpos): $m/z = 432$ (M+H)⁺ RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) $\delta = 2,28$ (s, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,51 (s, 3H; oscurecido por el pico de disolvente), 3,01 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,63 (s, 1H).</p>
68	<p>trifluoroacetato de 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N'-(2-hidroxiciclopentil)-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]-piridin-3-carbohidrazida (mezcla de estereoisómeros)</p>  <p>x CF₃CO₂H</p> <p>(8 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,83$ min MS (ESpos): $m/z = 431$ (M-TFA+H)⁺</p>
69	<p><i>rel</i>-N-[(3R,4S)-4-aminotetrahidrofuran-3-il]-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (estereoisómero <i>cis</i>)</p>  <p>(40 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,67$ min MS (ESIpos): $m/z = 417$ (M+H)⁺</p>

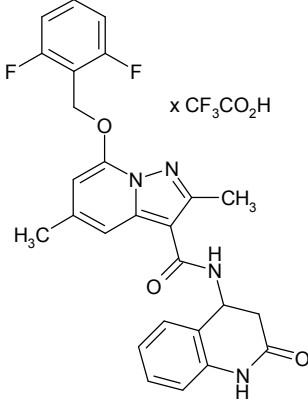
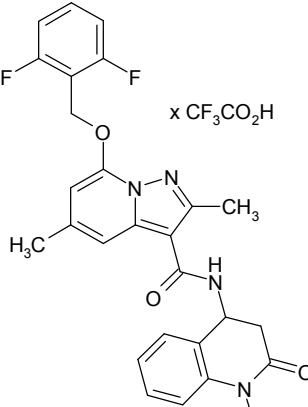
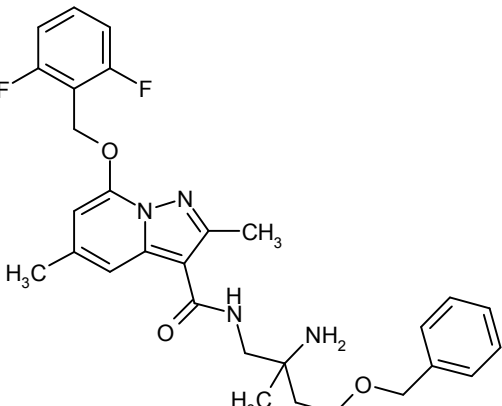
(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
70	<p>N-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (mezcla de estereoisómeros)</p>  <p>(73 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 7): $R_t = 2,41$ y $2,45$ min MS (ESpos): $m/z = 463$ (M+H)⁺</p>
71	<p>trifluoroacetato de 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(41 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,03$ min MS (ESpos): $m/z = 464$ (M-TFA+H)⁺</p>
72	<p>trifluoroacetato de <i>rac</i>-N-{2-amino-2-[3-(2-hidroxietoxi)fenil]etil}-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(23 % del teórico; 92 % de pureza)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,71$ min MS (ESpos): $m/z = 511$ (M-TFA+H)⁺</p>

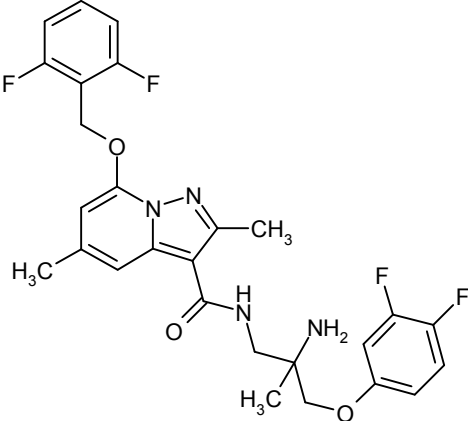
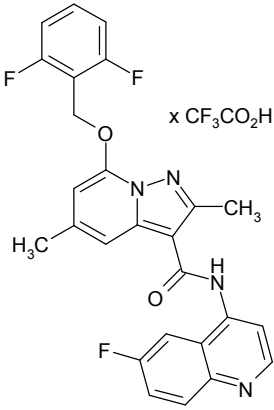
(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
73	<p>trifluoroacetato de <i>rac</i>-N-[2-Amino-2-(2-metil-1,3-thiazol-4-il)etil]-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(24 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,72$ min MS (ESpos): $m/z = 472$ (M-TFA+H)⁺</p>
74	<p>trifluoroacetato de <i>rac</i>-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(62 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,92$ min MS (ESpos): $m/z = 465$ (M-TFA+H)⁺</p>
75	<p>trifluoroacetato de <i>rac</i>-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetil-N-(1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(58 % del teórico; 96 % de pureza)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,16$ min MS (ESpos): $m/z = 477$ (M-TFA+H)⁺</p>

(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
76	<p>trifluoroacetato de <i>rac</i>-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetil-N-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(48 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,90$ min MS (ESpos): $m/z = 477$ (M-TFA+H)⁺</p>
77	<p>trifluoroacetato de <i>rac</i>-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetil-N-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(50 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,00$ min MS (ESpos): $m/z = 491$ (M-TFA+H)⁺</p>
78	<p><i>rac</i>-N-[2-amino-4-(benciloxi)-2-metilbutil]-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(17 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,85$ min MS (ESIpos): $m/z = 523$ (M+H)⁺</p>

(continuación)

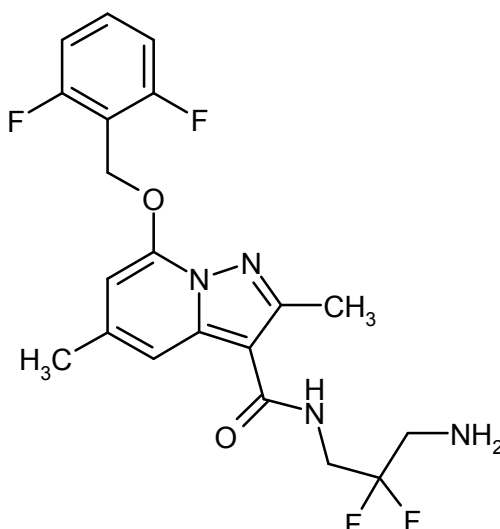
Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
79	<p><i>rac</i>-N-[2-amino-3-(3,4-difluorofenoxi)-2-metilpropil]-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(18 % del teórico; 92 % de pureza)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,83$ min MS (ESIpos): $m/z = 531$ (M+H)⁺</p>
80	<p>trifluoroacetato de 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-(6-fluoroquinolin-4-il)-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(5 % del teórico; 92 % de pureza)²⁾</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,93$ min MS (ESpos): $m/z = 477$ (M-TFA+H)⁺</p>

1) temperatura de reacción: 60 °C, tiempo de reacción: 1 h

2) temperatura de reacción: 60 °C, tiempo de reacción: durante la noche

Ejemplo 81

5 N-(3-amino-2,2-difluoropropil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



77 mg (0,12 mmol) de trifluoroacetato de carbamato de *tert*-butil-{3-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil)amino]-2,2-difluoropropilo} del Ejemplo 112A se suspendieron en 0,5 ml de éter dietílico y se combinó con 0,6 ml de solución de cloruro de hidrógeno (2 N en éter dietílico). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después la mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se combinó con TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo /agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. A continuación, el residuo se recogió en diclorometano y poca cantidad de metanol, y se lavó dos veces con una pequeña cantidad de solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvieron 47 mg del compuesto meta (91 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 7): $R_t = 2,13$ min
 MS (ESIpos): $m/z = 425$ (M+H)⁺

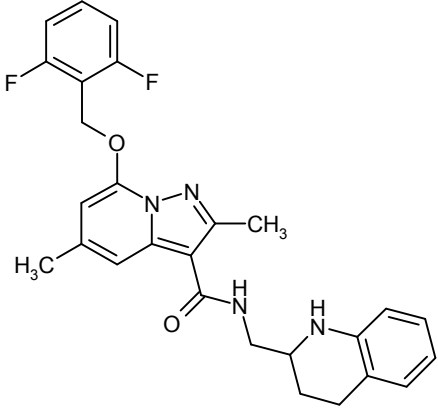
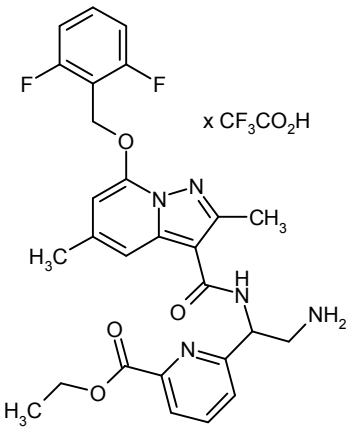
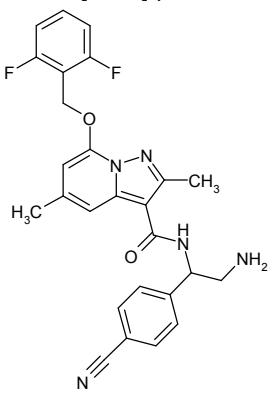
En analogía al Ejemplo 81, los compuestos de ejemplo que se muestran en la Tabla 4 se prepararon mediante la reacción de los correspondientes compuestos de partida [aminas protegidas con Boc] con solución de cloruro de hidrógeno (2 N en éter dietílico, 5-20 equivalentes), en las condiciones de reacción descritas (tiempo de reacción: 2-24 h; temperatura: TA).

Procesamiento ilustrativo de la mezcla de reacción:

La mezcla de reacción se diluyó con agua, TFA o ácido fórmico y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA o 0,05 % de ácido fórmico). El producto en bruto se purificó en forma adicional o alternativa por medio de cromatografía de capa gruesa o cromatografía con gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol o diclorometano/amoniaco 2 M en metanol). Las fracciones que contenían producto se concentraron.

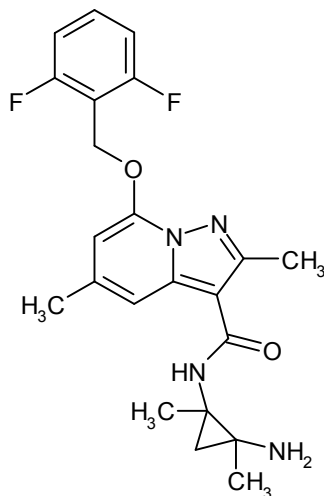
Las fracciones que contenían producto provenientes de una HPLC preparativa se concentraron opcionalmente, y el residuo se recogió en diclorometano y se lavó con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y liofilizaron.

Tabla 4:

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
82	<p><i>rac</i>-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetil-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ilmetil)-pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(69 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 7): $R_t = 2,70$ min MS (ESIpos): $m/z = 477$ (M+H)⁺</p>
83	<p>trifluoroacetato de 2-carboxilato de <i>rac</i>-etil-6-{2-amino-1-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil)-amino]etil}piridina</p>  <p>(80 % del teórico; 95 % de pureza)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,80$ min MS (ESpos): $m/z = 524$ (M-TFA+H)⁺</p>
84	<p><i>rac</i>-N-[2-amino-1-(4-cianofenil)etil]-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(80 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,77$ min MS (ESIpos): $m/z = 476$ (M+H)⁺</p>

Ejemplo 85

rac-N-(2-amino-1,2-dimetilciclopropil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida

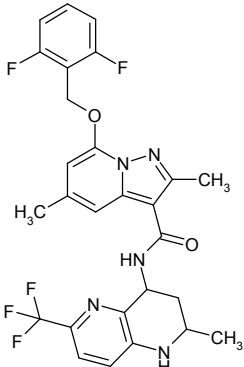
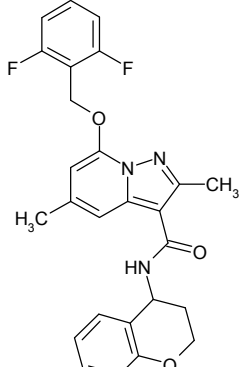
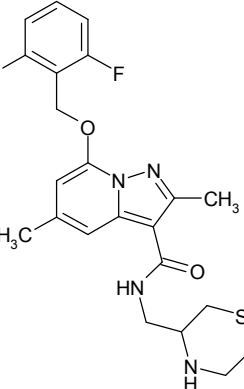


5 29 mg (0,11 mmol) de dibromhidrato de *rac*-1,2-dimetilciclopropano-1,2-diamina (descrito en: W. v. d. Saal y col. Liebigs Annalen der Chemie 1994, 569-580) se cargaron inicialmente en una placa de multititulación de 96 cavidades de pocillos profundos. Una solución de 33,2 mg (0,1 mmol) de ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 4A en 0,4 ml de DMF/diclorometano (1:1, v/v) y una solución de 49,4 mg (0,13 mmol) de HATU en 0,4 ml de DMF/diclorometano (1:1, v/v) se añadieron sucesivamente. Después de la adición de 20,2 mg (0,20 mmol) de 4-metilmorfolino, la mezcla se agitó a TA durante la noche. A continuación, la mezcla se calentó a 60 °C y se agitó a esta temperatura durante 7 h. Después el disolvente se evaporó completamente. El residuo se disolvió en 0,8 ml de DMF y se filtró, y el compuesto meta se aisló mediante CL-EM preparativa (Procedimiento 9). Las fracciones que contenían producto se concentraron bajo presión reducida usando un secador centrífugo. El residuo de cada fracción de producto se disolvió en 0,6 ml de DMSO. Estos se combinaron y se eliminó totalmente el disolvente en un secador centrífugo. Se obtuvieron 2,3 mg (5 % del teórico) del compuesto de título.

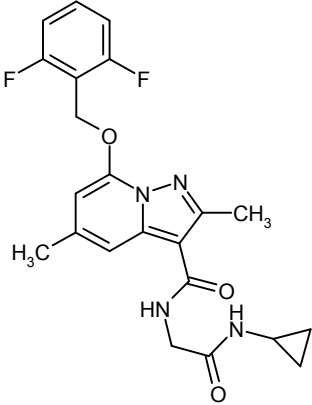
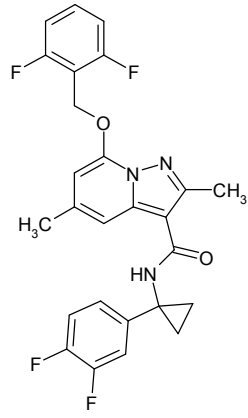
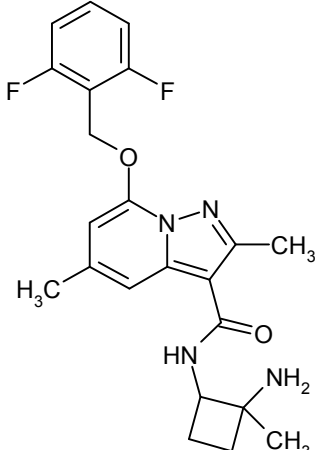
15 CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,66$ min
MS (ESIpos): $m/z = 415$ (M+H)⁺

20 En analogía al Ejemplo 85, los compuestos de ejemplo que se muestran en la Tabla 5 se prepararon mediante la reacción del ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 4A con las aminas apropiadas, que están disponibles comercialmente, son conocidas en la literatura o se describieron anteriormente, en las condiciones que se han descrito:

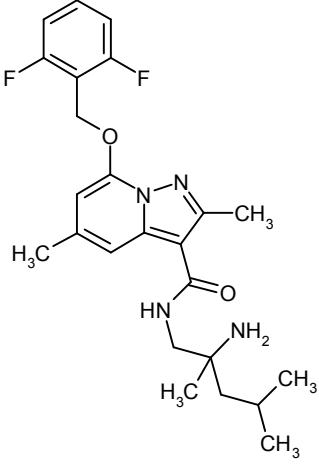
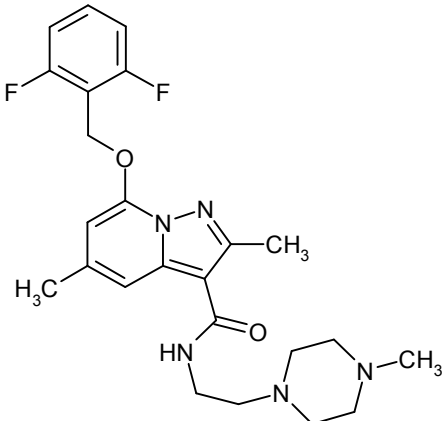
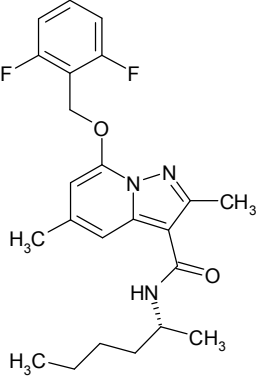
Tabla 5:

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
86	<p><i>ent</i>-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetil-N-[2-metil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-4-il]pirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(2 % del teórico; 77 % de pureza)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,27$ min MS (ESIpos): $m/z = 546$ (M+H)⁺</p>
87	<p><i>rac</i>-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(5 % del teórico; 84 % de pureza)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,18$ min MS (ESIpos): $m/z = 464$ (M+H)⁺</p>
88	<p><i>rac</i>-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetil-N-(tiomorfolin-3-ilmetil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(16 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,76$ min MS (ESIpos): $m/z = 447$ (M+H)⁺</p>

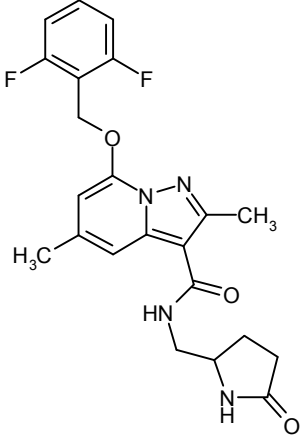
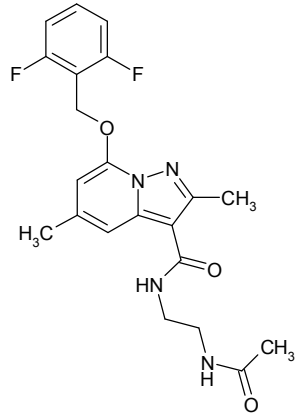
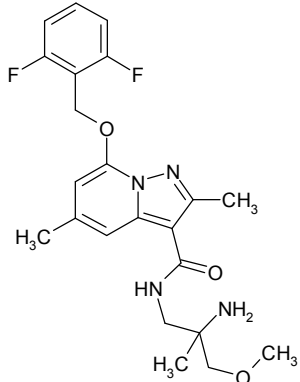
(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
89	<p>N-[2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil]-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(29 % del teórico; 79 % de pureza)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,98$ min MS (ESIpos): $m/z = 429$ (M+H)⁺</p>
90	<p>7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[1-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(4 % del teórico; 80 % de pureza)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,20$ min MS (ESIpos): $m/z = 484$ (M+H)⁺</p>
91	<p>rac-N-(2-amino-2-metilciclobutil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida ¹⁾</p>  <p>(6 % del teórico; 81 % de pureza)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,75$ min MS (ESIpos): $m/z = 415$ (M+H)⁺</p>

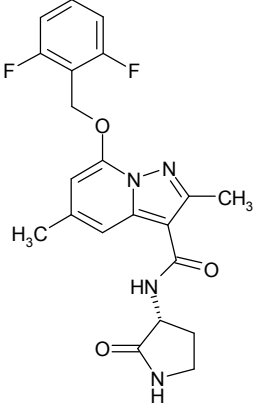
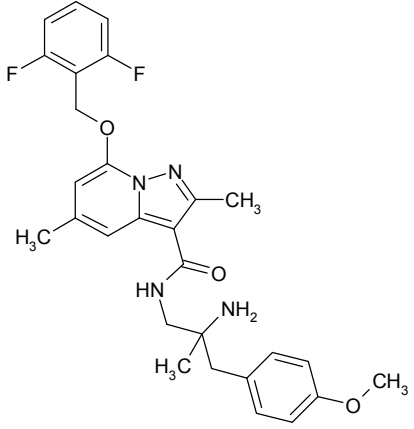
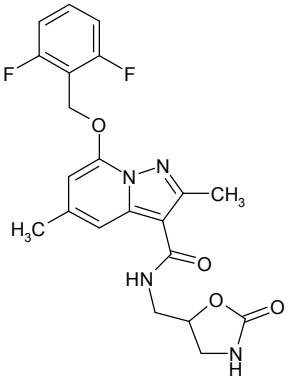
(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
92	<p><i>rac</i>-N-(2-amino-2,4-dimetilpentil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(22 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,83$ min MS (ESIpos): $m/z = 445$ (M+H)⁺</p>
93	<p>7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetil-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]pirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(12 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,71$ min MS (ESIpos): $m/z = 458$ (M+H)⁺</p>
94	<p>7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(2R)-hexan-2-il]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(18 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,22$ min MS (ESIpos): $m/z = 416$ (M+H)⁺</p>

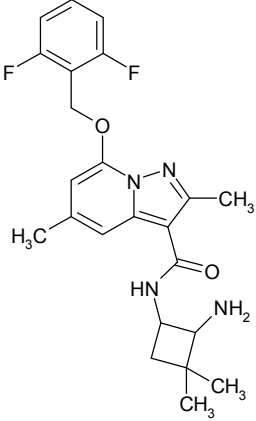
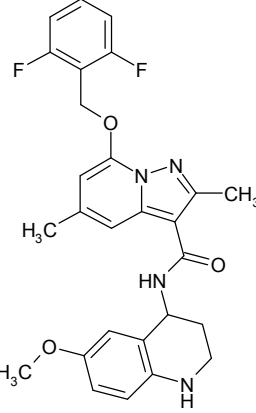
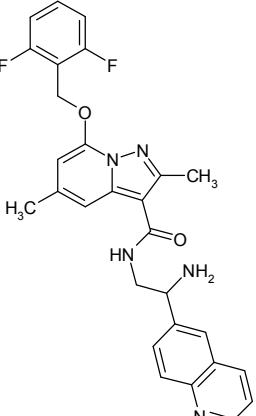
(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
95	<p><i>rac</i>-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetil-N-[(5-oxopirrolidin-2-il)metil]pirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(23 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,94$ min MS (ESIpos): $m/z = 429$ (M+H)⁺</p>
96	<p>N-(2-acetamidoetil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(15 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,94$ min MS (ESIpos): $m/z = 417$ (M+H)⁺</p>
97	<p><i>rac</i>-N-(2-amino-3-metoxi-2-metilpropil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(36 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,75$ min MS (ESIpos): $m/z = 433$ (M+H)⁺</p>

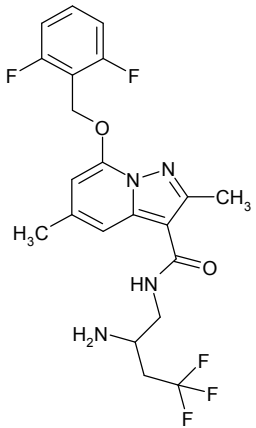
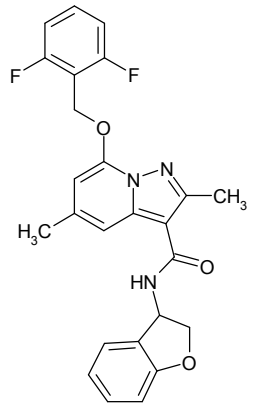
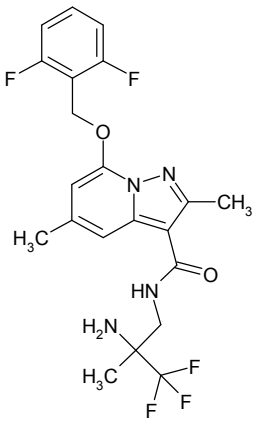
(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
98	<p>7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetil-N-[(3R)-2-oxopirrolidin-3-il]pirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(25 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,92$ min MS (ESIpos): $m/z = 415$ (M+H)⁺</p>
99	<p><i>rac</i>-N-[2-amino-3-(4-metoxifenil)-2-metilpropil]-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(43 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,85$ min MS (ESIpos): $m/z = 509$ (M+H)⁺</p>
100	<p><i>rac</i>-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetil-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(6 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,92$ min MS (ESIpos): $m/z = 431$ (M+H)⁺</p>

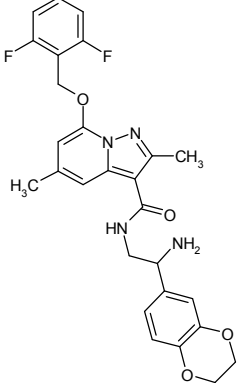
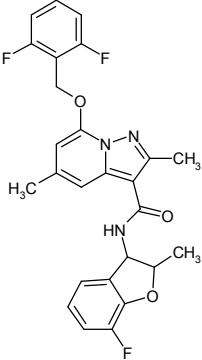
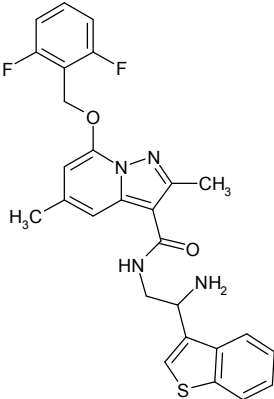
(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
101	<p>N-(2-amino-3,3-dimetilciclobutil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida (mezcla isomérica)²⁾</p>  <p>(4 % del teórico; 84 % de pureza)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,79$ min MS (ESIpos): $m/z = 429$ (M+H)⁺</p>
102	<p><i>rac</i>-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(25 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,95$ min MS (ESIpos): $m/z = 493$ (M+H)⁺</p>
103	<p><i>rac</i>-N-[2-amino-2-(quinolin-6-il)etil]-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(9 % del teórico; 78 % de pureza)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,75$ min MS (ESIpos): $m/z = 502$ (M+H)⁺</p>

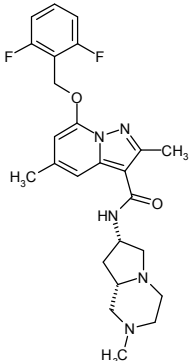
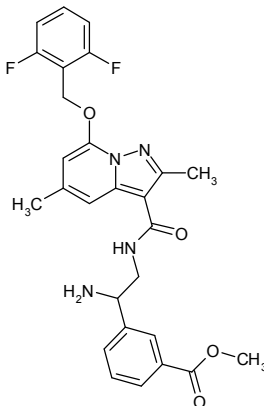
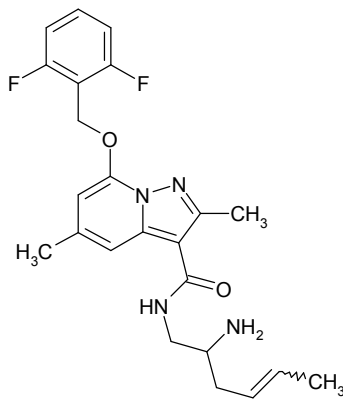
(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
107	<p><i>rac</i>-N-(2-amino-4,4,4-trifluorobutil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(2 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,79$ min MS (ESIpos): $m/z = 457$ (M+H)⁺</p>
108	<p><i>rac</i>-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-(2,3-dihidro-1-benzofur-3-il)-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(3 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,17$ min MS (ESIpos): $m/z = 450$ (M+H)⁺</p>
109	<p><i>rac</i>-N-(2-amino-3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(1 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,92$ min MS (ESIpos): $m/z = 457$ (M+H)⁺</p>

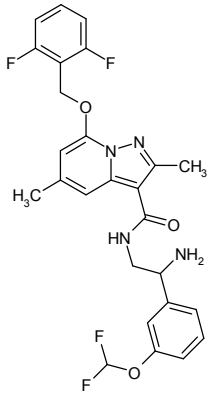
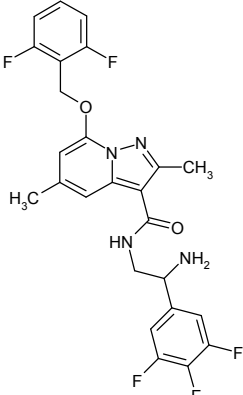
(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
110	<p><i>rac</i>-N-[2-amino-2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)etil]-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(3 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,80$ min MS (ESIpos): $m/z = 509$ (M+H)⁺</p>
111	<p>7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-(7-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofur-3-il)-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (mezcla de estereoisómeros)</p>  <p>(2 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,22$ min MS (ESIpos): $m/z = 482$ (M+H)⁺</p>
112	<p><i>rac</i>-N-[2-amino-2-(1-benzotiofen-3-il)etil]-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(8 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,85$ min MS (ESIpos): $m/z = 507$ (M+H)⁺</p>

(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
113	<p>7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetil-N-[(7S,8aS)-2-metiloctahidropirrol[1,2-a]pirazin-7-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(1 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,73$ min MS (ESIpos): $m/z = 470$ (M+H)⁺</p>
114	<p>benzoato de <i>rac</i>-metil-3-{1-amino-2-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-il]carbonil)-amino]etilo}</p>  <p>(2 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,81$ min MS (ESIpos): $m/z = 509$ (M+H)⁺</p>
115	<p><i>rac</i>-N-[2-aminohex-4-en-1-il]-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (<i>mezcla E/Z</i>)</p>  <p>(3 % del teórico; 85 % de pureza)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,81$ min MS (ESIpos): $m/z = 429$ (M+H)⁺</p>

(continuación)

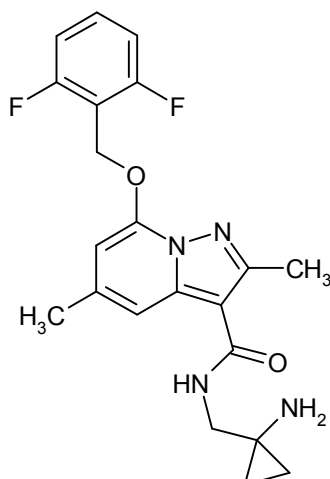
Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
116	<p><i>rac</i>-N-[2-amino-2-[3-(difluorometoxi)-fenil]etil]-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(6 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,84$ min MS (ESIpos): $m/z = 517 (M+H)^+$</p>
117	<p><i>rac</i>-N-[2-amino-2-(3,4,5-trifluorofenil)etil]-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(1 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,84$ min MS (ESIpos): $m/z = 505 (M+H)^+$</p>

¹⁾ La amina de diclorhidrato de *rac*-1-metilciclobutano-1,2-diamina usada se ha descrito en: K.-H. Scholz; J. Hinz; H.-G. Heine; W. Hartmann, Liebigs Annalen der Chemie, 1981, 248-255; Duschinsky; Dolan Journal of the American Chemical Society, 1945, 67, 2079, 2082.

²⁾ La amina de diclorhidrato de 3,3-dimetilciclobutano-1,2-diamina (mezcla isomérica) se ha descrito en: K. Scholz y col. Liebigs Annalen der Chemie, 1981, (2), 248-55; D. Hossain y col. Synthetic Communications 2012 42, 1200-1210; M. Klapper y col. Angewandte Chemie 2003, 115, 4835-4690.

Ejemplo 118

N-[(1-aminociclopropil)metil]-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



20,5 mg (0,11 mmol) de carbamato de *tert*-butil-[1-(aminometil)ciclopropilo] se cargaron inicialmente en una placa de multititulación de 96 cavidades de pocillos profundos. Una solución de 33,2 mg (0,1 mmol) de ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 4A en 0,4 ml de DMF/diclorometano (1:1, v/v) y una solución de 49,4 mg (0,13 mol) de HATU en 0,4 ml de DMF/diclorometano (1:1, v/v) se añadieron sucesivamente. Después de la adición de 20,2 mg (0,20 mmol) de 4-metilmorfolino, la mezcla se agitó a TA durante la noche. A continuación, la mezcla se calentó a 60 °C y se agitó a esta temperatura durante 7 h. Después el disolvente se evaporó completamente. El residuo se combinó con 0,6 ml de TFA y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después la mezcla se concentró por completo, el residuo se disolvió en 0,8 ml de DMF y se filtró, y el compuesto meta se aisló del filtrado mediante CL-EM preparativa (Procedimiento 9). Las fracciones que contenían producto se concentraron bajo presión reducida usando un secador centrífugo. El residuo de cada fracción de producto se disolvió en 0,6 ml de DMSO. Estos se combinaron y se eliminó totalmente el disolvente en un secador centrífugo. Se obtuvieron 0,5 mg (1,3 % del teórico) del compuesto de título.

CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,74$ min

MS (ESIpos): $m/z = 401$ (M+H)⁺

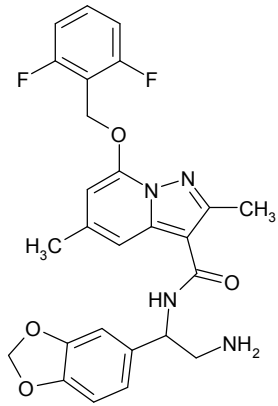
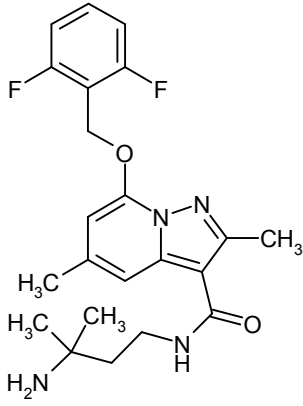
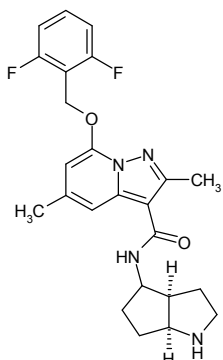
En analogía al Ejemplo 118, los compuestos de ejemplo que se muestran en la Tabla 6 se prepararon mediante la reacción del ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 4A con las diaminas apropiadas mono-protégidas con Boc, que están disponibles comercialmente, son conocidas en la literatura o se describieron anteriormente, en las condiciones que se han descrito:

20

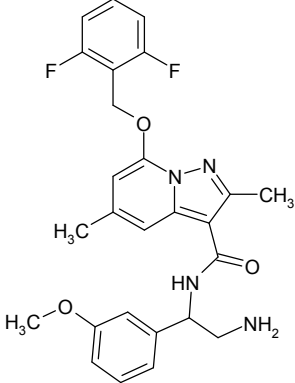
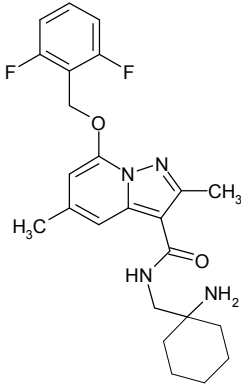
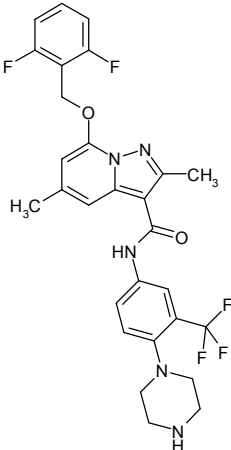
Tabla 6:

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
119	<p><i>rac</i>-N-[2-amino-1-(4-nitrofenil)etil]-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p> <p>(2 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,75$ min</p> <p>MS (ESIpos): $m/z = 496$ (M+H)⁺</p>

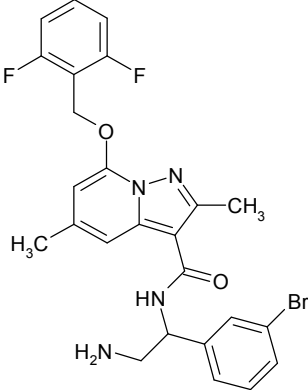
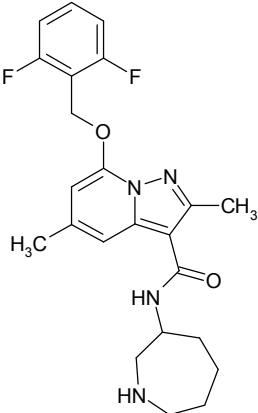
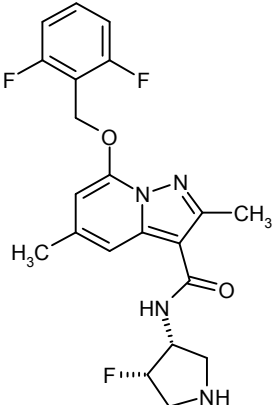
(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
120	<p><i>rac</i>-N-[2-amino-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-etil]-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(25 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,81$ min MS (ESIpos): $m/z = 495$ (M+H)⁺</p>
121	<p>N-(3-amino-3-metilbutil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(24 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,74$ min MS (ESIpos): $m/z = 417$ (M+H)⁺</p>
122	<p><i>re</i>-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetil-N-[(3aR,6aR)-octahidrociclopenta-[b]pirrol-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(13 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,74$ min MS (ESIpos): $m/z = 441$ (M+H)⁺</p>

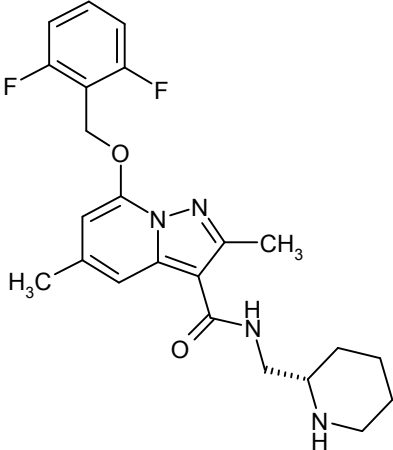
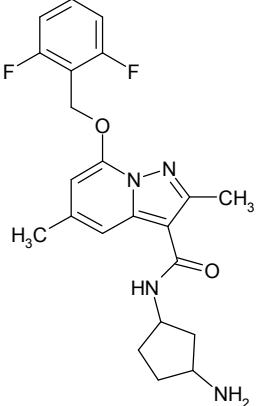
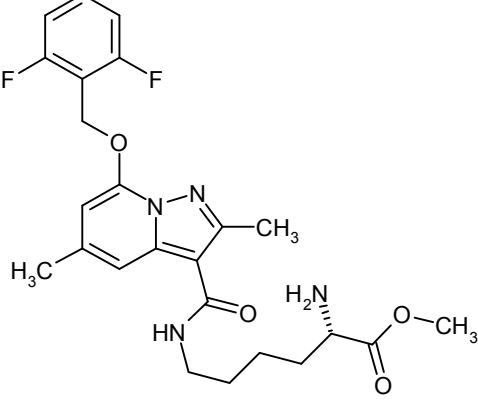
(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
123	<p><i>rac</i>-N-[2-amino-1-(3-metoxifenil)etil]-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(17 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,82$ min MS (ESIpos): $m/z = 481 (M+H)^+$</p>
124	<p>N-[(1-Aminociclohexil)metil]-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(11 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,81$ min MS (ESIpos): $m/z = 443 (M+H)^+$</p>
125	<p>7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetil-N-[4-(piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-fenil]-pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(1 % del teórico; 78 % de pureza)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,89$ min MS (ESIpos): $m/z = 560 (M+H)^+$</p>

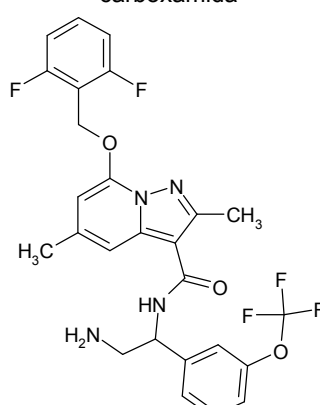
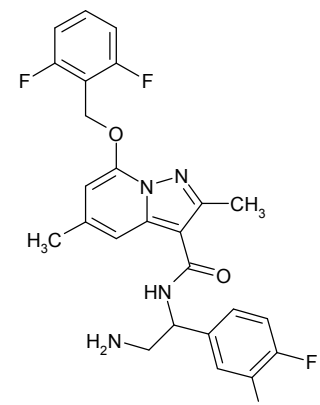
(continuación)

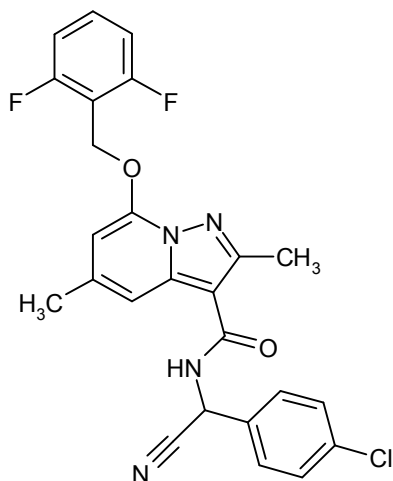
Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
126	<p><i>rac</i>-N-[2-amino-1-(3-bromfenil)etil]-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(45 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,85\text{min}$ MS (ESIpos): $m/z = 529 (M+H)^+$</p>
127	<p><i>rac</i>-N-(azepan-3-il)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(58 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,76\text{min}$ MS (ESIpos): $m/z = 429 (M+H)^+$</p>
128	<p><i>ref</i>-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(3R,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(34 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,72\text{min}$ MS (ESIpos): $m/z = 419 (M+H)^+$</p>

(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
129	<p>7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetil-N-[(2S)-piperidin-2-ilmetil]pirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(31 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,76$ min MS (ESIpos): $m/z = 429$ (M+H)⁺</p>
130	<p><i>rac</i>-N-(3-aminociclopentil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(7 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,73$ min MS (ESIpos): $m/z = 415$ (M+H)⁺</p>
131	<p>L-lisinato de metil-N⁶-({7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il}carbonilo)</p>  <p>(2 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,78$ min MS (ESIpos): $m/z = 475$ (M+H)⁺</p>

(continuación)

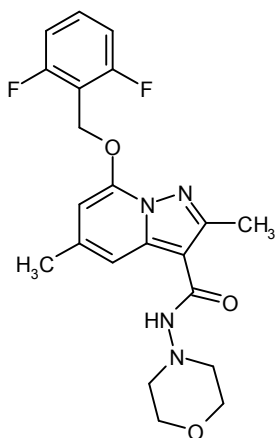
Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
132	<p><i>rac</i>-N-[2-amino-1-[3-(trifluorometoxi)-fenil]etil]-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(54 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,88$ min MS (ESIpos): $m/z = 535$ (M+H)⁺</p>
133	<p><i>ent</i>-N-[2-amino-1-(3,4-difluorofenil)etil]-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(21 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,84$ min MS (ESIpos): $m/z = 487$ (M+H)⁺</p>

Ejemplo 134*rac*-N-[(4-clorofenil)(cian)metil]-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida

- 33 mg (0,10 mmol) de ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 4A se cargaron inicialmente en una placa de multitulación de 96 cavidades de pocillos profundos. Una solución de 17 mg (0,10 mmol) de *rac*-amino(4-clorofenil)acetonitrilo en 0,4 ml de DMF y una solución de 45,6 mg (0,12 mol) de HATU en 0,4 ml de DMF se añadieron sucesivamente. Después de la adición de 20,2 mg (0,20 mmol) de 4-metilmorfolino, la mezcla se agitó a TA durante la noche. Después la mezcla se filtró y el compuesto meta se aisló del filtrado mediante CL-EM preparativa (Procedimiento 9). Las fracciones que contenían producto se concentraron bajo presión reducida usando un secador centrífugo. El residuo de cada fracción de producto se disolvió en 0,6 ml de DMSO. Estos se combinaron y se eliminó totalmente el disolvente en un secador centrífugo. Se obtuvieron 0,7 mg (1,5 % del teórico).
- 10 CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,22$ min
MS (ESIpos): $m/z = 481$ (M+H)⁺

Ejemplo 135

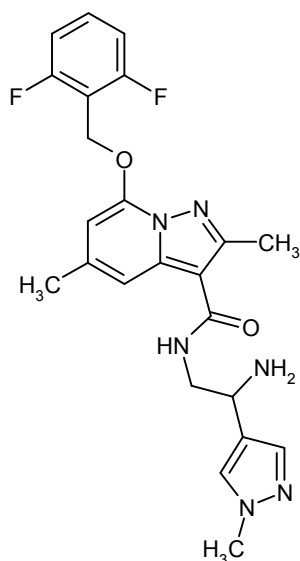
7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetil-N-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



- 15 33 mg (0,10 mmol) de ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 4A se cargaron inicialmente en una placa de multitulación de 96 cavidades de pocillos profundos. Una solución de 17 mg (0,10 mmol) de morfolino-4-amina en 0,4 ml de DMF y una solución de 45,6 mg (0,12 mol) de HATU en 0,4 ml de DMF se añadieron sucesivamente. Después de la adición de 20,2 mg (0,20 mmol) de 4-metilmorfolino, la mezcla se agitó a TA durante la noche. Después la mezcla se filtró y el compuesto meta se aisló del filtrado mediante CL-EM preparativa (Procedimiento 9). Las fracciones que contenían producto se concentraron bajo presión reducida usando un secador centrífugo. El residuo de cada fracción de producto se disolvió en 0,6 ml de DMSO. Estos se combinaron y se eliminó totalmente el disolvente en un secador centrífugo. Se obtuvieron 0,5 mg (1 % del teórico).
- 20 CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,96$ min
MS (ESIpos): $m/z = 417$ (M+H)⁺

Ejemplo 136

rac-N-[2-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil]-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida

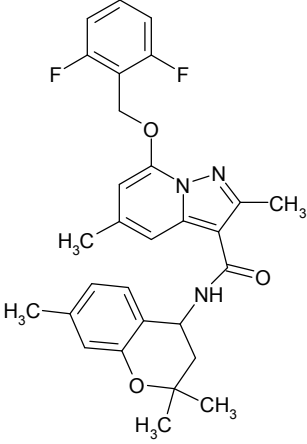
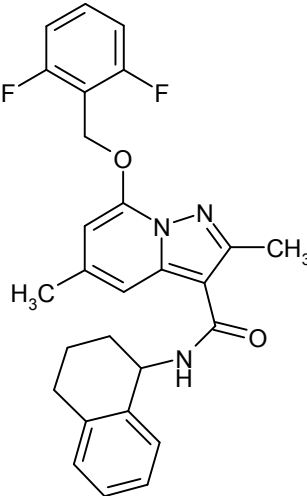
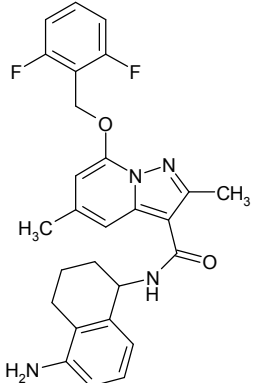


830 mg (2,50 mmol) de ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 4A se combinaron con 5 ml (68,5 mmol) de cloruro de tionilo y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Después la mezcla se concentró por completo, y el residuo se combinó con 10 ml de tolueno y se concentró a sequedad.

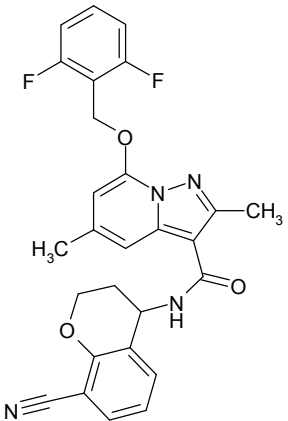
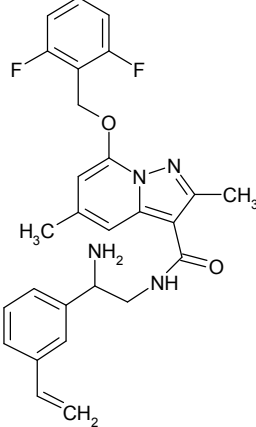
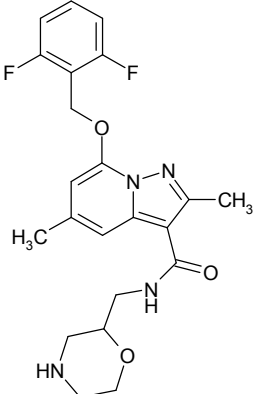
- 5 14,0 mg (0,10 mmol) de 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etan-1,2-diamina se cargaron inicialmente en una placa de multitulación de 96 cavidades de pocillos profundos. Una solución de 35,1 mg (0,10 mmol) de cloruro de 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonilo en 0,6 ml de dicloroetano y 0,032 ml (0,40 mmol) de piridina se añadieron sucesivamente y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Después el disolvente se evaporó completamente, el residuo se disolvió en 0,8 ml de DMF y se filtró, y el compuesto meta se aisló del filtrado mediante
- 10 CL-EM preparativa (Procedimiento 9). Las fracciones que contenían producto se concentraron bajo presión reducida usando un secador centrífugo. El residuo de cada fracción de producto se disolvió en 0,6 ml de DMSO. Estos se combinaron y se eliminó totalmente el disolvente en un secador centrífugo. Se obtuvieron 18 mg (37 % del teórico; 94 % de pureza) del compuesto de título.
- 15 CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,73$ min
MS (ESIpos): $m/z = 455$ (M+H)⁺

En analogía al Ejemplo 136, los compuestos de ejemplo que se muestran en la Tabla 7 se prepararon mediante la reacción del cloruro de 2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonilo con las aminas apropiadas, que están disponibles comercialmente o se han descrito anteriormente, en las condiciones que se han descrito:

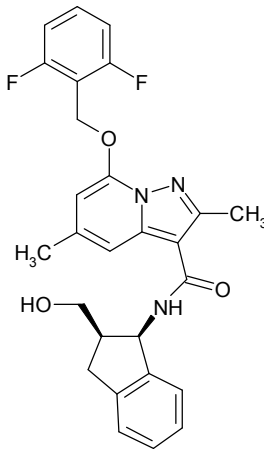
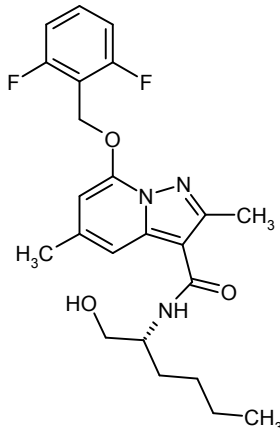
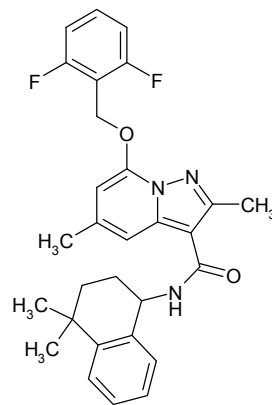
Tabla 7:

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
137	<p><i>rac</i>-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetil-N-(2,2,7-trimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(13 % del teórico; 90 % de pureza)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,25$ min MS (ESIpos): $m/z = 506$ (M+H)⁺</p>
138	<p><i>rac</i>-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetil-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(10 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,23$ min MS (ESIpos): $m/z = 462$ (M+H)⁺</p>
139	<p><i>rac</i>-N-(5-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(1 % del teórico; 80 % de pureza)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,06$ min MS (ESIpos): $m/z = 477$ (M+H)⁺</p>

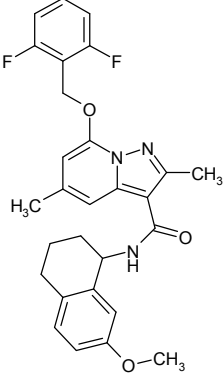
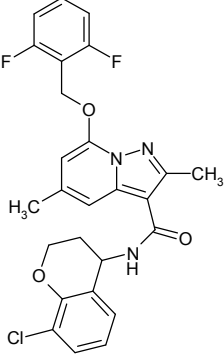
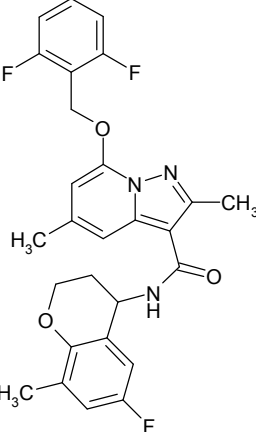
(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
140	<p><i>rac</i>-N-(8-ciano-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(5 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,17$ min MS (ESIpos): $m/z = 489$ (M+H)⁺</p>
141	<p><i>rac</i>-N-[2-amino-2-(3-vinilfenil)etil]-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(3 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,84$ min MS (ESIpos): $m/z = 477$ (M+H)⁺</p>
142	<p><i>rac</i>-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetil-N-(morfolin-2-ilmetil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(3 % del teórico; 78 % de pureza)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,72$ min MS (ESIpos): $m/z = 431$ (M+H)⁺</p>

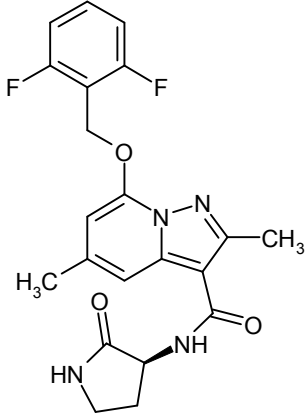
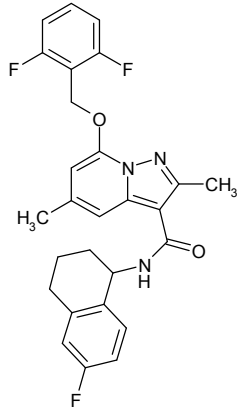
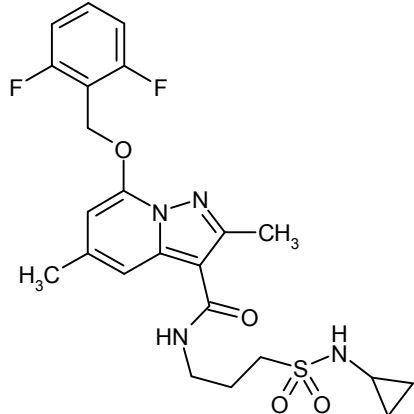
(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
143	<p><i>rel</i>-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(1R,2R)-2-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(14 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,14$ min MS (ESIpos): $m/z = 478$ (M+H)⁺</p>
144	<p>7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(2R)-1-hidroxihexan-2-il]-2,5-dimetilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(25 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,08$ min MS (ESIpos): $m/z = 432$ (M+H)⁺</p>
145	<p><i>rac</i>-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(8 % del teórico; 90 % de pureza)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,28$ min MS (ESIpos): $m/z = 490$ (M+H)⁺</p>

(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
146	<p><i>rac</i>-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(3 % del teórico; 87 % de pureza)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,22$ min MS (ESIpos): $m/z = 492$ (M+H)⁺</p>
147	<p><i>rac</i>-N-(8-cloro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(1 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,21$ min MS (ESIpos): $m/z = 498$ (M+H)⁺</p>
148	<p><i>rac</i>-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-(6-fluoro-8-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(3 % del teórico; 79 % de pureza)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,23$ min MS (ESIpos): $m/z = 496$ (M+H)⁺</p>

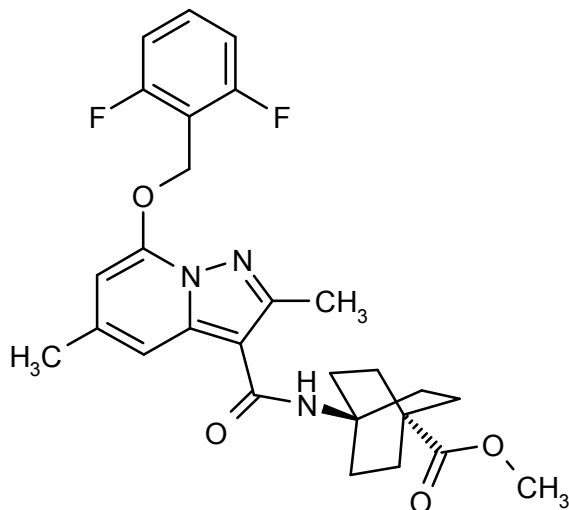
(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
149	<p>7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetil-N-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]pirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(2 % del teórico; 90 % de pureza)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 0,92$ min MS (ESIpos): $m/z = 415$ (M+H)⁺</p>
150	<p><i>rac</i>-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(4 % del teórico; 75 % de pureza)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,23$ min MS (ESIpos): $m/z = 480$ (M+H)⁺</p>
151	<p>N-[3-(ciclopropilsulfamoil)propil]-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(17 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 10): $R_t = 1,02$ min MS (ESIpos): $m/z = 493$ (M+H)⁺</p>

Ejemplo 152

1-carboxilato de amino]biciclo[2,2,2]octano

metil-4-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)-



- 5 Una mezcla de 80 mg de ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (75 % de pureza, 0,181 mmol) del Ejemplo 4A, 76 mg de HATU (0,199 mmol) y 94 μ l (0,542 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 0,54 ml de DMF se agitó a TA durante 10 min. A continuación se añadieron 40 mg (0,217 mmol) de 1-carboxilato de metil-4-aminobiciclo[2,2,2]octano y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se combinó con agua y acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,05 % de ácido fórmico). Se obtuvieron 62 mg del compuesto meta (70 % del teórico).

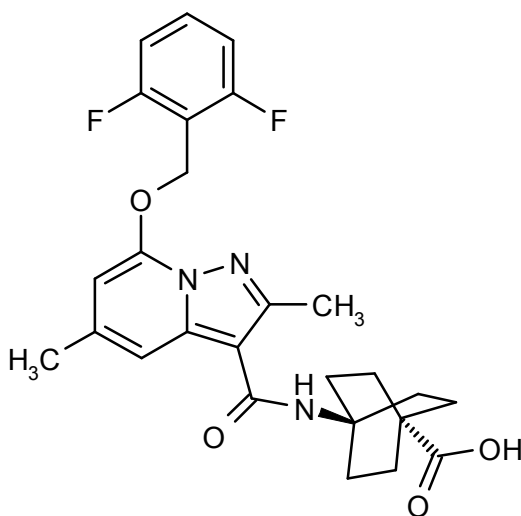
10 CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 1,18 min

MS (ESIpos): m/z = 498 (M+H)⁺

- 15 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 7,57 - 7,68 (m, 1H), 7,21 - 7,30 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,94 - 2,01 (m, 6H), 1,78 - 1,85 (m, 6H).

Ejemplo 153

Ácido carboxílico 4-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)amino]biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico



- 20 56 mg (0,113 mmol) de 1-carboxilato de metil-4-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)amino]biciclo[2,2,2]octano del Ejemplo 152 se disolvieron en 1,1 ml de THF/metanol (5/1), y se añadieron 8,1 mg (0,339 mmol) de hidróxido de litio. La mezcla se agitó a 40 °C durante 10 h. Después del enfriado, la mezcla se acidificó con 20 μ l de ácido fórmico y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,05 % de ácido fórmico). Se obtuvieron 41 mg del compuesto meta (75 % del

teórico).

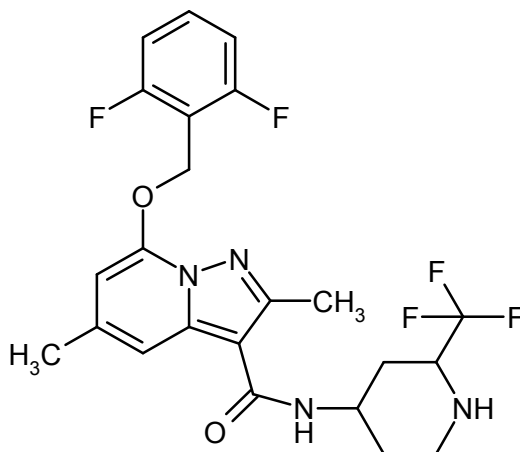
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,98$ min

MS (ESIpos): $m/z = 484$ (M+H)⁺

5 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 12,03 (s ancho, 1H), 7,56 - 7,66 (m, 1H), 7,20 - 7,39 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,93 - 2,00 (m, 6H), 1,76 - 1,83 (m, 6H).

Ejemplo 154

7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetil-N-[2-(trifluorometil)piperidin-4-il]pirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida



10 Una mezcla de 57 mg de ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (0,171 mmol) del Ejemplo 4A, 72 mg de HATU (0,188 mmol) y 0,179 ml (1,025 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 1,1 ml de DMF se agitó a TA durante 20 min. A continuación se añadieron 42 mg (0,205 mmol) de clorhidrato de 2-(trifluorometil)piperidin-4-amina(Ejemplo 36A) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se combinó con agua y acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,05 % de ácido fórmico). Se obtuvieron 22 mg del compuesto meta (27 % del teórico).

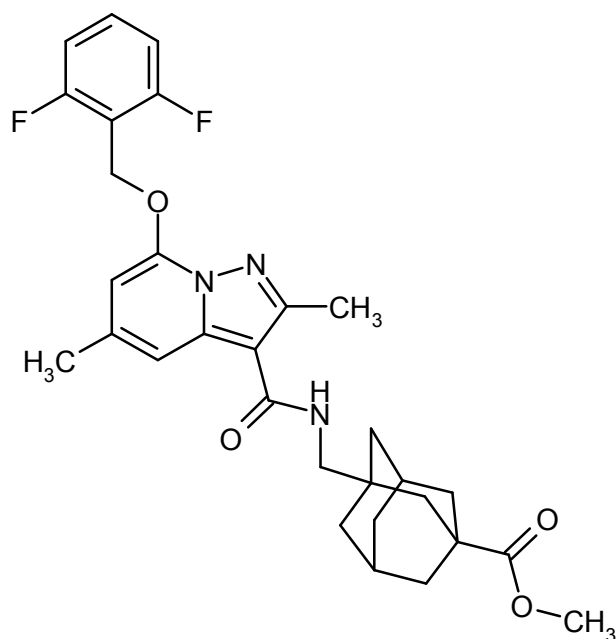
15 CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,80$ min

MS (ESIpos): $m/z = 483$ (M+H)⁺

20 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 7,58 - 7,66 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,22 - 7,31 (m, 3H), 6,53 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,19 - 4,27 (m, 1H), 3,53 - 3,62 (m, 1H), 2,78 - 2,92 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,45 - 2,47 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,82 - 1,89 (m, 1H), 1,58 - 1,79 (m, 3H).

Ejemplo 155

1-carboxilato de metil-3-[[[7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil]-amino]metil]adamantane



Una mezcla de 52 mg de ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (75 % de pureza, 0,118 mmol) del Ejemplo 4A, 72 mg de HATU (0,188 mmol) y 0,138 ml (0,792 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 0,7 ml de DMF se agitó a TA durante 10 min. A continuación se añadieron 53 mg (0,236 mmol) de 1-carboxilato de metil-3-(aminometil)adamantano- del Ejemplo 37A en 0,5 ml de DMF y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se combinó con agua y acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,05 % de ácido fórmico). Se obtuvieron 35 mg del compuesto meta (53 % del teórico).

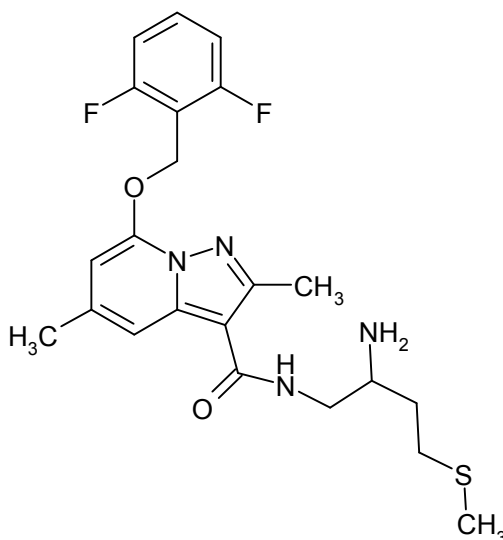
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,21$ min

MS (ESIpos): $m/z = 538$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 7,58 - 7,66 (m, 1H), 7,40 - 7,46 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,22 - 7,29 (m, 2H), 6,53 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,05 (d, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,06 (s. ancho, 2H), 1,70 - 1,81 (m, 4H), 1,54 - 1,64 (m, 4H), 1,49 (s, 4H).

Ejemplo 156

15 *rac*-N-[2-amino-4-(metilsulfanil)butil]-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



Una mezcla de 70 mg de ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (75 % de pureza, 0,118 mmol) del Ejemplo 4A, 66 mg de HATU (0,174 mmol) y 0,083 ml (0,474 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 0,7 ml de DMF se agitó a TA durante 10 min. Esta mezcla de reacción se añadió a una solución de 53 mg (0,236 mmol) de diclorhidrato de *rac*-4-(metilsulfanil)butano-1,2-diamina en 0,14 ml de DMF a 0

°C y la mezcla se agitó durante 60 min. La mezcla de reacción se combinó con agua y acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,05 % de ácido fórmico). Se obtuvieron 40 mg del compuesto meta (54 % del teórico).

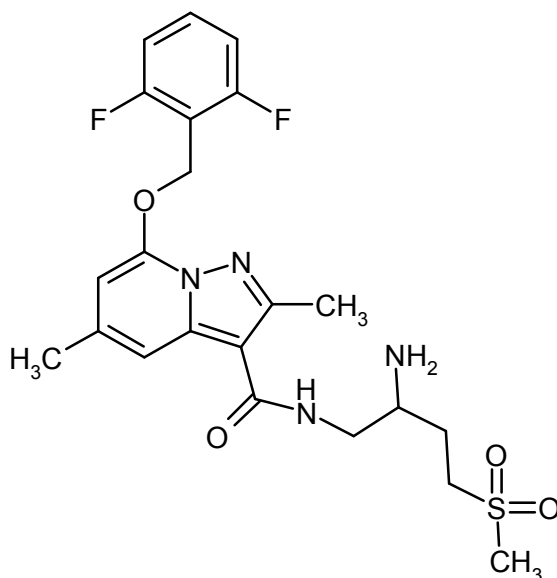
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,75$ min

5 MS (ESIpos): $m/z = 449$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 7,56 - 7,67 (m, 2H), 7,42 (s ancho, 1H), 7,23 - 7,29 (m, 2H), 6,59 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,35 - 3,54 (m, 3H), 2,59 - 2,66 (2H), 2,52 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,83 - 1,93 (m, 1H), 1,73 - 1,83 (m, 1H), 1,19 (s ancho, 2H).

Ejemplo 157

10 *rac*-N-[2-amino-4-(metilsulfonil)butil]-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



38 mg (0,085 mmol) de *rac*-N-[2-amino-4-(metilsulfonil)butil]-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida del Ejemplo 156 se disolvieron en 0,85 ml de diclorometano y se enfrió a 0 °C. A continuación se añadieron 51 mg (0,213 mmol, 72 % de pureza) de ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con una solución 1 N acuosa de hidróxido de sodio y dos veces con agua, y se concentraron mediante rotación y evaporación. El producto en bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,05 % de ácido fórmico). Se obtuvieron 11 mg del compuesto meta (26 % del teórico).

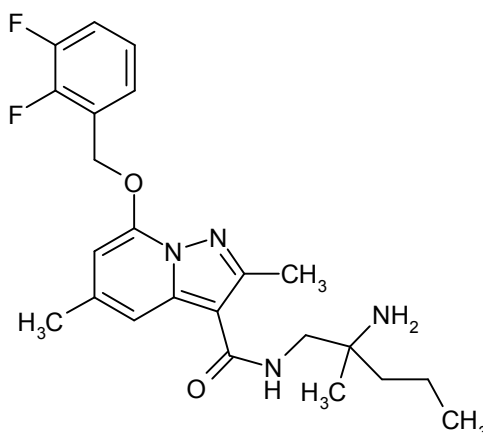
15 CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,68$ min

20 MS (ESIpos): $m/z = 481$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 8,22 (s, 1H), 7,57 - 7,68 (m, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 6,55 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,15 - 3,36 (m, parcialmente oculto por el pico de agua), 2,98 - 3,06 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,86 - 1,96 (m, 1H), 1,62 - 1,74 (m, 1H).

Ejemplo 158

25 *rac*-N-(2-amino-2-metilpentil)-7-[(2,3-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



Una solución de 35 mg (0,066 mmol) de *terc*-butiléster del *rac*-ácido {1-[(7-[(2,3-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]amino}-2-metilpentan-2-il}carbámico (Ejemplo 118A) en 2 ml de diclorometano se combinó con 0,079 ml (1,03 mmol) de ácido trifluoroacético. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa HPLC (Procedimiento 21), lo que dio 6 mg (27 % del teórico) del compuesto meta.

CL-EM (Procedimiento 18): $R_t = 8,91$ min

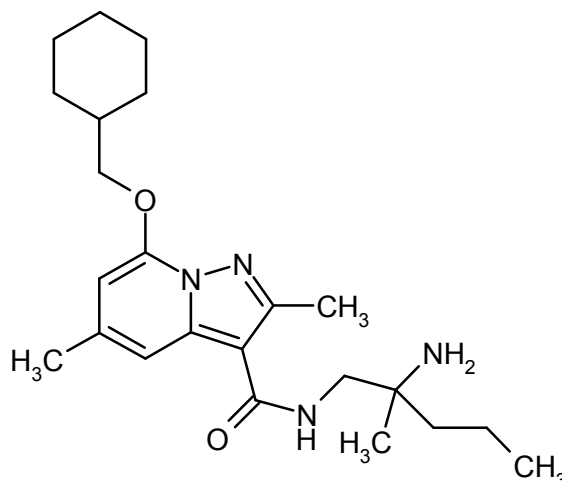
MS (ESpos): $m/z = 431,24$ (M+H)⁺

10 RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,86 (t, 3 H), 0,97 (s, 3 H), 1,25 - 1,39 (m, 2 H), 1,27 - 1,33 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 3,13 (dd, 1 H), 3,15 - 3,20 (m, 1 H), 5,50 (s, 2 H), 6,52 (d, 1 H), 7,22 (t, 1 H), 7,28 - 7,34 (m, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,48 (t, 1 H), 7,50 - 7,56 (m, 1 H).

RMN de ¹³C (151 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 14,0, 14,8, 16,5, 21,4, 25,8, 43,3, 48,8, 52,1, 64,8, 93,9, 103,8, 108,7, 118,2, 125,2, 125,2, 126,2, 138,2, 141,8, 148,2, 148,4, 149,8, 150,7, 163,5.

15 Ejemplo 159

rac-N-(2-amino-2-metilpentil)-7-(ciclohexilmetoxi)-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida

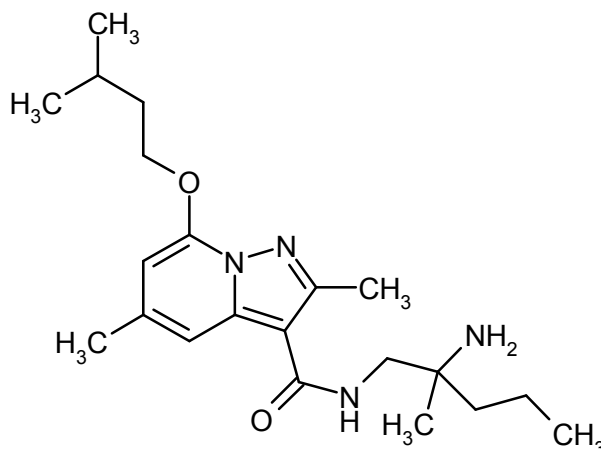


Una solución de 40 mg (0,047 mmol, 59 % de pureza) de *rac-terc*-butiléster del ácido [1-[(7-(ciclohexilmetoxi)-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]amino]-2-metilpentan-2-il}carbámico (Ejemplo 121A) en 2 ml de diclorometano se combinó con 0,072 ml (0,94 mmol) de ácido trifluoroacético. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que había finalizado la reacción, el disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa HPLC (Procedimiento 21), lo que dio 8 mg (43 % del teórico) del compuesto meta.

CL-EM (Procedimiento 18): $R_t = 10,32$ min

25 MS (ESpos): $m/z = 401,26$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,87 (t, 3 H), 0,98 (s, 3 H), 1,03 - 1,14 (m, 2 H), 1,15-1,39 (m, 7H), 1,67 (d, 1H), 1,73 (d, 2H), 1,84-1,95 (m, 3H), 2,36 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 3,11 - 3,21 (m, 2 H), 4,10 (t, 2 H), 6,32 (s, 1 H), 7,20 (t, 1 H), 7,31 (s, 1 H).

Ejemplo 160*rac*-N-(2-Amino-2-metilpentil)-2,5-dimetil-7-(3-metilbutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida

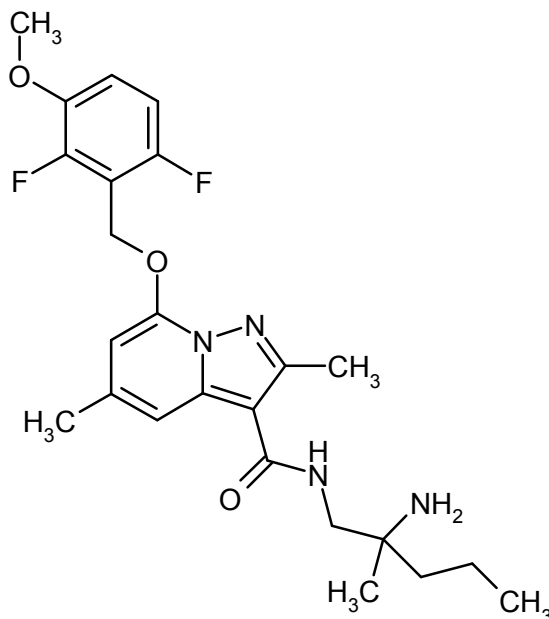
Una solución de 80 mg (0,091 mmol, 54 % de pureza) de *tert*-butiléster del *rac*-ácido [1-((2,5-dimetil-7-(3-metilbutoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il]carbámico (Ejemplo 124A) en 4 ml de diclorometano se combinó con 0,140 ml (1,82 mmol) de ácido trifluoroacético. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que había finalizado la reacción, el disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa HPLC (Procedimiento 21), lo que dio 17 mg (50 % del teórico) del compuesto meta.

CL-EM (Procedimiento 18): $R_t = 8,88$ min

MS (ESpos): $m/z = 375,25$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,87 (t, 3 H), 0,96 (d, 6 H), 0,98 (s, 3 H), 1,21 - 1,38 (m, 4 H), 1,74 (q, 2 H), 1,79 - 1,90 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 3,09 - 3,22 (m, 2 H), 4,31 (t, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 7,19 (t, 1 H), 7,31 (s, 1 H).

RMN de ¹³C (126 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 14,0, 14,8, 16,6, 21,5, 22,3, 24,4, 25,8, 36,9, 43,4, 48,8, 52,0, 68,1, 93,1, 104,3, 108,4, 138,4, 141,8, 149,1, 150,5, 163,6.

Ejemplo 161*rac*-N-(2-amino-2-metilpentil)-7-[(2,6-difluoro-3-metoxibencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida

Se combinó *rac-tert*-butiléster del ácido {1-[[7-[(2,6-difluoro-3-metoxibencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il]-carbámico (Ejemplo 125A) en 4 ml de diclorometano se combinó con 3 ml de ácido trifluoroacético. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de que había finalizado la reacción, el disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía

preparativa HPLC (Procedimiento 21), lo que dio 10 mg (11 % del teórico, durante 2 pasos) del compuesto meta.

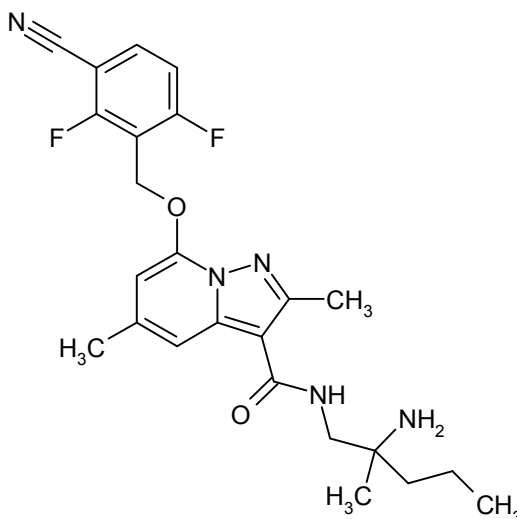
CL-EM (Procedimiento 18): $R_t = 8,94$ min

MS (ESpos): $m/z = 461,31$ (M+H)⁺

5 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,86 (t, 3 H), 0,97 (s, 3 H), 1,25 - 1,39 (m, 4 H), 2,40 (s, 3 H), 3,10 - 3,20 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 5,43 (s, 2 H), 6,64 (d, 1 H), 7,16 - 7,24 (m, 2 H), 7,35 (q, 1 H), 7,38 (s, 1 H).

Ejemplo 162

rac-N-(2-amino-2-metilpentil)-7-[(3-ciano-2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



10 Se combinó *terc*-butiléster del ácido {1-[(7-[(3-ciano-2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbámico en bruto (Ejemplo 126A) en 4 ml de diclorometano con 2 ml de ácido trifluoroacético. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa HPLC (Procedimiento 21), lo que dio 4,5 mg (5 % del teórico durante 2 pasos) del compuesto meta.

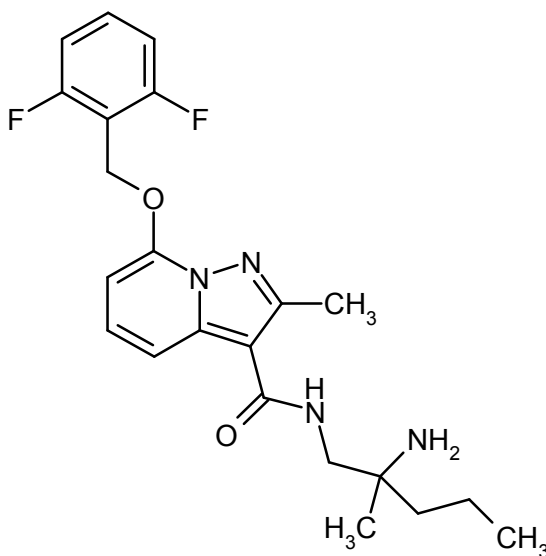
CL-EM (Procedimiento 18): $R_t = 8,41$ min

15 MS (ESpos): $m/z = 456,29$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,86 (t, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 1,26 - 1,41 (m, 4 H), 2,40 (s, 3 H), 3,11 - 3,23 (m, 2 H), 5,50 (s, 2 H), 6,55 (d, 1 H), 7,25 (t, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,53 (t, 1 H), 8,18 - 8,23 (m, 1 H).

Ejemplo 163

rac-N-(2-amino-2-metilpentil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



20

Una solución de 45 mg (0,046 mmol, 53 % de pureza) de *rac-terc*-butiléster del ácido {1-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbámico (Ejemplo 131A) en 4 ml de

diclorometano se combinó con 0,5 ml (6,49 mmol) de ácido trifluoroacético. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa HPLC (Procedimiento 21), lo que dio 6,5 mg (34 % de rendimiento) del compuesto meta como un polvo blanco.

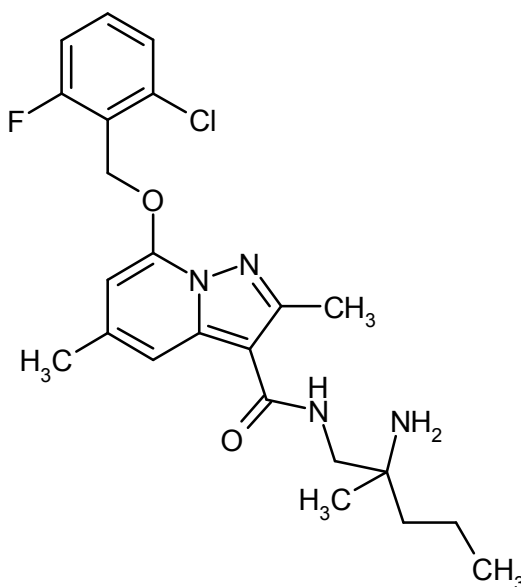
5 CL-EM (Procedimiento 18): $R_t = 8,53$ min

MS (ESpos): $m/z = 417,22$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,86 (t, 3 H), 0,97 (s, 3 H), 1,25 - 1,39 (m, 4 H), 2,52 (s, 3 H), 3,12 - 3,23 (m, 2 H), 5,47 (s, 2 H), 6,65 (d, 1 H), 7,25 (t, 2 H), 7,32 (t, 1 H), 7,41 (t, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,61 (d, 1 H).

Ejemplo 164

10 *rac*-N-(2-amino-2-metilpentil)-7-[(2-cloro-6-fluorobencil)oxi]-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



Una solución de 40 mg (0,073 mmol) de *rac*-*tert*-butiléster del ácido {1-[(7-[(2-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbámico (Ejemplo 138A) en 2 ml de diclorometano se combinó con 0,113 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se calentaron a 40 °C. Se añadió más ácido trifluoroacético (0,169 ml) en porciones durante el transcurso de 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo restante se purificó mediante cromatografía preparativa HPLC (Procedimiento 21), lo que dio 11,0 mg (33 % de rendimiento) del compuesto meta.

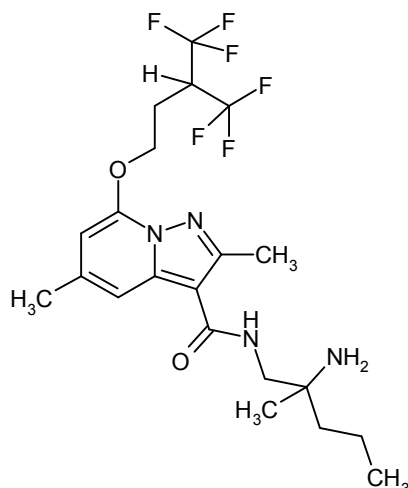
15 CL-EM (Procedimiento 18): $R_t = 9,08$ min; $m/z = 447,24$ (M+H)⁺

20 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,83 - 0,90 (m, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 1,28 - 1,39 (m, 4 H), 2,41 (s, 3 H), 2,49 (s ancho, 3 H), 3,20 (qd, 2 H), 5,47 (s, 2 H), 6,58 (s, 1 H), 7,29 (t, 1 H), 7,37 - 7,43 (m, 2H), 7,50 (d, 1 H), 7,56 - 7,63 (m, 1H).

RMN de ¹³C (126 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13,8, 14,9, 16,4, 21,4, 25,1, 42,5, 48,2, 52,9, 62,5, 93,8, 104,5, 108,7, 115,1, 120,5, 125,8, 132,6, 135,8, 138,4, 141,8, 148,6, 150,8, 161,6, 163,7.

25 Ejemplo 165

rac-N-(2-amino-2-metilpentil)-2,5-dimetil-7-[4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)-butoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



Una solución de 30 mg (0,051 mmol) de *rac-terc*-butiléster del ácido {1-[(2,5-dimetil-7-[4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butoxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]-amino]-2-metilpentan-2-il}carbámico (Ejemplo 142A) en 2 ml de diclorometano se combinó con ácido trifluoroacético (0,117 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó por evaporación bajo presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se eliminó y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa HPLC (Procedimiento 21), lo que dio 1,68 mg (7 % de rendimiento) del compuesto meta.

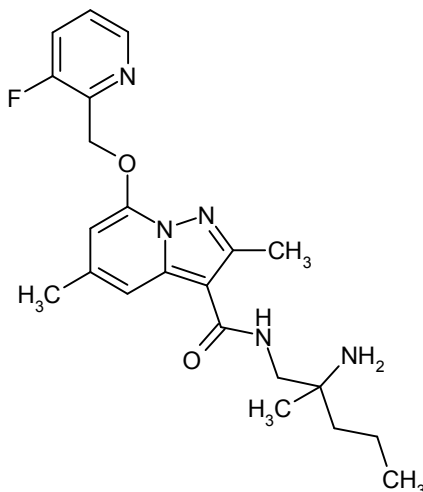
CL-EM (Procedimiento 18): $R_t = 9,47$ min; $m/z = 483,25$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,86 (t, 3 H), 0,98 (s, 3 H), 1,24 - 1,40 (m, 4 H), 2,37 (s, 3 H), 2,39 (q, 2 H), 2,54 (s, 3H), 3,07 - 3,22 (m, 2 H), 4,19 - 4,33 (m, 1 H), 4,44 (t, 2 H), 6,38 (d, 1 H), 7,24 (t, 1 H), 7,36 (s, 1 H).

RMN de ¹³C (151 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 14,2, 14,8, 16,5, 21,4, 22,8, 25,3, 43,1, 43,4, 48,6, 52,3, 66,4, 94,0, 104,5, 108,8, 123,1, 138,3, 141,8, 148,3, 150,7, 163,6.

Ejemplo 166

rac-N-(2-amino-2-metilpentil)-7-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,5-dimetilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida



20 mg (0,039 mmol) de *rac-terc*-butiléster del ácido {1-[(7-[(3-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]amino]-2-metilpentan-2-il}carbámico (Ejemplo 144A) se disolvieron en 1 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 hora. Se añadió agua, y el valor del pH se ajustó a ~ 9 con una solución 2 N de hidróxido de sodio. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, se separó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa HPLC (Procedimiento 21), lo que dio 1,59 mg (10 % de rendimiento) del compuesto meta.

CL-EM (Procedimiento 18): $R_t = 8,17$ min; $m/z = 414,28$ (M+H)⁺

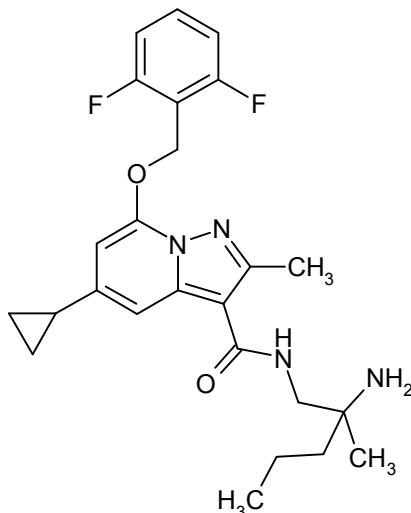
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,87 - 0,95 (m, 3 H), 1,12 (s, 3 H), 1,28 - 1,52 (m, 4 H), 2,36 (s, 3 H), 2,68 (s, 3 H), 3,14 - 3,33 (m, 1 H), 3,33 - 3,45 (m, 1 H), 5,56 (s, 2 H), 6,24 (s, 1 H), 6,43 (br. s., 1 H), 7,28 - 7,37 (m, 1 H), 7,39 - 7,48 (m, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 8,44 (br. s., 1 H).

RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15,1, 15,4, 17,4, 22,2, 26,1, 44,4, 48,8, 53,2, 67,7, 94,8, 104,0, 110,3,

124,1, 125,9, 139,5, 142,7, 144,0, 145,7, 148,9, 150,9, 158,5.

Ejemplo 167

rac-N-(2-amino-2-metilpentil)-5-ciclopropil-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



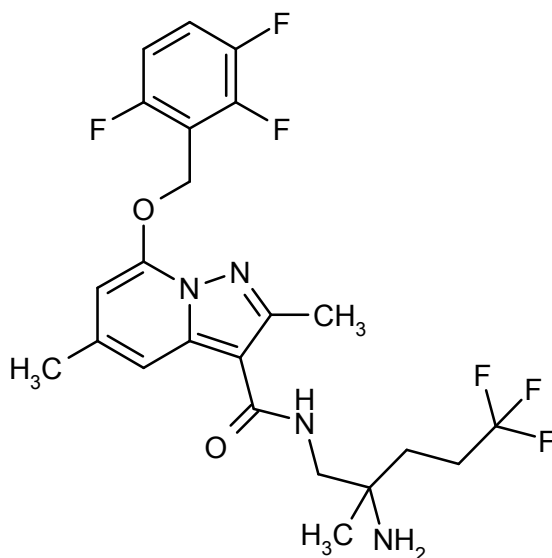
- 5 1 ml de ácido trifluoroacético se añadieron a una solución de 125 mg (0,2 mmol) de *terc*-butiléster del *rac*-ácido {1-[(5-ciclopropil-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2-metilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbámico (Ejemplo 150A) en 4 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en SCX-2 gel de sílice (fase móvil: metanol luego 20 % (amoníaco 2 M en metanol) en diclorometano). Esto dio 40 mg del compuesto meta (39 % del teórico).

10 CL-EM (Procedimiento 20): $R_t = 3,39$ min; $m/z = 457$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,82 - 0,87 (m, 5H), 0,95 (s, 3H), 1,03 (ddd, 2H), 1,22 - 1,35 (m, 4H), 1,39 (s, 1H), 1,95 - 2,04 (m, 1H), 3,06 - 3,18 (m, 3H), 5,44 (s, 2H), 6,29 (d, 1H), 7,17 - 7,29 (m, 4H), 7,54 - 7,63 (m, 1H).

15 Ejemplo 168

ent-N-(2-amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentil)-2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



- 20 61 mg (0,06 mmol) de trifluoroacetato de carbamato de *ent*-bencil-{1-[(2,5-dimetil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-5,5,5-trifluoro-2-metilpentan-2-ilo} (enantiómero B) del Ejemplo 153A se disolvieron en 6,5 ml de etanol, se añadieron 14 μ l (0,18 mmol) de ácido trifluoroacético y 2 mg de 10 % de paladio sobre carbón activado, y la hidrogenación se efectuó a presión estándar durante 1 hora. La mezcla

de reacción se filtró a través de un filtro Millipore y se concentró el filtrado mediante rotación y evaporación. El residuo se combinó con acetonitrilo, agua y TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. A continuación, el residuo se recogió en diclorometano y poca cantidad de metanol, y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvieron 23 mg del compuesto meta (74 % del teórico).

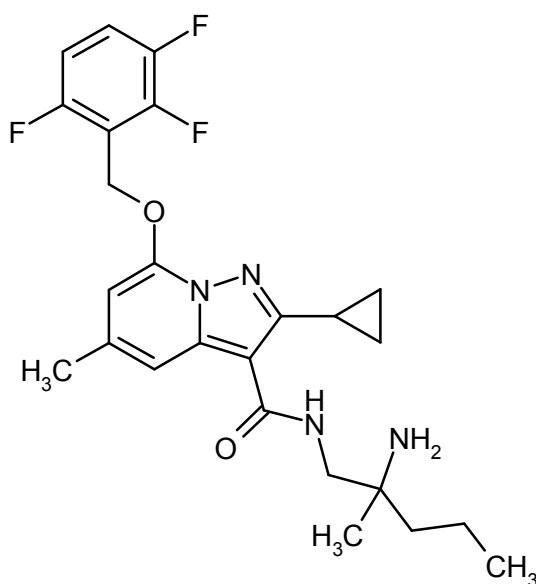
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,79$ min

MS (ESIpos): $m/z = 503$ (M+H)⁺

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,01 (s, 3H), 1,47 - 1,67 (m, 4H), 2,24 - 2,47 (m, 5H), 2,50 (s, 3H; oscurecido por el pico de disolvente), 3,14 - 3,25 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,64 - 7,75 (m, 1H).

Ejemplo 169

15 *ent*-N-(2-amino-2-metilpentil)-2-ciclopropil-5-metil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)-oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



20 82 mg (0,11 mmol) de trifluoroacetato carbamato de *ent*-bencil-{1-[(2-ciclopropil-5-metil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)-oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-ilo} (enantiómero B) del Ejemplo 158A se disolvieron en 12 ml de etanol, se añadieron 26 μ l (0,34 mmol) de ácido trifluoroacético y 3,6 mg de 10 % de paladio sobre carbón activado, y la hidrogenación se efectuó a presión estándar durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro Millipore y se concentró el filtrado mediante rotación y evaporación. El residuo se combinó con acetonitrilo, agua y TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. A continuación, el residuo se recogió en diclorometano y poca cantidad de metanol, y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvieron 53 mg del compuesto meta (98 % del teórico).

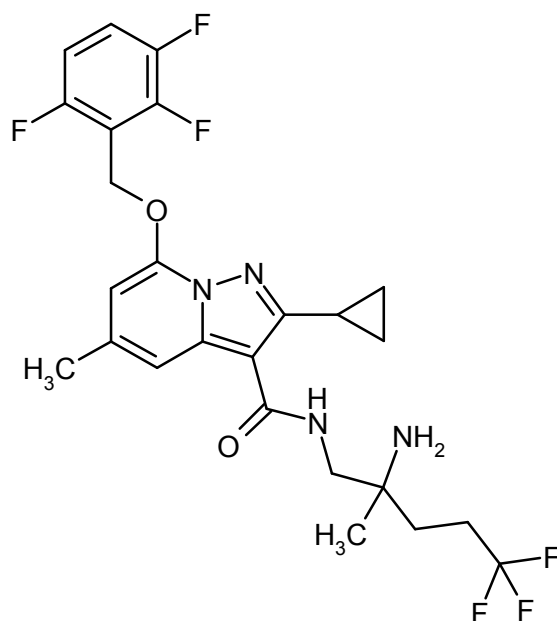
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,78$ min

MS (ESIpos): $m/z = 475$ (M+H)⁺

30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,83 - 0,94$ (m, 5H), 0,96 - 1,04 (m, 5H), 1,25 - 1,40 (m, 4H), 1,60 (s ancho, 2H), 2,31 - 2,42 (m, 4H), 3,12 - 3,25 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 7,25 - 7,34 (m, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,62 - 7,73 (m, 1H).

Ejemplo 170

35 *ent*-N-(2-amino-5,5,5-trifluoro-2-metilpentil)-2-ciclopropil-5-metil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida (enantiómero B)



79 mg (0,10 mmol) de trifluoroacetato carbamato de *ent*-bencil-{1-[(2-ciclopropil-5-metil-7-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-5,5,5-trifluoro-2-metilpentan-2-ilo} (enantiómero B) del Ejemplo 159A se disolvieron en 11 ml de etanol, se añadieron 23 μ l (0,30 mmol) de ácido trifluoroacético y se añadieron 3,2 mg de 10 % de paladio sobre carbón activado, y la hidrogenación se efectuó a presión estándar durante 2 horas. Se añadieron otros 23 μ l (0,30 mmol) de ácido trifluoroacético y se añadieron 3,2 mg de 10 % de paladio sobre carbón activado, y la mezcla se hidrogenó a presión estándar durante 45 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro Millipore y se concentró el filtrado mediante rotación y evaporación. El residuo se disolvió nuevamente en 11 ml de etanol, se combinó con 77 μ l (1 mmol) de ácido trifluoroacético y 3,2 mg de 10 % de paladio sobre carbón activado, y se hidrogenó a presión estándar durante 45 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro Millipore y se concentró el filtrado mediante rotación y evaporación. El residuo se combinó con acetonitrilo, agua y TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. A continuación, el residuo se recogió en diclorometano y poca cantidad de metanol, y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de hidrogenato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvieron 53 mg del compuesto meta (97 % del teórico).

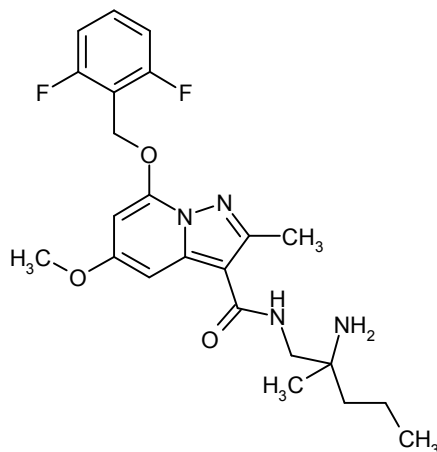
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,81$ min

MS (ESIpos): $m/z = 529$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,86 - 0,92$ (m, 2H), 0,93 - 1,00 (m, 2H), 1,02 (s, 3H), 1,49 - 1,58 (m, 2H), 1,64 (s ancho, 2H), 2,26 - 2,44 (m, 6H), 3,17 - 3,28 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 7,25 - 7,33 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,62 - 7,73 (m, 1H).

Ejemplo 171

rac-N-(2-amino-2-metilpentil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metoxi-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



Una solución de 118 mg (0,157 mmol, 73 % de pureza) de *tert*-butiléster del *rac*-ácido {1-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-metoxi-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-metilpentan-2-il}carbámico (Ejemplo 164A) en 12 ml de diclorometano se combinó con 1,5 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo restante se purificó mediante cromatografía preparativa HPLC (Procedimiento 21), lo que dio 37 mg (53 % de rendimiento) de producto.

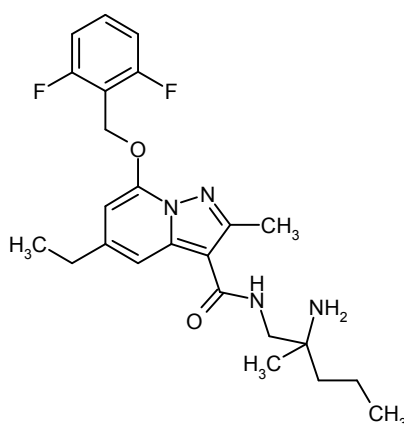
CL-EM (Procedimiento 18): $R_t = 8,81$ min; $m/z = 447,17$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,85 (t, J = 6,7 Hz, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,21 - 1,40 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 3,06 - 3,20 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 5,43 (s, 2H), 6,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 7,52 - 7,67 (m, 1H).

RMN de ¹³C (151 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 14,0, 14,8, 16,5, 25,6, 43,3, 48,6, 52,0, 55,7, 59,5, 85,4, 88,7, 104,5, 110,6, 112,0, 132,8, 142,5, 149,5, 151,1, 159,3, 161,3, 163,6.

Ejemplo 172

rac-N-(2-amino-2-metilpentil)-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-etil-2-metilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxamida



Una solución de 19 mg (0,033 mmol, 95 % de pureza) de *rac-tert*-butiléster del ácido {1-[(7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-5-etil-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil)-amino]-2-metilpentan-2-il}carbámico (Ejemplo 169A) en 1 ml de diclorometano se combinó con 0,15 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo restante se purificó mediante cromatografía preparativa HPLC (Procedimiento 21), lo que dio 4,5 mg (15 % de rendimiento) de producto.

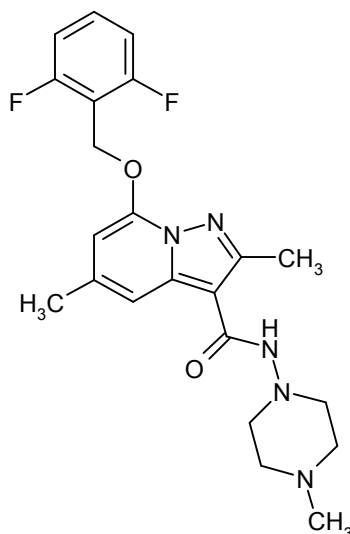
CL-EM (Procedimiento 18): $R_t = 5,51$ min; $m/z = 445,31$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,87 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,28 - 1,37 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,70 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,05 - 3,23 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 6,57 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,56 - 7,68 (m, 1H).

RMN de ¹³C (126 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13,9, 14,3, 14,8, 16,5, 25,8, 28,3, 43,9, 48,7, 53,2, 59,6, 95,1, 105,0, 107,4, 110,9, 111,9, 132,9, 142,0, 145,0, 149,0, 150,8, 160,5, 163,0.

Ejemplo 173

7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetil-N-(4-metilpiperazin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



30 mg (0,09 mmol) de ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 4A se cargaron inicialmente junto con 45 mg (0,12 mmol) de HATU y 0,08 ml (0,45 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 0,30 ml de DMF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación se añadieron 14 mg (0,12 mmol) de 4-metilpiperazin-1-amina se añadieron a la solución de reacción y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Después la mezcla se diluyó con acetonitrilo y agua, se combinó con TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se recogieron en diclorometano y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvieron 23 mg del compuesto meta (58 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,62$ min

MS (ESIpos): $m/z = 430$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,29$ (s, 3H), 2,31 - 2,54 (m, 11H; oscurecido por el pico de disolvente), 2,88 (s, 3H), 5,43 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 7,20 - 7,29 (m, 3H), 7,57 - 7,67 (m, 1H), 8,50 (s, 1H).

En analogía al Ejemplo 173, los compuestos de ejemplo que se muestran en la Tabla 8 se prepararon mediante la reacción del ácido 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico del Ejemplo 4A con las aminas apropiadas [hidracidas] que están disponibles comercialmente o se han descrito anteriormente (1,1-5 equivalentes), HATU (1,1-4,5 equivalentes) y N,N-diisopropiletilamina (3-12 equivalentes) en DMF o en DMF/diclorometano (1/1) en las condiciones de reacción descritas (tiempo de reacción: 1 - 48 h; temperatura: 0 °C - TA, -20 °C, TA o 60 °C).

Procesamiento ilustrativo de la mezcla de reacción:

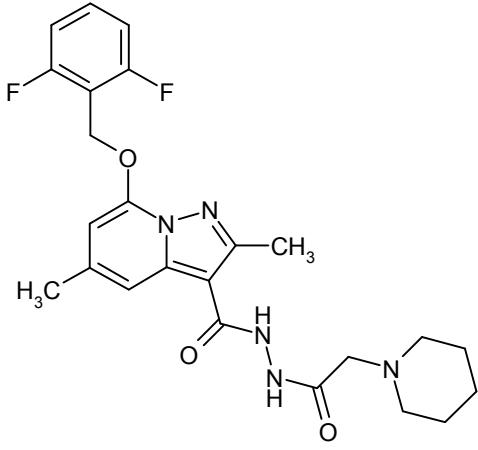
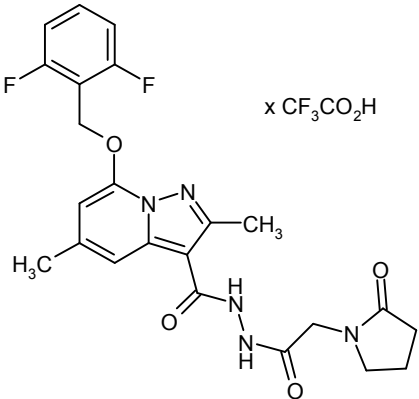
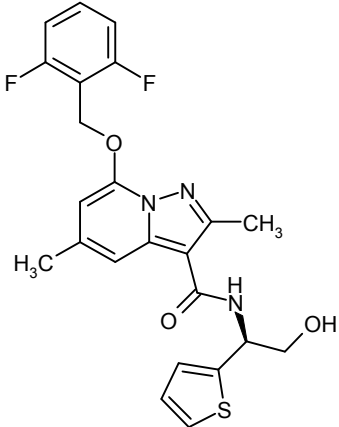
La solución de reacción se combinó con agua y los sólidos que se formaron se agitaron a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min. A continuación, los sólidos se separaron por filtración, se lavaron bien con agua y se secaron al alto vacío.

Como alternativa, la mezcla de reacción se diluyó con agua, TFA o ácido fórmico y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA o 0,05 % de ácido fórmico). El producto en bruto se purificó en forma adicional o alternativa por medio de cromatografía de capa gruesa o cromatografía con gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol o diclorometano/amoniaco 2 M en metanol). Las fracciones que contenían producto se concentraron.

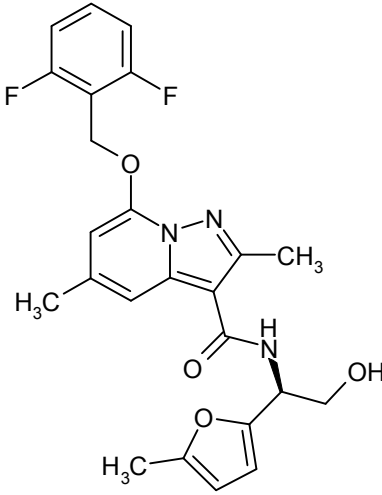
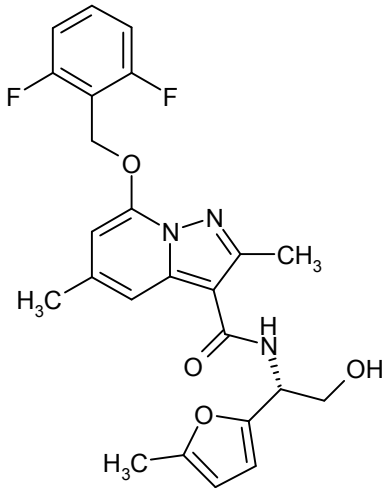
Las fracciones de producto de las purificaciones se recogieron, en caso necesario, en diclorometano y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y liofilizaron.

35

Tabla 8:

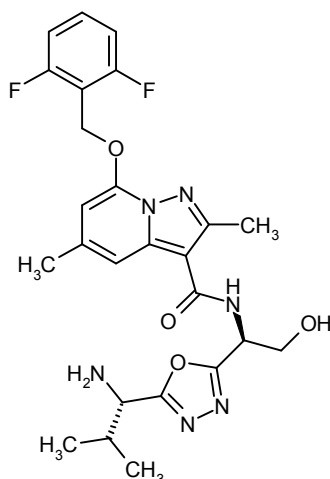
Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
174	<p>7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetil-N'-(piperidin-1-ilacetil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbohidrazida</p>  <p>(37 % del teórico)</p>	<p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,35 - 1,46 (m, 2H), 1,49 - 1,61 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 3,01 (s ancho, 2H), 5,44 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 7,20 - 7,29 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,58 - 7,68 (m, 1H), 9,38 (s ancho, 1H), 9,58 (s ancho, 1H), [otras señales ocultas debajo del pico de disolvente]. CL-EM (Procedimiento 7): R_t = 2,33 min MS (ESIpos): m/z = 472 ($\text{M}+\text{H}^+$)</p>
175	<p>trifluoroacetato de 7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetil-N'-[(2-oxopirrolidin-1-il)acetil]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbohidrazida</p>  <p>x $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p> <p>(27 % del teórico)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 0,79 min MS (ESpos): m/z = 472 ($\text{M-TFA}+\text{H}^+$)</p>
176	<p>7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(2-tienil)etil]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida</p>  <p>(46 % del teórico)</p>	<p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,40 (s, 3H), 3,78 (t, 2H), 5,10 (t, 1H), 5,32 (q, 1H), 5,46 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,95 - 7,00 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 7,35 - 7,39 (m, 2H), 7,57 - 7,67 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), [otra señal oculta debajo del pico de disolvente]. CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 0,95 min MS (ESIpos): m/z = 458 ($\text{M}+\text{H}^+$)</p>

(continuación)

Ej.	Estructura / denominación IUPAC (rendimiento)	Datos analíticos
177	<p>7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-(5-metil-2-furil)etil]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]-piridin-3-carboxamida</p>  <p>(17 % del teórico; 97 % de pureza)</p>	<p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,23 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,68 - 3,79 (m, 2H), 4,97 (s ancho, 1H), 5,12 (q, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,98 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,58 - 7,67 (m, 1H), [otra señal oculta debajo del pico de disolvente].</p> <p>CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 0,98 min MS (ESIpos): m/z = 456 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$</p>
178	<p>7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[(1R)-2-hidroxi-1-(5-metil-2-furil)etil]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]-piridin-3-carboxamida</p>  <p>(16 % del teórico)</p>	<p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,23 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,68 - 3,79 (m, 2H), 4,91 - 4,98 (m, 1H), 5,12 (q, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,98 (d, 1H), 6,17 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,58 - 7,67 (m, 1H), [otra señal oculta debajo del pico de disolvente].</p> <p>CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 0,98 min MS (ESIpos): m/z = 456 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$</p>

Ejemplo 179

5 N-[(1S)-1-{5-[(1S)-1-amino-2-metilpropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-2-hidroxi-etil]-7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



211 mg (0,27 mmol; 94 % de pureza) de trifluoroacetato de carbamato de *tert*-butil-[(1*S*)-1-(5-((1*S*)-1-((7-[(2,6-difluorobencil)oxi]-2,5-dimetilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-hidroxietil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-metilpropilo] del Ejemplo 174A se suspendieron en 1,5 ml de éter dietílico, y se añadieron 1,36 ml (2,72 mmol) de solución 2 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró, se diluyó con acetonitrilo/agua, se combinó con TFA y se purificó mediante HPLC preparativa (columna RP 18, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua con adición de 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se recogieron en diclorometano y se lavó dos veces con solución saturada acuosa de hidrocbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se liofilizaron. Se obtuvieron 45 mg del compuesto meta (32 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 0,68$ min

MS (ESIpos): $m/z = 515$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0,81$ (d, 3H), 0,91 (d, 3H), 1,86 - 2,10 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,78 - 3,97 (m, 3H), 5,20 (t, 1H), 5,32 (q, 1H), 5,45 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,58 - 7,67 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), [otra señal oculta debajo del pico de disolvente].

B. Evaluación de la eficacia farmacológica

Se usaron las siguientes abreviaturas:

ATP	adenosina trifosfato
Brij35	(23)lauriléter de polioxietileno
BSA	albúmina de suero bovino
DTT	ditiotreitól
TEA	trietanolamina

La eficacia farmacológica de los compuestos de la invención puede mostrarse en los siguientes ensayos:

B-1. Medición de la actividad de la enzima GCs mediante detección de PPI

La guanilatociclasa soluble (GCs) bajo estimulación transforma GTP en GMPc y pirofosfato (PPI). El PPI se detecta por medio del procedimiento descrito en el documento WO 2008/061626. La señal que se genera en el ensayo aumenta con la progresiva transformación y sirve como medida de la actividad enzimática de la GCs bajo la estimulación dada. Con la ayuda de una curva de referencia de PPI, puede caracterizarse la enzima de una manera conocida, por ejemplo, en los términos del índice de conversión, la capacidad de estimulación o la constante de Michaelis.

Procedimiento de ensayo

Para llevar a cabo el ensayo se cargan inicialmente 29 μ l de solución enzimática [guanilatociclasa soluble 0-10 nM (preparada según Hönicka y col., *J. Mol. Med.* 77, 14-23 (1999)) en TEA de 50 mM, MgCl₂ 2 mM, 0,1 % de BSA (fracción V), 0,005 % Brij[®], pH 7,5] en una placa de microtitulación y se adiciona 1 μ l de la solución de estimulación

- 5 (3-morfolinosidnonimina 0-10 μM , SIN-1, Merck en DMSO). La placa de microtitulación se incubó 10 min a temperatura ambiente. A continuación se adicionan 20 μl de mezcla de detección [Firefly-luciferasa 1,2 nM (*Photinus pyralis*-luciferasa, empresa Promega), 29 μM de deshidro-luciferina (preparada según Bitler & McElroy, *Arch. Biochem. Biophys.* 72, 358 (1957)), 122 μM de luciferina (empresa Promega), 153 μM de ATP (Sigma) y DTT 0,4 mM (Sigma) en TEA 50 mM, cloruro de magnesio 2 mM, 0,1 % de BSA (fracción V), 0,005 % de Brij[®], pH 7,5]. La reacción enzimática se inició mediante la adición de 20 μl de solución sustrato [guanosin-5'-trifosfato 1,25 mM (Sigma) en TEA de 50 mM, MgCl_2 2 mM, 0,1 % BSA (fracción V), 0,005 % Brij[®], pH 7,5] y se realizan mediciones luminométricas continuamente.

B-2. Efecto en la línea celular reportera de la guanilatociclasa recombinante

- 10 El efecto celular de los compuesto de acuerdo con la invención se determina en una línea celular reportera de la guanilatociclasa recombinante, como lo ha descrito F. Wunder y col., *Anal. Biochem.* 339, 104-112 (2005).

Los valores CME representativos (CME = concentración mínima efectiva) para los compuestos de la invención se indican en la tabla a continuación (en algunos casos como valores medios de determinaciones individuales):

Tabla A:

Ejemplo	CME [μM]
1	2
2	0,3
3	0,3
4	0,2
5	0,3
6	1,0
7	1,0
8	0,3
9	1,0
10	1,0
11	1,0
12	3,0
13	1,0
14	0,3
15	3,0
16	0,3
17	0,3
18	3,0
19	0,3
20	0,3
21	0,3
22	0,1
23	0,3
24	0,3
25	0,3
26	0,3
27	0,3
28	1,0
29	0,3
30	0,1
31	1,0
32	0,3
33	3,0
34	1,0

Ejemplo	CME [μM]
35	1,0
36	3,0
37	10
38	3,0
39	0,3
40	1,0
41	0,3
42	0,3
43	0,1
44	0,3
45	0,3
46	2,0
47	1,0
48	0,3
49	0,3
50	0,3
51	1,0
52	0,3
53	3,0
54	0,3
55	0,1
56	0,3
57	0,3
58	0,03
59	3,0
60	3,0
61	10
62	3,0
63	1,0
64	3,0
65	3,0
66	0,3
67	3,0
68	10

(continuación)

Ejemplo	CME [μM]
69	10
70	3,0
71	0,3
72	10
73	3,0
74	0,03
75	0,03
76	0,3
77	0,3
78	1,0
79	3,0
80	0,03
81	1,0
82	1,0
83	3,0
84	1,0
86	3,0
87	0,3
88	1,0
89	3,0
90	0,1
91	3,0
92	0,3
93	10
94	1,0
95	10
96	10
97	1,0
98	3,0
99	0,1
100	10
101	3,0
102	1,0
103	10

Ejemplo	CME [μM]
104	3,0
105	3,0
106	1,0
107	3,0
108	0,3
109	1,0
110	3,0
111	1,0
112	10
113	3,0
114	10
115	0,3
116	3,0
117	1,0
118	0,3
120	1,0
121	10
122	10
123	1,0
124	0,3
125	3,0
126	1,0
127	0,3
128	1,0
129	3,0
130	3,0
131	3,0
132	1,0
133	0,3
134	0,3
135	3,0
136	10
137	1,0
138	0,1

(continuación)

Ejemplo	CME [μM]
139	1,0
140	0,3
141	3,0
142	10
143	0,3
144	0,1
145	1,0
146	1,0
147	0,3
148	1,0
149	1,0
150	0,3
151	3,0
152	0,3
153	3,0
154	1,0
155	1,0
156	0,3
158	1,0
159	3,0
160	3,0
161	3,0
163	3,0
164	1,0
166	10
167	3,0
168	0,1
169	0,2
170	0,1
171	1,0
172	0,3
173	1,0
174	1,0
175	10

Ejemplo	CME [μM]
176	0,3
177	1,0
178	1,0
179	10

B-3. Efecto vaso relajante *in vitro*

Se aturden conejos mediante un golpe en el cuello y se desangran. Se retira la aorta, se libera el tejido adherente y se divide en anillos de 1,5 mm de ancho que se colocan de forma individual bajo pretensión en 5 ml de baños orgánicos con solución de Krebs-Henseleit rociada con carbógeno a 37 °C con la siguiente composición (cada mM):
 5 cloruro de sodio: 119; cloruro de potasio: 4,8; dihidrato cloruro de calcio 1; heptahidrato sulfato de magnesio: 1,4; dihidrogenofosfato de potasio: 1,2; carbonato ácido de sodio: 25; glucosa: 10. La fuerza contráctil se determina con células Staham UC2, amplificadas y digitalizadas usando transductores A/D (DAS-1802 HC, Keithley Instruments Múnich), así como registradas en paralelo sobre registros lineales. Para obtener una contracción, se añade fenilefrina al baño de forma acumulativa en concentración creciente. Después de varios ciclos de control, la
 10 sustancia a ser estudiada se añade en dosificación creciente cada vez en cada serie posterior, y la magnitud de la contracción se compara con la magnitud de la contracción obtenida en la última serie precedente. Esto se usa para calcular la concentración necesaria para reducir la magnitud del valor de control en 50 % (valor de IC₅₀). El volumen de administración estándar es 5 µl; el contenido de DMSO en la solución de baño corresponde al 0,1 %.

B-4. Medición de la tensión arterial en ratas anestesiadas

15 Se anestesiaron ratas Wistar macho con un peso corporal de 300-350 g con tiopental (100 mg/kg i.p.). Después de la traqueotomía, se introdujo un catéter en la arteria femoral para medir la tensión arterial. Las sustancias a analizar son administradas como soluciones, ya sea en forma oral mediante una sonda o por vía intravenosa en la vena femoral (Stasch y col. Br. J. Pharmacol. 2002; 135: 344-355).

B-5. Medición radiotelemétrica de la tensión arterial en ratas despiertas, espontáneamente hipertensas

20 Se usó un sistema de telemetría disponible comercialmente de DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI, EE.UU., para la medición de la tensión arterial en ratas despiertas descrita a continuación.

El sistema consiste de tres componentes principales:

- transmisores implantables (Physiotel® transmisores de telemetría),
- receptores (Physiotel® receiver) conectados por medio de un multiplexor (DSI Data Exchange Matrix) con una
- 25 computadora de adquisición de datos.

El equipo telemétrico permite un registro continuo de la frecuencia cardíaca de la tensión arterial y movimiento corporal en animales despiertos en su entorno habitual.

Animales de ensayo

30 Los estudios se realizan en ratas hembras adultas con hipertensión espontánea (SHR Okamoto) con un peso corporal >200 g. Las ratas SHR/NCrl de Okamoto Kyoto School of Medicine, 1963 se obtuvieron del cruce de ratas Wistar Kyoto macho con tensión arterial muy incrementada y ratas hembra con tensión arterial levemente incrementada y se entregaron en la F13 al *U.S. National Institutes of Health*.

Los animales de ensayo después del implante del transmisor se mantienen en forma individual en jaulas Makrolon tipo 3. Tienen libre acceso a alimento estándar y agua.

35 El ritmo día/noche en el laboratorio de ensayo se alterna mediante la iluminación ambiental a las 6:00 de la mañana y a las 19:00 de la tarde.

Implante de transmisores

40 Los transmisores telemétricos TA11 PA-C40 usados son implantados quirúrgicamente en condiciones asépticas a los animales de ensayo al menos 14 días antes de realizarse el primer ensayo. Los animales así instrumentados pueden usarse repetidas veces después de haber sanado la herida y la incorporación del implante.

45 Para el implante se anestesian los animales en ayunas con pentobarbital (Nembutal®, Sanofi, 50 mg/kg i.p.) y se afeitan en un área más grande del abdomen y se desinfectan. Después de abrir la cavidad abdominal a lo largo de la línea alba se coloca el catéter de medición del sistema lleno de líquido por encima de la bifurcación en dirección craneal en la aorta descendente y se fija con adhesivo tisular (VetBond™, 3M). La carcasa del transmisor se fija intraperitonealmente a la musculatura de la pared abdominal y se cierra la herida por capas.

Después de la cirugía se administra un antibiótico (Tardomyocel COMP Bayer 1 ml/kg s.c.) para prevenir infecciones.

Sustancias y soluciones

Salvo que se describa otra cosa, las sustancias a analizar se administran en forma oral respectivamente a un grupo

de animales (n = 6) por sonda. De manera correspondiente a un volumen de aplicación de 5 ml/kg de peso corporal se disuelven las sustancias de ensayo en mezclas adecuadas de disolventes o se suspenden en tilosa al 5 %.

Como control se usa un grupo de animales tratados con disolvente.

Procedimiento del ensayo

- 5 El presente sistema de medición telemétrica está configurado para 24 animales. Cada ensayo se registra bajo un número de ensayo (V año mes día).

A las ratas instrumentadas que viven en la instalación se asignó respectivamente una antena de recepción propia (1010 Receiver, DSI).

- 10 Los transmisores implantados pueden activarse desde el exterior mediante un interruptor magnético instalado. Se conmutan para emitir durante la realización del ensayo. Las señales emitidas pueden ser registradas online mediante un sistema de adquisición de datos (Dataquest™ A.R.T. for Windows, DSI) y ser procesadas correspondientemente. El archivo de los datos se efectúa respectivamente en un archivo creado a tal fin que se identifica con el número de ensayo.

En el procedimiento estándar se mide respectivamente en períodos de 10 segundos:

- 15 tensión arterial sistólica (SBP),
tensión arterial diastólica (DBP),
tensión arterial media (MAP)
la frecuencia cardíaca (HR)
actividad (ACT).

- 20 El registro de los valores de medición se repite mediante control computarizado en intervalos de 5 minutos. Los datos fuente recogidos como valor absoluto se corrigen en el diagrama con la presión barométrica medida en el momento (Ambient Pressure Reference Monitor, APR-1) y se archivan como datos individuales. En la documentación de la empresa fabricante (DSI) se indican otros detalles.

- 25 Salvo que se describa otra cosa, la administración de las sustancias de prueba se efectúa el día del ensayo a las 9:00 horas. Después de la administración se miden los parámetros antes descritos durante 24 horas.

Evaluación

- 30 Después de finalizado el ensayo se clasifican los datos individuales recogidos mediante el software de análisis (Dataquest™ A.R.T. Analysis). Como valor en blanco se fija el momento de 2 horas antes de la aplicación de la sustancia, de modo que el conjunto de datos seleccionado comprende el período de las 7:00 horas del día del ensayo hasta las 9:00 horas del día siguiente.

- 35 Los datos se nivelan durante un tiempo prefijable mediante la determinación del valor medio (valor medio de 15 minutos) y se transfieren como archivo de texto a un soporte de datos. Los valores de medición preclasificados y comprimidos de ese modo se transfieren a los formularios Excel y se representan en forma tabular. El archivo de los datos recogidos se efectúa para cada día de ensayo en un archivo individual identificado con el número de ensayo. Los resultados y los protocolos de ensayo se clasifican en soporte papel por números y se archivan en carpetas.

Literatura

- 40 Klaus Witte, Kai Hu, Johanna Swiatek, Claudia Müssig, Georg Ertl y Björn Lemmer: Experimental heart failure en rats: effects on cardiovascular circadian rhythms y on myocardial β -adrenergic signaling. *Cardiovasc Res* 47 (2): 203-405, 2000; Kozo Okamoto: Spontaneous hypertension en rats. *Int Rev Exp Pathol* 7: 227- 270, 1969; Maarten van den Buuse: Circadian Rhythms of Blood Pressure, Heart Rate, y Locomotor Activity en Spontaneously Hypertensive Rats as Measured With Radio-Telemetry. *Physiology & Behavior* 55(4): 783-787, 1994.

B-6. Determinación de magnitudes farmacocinéticas después de la administración intravenosa y oral

- 45 Los parámetros farmacocinéticos de los compuestos de acuerdo con la invención se determinaron en ratones CD-1 macho, ratas Wistar macho y en perras de raza Beagle. La administración intravenosa se realizó en ratones y ratas mediante formulación de plasma/DMSO específica para la especie y en los perros mediante una formulación de agua/PEG400/etanol. La administración oral de la sustancia disuelta se realiza en todas las especies por medio de una sonda esofágica sobre la base de una formulación de agua/PEG400/etanol. Antes de administrar la sustancia y a los efectos de simplificar la extracción de sangre se coloca en las ratas un catéter de silicona en la *Vena jugularis externa* del lado derecho. La intervención se realiza al menos un día antes del ensayo, bajo anestesia con isofluran y

con administración de un analgésico (atropina/Rimadyl (3/1) 0,1 ml s.c.). La extracción de sangre (por lo general más de 10 ocasiones) se realiza en una ventana de tiempo que incluye momentos terminales de al menos 24 a como máximo 72 horas después de la administración de la sustancia. Durante la extracción se introduce la sangre en tubitos heparinizados. Así se obtiene entonces el plasma sanguíneo mediante centrifugación y eventualmente se conserva a -20°C hasta el procesamiento ulterior.

A las muestras de los compuestos de la invención, las muestras de calibración y los calificadores se adiciona un patrón interno (este también puede ser una sustancia con una composición química diferente) y a continuación se produce una precipitación de proteína mediante un exceso de acetonitrilo. Después de adicionar una solución tampón que está adaptada a las condiciones de CL y los siguientes vórtex, se centrifuga a 1000 g. El sobrenadante se analiza mediante CL-EM(/EM) usando una columna de fase inversa C18 y mezclas variables de eluyentes. La cuantificación de las sustancias se efectúa por medio de las alturas o las superficies de pico de cromatogramas iónicos extraídos de ensayos seleccionados de seguimiento iónico.

De las curvas determinadas de concentraciones de plasma-tiempo se calculan las magnitudes farmacocinéticas como AUC, C_{max} , $t_{1/2}$ (semivida), MTA (Mean Residence Time) y CL (Clearance) por medio de un programa de cálculo farmacocinético validado.

Dado que la cuantificación de la sustancia se realiza en plasma, se debe determinar la distribución de la sustancia en sangre/plasma a fin de poder adecuar de manera correspondiente los parámetros farmacocinéticos. Para ello se incubó una cantidad definida de sustancia en sangre total heparinizada de la respectiva especie durante 20 min en un mezclador de rodillos oscilantes. Después de medir las concentraciones en plasma y sangre (por medio de CL-EM/EM; véase arriba) se determina el valor C_{sangre}/C_{plasma} mediante la formación de cociente.

En la Tabla B se muestran datos de compuestos representativos de la administración intravenosa en ratas de acuerdo con la presente invención:

Tabla B:

Ejemplo	AUC _{normal} [kg·h/l]	CL _{sangre} [l/h/kg]	$t_{1/2}$ [h]	MRT [h]
39	0,53	2,46	6,2	7,8
43	0,49	2,56	5,9	7,4
55	0,37	2,76	2,6	3,5
168	0,45	2,19	3,2	4,3
169	0,44	2,21	4,0	4,9
170	0,32	2,92	2,6	3,4

25 B-7. Análisis metabólicos

Para determinar el perfil metabólico de los compuestos de acuerdo con la invención estos se incubaron con enzimas humanas recombinantes citocromo P450 (CYP), microsomas hepáticos o con hepatocitos frescos primarios de diferentes especies de animales (p. ej., rata, perro) como también de origen humano, para obtener información y poder comparar un metabolismo hepático fase I y fase II lo más completo posible, así como de las enzimas que intervienen en el metabolismo.

Los compuestos de acuerdo con la invención se incubaron con una concentración de aprox. 0,1-10 µM. Para ello se prepararon soluciones madre de los compuestos de acuerdo con la invención con una concentración de 0,01-1 mM en acetonitrilo y luego se pipetea con una dilución de 1:100 en el preparado para incubación. Los microsomas de hígado y las enzimas recombinantes se incubaron en tampón de fosfato de potasio con un valor de pH 7,4 con y sin sistema generador de NADPH, que está compuesto de 1 mM NADP⁺, glucosa-6-fosfato 10 mM y 1 unidad de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, a 37°C. Los hepatocitos primarios se incubaron en una suspensión en medio Williams E también a 37°C. Después de un período de incubación de 0 - 4h se detuvo la incubación de los preparados con acetonitrilo (concentración final aprox. 30%) y se separó la proteína por centrifugación a aprox. 15000 x g. Las muestras de la incubación detenida se analizaron directamente o se conservaron a -20°C hasta su análisis.

El análisis se realizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento con detección ultravioleta y de espectroscopia de masas (HPLC-UV-EM/EM). Para ello los sobrenadantes de las muestras de incubación se cromatografían con columnas de fase inversa C18 adecuadas y mezclas variables de eluyentes compuestas de

acetronitrilo y solución acuosa 10 mM de formiato de amonio o ácido fórmico al 0,05 %. Los cromatogramas UV junto con los datos de la espectroscopia de masas se usan para identificar, dilucidar la estructura y para el cálculo cuantitativo de los metabolitos, y para la reducción metabólica cuantitativa del compuesto de la invención en las preparaciones para incubación.

5 **B-8. Ensayo de permeabilidad Caco-2**

La permeabilidad de una sustancia de ensayo se determinó con ayuda de la línea celular Caco-2, un modelo *in vitro* establecido para predecir la permeabilidad en la barrera gastrointestinal [Artursson, P. y Karlsson, J. (1991)]. Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells. *Biochem. Biophys.* 175 (3), 880-885.

10 Las células CaCo-2 (ACC No. 169, DSMZ, Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Braunschweig, Alemania) se sembraron en placas de 24 pocillos y se cultivaron durante 14 a 16 días. Para los estudios de permeabilidad, la sustancia de ensayo se disolvió en DMSO y se diluyó hasta la concentración de ensayo final con tampón de transporte (Hanks Buffered Salt Solution, Gibco/Invitrogen, glucosa 19,9 mM) y HEPES 9,8 mM). Para determinar la permeabilidad desde el apical hasta el basolateral (P_{app} A-B) de la sustancia de ensayo, se agregó la solución con la sustancia de ensayo en el lateral apical de la monocapa celular Caco-2 y tampón de transporte en el lateral basolateral. Para determinar la permeabilidad desde el basolateral hasta el apical (P_{app} B-A) de la sustancia de ensayo, se agregó solución con la sustancia de ensayo en el lateral basolateral de la monocapa celular Caco-2 y tampón de transporte en el lateral apical. Al inicio del experimento, se tomaron muestras del compartimiento de donante respectivo para asegurar el equilibrio de masas. Después de un tiempo de incubación de 20 2 horas a 37°C, se tomaron muestras de los dos compartimientos. Las muestras se analizaron por CL-EM/EM, y se calcularon los coeficientes de permeabilidad aparentes (P_{app}). Para cada monocapa celular, se determinó la permeabilidad de Lucifer Yellow para asegurar la integridad de la capa celular. En cada desarrollo del ensayo, también se determinó la permeabilidad de atenolol (marcador para permeabilidad baja) y sulfasalazina (marcador para excreción activa) como control de calidad.

25 **B-9. Ensayo de la corriente de potasio hERG**

La denominada corriente de potasio hERG (gen humano relacionado con el éter a-go-go) constituye una contribución significativa a la repolarización del potencial de acción cardíaca humano (Scheel y col., 2011). Una inhibición de esta corriente mediante medicamentos puede en casos poco frecuentes causar trastornos del ritmo cardíaco potencialmente letales, y por lo tanto, es estudiada en una fase temprana durante el desarrollo del fármaco.

30 El ensayo de hERG funcional usado aquí se basa en una línea celular HEK293 recombinante que expresa en forma estable el gen KCNH2(HERG) (Zhou y col., 1998). Estas células son estudiadas mediante la técnica de "whole-cell voltage-clamp" (Hamill y col., 1981) en un sistema automatizado (Patchliner™; Nanion, Múnich, Alemania) que controla el voltaje de la membrana y mide la corriente de potasio hERG a temperatura ambiente. El software PatchControlHT™ (Nanion) controla el sistema Patchliner, la captura de datos y el análisis de los datos. El voltaje es controlado por amplificadores 2 EPC-10 quadro controlados por el software PatchMasterPro™ (ambos: HEKA Elektronik, Lambrecht, D). Los chips NPC-16 con resistencia media (~2 MΩ; Nanion) se usan como el sustrato plano para los ensayos con el clamp de voltaje.

Los chips NPC-16 se llenan con solución intra- y extracelular (véase Himmel, 2007) y con suspensión celular. Después de formar un sello gigaohm y establecer el modo de célula completa (incluyendo varios pasos automatizados de calidad y control), la membrana celular se conecta a bornes en el potencial de retención -80 mV. El protocolo de borne de voltaje siguiente cambia el voltaje enviado a +20 mV (duración 1000 ms), -120 mV (duración 500 ms), y lo retorna al potencial de retención -80 mV; ello se repite cada 12 s. Después de una fase de estabilización inicial (aproximadamente 5-6 minutos), se introduce la solución de la sustancia de ensayo mediante una pipeta en concentraciones cada vez mayores (p. ej. 0,1, 1, y 10 μmol/l) (exposición aproximadamente 5-6 minutos por concentración), seguido de varios pasos de lavado.

La amplitud de la corriente "final" ascendente que es generada por un cambio de potencial de +20 mV a -120 mV sirve para cuantificar la corriente de potasio hERG, y se ha descrito como una función temporal (software IgorPro™). La amplitud de la corriente al final de diversos intervalos de tiempo (por ejemplo, la fase de estabilización antes de la sustancia de ensayo, primera / segunda / tercera concentración de la sustancia de ensayo) sirve para establecer una curva de concentración / efecto de la que se calcula la concentración inhibidora media-máxima IC₅₀ de la sustancia de ensayo.

Hamill OP, Mart y A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ. Improved patch-clamp techniques for high-resolution current-recording of cells and cell-free membrane patches. *Pfluegers Arch* 1981; 391:85-100.

55 Himmel HM. Suitability of commonly used excipients for electrophysiological in-vitro safety pharmacology assessment-of effects on hERG potassium current on rabbit Purkinje fiber action potential. *J Pharmacol Toxicol Procedures* 2007;56:145-158.

Scheel O, Himmel H, Rascher-Eggstein G, Knott T. Introduction of a modular automated voltage-clamp platform and its correlation con manual human ether-a-go-go related gene voltage-clamp data. *Assay Drug Dev Technol*

2011;9:600-607.

Zhou ZF, Gong Q, Ye B, Fan Z, Makielski JC, Robertson GA, Januar y CT. Properties de hERG channels stably expressed en HEK293 cells studied at physiological temperature. Biophys J 1998;74:230-241.

C. Ejemplos de realización de composiciones farmacéuticas

5 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden transformarse de la siguiente manera en preparaciones farmacéuticas:

Comprimido:

Composición:

10 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Preparación:

15 La mezcla del compuesto de de acuerdo con la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (m/m) de PVP en agua. El granulado se mezcla tras el secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se comprime con una prensa de comprimidos convencional (para el formato del comprimido véase lo anterior). El valor indicativo usado para la compresión es una fuerza de prensado de 15 kN.

Suspensión para administración oral:

Composición:

20 1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel* (goma xantana de la empresa FMC, Pensilvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

Una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

25 El Rhodigel se suspende en etanol; el compuesto de acuerdo con la invención se adiciona a la suspensión. Se adiciona agua mientras se agita. La mezcla se agita durante aprox. 6 horas hasta que haya finalizado el hinchamiento del Rhodigel.

Solución para administración oral:

Composición:

30 500 mg del compuesto de la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 20 g de solución oral.

Preparación:

El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato mientras se agita. La operación de agitación continúa hasta que se haya completado la disolución del compuesto de acuerdo con la invención.

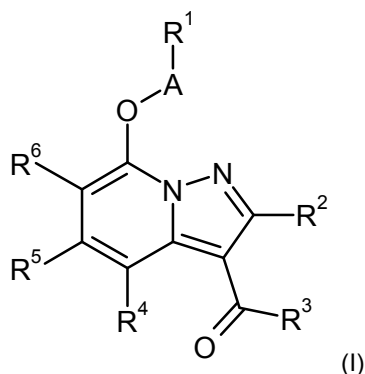
35 **Solución i.v.:**

El compuesto de acuerdo con la invención se disuelve a una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente compatible (por ejemplo, solución acuosa de cloruro de sodio isotónica, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). La solución obtenida se esteriliza por filtración y se envasa en recipientes para inyección estériles y libres de pirógenos.

40

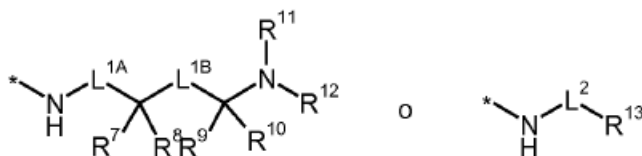
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I)



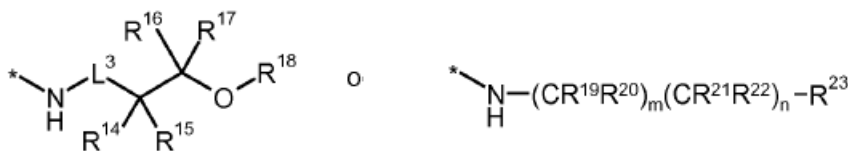
en la que

- 5 A representa CH₂, CD₂ o CH(CH₃),
 R¹ representa alquilo (C₄-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), piridilo o fenilo,
 donde alquilo (C₄-C₆) puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,
 donde cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente
 10 entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo y alquilo (C₁-C₄),
 donde piridilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de
 halógeno, ciano y alquilo (C₁-C₄),
 y
 donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo
 15 de halógeno, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alquinilo (C₂-C₃), alcoxi (C₁-
 C₄), cicloalquilo (C₃-C₅), difluorometoxi y trifluorometoxi, o puede estar sustituido en dos átomos de carbono
 adyacentes del fenilo con un puente difluorometilendioxi,
 R² representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoximetilo (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclobutilo, monofluorometilo,
 difluorometilo o trifluorometilo,
 R³ representa un grupo de la fórmula



20

o



en las que

- 25 * es el sitio de unión al grupo carbonilo,
 L^{1A} es un enlace, metanodiilo, 1,2-etanodiilo o 1,3-propanodiilo,
 en donde metanodiilo, 1,2-etanodiilo o 1,3-propanodiilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes
 seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₅),
 hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄),
 L^{1B} representa un enlace, metanodiilo o 1,2-etanodiilo,
 30 L² representa un enlace o alcanodiilo (C₁-C₄),
 en donde alcanodiilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente
 entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₅), hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄),
 L³ representa un enlace, metanodiilo o 1,2-etanodiilo,
 en donde metanodiilo o 1,2-etanodiilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados
 35 independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo y

alcoxi (C₁-C₄),

R⁷ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), ciano, heteroarilo de 5 a 10 miembros o fenilo,

en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxycarbonilo (C₁-C₄), alquilsulfonilo (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), benciloxi, fenoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, y también puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,

en donde benciloxi, fenoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, y alcoxi (C₁-C₄),

en donde cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄),

en donde fenilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄), alcoxi (C₁-C₄), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxycarbonilo (C₁-C₄) y alquilsulfonilo (C₁-C₄),

en donde alcoxi (C₁-C₄) puede estar sustituido con hidroxilo,

en donde alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con amino o hidroxilo,

y

en donde fenilo puede estar sustituido en dos átomos de carbono adyacentes del fenilo con un puente metilendioxi o un puente etilendioxi,

o

puede representar flúor cuando L^{1A} no representa un enlace,

R⁸ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

o

puede representar flúor cuando L^{1A} no representa un enlace,

o

R⁷ y R⁸ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),

R⁹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), ciano, heteroarilo de 5 a 10 miembros o fenilo,

en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxycarbonilo (C₁-C₄), alquilsulfonilo (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), benciloxi, fenoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, y también puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,

en donde benciloxi, fenoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, y alcoxi (C₁-C₄),

en donde cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄),

en donde fenilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄), alcoxi (C₁-C₄), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxycarbonilo (C₁-C₄) y alquilsulfonilo (C₁-C₄),

en la que alcoxi (C₁-C₄) puede estar sustituido con hidroxilo,

y

en donde fenilo puede estar sustituido en dos átomos de carbono adyacentes del fenilo con un puente metilendioxi o un puente etilendioxi,

R¹⁰ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

o

R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),

o

R⁷ y R⁹ junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes de alquilo (C₁-C₄),

y

en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden estar fusionados a un anillo fenilo o a un anillo piridilo, los cuales a su vez pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo (C₁-C₄) y trifluorometilo,

con la condición de que no más de uno de los pares de radicales R⁷ y R⁸, R⁹ y R¹⁰ o R⁷ y R⁹ al mismo tiempo forme un carbociclo o un heterociclo,
con la condición de que los radicales R⁷ y R⁹ no representen al mismo tiempo ambos fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros.

- 5 R¹¹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
en donde alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄), y puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,
R¹² representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alquilcarbonilo (C₁-C₄), alcoxicarbonilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇),
fenilo o bencilo,
10 en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) y fenoxi,
y
en donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno y trifluorometilo,
- 15 o
- R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un azaheterociclo de 4 a 7 miembros,
en donde el azaheterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con alquilo (C₁-C₄),
R¹³ representa azaheterociclilo de 5 a 10 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo o heterociclilo
de 5 o 6 miembros unido mediante un átomo de nitrógeno del anillo,
20 en donde azaheterociclilo de 5 a 10 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₇), oxo y bencilo, y también hasta cuatro veces con alquilo (C₁-C₄) y hasta dos veces con flúor,
en donde azaheterociclilo de 5 a 10 miembros puede estar fusionado a un anillo fenilo o a un anillo piridilo, el cual a su vez puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi
25 (C₁-C₄) y trifluorometilo,
en donde heterociclilo de 5 o 6 miembros unido mediante un átomo de nitrógeno del anillo puede estar sustituido con alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₁-C₄),
en donde alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con difluorometilo o trifluorometilo,
o
- 30 puede representar amino cuando L² representa un enlace,
en donde amino puede estar sustituido con alquilo (C₁-C₁₀), alquilcarbonilo (C₁-C₄), carbociclilo C₃-C₆), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,
en donde alquilcarbonilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con monoalquilamino, dialquilamino o heterociclilo de 5 o
35 6 miembros unido mediante un átomo de nitrógeno del anillo,
en donde heterociclilo de 5 o 6 miembros unido mediante un átomo de nitrógeno del anillo puede estar sustituido con oxo,
en donde carbociclilo (C₃-C₆) y heterociclilo de 4 a 7 miembros pueden estar sustituidos con hidroxilo,
y
en donde fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados
40 independientemente entre sí del grupo de halógeno, alquilo (C₁-C₄) y trifluorometilo,
R¹⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxicarbonilo (C₁-C₄),
-(C=O)NR²⁴R²⁵, heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,
en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre
45 sí del grupo de difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxicarbonilo (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄),
alquilsulfonilo (C₁-C₄), fenilo, fenoxi y benciloxi y también puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,
en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 a 3 sustituyentes de halógeno,
en donde cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente
entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄),
50 en donde R²⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), arilo o naftilo.
en donde R²⁵ es hidrógeno o metilo,
y
en donde fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados
independientemente entre sí del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi
55 (C₁-C₄) y alquilsulfonilo (C₁-C₄),
en donde alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con amino o hidroxilo,
R¹⁵ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),
en donde alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con hidroxilo,
- o
- 60 R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,
en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),

- 5 R¹⁶ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxicarbonilo (C₁-C₄), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo, en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxicarbonilo (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), alquilsulfonilo (C₁-C₄), fenilo, fenoxi y benciloxi y también puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,
- 10 en donde fenilo, fenoxi y benciloxi pueden estar sustituidos a su vez con 1 a 3 sustituyentes de halógeno, en donde cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄),
- 15 y en donde fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y alquilsulfonilo (C₁-C₄),
- R¹⁷ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₆), en donde alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con hidroxilo,
- o
- 20 R¹⁶ y R¹⁷ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros, en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),
- con la condición de que los radicales R¹⁴ y R¹⁶ no representen al mismo tiempo ambos fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,
- o
- 25 R¹⁴ y R¹⁶ junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,
- con la condición de que no más de uno de los pares de radicales R¹⁴ y R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ o R¹⁴ y R¹⁶ al mismo tiempo forme un carbo- o heterociclo,
- 30 R¹⁸ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), en donde alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor, m representa 0, 1 o 2, n representa 0 o 1,
- R¹⁹ representa hidrógeno, ciano o alquilo (C₁-C₆), en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
- 35 R²⁰ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), en donde alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
- R²¹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₆), en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
- R²² representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), en donde alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
- 40 o
- R¹⁹ y R²⁰ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros, en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),
- 45 o
- R²¹ y R²² junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros, en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),
- 50 o
- R¹⁹ y R²¹ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros, en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),

con la condición de que no más de uno de los pares de radicales R¹⁹ y R²⁰, R²¹ y R²² o R¹⁹ y R²¹ al mismo tiempo forme un carbociclo o un heterociclo,

- 5 R²³ es alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₄), hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, heterociclilo de 5 a 10 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo, carbociclilo de 5 a 10 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con ciano, y hasta seis veces con flúor, en donde alcoxi (C₁-C₆) puede estar sustituido con hidroxilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, ciclopropilo, fenilo o alqueno (C₂-C₄), en donde aminocarbonilo puede estar sustituido con alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆), en donde aminosulfonilo puede estar sustituido con alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆), en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, alquilo (C₁-C₆), alquilcarbonilo (C₁-C₄), alcoxycarbonilo (C₁-C₄), hidroxycarbonilo, -(C=O)NR²⁶R²⁷, alquilsulfonilo (C₁-C₄), cicloalquilsulfonilo (C₃-C₆), alquiltio (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi, difluorometoxi, fenoxi, hidroxilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 7 miembros y cicloalquilo (C₃-C₇), en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometoxi, alquilcarbonilo (C₁-C₄), -(C=O)NR²⁶R²⁷, alcoxi (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, fenilo, hidroxilo y amino, en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de halógeno, en donde amino puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de alquilo (C₁-C₆), alquilcarbonilo (C₁-C₄), cicloalquilsulfonilo (C₃-C₆), alquilsulfonilo (C₁-C₄) y metoxi alquilo (C₁-C₄), en donde cicloalquilo (C₃-C₆) puede estar sustituido con amino o hidroxilo, y en donde R²⁶ y R²⁷ representan cada uno independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇), en donde heteroarilo de 5 a 10 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, alcoxycarbonilo (C₁-C₄), hidroxycarbonilo, -(C=O)NR²⁵R²⁶, fenilo, piridilo, pirimidilo, 1,3-tiazol-5-ilo y cicloalquilo (C₃-C₇), en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo, difluorometilo, alquilsulfonilo (C₁-C₄), alquilcarbonilo (C₁-C₄), alcoxycarbonilo (C₁-C₄), hidroxycarbonilo, alquiltio (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi, difluorometoxi, fenoxi, fenilo, piridilo, pirimidilo, heteroarilo de 5 miembros, tetrahidrotiofenil-1,1-dióxido, cicloalquilo (C₃-C₇), morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, piperazinilo, tetrahidrotiofenil-1,1-dióxido, tiomorfolinil-1,1-dióxido y azetidina, en donde heteroarilo de 5 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄), en donde piperidinilo puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes de flúor, en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄), en donde azetidina puede estar sustituida con hidroxilo, en donde piperazinilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇) y trifluorometilo, y en donde R²⁶ y R²⁷ representan cada uno independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇), en donde el heterociclilo de 5 a 10 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de oxo, flúor, trifluorometilo, hidroxilo y alquilo (C₁-C₄), en donde el heterociclilo de 5 a 10 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo puede estar fusionado a un anillo fenilo o a un anillo piridilo, el cual a su vez puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo (C₁-C₄) y trifluorometilo, y en donde carbociclilo de 5 a 10 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de trifluorometilo, flúor, ciano, hidroxilo, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo (C₁-C₄), amino y alquilo (C₁-C₄), en donde alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con hidroxilo o hidroxycarbonilo, en donde carbociclilo de 5 a 10 miembros puede estar fusionado a un anillo fenilo o a un anillo piridilo, el cual a su vez puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y trifluorometilo, R⁴ representa hidrógeno, R⁵ representa hidrógeno, halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), alquinilo (C₂-C₄), alquilamino (C₁-C₄), difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), amino, heterociclilo de 4 a 7 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, R⁶ es hidrógeno, ciano o halógeno,

así como los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de los N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos y las sales de los mismos.

2. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

A representa CH₂ o CD₂,

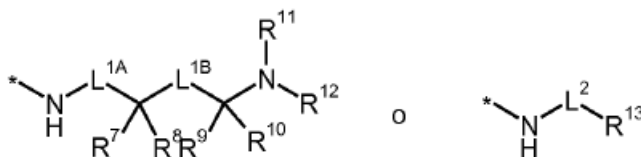
5 R¹ representa cicloalquilo (C₃-C₆), piridilo o fenilo, donde alquilo (C₃-C₆) puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, metilo y etilo, donde piridilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes de flúor,

y

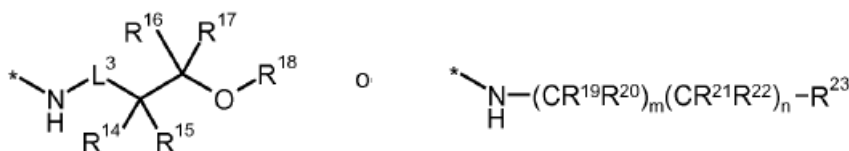
10 donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y cicloalquilo (C₃-C₅),

R² representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo o trifluorometilo,

R³ representa un grupo de la fórmula



15 o



donde

* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

L^{1A} representa un enlace, metanodiílo, 1,2-etanodiílo o 1,3-propanodiílo,

20 L^{1B} representa un enlace, metanodiílo o 1,2-etanodiílo,

L² representa un enlace, metanodiílo o 1,2-etanodiílo,

L³ representa un enlace, metanodiílo o 1,2-etanodiílo,

R⁷ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

25 en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido hasta cinco veces con flúor,

en donde fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo,

y

30 en donde fenilo puede estar sustituido en dos átomos de carbono adyacentes en el fenilo con un puente metilendioxi o un puente etilendioxi,

o

puede representar flúor cuando L^{1A} no representa un enlace,

R⁸ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

o

35 puede representar flúor cuando L^{1A} no representa un enlace,

o

R⁷ y R⁸ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros,

R⁹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₅), ciano, heteroarilo de 5 a 10 miembros o fenilo,

40 en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con alcoxi (C₁-C₄), alcoxicarbonilo (C₁-C₄), alquilsulfonilo (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), benciloxi, fenoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo, y puede estar sustituido hasta cinco veces con flúor,

en donde benciloxi, fenoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros y fenilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, bromo, metoxi y etoxi,

45 en donde cicloalquilo (C₃-C₅) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxi o etoxi,

en donde fenilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, trifluorometilo, metilo, etilo, etenilo, propenilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo,

en donde metoxi y etoxi pueden estar sustituidos con hidroxilo,

50 y

en donde fenilo puede estar sustituido en dos átomos de carbono adyacentes en el fenilo con un puente metilendioxi o un puente etilendioxi,
 R^{10} representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

o

5 R^9 y R^{10} junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

o

10 R^7 y R^9 junto con los átomos de carbono, a los cuales están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,
 en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes de alquilo (C_1-C_4),

y

15 en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden estar fusionados a un anillo fenilo o a un anillo piridilo el cual a su vez puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, bromo, metilo, etilo y trifluorometilo,

con la condición de que no más de uno de los pares de radicales R^7 y R^8 , R^9 y R^{10} o R^7 y R^9 al mismo tiempo forme un carbociclo o un heterociclo,

con la condición de que los radicales R^7 y R^9 no representen al mismo tiempo ambos fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

20 R^{11} representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),
 en donde alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido hasta cinco veces con flúor,
 R^{12} representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_5) o alquilcarbonilo (C_1-C_4),
 en donde alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido hasta cinco veces con flúor,

o

25 R^{11} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno, al cual están unidos, forman un azaheterociclo de 4 a 7 miembros,
 en donde el azaheterociclo de 4 a 7 miembros puede estar sustituido con metilo o etilo,
 R^{13} representa azaheterociclilo de 5 a 10 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo o heterociclilo de 5 o 6 miembros unido mediante un átomo de nitrógeno del anillo.

30 en donde azaheterociclilo de 5 a 10 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_7), oxo y bencilo, y hasta cuatro veces con alquilo (C_1-C_4) y hasta dos veces con flúor,

en donde azaheterociclilo de 5 a 10 miembros puede estar fusionado a un anillo fenilo o a un anillo piridilo los cuales a su vez pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, metilo, alquilo (C_1-C_4) y trifluorometilo,

35 en donde heterociclilo de 5 o 6 miembros unido mediante un átomo de nitrógeno del anillo puede estar sustituido con alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_1-C_4),

o

40 puede representar amino cuando L^2 representa un enlace,
 en donde amino puede estar sustituido con alquilo (C_1-C_4), alquilcarbonilo (C_1-C_4), carbociclilo (C_3-C_6), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en donde alquilcarbonilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con monoalquilamino, dialquilamino o heterociclilo de 5 o 6 miembros unido mediante un átomo de nitrógeno del anillo.

en donde heterociclilo de 5 o 6 miembros unido mediante un átomo de nitrógeno del anillo puede estar sustituido con oxo,

45 en donde carbociclilo (C_3-C_6) y heterociclilo de 4 a 7 miembros pueden estar sustituidos con hidroxilo,

y

en donde fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, metilo y trifluorometilo,

50 R^{14} representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), $-(C=O)NR^{24}R^{25}$, heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

en donde alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de hidroxilo y alcoxi (C_1-C_4), y puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,

en donde R^{24} representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), arilo o naftilo,

en donde R^{25} representa hidrógeno,

55 y

en donde fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, difluorometilo, metilo, etilo y 1-amino-2-metilpropilo,

R^{15} representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

en donde alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con hidroxilo,

o

R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros,
 R¹⁶ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₇),
 5 en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄), y puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,
 en donde cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄),
 R¹⁷ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

10 o

R¹⁶ y R¹⁷ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros,
 en donde el carbociclo de 3 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, metilo y etilo,

o

15 R¹⁴ y R¹⁶ junto con los átomos de carbono, a los cuales están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

con la condición de que no más de uno de los pares de radicales R¹⁴ y R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ o R¹⁴ y R¹⁶ al mismo tiempo forme un carbo- o heterociclo,

20 R¹⁸ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 en donde alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
 m representa 0 o 1,
 n representa 0 o 1,

25 R¹⁹ representa hidrógeno, ciano o alquilo (C₁-C₄),
 en donde alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
 R²⁰ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 en donde alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,

30 R²¹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 en donde alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
 R²² representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 en donde alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,

o

R¹⁹ y R²⁰ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

35 en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),

o

R²¹ y R²² junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

40 en donde el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),

o

R¹⁹ y R²¹ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

45 en la que el carbociclo de 3 a 7 miembros y el heterociclo de 4 a 7 miembros pueden a su vez estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor y alquilo (C₁-C₄),

con la condición de que no más de uno de los pares de radicales R¹⁹ y R²⁰, R²¹ y R²², o R¹⁹ y R²¹ al mismo tiempo forme un carbociclo o un heterociclo,

50 R²³ representa alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₄), hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, heterociclilo de 5 a 10 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo, carbociclilo de 5 a 10 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros,
 en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con ciano, y hasta seis veces con flúor,
 en donde alcoxi (C₁-C₆) puede estar sustituido con hidroxilo o alqueno (C₂-C₄),
 en donde aminocarbonilo puede estar sustituido con alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆),

en donde aminosulfonilo puede estar sustituido con alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆),
 en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 4 a 7 miembros.

5 en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxilo y amino,

en donde heteroarilo de 5 a 10 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄) y amino,

10 en donde alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo, difluorometilo, alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi, difluorometoxi y fenilo,

en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de halógeno,

15 en donde el heterociclilo de 5 a 10 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de oxo, flúor, trifluorometilo, hidroxilo y alquilo (C₁-C₄),

en donde el heterociclilo de 5 a 10 miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo puede estar fusionado a un anillo de fenilo o a un anillo piridilo, los cuales a su vez pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y trifluorometilo,

20 y en donde carbociclilo de 5 a 10 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de trifluorometilo, flúor, ciano, hidroxilo, hidroxicarbonilo, alcocarbonilo (C₁-C₄), amino y alquilo (C₁-C₄),

25 en donde carbociclilo de 5 a 10 miembros puede estar fusionado a un anillo fenilo o a un anillo piridilo, los cuales a su vez pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y trifluorometilo,

R⁴ representa hidrógeno,

R⁵ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), metoxi, cicloalquilo (C₃-C₅) o alquinilo (C₂-C₄),

30 R⁶ representa hidrógeno o flúor,

y los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de los N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos y las sales de los mismos.

3. Compuesto de la fórmula (I) según las reivindicaciones 1 o 2, en la que

A representa CH₂,

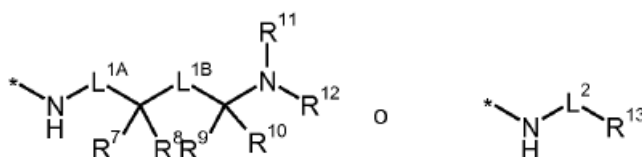
35 R¹ representa ciclohexilo, piridilo o fenilo, en donde piridilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes de F,

y

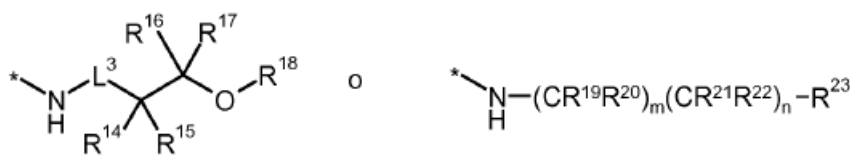
en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, metoxi, etoxi y ciclopropilo,

40 R² representa metilo, ciclopropilo, difluorometilo o trifluorometilo,

R³ representa un grupo de la fórmula



o



45 en donde

* representa el sitio de unión al grupo carbonilo,

L^{1A} representa un enlace o metanodiilo,

L^{1B} representa un enlace,

L² representa un enlace,

- L³ representa un enlace,
 R⁷ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o fenilo,
 en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido hasta cinco veces con flúor,
 en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del
 grupo de flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, metilo, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi,
 y
 en donde fenilo puede estar sustituido en dos átomos de carbono adyacentes en el fenilo con un puente
 metilendioxi o un puente etilendioxi,
 o
 puede representar flúor cuando L^{1A} no representa un enlace,
 R⁸ representa hidrógeno, metilo o etilo,
 o
 puede representar flúor cuando L^{1A} no representa un enlace,
 R⁹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), ciclopropilo o ciclobutilo,
 en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido hasta cinco veces con flúor,
 en donde ciclopropilo y ciclobutilo pueden estar sustituidos con trifluorometilo,
 R¹⁰ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 o
 R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros,
 R¹¹ representa hidrógeno, metilo o etilo,
 en donde etilo puede estar sustituido hasta tres veces con flúor,
 R¹² representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo o ciclobutilo,
 en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido hasta cinco veces con flúor,
 o
 R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo morfolinilo,
 R¹³ representa 9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ilo, pirrolidinilo, piperidin-4-ilo, azepanilo o 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo,
 en donde piperidin-4-ilo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de metilo y puede estar sustituido hasta
 dos veces con flúor,
 en donde 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados
 independientemente entre sí del grupo de flúor, oxo, metilo, etilo, metoxi, etoxi y trifluorometilo,
 en donde 9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ilo puede estar sustituido con metilo,
 en donde pirrolidinilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí
 del grupo de flúor, oxo, metilo y etilo,
 R¹⁴ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), -(C=O)NR²⁴R²⁵ o fenilo,
 en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con hidroxilo o metoxi y hasta cinco veces con flúor,
 en donde R²⁴ representa arilo o naftilo,
 en donde R²⁵ representa hidrógeno,
 y
 en donde fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del
 grupo de flúor, cloro, trifluorometilo y metilo,
 R¹⁵ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),
 R¹⁶ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), ciclopropilo o ciclobutilo,
 en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido hasta seis veces con flúor,
 R¹⁷ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),
 o
 R¹⁶ y R¹⁷ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros,
 en donde el carbociclo de 3 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados
 independientemente entre sí del grupo de flúor y metilo,
 R¹⁸ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 en donde alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor,
 m representa 0 o 1,
 n representa 0 o 1,
 R¹⁹ representa hidrógeno, ciano o metilo,
 en donde metilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor,
 R²⁰ representa hidrógeno o metilo,
 en donde metilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor,
 R²¹ representa hidrógeno o metilo,
 en donde metilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor,
 R²² representa hidrógeno o metilo,
 en donde metilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes de flúor,

o

R¹⁹ y R²⁰ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 5 miembros,

o

R¹⁹ y R²¹ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo,

- 5 con la condición de que no más de uno de los pares de radicales R¹⁹ y R²⁰ o R¹⁹ y R²¹, al mismo tiempo forme un carbociclo,

R²³ representa alquilo (C₁-C₆), 2-oxopirrolidin-3-ilo, 2-oxotetrahidrofuran-3-ilo, ciclopentilo, ciclohexilo, indanilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, quinolin-4-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, biciclo[2.2.2]octanilo, croman-4-ilo, 2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, 3,4-dihidroquinolinilo, 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridinilo o fenilo, en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con ciano, y hasta tres veces con flúor, en la que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxi, 1H-imidazol-1-ilo y piridilo, en donde 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, quinolin-4-ilo o pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₃), amino e hidroxilo, en donde alquilo (C₁-C₃) puede estar sustituido con flúor, hidroxilo, amino o trifluorometilo, en donde ciclopentilo, ciclohexilo y biciclo[2.2.2]octanilo pueden estar sustituidos con metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, hidroxicarbonilo y ciano, en donde croman-4-ilo, 2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, 3,4-dihidroquinolinilo y 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridinilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi y trifluorometilo, y en donde 2,3-dihidro-1H-indenilo e indanilo pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi hidroxilo y trifluorometilo, en donde metilo y etilo pueden estar sustituidos con hidroxilo,

R⁴ representa hidrógeno,

R⁵ representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo o etilo,

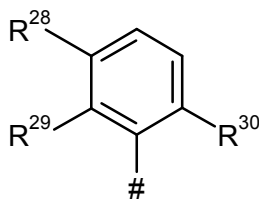
R⁶ representa hidrógeno,

- 30 y los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de los N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos y las sales de los mismos.

4. Compuesto de la fórmula (I) según las reivindicaciones 1, 2 o 3, en la que

A representa CH₂,

R¹ representa un grupo fenilo de la fórmula



35

en donde

representa el sitio de unión a A,

y

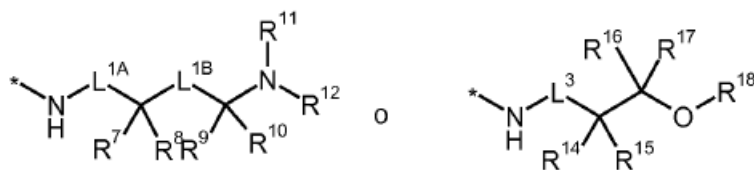
R²⁸ representa hidrógeno o flúor,

40 R²⁹ representa flúor,

R³⁰ representa flúor,

R² representa metilo o ciclopropilo,

R³ representa un grupo de la formula



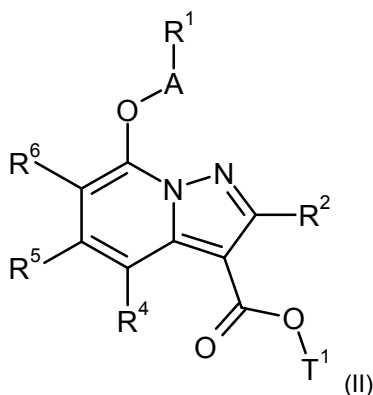
en donde

- 5 * representa el sitio de unión al grupo carbonilo,
 L^{1A} representa un enlace,
 L^{1B} representa un enlace,
 R⁷ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o fenilo,
 en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido hasta cinco veces con flúor,
 en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes de cloro o flúor,
 10 R⁸ representa hidrógeno, metilo o etilo,
 R⁹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o ciclopropilo,
 en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido hasta cinco veces con flúor,
 R¹⁰ representa hidrógeno, metilo o etilo,
 R¹¹ representa hidrógeno,
 15 R¹² representa hidrógeno,
 R¹⁴ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o fenilo,
 en donde alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con hidroxilo y hasta cinco veces con flúor,
 y
 en donde fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes de flúor,
 20 R¹⁵ representa hidrógeno, metilo o etilo,
 R¹⁶ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),
 R¹⁷ representa hidrógeno, metilo o etilo,
 o
 R¹⁶ y R¹⁷ junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros,
 25 R¹⁸ representa hidrógeno,
 R⁴ representa hidrógeno,
 R⁵ representa hidrógeno o metilo,
 R⁶ representa hidrógeno,

30 y los N-óxidos, las sales, los solvatos, las sales de los N-óxidos y los solvatos de los N-óxidos y las sales de los mismos.

5. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (I) según se define en las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque**

[A] un compuesto de la fórmula (II)



- 35 en la que A, R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁶ tienen cada uno de ellos los significados indicados anteriormente y T¹ representa alquilo (C₁-C₄) o bencilo, se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base o un ácido adecuados para dar un ácido carboxílico de la fórmula (III)

